



Ministério da Saúde

**FIOCRUZ**  
**Fundação Oswaldo Cruz**



Louise Moura de Rezende de Carvalho

## **Exposição a agrotóxicos e câncer de mama no município de Petrópolis**

Rio de Janeiro

2021

Louise Moura de Rezende de Carvalho

**Exposição a agrotóxicos e câncer de mama no município de Petrópolis**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Ambiental.

Orientadora: Dra. Sabrina da Silva Santos.

Coorientadora: Dra. Gina Torres Rego Monteiro.

Rio de Janeiro

2021

Título do trabalho em inglês: Exposure to pesticides and breast cancer in the city of Petrópolis.

Catálogo na fonte  
Fundação Oswaldo Cruz  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde  
Biblioteca de Saúde Pública

C331e Carvalho, Louise Moura de Rezende de.  
Exposição a agrotóxicos e câncer de mama no município de Petrópolis / Louise Moura de Rezende de Carvalho. -- 2021.  
104 f. : il. color. ; mapas ; tab.

Orientadora: Sabrina da Silva Santos.  
Coorientadora: Gina Torres Rego Monteiro.  
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.

1. Neoplasias da Mama - epidemiologia. 2. Praguicidas.  
3. Estrogênios. 4. Fatores de Risco. 5. Agroquímicos. 6. Estudos de Casos e Controles. 7. Estudos Transversais. 8. Exposição Ambiental.  
9. Fatores Reprodutivos. 10. Xenoestrogênios. I. Título.

CDD – 23.ed. – 616.99449098153

Louise Moura de Rezende de Carvalho

**Exposição a agrotóxicos e câncer de mama no município de Petrópolis**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Epidemiologia Ambiental.

Aprovado em: 01 de junho de 2021.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Adalberto Miranda Filho  
Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

Prof<sup>a</sup>. Dra. Ana Cristina Simões Rosa  
Fundação Oswaldo Cruz - Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana

Prof<sup>a</sup>. Dra. Gina Torres Rego Monteiro (Coorientadora)  
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública

Prof<sup>a</sup>. Dra. Sabrina da Silva Santos (Orientadora)  
Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública

Rio de Janeiro

2021

## AGRADECIMENTOS

A Deus, dono de todo conhecimento e sabedoria.

À minha família: meu marido, meus pais e minha irmã. Obrigada por sempre me incentivarem e se gabarem do fato de eu fazer mestrado na FIOCRUZ.

Às minhas orientadoras, Dr<sup>a</sup>. Sabrina da Silva Santos e Dr<sup>a</sup>. Gina Torres Rego Monteiro, por guiarem meus passos e me ajudarem a subir mais esse degrau na minha formação e vida acadêmica. Agradeço cada conversa, ensinamento e correção, que contribuíram para que eu crescesse pessoal e profissionalmente. E a Dr<sup>a</sup>. Gina um agradecimento especial por ter me possibilitado conhecer a ENSP e me acompanhar por tantos anos.

Aos meus professores, por tudo que aprendi nesses anos de estudo durante a realização das disciplinas.

À Rafaela, por ter me ensinado tanto e sempre responder aos meus gritos de socorro. A luz no fim do túnel, graças a sua colaboração, não era um trem!

À Ana Cristina, por toda a ajuda com os resultados e dúvidas quanto a exposição à agrotóxicos.

Aos meus colegas, do mestrado e do doutorado, obrigada por compartilharem comigo das alegrias e desesperos da vida acadêmica.

Às instituições participantes do estudo e cada um dos participantes que aceitaram ser entrevistados.

A cada um dos entrevistadores que contribuíram para a coleta de dados da minha pesquisa.

À ENSP pelo financiamento a este projeto através da bolsa de mestrado.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para que eu chegasse até aqui e concluísse mais essa etapa.

*“O que eu faço é uma gota no meio do oceano, mas sem ela o oceano será menor. ”*

Madre Teresa de Calcutá

## RESUMO

**Introdução:** O impacto do câncer na população mundial continua aumentando, e em 2020 o câncer de mama foi o mais incidente no mundo. Isso se deve em parte pelas exposições ambientais, principalmente a poluentes orgânicos persistentes, como agrotóxicos, que também atuam como desreguladores endócrinos do estrogênio e podem interferir no risco de desenvolver o câncer de mama. **Objetivos:** Investigar a exposição a poluentes orgânicos persistentes, incluindo agrotóxicos, e a associação entre o uso de agrotóxicos e o câncer de mama, de acordo com fatores de risco relacionados à exposição ao estrogênio, em indivíduos hospitalizados no município de Petrópolis. **Metodologia:** Foi realizado um estudo de corte transversal com uma série de controles para estimar os níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes, e um estudo caso-controle de base hospitalar para investigar a magnitude de associação entre a exposição a agrotóxicos e o câncer de mama. Ambos os estudos foram realizados com indivíduos maiores de 18 anos e residentes há pelo menos 2 anos na Região Serrana. Os dados foram obtidos por meio de entrevistas, utilizando um questionário estruturado, e amostras de sangue foram utilizadas para estimar os níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes. A concentração desses poluentes foi obtida a partir de cromatografia gasosa e foi verificada a existência de correlação entre esses níveis e a exposição a agrotóxicos por regressão linear. A magnitude de associação entre a exposição autorreferida a agrotóxicos com o desenvolvimento do câncer de mama foi avaliada a partir do cálculo da razão de chances (*odds ratio* – *OR*) bruta e ajustada por potenciais confundidores, por regressão logística não condicional. **Resultados:** Foi encontrada uma concentração média mais elevada de organoclorados entre indivíduos que fizeram uso de agrotóxico ( $p=0,018$ ) e um maior risco de desenvolver o câncer de mama para mulheres que utilizaram agrotóxicos por mais de 10 anos, sem significância estatística ( $OR = 1,40$ ; IC 95% 0,85 – 2,49). **Conclusão:** O presente estudo encontrou uma concentração média mais elevada de organoclorados entre indivíduos que fizeram uso de agrotóxico, e uma maior chance, sem significância, de ter sido exposta à agrotóxico para aquelas mulheres que desenvolveram o câncer de mama, tendo encontrado também associação positiva para outros fatores de risco.

**Palavras-chave:** neoplasia de mama; praguicidas; fatores reprodutivos; estrogênio; xenoestrogênios.

## ABSTRACT

**Introduction:** The impact of cancer on the world's population continues to increase, and by 2020 breast cancer was the most incident in the world. This is partly due to environmental exposures, especially persistent organic pollutants such as pesticides, which also act as endocrine disruptors of estrogen and can interfere with the risk of developing breast cancer. **Objectives:** To investigate exposure to persistent organic pollutants, including pesticides, and the association between the use of pesticides and breast cancer, according to risk factors related to estrogen exposure, in individuals hospitalized in the city of Petrópolis. **Methodology:** A cross-sectional study was conducted with a series of controls to estimate plasma levels of persistent organic pollutants, and a hospital-based case-control study to investigate the magnitude of the association between pesticide exposure and breast cancer. Both studies were conducted with individuals older than 18 years and living for at least 2 years in the Serrana Region. Data were obtained through interviews using a structured questionnaire, and blood samples were used to estimate plasma levels of persistent organic pollutants. The concentration of these pollutants were obtained from gas chromatography and the existence of correlation between these levels and exposure to pesticides through linear regression was verified. And the magnitude of the association between self-reported exposure to pesticides with the development of breast cancer was evaluated by calculating the odds ratio (*odds ratio* - OR) gross and adjusted by potential confounders, using the technique of non-conditional logistic regression. **Results:** The present study found a higher mean concentration of organochlorinated individuals who used pesticides ( $p=0.018$ ) and a higher risk of developing breast cancer for women who used pesticides for more than 10 years, without statistical significance (OR = 1.40; CI 95% 0.85 - 2.49). **Conclusion:** The present study found a higher mean concentration of organochlorine in individuals who used pesticides, and a greater chance, without significance, of having been exposed to pesticides for those women who developed breast cancer, and also found a positive association for other risk factors.

**Keywords:** breast neoplasm; pesticides; reproductive factors; estrogen; xenoestrogens.



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Teoria das células tronco e Teoria estocástica.....	16
Figura 2 -	Microrregião Serrana.....	28

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes.....	38
Tabela 2 -	Níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes por variáveis sociodemográficas.....	41
Tabela 3 -	Níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes por exposição a agrotóxicos.....	42
Tabela 4 -	Modelo de regressão linear final.....	43
Tabela 5 -	Distribuição de casos e controles por características sociodemográficas.....	44
Tabela 6 -	Distribuição de casos e controles por variáveis reprodutivas e histórico familiar de câncer.....	45
Tabela 7 -	Distribuição de casos e controles por exposição a agrotóxicos.....	46
Tabela 8 -	Magnitude de associação da exposição a agrotóxicos e câncer de mama.....	47
Tabela 9 -	Modelo de regressão logística final.....	48
Tabela 10 -	Concentração de organoclorados e bifenilas policloradas encontradas na literatura.....	54
Tabela 11 -	<i>Odds ratio</i> e <i>Hazard Ratio</i> para exposição a agrotóxicos e câncer de mama encontradas na literatura.....	58

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AChE	Acetilcolinesterase
CID-10	Décima revisão do Código Internacional de Doenças
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DDE	Diclorodifenildicloroetileno
DDT	Dioclorodifeniltricloroetano
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EDCs	Compostos desreguladores endócrinos
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
EPA	Agência de Proteção Ambiental
ER	Receptor de estrogênio
GC-MS/MS	Cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas
HER2	Receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano
HR	Hazard Risk
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PCBs	Bifenilas policloradas
PCB52	Bifenilas policloradas 52
PR	Receptor de progesterona
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	12
2	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	15
2.1	HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA.....	15
2.2	EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA.....	18
2.3	FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA.....	19
2.4	AGROTÓXICOS.....	22
2.5	MICRORREGIÃO SERRANA.....	27
3	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	30
4	<b>OBJETIVOS</b> .....	31
4.1	OBJETIVO GERAL.....	31
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
5	<b>METODOLOGIA</b> .....	32
5.1	DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	32
5.2	ESTUDO TRANSVERSAL.....	32
5.2.1	<b>Critérios de inclusão</b> .....	32
5.2.2	<b>Critérios de exclusão</b> .....	32
5.3	ESTUDO CASO-CONTROLE.....	33
5.3.1	<b>Critérios de inclusão</b> .....	33
5.3.2	<b>Critérios de exclusão</b> .....	33
5.4	COLETA DE DADOS.....	34
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	36
5.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	37
6	<b>RESULTADOS</b> .....	38
6.1	ESTUDO TRANSVERSAL.....	38
6.2	ESTUDO CASO-CONTROLE.....	43
7	<b>DISCUSSÃO</b> .....	49
8	<b>CONCLUSÃO</b> .....	63
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	64
	<b>ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO CEP/ENSP</b> .....	75
	<b>ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	81

<b>ANEXO C – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO.....</b>	<b>83</b>
--	-----------

## 1. INTRODUÇÃO

O impacto do câncer na população mundial continua aumentando, em parte, pelas exposições ambientais, com relação a hábitos de vida, como tabagismo, dieta e principalmente exposições químicas (JEMAL *et al.*, 2011).

Segundo a IARC, em 2020, o câncer de mama superou o de pulmão e se tornou o câncer mais incidente no mundo (SUNG *et al.*, 2021). Entre as mulheres, em 2020, o câncer de mama continua sendo o mais diagnosticado, com 47,8 casos a cada 100.000 mulheres, e a principal causa de morte, com 13,6 óbitos para cada 100.000 mulheres (SUNG *et al.*, 2021). No Brasil, para o mesmo ano, a taxa de incidência da doença correspondia a 61,9 casos novos a cada 100.000 mulheres e a taxa de mortalidade do país estava próxima à taxa mundial, com 13,8 mortes para cada 100.000 mulheres (SUNG *et al.*, 2021). Já no estado do Rio de Janeiro, segundo estimativas do INCA, para o ano de 2020, esperava-se 68,88 casos novos da neoplasia para cada 100.000 mulheres (INCA, 2019) e, segundo o Atlas de mortalidade do INCA, a taxa de mortalidade foi de 18,15 casos para 100.000 mulheres para o ano de 2019 (INCA, 2021). Essas altas taxas de incidência e mortalidade da doença a caracterizam como um problema de saúde pública em todo o mundo e estudos têm apontado que as mesmas vêm sofrendo aumentos significativos ao longo dos anos (GONZAGA *et al.*, 2015; AZAMJAH; SOLTAN-ZADEH; ZAYERI, 2019; CHEN *et al.*, 2020).

Tem sido apontado pela literatura que exposições ambientais ao longo da vida da mulher afetam o risco do desenvolvimento do câncer de mama (LIU *et al.*, 2015), e que uma relação comum entre os diferentes fatores risco para o desenvolvimento da doença é a exposição ao estrogênio, visto que a mama é um órgão sensível a este hormônio e dois terços dos casos dessa neoplasia são positivos para receptores hormonais. Dessa forma, fatores de risco relacionados à exposição ao estrogênio, como idade da menarca e da menopausa, consumo de álcool, tabagismo e dieta, e exposição aos agrotóxicos que funcionam como xenoestrogênios são importantes para a etiologia da doença (AKRAM *et al.*, 2017; ROJAS; STUCKEY, 2016; DORGAN *et al.*, 2020; CATSBURG *et al.*, 2015; ALBINI *et al.*, 2014; HE *et al.*, 2017; PAYDAR *et al.*, 2019; DE COSTER; VAN LAREBEKE, 2012).

Diversos estudos apontam que indivíduos com ocupações agrícolas, assim como aqueles que residem em comunidades rurais ou que estiveram expostos a agrotóxicos, apresentam maiores riscos para algumas neoplasias específicas como câncer de cérebro (ACQUAVELLA *et al.*, 1998; BLAIR; FREEMAN, 2009), de mama (ELDAKROORY *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2019; PAYDAR *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019), leucemias (KELLERBYRNE *et al.*, 1995;

ACQUAVELLA *et al.*, 1998; VAN MAELE-FABRY; *et al.*, 2007; BLAIR; FREEMAN, 2009) e linfomas (BLAIR; FREEMAN, 2009). Entretanto, para o câncer de mama, tais associações ainda são controversas, pois alguns estudos encontraram riscos mais elevados, porém sem significância estatística (DEMERS *et al.*, 2000; KRIEGER *et al.*, 1994; FAROOQ *et al.*, 2010; ZOTA *et al.*, 2010; MENDONÇA *et al.*, 1999; WOLFF *et al.*, 2000; HØYER *et al.*, 1998; ARONSON *et al.*, 2000).

Desde 2008, o Brasil tem sido classificado como o maior país consumidor de agrotóxicos do mundo (RIGOTTO *et al.*, 2014). No estado do Rio de Janeiro, cerca de 1.800.00 hectares de terra são destinados à agricultura, sendo que a Região Serrana, com destaque para os municípios de Petrópolis, Teresópolis e São José do Vale do Rio Preto que compõem a microrregião serrana, é o principal polo agrícola do estado com 7% da sua população exercendo essa atividade (IBGE, 2006). O uso de agrotóxicos na Região Serrana corresponde a 56 kg por trabalhador a cada ano, sendo maior que a média do estado (PERES; MOREIRA, 2007).

A maioria dos casos de câncer são associados a exposições ambientais, entre as quais se encontram os agrotóxicos. Essas substâncias são consideradas genotóxicas, imunotóxicas, com a capacidade de promover tumores e agir como desreguladores endócrinos, tendo ligação com a fisiopatologia dos mecanismos relacionados ao desenvolvimento do câncer de mama (ALBINI *et al.*, 2014; SILVA *et al.*, 2019; ELDAKROORY *et al.*, 2017). Apesar da comercialização, distribuição e uso de agrotóxicos organoclorados ter sido proibida a partir de 1985 estes compostos são lipofílicos, se degradam lentamente e se bioacumulam ao longo da cadeia alimentar, podendo então se acumular no tecido adiposo e persistir nos organismos e no meio ambiente por até trinta anos (PERES; MOREIRA, 2003; FLORES *et al.*, 2004).

O câncer é uma doença multifatorial e, dessa forma, diferentes fatores de risco precisam ser avaliados quanto a sua associação ao desenvolvimento da doença, sendo que uma abordagem integrada dos aspectos ambientais, como a exposição ocupacional e ambiental aos agrotóxicos, e outros fatores de risco relacionados aos hábitos de vida e ao histórico reprodutivo da mulher, irá permitir compreender melhor suas interações na etiologia da neoplasia de mama, um problema de saúde pública que afeta grande parte da população mundial.

O presente trabalho faz parte de um estudo matriz intitulado “Agrotóxicos e Câncer na Região Serrana do Estado do Rio de Janeiro”, que desde 2014 pesquisa a relação entre diferentes fatores de risco para o desenvolvimento de determinados cânceres, inclusive o câncer de mama, e tem como objetivo investigar a exposição a agrotóxicos, e outros poluentes orgânicos persistentes, e a associação do uso desses produtos e o câncer de mama feminino, de acordo com fatores de risco relacionados à exposição ao estrogênio; em indivíduos

hospitalizados no município de Petrópolis.



## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

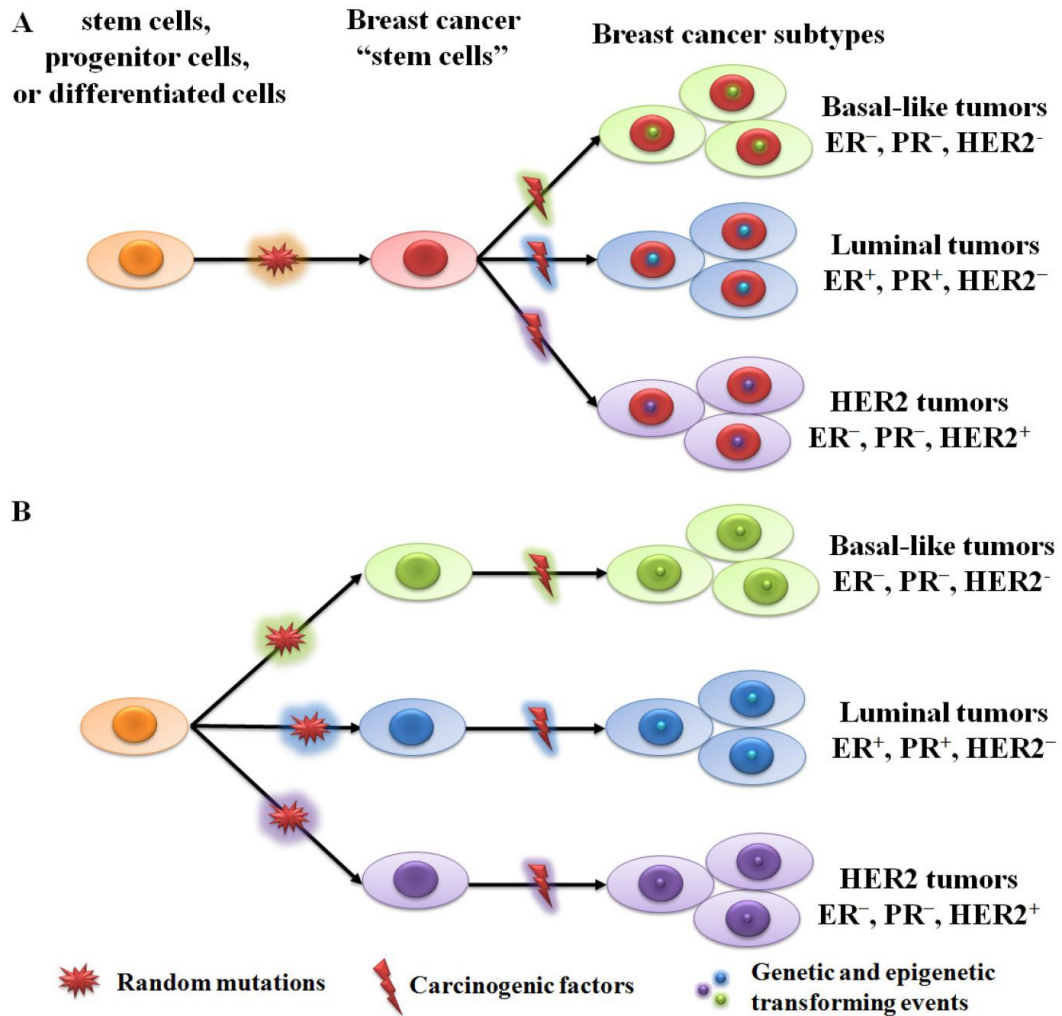
O câncer corresponde a um conjunto complexo de doenças que têm como origem aspectos genéticos e suas interações com exposições ambientais (TABREZ *et al.*, 2014). As diferenças geográficas e as variações de incidência e mortalidade dos diversos tipos de neoplasia ao redor do mundo corroboram uma forte influência dessas duas vertentes (IWASAKI *et al.*, 2004).

O desenvolvimento do câncer de mama também é multifatorial e está relacionado a fatores biológicos e ambientais (AKRAM *et al.*, 2017). Este câncer é uma neoplasia maligna que se desenvolve a partir de modificações genéticas nas células mamárias, que passam a se dividir descontroladamente (GOZZO *et al.*, 2012). Normalmente se iniciam a partir de uma hiperproliferação do ducto, e diferentes padrões de metilação do DNA foram observados entre os microambientes normais e os associados ao tumor, indicando que modificações epigenéticas nestes microambientes podem estar associadas com a carcinogênese (SUN *et al.*, 2017).

Existem duas hipóteses para a iniciação e a progressão da neoplasia de mama (Figura 1). A teoria das células tronco cancerígenas sugere que todas as células cancerígenas têm origem a partir das mesmas células troncos ou células progenitoras ainda em proliferação, que ao sofrerem mutações genéticas e epigenéticas adquirem diferentes fenótipos do tumor de mama. Já a teoria estocástica defende que cada subtipo do tumor é iniciado a partir de um tipo específico de célula, e que as mutações aleatórias podem se acumular gradualmente em qualquer célula da mama, levando-as a se transformarem em células tumorais quando as mutações adequadas tiverem se acumulado (SUN *et al.*, 2017).

Sendo assim as células neoplásicas do câncer de mama e das diversas neoplasias, ao contrário das células normais do corpo, têm uma capacidade de proliferação crônica e prolongada, sendo capazes, até mesmo, de inativar os sinais dos genes supressores de crescimento (AKRAM *et al.*, 2017).

Figura 1 – Teoria das células tronco (A) e Teoria estocástica (B).



Fonte: SUN *et al.*, 2017

O câncer de mama pode ser classificado de acordo com o grau do tumor, que aponta o nível de diferenciação e proliferação, indicando a agressividade do tumor; de acordo com o seu tipo histopatológico, que se refere ao padrão de crescimento dos tumores; e mais recentemente segundo a expressão gênica de cada tumor, levando à classificação molecular (WEIGELT; REIS-FILHO, 2009; WEIGELT; GEYER; REIS-FILHO, 2010; TSANG; TSE, 2020).

Segundo a classificação histopatológica a maioria dos tumores de mama são predominantemente epiteliais, com cerca de 50 a 80% dos casos diagnosticados sendo do tipo carcinoma ductal invasor sem especificação, que inclui adenocarcinomas que não apresentam características suficientes para serem classificados como tipos especiais (WEIGELT; REIS-FILHO, 2009). Já os tipos especiais de câncer de mama, que apresentam estruturas e padrões citológicos específicos, levando a quadros clínicos e resultados característicos, representam

25% de todos os diagnósticos, existindo 17 tipos com esta classificação histopatológica, sendo alguns deles os carcinomas medulares, metaplásicos, apócrinos, mucinosos, cribiformes, micropapilares, papilares e tubulares (WEIGELT; REIS-FILHO, 2009).

Segundo a classificação molecular, existem cinco subtipos de tumores de mama, que são divididos de acordo com a expressão do receptor de estrogênio (ER), sendo eles: luminal A e B, que são ER positivos; e mama-normal símile, basaloide e positivos para o receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2), que são ER negativos (PROVENZANO; ULANER; CHIN, 2018).

Os tumores classificados como luminal A são os tipos moleculares mais comuns, representando de 40 a 50% dos tumores invasivos, e são pouco agressivos, com bom prognóstico, positivos para os receptores de estrogênio e progesterona e negativos para HER2, com níveis altos de genes ativados pelo receptor de estrogênio e níveis baixos de genes ligados à proliferação. Já os tumores do tipo luminal B são caracterizados por serem mais agressivos e possuem um pior prognóstico, podendo ser negativos para o receptor de progesterona (PR) e para o HER2, com uma alta expressão de genes relacionados à proliferação (WEIGELT; GEYER; REIS-FILHO, 2010; PROVENZANO; ULANER; CHIN, 2018; TSANG; TSE, 2020).

Os carcinomas classificados como basaloídes são normalmente agressivos, com índices mitóticos altos, sendo associados a fatores de risco característicos como a mutação do gene BRCA1 e prognósticos ruins, com altos níveis de expressão de genes relacionados à proliferação e ER, PR (receptor de progesterona) e HER2 negativos, sendo chamados triplo-negativos (WEIGELT; GEYER; REIS-FILHO, 2010; TSANG; TSE, 2020). O subtipo HER2 positivo corresponde a 15% dos tumores invasivos e é caracterizado pela alta expressão de genes relacionados à sinalização do fator de crescimento e localizados no cromossomo 17q12, sendo negativos para os receptores de estrogênio e progesterona, e apesar de apresentarem um perfil clínico agressivo respondem bem à terapia anti-HER2, o que leva à um bom prognóstico (WEIGELT; GEYER; REIS-FILHO, 2010; PROVENZANO; ULANER; CHIN, 2018; TSANG; TSE, 2020). Já o subtipo mama-normal símile apresenta níveis altos de genes usualmente expressados no tecido adiposo, porém tumores classificados molecularmente como este tipo ainda são pouco caracterizados e sua significância clínica ainda não foi claramente determinada (WEIGELT; GEYER; REIS-FILHO, 2010).

## 2.2 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é o câncer mais comum na população mundial, sendo o de maior incidência na população feminina, com 47,8 casos novos da neoplasia por 100.000 mulheres, conforme estimativas para o ano de 2020, o que corresponde a 1 para cada 4 casos de câncer diagnosticados entre as mulheres. Para o mesmo ano, no Brasil foram estimados 61,9 novos casos por 100.00 habitantes, de modo que o câncer de mama figurou em segundo lugar entre os novos diagnósticos para todos os cânceres, considerando homens e mulheres de todas as idades (14,9%), e em primeiro lugar entre as mulheres para todas as idades (30,3%) (SUNG *et al.*, 2021).

Adicionalmente, essa neoplasia corresponde à quarta causa de morte entre todos os cânceres no mundo, com uma taxa de 13,6 mortes a cada 100.000 mulheres no ano de 2020. No Brasil o câncer de mama é a principal causa de morte por câncer entre as mulheres desde 1979, com uma taxa de mortalidade de 13,8 a cada 100.000 mulheres no país para 2020 segundo as estimativas mais recentes, se igualando a taxa mundial. Para o estado do Rio de Janeiro a taxa de mortalidade para o ano de 2019 foi de 18,15 mortes a cada 100.000 mulheres (VIEIRA *et al.*, 2012; INCA, 2017; BRAY *et al.*, 2018).

Esta doença acomete principalmente mulheres a partir da faixa dos 50 anos de idade, uma vez que o aumento da incidência da neoplasia está relacionado ao envelhecimento (ROJAS; STUCKEY, 2016). Porém, têm sido observado um aumento nas taxas de incidência e mortalidade entre mulheres jovens, cujos tumores costumam ser mais agressivos do que aqueles diagnosticados em mulheres mais velhas (ANASTASIADI, 2017). Um estudo, realizado por Chen e colaboradores (2020), encontrou uma variação percentual anual média (AAPC) de 0,98% (IC 95%: 0,85% – 1,11%) na incidência de câncer de mama entre mulheres jovens, (15 a 49 anos), durante o período de 1990 a 2017, ao redor do mundo. Adicionalmente, o estudo aponta que esse aumento das taxas de incidência variou de acordo com o índice socioeconômico, com um aumento de 1,29% (IC 95%: 1,07% – 1,51%) para regiões com baixo nível socioeconômico e 1,31% (IC 95%: 1,21% – 1,41%) para regiões com índices socioeconômicos médio-altos, não sendo significativo para regiões com alto índice de desenvolvimento (CHEN *et al.*, 2020).

A taxa de mortalidade ao redor do mundo também sofreu uma variação anual percentual (APC) significativa de 0,7% ( $p < 0,001$ ) ao longo dos anos durante o período de 1990 a 2015, sendo o maior aumento observado na região do Caribe e América Latina (AZAMJAH; SOLTAN-ZADEH; ZAYERI, 2019). No Brasil, durante o período de 1990 e 2011, um aumento

significativo na mortalidade foi encontrado entre mulheres de 20 a 39 anos (APC = 0,7%; IC 95%: 0,3% – 1,1%), de 50 a 69 anos (APC = 0,4%; IC 95%: 0,1% – 0,8%) e com 70 anos ou mais (APC = 1,0%; IC 95%: 0,6% – 1,5%) (GONZAGA *et al.*, 2015).

### 2.3 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

A literatura mostra que as exposições ambientais afetam o risco de desenvolvimento do câncer de mama ao longo da vida da mulher, com destaque para aquelas que ocorrem entre a adolescência e o início da idade adulta. Isto porque o período entre a menarca e a primeira gravidez a termo é caracterizado por uma vulnerabilidade biológica, pois o tecido mamário sofre uma rápida proliferação durante essa fase da vida até que diversas mudanças biológicas ocorram e tornem as células epiteliais da mama resistentes a transformações que podem levá-las a se tornarem células cancerígenas (LIU *et al.*, 2015).

Uma relação comum entre os diferentes fatores de risco para o câncer de mama é a exposição ao estrogênio ao longo da vida da mulher, uma vez que a mama é um órgão sensível a este hormônio e dois terços dessa neoplasia são positivos para receptores hormonais (AKRAM *et al.*, 2017; ROJAS; STUCKEY, 2016). O estrogênio está relacionado à taxa de divisão celular por estimular os receptores de estrogênio (ER) da mama, e células em divisão são mais suscetíveis a erros genéticos durante a replicação do DNA, e as mutações que surgem desse erro podem contribuir para o desenvolvimento de uma neoplasia (FEIGELSON; HENDERSON, 1996).

Dessa forma, dois dos fatores mais estudados ao longo dos anos, que se encontram relacionados a exposição do organismo feminino ao estrogênio, são o uso de contraceptivos orais e terapias de reposição hormonal, fontes exógenas de hormônios (AKRAM *et al.*, 2017; SUN *et al.*, 2017; ROJAS; STUCKEY, 2016).

Tem sido apontado que o uso de contraceptivos orais por um longo período aumenta o risco do diagnóstico antes dos 35 e até os 45 anos, idades em que a neoplasia de mama é geralmente incomum (BERNSTEINS, 2002). Já o uso de terapias de reposição hormonal à base de estrogênios, por mais de 10 anos, aumenta em aproximadamente 3% ao ano o risco de desenvolvimento do câncer de mama, enquanto a combinação de estrogênio e progesterona durante o tratamento apresenta um risco igual a 30% após 5 anos, correspondendo a um aumento quando comparado ao uso apenas do estrogênio que é de 10% para 5 anos de uso (BERNSTEINS, 2002; ELKUM *et al.*, 2014).

Outros fatores reprodutivos associados a um maior risco para o desenvolvimento da

neoplasia são os ciclos menstruais. A menarca em idade jovem, até os 12 anos, é associada a um início precoce dos ciclos menstruais regulares e conseqüentemente a uma exposição mais jovem e por mais anos ao estrogênio, comparado a mulheres que menstruam com 13 anos ou mais, sendo estimada uma redução do risco em aproximadamente 10 a 20% para cada ano de atraso no início dos ciclos menstruais (KELSEY *et al.*, 1993; BERNSTEINS, 2002). Da mesma maneira, mulheres que apresentam uma menopausa tardia e, conseqüentemente, maior tempo de exposição aos ciclos ovulatórios menstruais, podem ter um risco até duas vezes maior que aquelas cujo último período ocorre até os 45 anos (BERNSTEINS, 2002).

O risco também é maior para mulheres que tiveram o primeiro filho após os 30 anos de idade, em comparação com aquelas com 20 anos ou menos ao nascimento do primeiro filho, não somente por uma gravidez a termo em idade mais avançada poder promover o crescimento de células tumorais (KELSEY *et al.*, 1993), mas também, por prolongar o período de vulnerabilidade biológica, entre a menarca e a primeira gravidez a termo, mencionado anteriormente. Outro fator relacionado ao risco de desenvolver o câncer de mama é o número de filhos, uma vez que quanto maior o número de gestações a termo menor o tempo de exposição aos ciclos ovulatórios, de modo que mulheres com cinco ou mais filhos têm a metade do risco de desenvolver a doença comparadas com aquelas que nunca engravidaram (KEY *et al.*, 2001).

Em contrapartida aos fatores relacionados à vida reprodutiva que podem aumentar o risco de desenvolver a doença, a amamentação é considerada um fator de proteção, uma vez que durante esse período o reestabelecimento da ovulação é atrasado, com o alto nível de prolactina contribuindo para um baixo nível na produção de estrogênio (KELSEY *et al.*, 1993; BERNSTEINS, 2002; AKRAM *et al.*, 2017).

O estilo de vida, como consumo de álcool e de tabaco, e a dieta, por exemplo, também exerce um papel no desenvolvimento da doença, pois tais hábitos são capazes de aumentar o nível de estrogênio no organismo e prejudicar a manutenção da integridade do DNA, por inibir a absorção e metabolismo de nutrientes necessários para o mesmo, além de possuírem substâncias carcinogênicas (DORGAN *et al.*, 2020; CATSBURG *et al.*, 2015; AKRAM *et al.*, 2017). Já a obesidade, que é afetada pelo estilo de vida, também tem sido associada a um maior ou menor risco para o câncer de mama (AKRAM *et al.*, 2017).

O consumo excessivo de álcool aumenta de 7 a 10% o risco de desenvolvimento da neoplasia, seja na pré ou na pós-menopausa (DORGAN *et al.*, 2020). Isso ocorre porque o álcool pode: 1) elevar os níveis de hormônios no sangue que são relacionados ao estrogênio; 2) inibir a absorção de nutrientes relacionados à manutenção da integridade do DNA e na

regulação epigenética da expressão gênica; 3) ser rapidamente metabolizado a acetaldeído que interage com diferentes constituintes celulares, incluindo o DNA e proteínas, além de ter um poder mutagênico e cancerígeno (SUN *et al.*, 2017; ROJAS; STUCKEY, 2016; SHIELD *et al.*, 2016; DORGAN *et al.*, 2020; LIU *et al.*, 2015).

A fumaça do tabaco também tem sido apontada, por estudos *in vitro* e *in vivo*, como um potencial carcinógeno para o câncer de mama, uma vez que o tecido mamário é capaz de absorver diversos agentes cancerígenos presentes nela, como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e N-nitrosaminas, que podem ser metabolizados pelas células epiteliais da mama e se tornarem compostos capazes de danificar o DNA (CATSBURG *et al.*, 2015). Apesar de o cigarro possuir um efeito antiestrogênico, o tabagismo tem sido associado a um maior risco de câncer de mama para mulheres que começaram a fumar antes da primeira gravidez e que mantiveram o hábito por muitos anos, pois o cigarro possui substâncias cancerígenas, das quais muitas são associadas ao desenvolvimento dessa neoplasia (HECHT, 2002; GAUDET *et al.*, 2013; CATSBURG *et al.*, 2015; JONES *et al.*, 2017; MACACU *et al.*, 2015; HEBERG *et al.*, 2019).

Também relacionado ao aumento do estrogênio no organismo, dietas ricas em gorduras são um fator de risco para o câncer de mama, por estimularem as bactérias coloniais a produzirem este hormônio, a partir do colesterol encontrado nos alimentos (AKRAM *et al.*, 2017). Estudos mais recentes têm apontado que tais dietas, que também são ricas em alimentos como carne vermelha e alimentos processados, capazes de ativar a síntese de substâncias inflamatórias no corpo, conferem um maior risco para o desenvolvimento da doença (BECARIA-COQUET *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2019; NEWMAN *et al.*, 2019).

Da mesma maneira, a obesidade, que é um problema global de saúde pública, é considerada um fator de risco relacionado ao desenvolvimento de diversos tipos de neoplasia, incluindo a de mama, uma vez que o tecido adiposo é uma fonte de estrogênio endógeno, por meio da conversão de androstenediona em estrona (AKRAM *et al.*, 2017). Sendo assim, para mulheres na pós-menopausa o IMC elevado é considerado um fator de risco (BERNSTEINS, 2002; AKRAM *et al.*, 2017). Já mulheres obesas na pré-menopausa possuem um risco 10 a 30% menor, devido a experimentarem menos ciclos ovulatórios, o que leva a níveis reduzidos de estrogênio e progesterona (BARNETT, 2003; GRAVENA *et al.*, 2018).

Por fim, outro fator que tem sido associado com um maior risco para o câncer de mama é o grau de escolaridade, uma vez que níveis mais altos de estudo se encontram relacionados a outros fatores de risco para a doença, como uma idade mais avançada na primeira gestação, um número menor de filhos, uso de terapia de reposição hormonal e até mesmo menopausa tardia

(DONG; QIN, 2020; HECK; PAMUK, 1997; HUSSAIN *et al.*, 2008; LARSEN *et al.*, 2011; MOUW *et al.*, 2008; FUJINO *et al.*, 2008; MENVIELLE *et al.*, 2011). Além disso, um nível de escolaridade mais alto também é associado a uma maior aderência aos exames que detectam a doença, como a mamografia, o que acaba sendo responsável por um aumento na incidência dessa neoplasia (DAMIANI *et al.*, 2015; DONG; QIN, 2020).

## 2.4 AGROTÓXICOS

A Lei Federal nº 7.802, de 11 de julho de 1989, regulamentada pelo Decreto Federal nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002, define o que é um agrotóxico (BRASIL, 1989). De acordo com esta lei, agrotóxicos são:

“... a) os produtos e os agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos; b) substâncias e produtos, empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento...”

Entre 60 e 70% do total dos casos de câncer reportados são associados a maior (ou menor) exposição a fatores ambientais, dentre eles a exposição a agrotóxicos. Tais substâncias são consideradas potencialmente genotóxicas, imunotóxicas, e com a habilidade de promover tumores e agir como desreguladores endócrinos, estando ligadas à fisiopatologia dos mecanismos relacionados ao aumento do risco do câncer de mama (SILVA *et al.*, 2019; ELDAKROORY *et al.*, 2017).

A exposição a agrotóxicos pode ser ocupacional, para aqueles que trabalham diretamente com esses compostos, sejam em culturas agrícolas ou na produção dos mesmos. Pode ser ambiental, quando afeta a população geral, pelas campanhas de saúde pública que utilizam tais produtos, como no caso do combate à malária, pela contaminação da água e alimentos, ou pode, ainda, ser pelo uso doméstico, uma vez que diversos inseticidas de venda livre, desinfetantes e produtos de jardinagem possuem os mesmos princípios ativos presentes nos agrotóxicos utilizados no setor agrícola (CARNEIRO *et al.*, 2015).

Os organoclorados, como o diclorodifeniltricloroetano (DDT), são agrotóxicos que persistem no meio ambiente, acumulam no tecido gorduroso, por serem lipofílicos, e aumentam sua concentração conforme vão se acumulando ao longo da cadeia alimentar. Esses compostos



fazem parte de um grupo classificado como poluentes orgânicos persistentes, que também inclui substâncias como as bifenilas policloradas (PCBs), que são produtos químicos organoclorados (BOTARO *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2015; CARNEIRO *et al.*, 2015; PERES; MOREIRA, 2003). Estudos têm relatado que, apesar da proibição do uso de alguns organoclorados, como o DDT, em diversos países, incluindo o Brasil, ainda são encontrados resíduos dos mesmos em alimentos que compõem a alimentação básica dos seres humanos, como leite, queijo e peixe, em alguns casos acima dos limites máximos aceitáveis (BOTARO *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2015; CARNEIRO *et al.*, 2015).

Os organofosforados, outra classe de agrotóxicos, são usados como inseticidas e têm grande importância para a saúde pública devido à sua relação com a inibição da acetilcolinesterase (AChE), que provoca efeitos tóxicos sobre os diferentes sistemas dos seres vivos que se expõem a esses compostos (CARNEIRO *et al.*, 2015).

Apesar da indústria do agrotóxico ter surgido na Primeira Guerra Mundial, o uso desses compostos só se tornou difundido pelo mundo após a Segunda Guerra, e a partir de 1970 a maioria dos governos passou a encorajar o uso dos mesmos como maneira de garantir altos rendimentos e lucros do setor agrário (SHARMA *et al.*, 2019; TERRA; PELAEZ, 2009). No mundo o uso desses produtos aumentou 80% entre os anos de 1990 e 2017, e o Brasil se destaca como um dos países a vivenciar um dos maiores aumentos, tendo utilizado, em 2017, 5,95 kg de agrotóxicos por hectare, o que corresponde a um aumento de 576% em comparação ao consumo de 1990 (MAX ROSER, 2019).

A exposição a essas substâncias pode causar diferentes efeitos negativos ao organismo e à saúde dos seres humanos, que podem ser leves, moderados ou graves. Um contato isolado até poucos contatos com o agente tóxico por períodos curtos, com consequências imediatas ou que aparecem em poucas horas ou dias caracteriza uma exposição aguda, enquanto a crônica se trata de contatos em doses relativamente pequenas e que vão se acumulando no organismo, com efeitos que surgem meses ou até anos depois (ALAVANJA *et al.*, 1999).

Como já foi dito, a exposição ao estrogênio está intimamente relacionada ao desenvolvimento do câncer de mama e um dos mecanismos de ação dos agrotóxicos, e de outros poluentes orgânicos persistentes, é a desregulação endócrina desse hormônio. Por compartilharem características estruturais com os estrogênios de fonte endógena essas substâncias também são conhecidas como xenoestrogênios (ALBINI *et al.*, 2014; HE *et al.*, 2017; PAYDAR *et al.*, 2019; DE COSTER; VAN LAREBEKE, 2012).

Em relação à sua estrutura, esses compostos variam bastante, porém todos possuem anéis fenólicos lipofílicos e outros componentes hidrofóbicos, que também se encontram

presentes na estrutura dos hormônios esteroides (ALBINI *et al.*, 2014).

A Agência de Proteção Ambiental norte-americana (EPA) define os xenoestrogênios como compostos desreguladores endócrinos (EDCs), ou seja, agentes exógenos que interferem na síntese, secreção, transporte, metabolização, ligação, ação ou eliminação de estrógenos naturalmente presentes no corpo e que são responsáveis por processos de homeostase, reprodução e desenvolvimento (ALBINI *et al.*, 2014).

Esses desreguladores endócrinos de origem sintética podem causar respostas antagônicas, ao bloquearem a ação do hormônio natural e assim inibirem ou atenuarem suas respostas, ou então respostas agônicas, por aumentar ou diminuir a atividade das células que são reguladas por determinados hormônios esteroides, como no caso dos receptores de estrogênio presentes na mama (MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999; NORSTRÖM *et al.*, 2010; BILA; DEZOTTI, 2007). Entretanto, a relação dose-resposta desses compostos ainda é controversa, pois seus efeitos em doses baixas ainda são discutíveis, devendo ser levado em consideração a frequência, a duração da exposição e a etapa de desenvolvimento em que a mesma ocorreu, uma vez que os efeitos da exposição durante a vida adulta conseguem ser compensados ou revertidos pelo organismo por mecanismos hormonais, enquanto os danos podem ser irreversíveis se causados durante o período de gravidez ou nos primeiros anos de vida (MEYER; SARCINELLI; MOREIRA, 1999).

Sendo assim, comparado aos estrogênios endógenos, os xenoestrogênios têm efeitos mais fracos, porém vários estudos têm apontado que doses baixas são suficientes para produzir efeitos adversos na saúde humana, como o desenvolvimento do câncer de mama, uma vez que estes compostos se acumulam rapidamente no tecido adiposo (DE COSTER; VAN LAREBEKE, 2012; EL-ZAEMEY *et al.*, 2013; ALBINI *et al.*, 2014; ELDAKROORY *et al.*, 2017; HE *et al.*, 2017; HUANG *et al.*, 2019; PAYDAR *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2019).

Um estudo caso-controle conduzido na Austrália, com a participação de 1.205 casos e 1.789 controles, estimou um maior risco (OR: 1,51; IC 95% 1,18-1,94) de desenvolver o câncer de mama entre mulheres que residiram por mais de 10 anos próximo a área agrícola (EL-ZAEMEY *et al.*, 2013). Da mesma forma um estudo de caso-controle conduzido em Nova York, com 1.505 casos e 1.553 controles encontrou um maior risco (OR: 1,39; IC 95% 1,15 – 1,68) para mulheres relataram ter utilizado agrotóxicos ao longo da vida, comparado com aquelas que disseram não fazer uso desses produtos (TEITELBAUM *et al.*, 2007). Outro estudo caso-controle, conduzido no estado de Mato Grosso no Brasil, contou com a participação de 85 casos e 266 controles e indicou um risco estimado 2,37 vezes maior (IC 95% 1,78-3,16) para o desenvolvimento da doença entre mulheres vivendo próximo a culturas agrícolas que

realizavam a aplicação de agrotóxicos, comparado àquelas que não moravam perto de tais locais (SILVA *et al.*, 2019).

Um estudo transversal, realizado por Eldakroory e colaboradores (2017) no Egito, encontrou uma maior concentração de organoclorados em amostras de tecidos de câncer de mama, comparadas às amostras de tecidos normais da área ao redor do câncer, com um risco estatisticamente significativo para a presença de hexoclorobenzeno (HCB) (OR: 8,5; IC 95% 1,85-38,9), clordano (OR: 5,09; IC 95% 1,38-18,7), metoxicloro (OR: 4,5; IC 95% 1,7-12,18) e DDT (OR: 2,88; IC 95% 1,9-13,3).

Um estudo caso-controle conduzido na China, por Huang e colaboradores (2019), com 209 casos e 165 controles, encontrou maiores concentrações de diversos compostos-bifenilas policloradas (PCBs) e também de diclorodifenildicloroetileno (DDE) nas amostras de tecido adiposo retirado da mama dos casos em comparação com as amostras de tecido adiposo extraídas da mama ou abdômen dos controles, com um risco estimado de 5,62 (IC 95% 3,07-10,31) e 1,63 (IC 95% 1,15-2,85) vezes maior, respectivamente, de desenvolver o câncer de mama devido à exposição a estes compostos.

No Irã, um estudo caso-controle de base hospitalar, também apontou maior concentração de organoclorados em amostras de sangue de pacientes com câncer de mama comparadas às concentrações encontradas nos controles, sugerindo que uma maior concentração de DDT e DDE aumentam o risco de desenvolvimento da doença (PAYDAR *et al.*, 2019). Resultados similares também foram encontrados por um estudo caso-controle conduzido na China, onde as amostras de tecido adiposo da mama de casos apresentavam uma maior concentração, em  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , de PCB52 (OR: 0,656; IC 95%: 0,441–0,976) e DDE (OR: 0,129; IC 95%: 0,031 – 0,542) quando comparadas com as concentrações encontradas nas amostras dos controles (HE *et al.*, 2017).

Outros estudos, entretanto, não encontraram associação ou até mesmo encontraram uma associação negativa entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento do câncer de mama. Diversos estudos realizados com diferentes populações nos Estados Unidos não encontraram associação, entre eles um estudo de caso-controle aninhado realizado na Califórnia, com 150 casos e 150 controles, por Krieger *et. al* (1994), cuja presença de DDE no sangue de mulheres com concentrações mais elevadas comparada com aquelas com as concentrações mais baixas não foi estatisticamente significativa (OR = 1,33; IC 95%: 0,68-2,2). Outro estudo de caso-controle aninhado, com 148 casos e 295 controles, não encontrou associação entre os níveis de DDE e PCB, nas amostras de sangue, e o desenvolvimento de câncer de mama comparando as mulheres que apresentaram os níveis mais altos de concentração com aquelas que apresentaram

os níveis mais baixos (OR = 1,60; IC 95% 0,61-4,18) (WOLFF *et al.*, 2000). Também o estudo de Helzsouer e colaboradores (1999), em Maryland nos Estados Unidos, com 340 casos e 340 controles, não encontrou uma associação entre a exposição a DDE (OR = 0,58; IC 95% 0,29-1,17) ou PCBs (OR = 0,76; IC 95% 0,38-1,51), comparando as mulheres com as concentrações mais altas desses compostos, nas amostras de sangue, com as que tinham as concentrações mais baixas.

Da mesma forma o estudo realizado por Dorgan *et. al* (1999), no estado do Missúri, com 105 casos e 208 controles também não encontrou associação entre exposição a nenhum dos agrotóxicos avaliados e PCBs e câncer de mama, comparando as mulheres que apresentaram níveis mais altos de exposição, com aquelas que apresentaram os menores níveis entre casos e controles (OR = 0,8; IC 95% 0,4-1,6). Um outro estudo, realizado em Massachusetts, com 236 casos e 236 controles oriundos do estudo de coorte com enfermeiras em Havard, também não observou uma associação estatisticamente significativa entre os níveis de DDE entre mulheres com níveis mais altos comparado àquelas com os níveis mais baixos (OR = 0,72; IC 95% 0,37-1,40), e o mesmo para os níveis de PCBs (OR = 0,66; IC 95% 0,32-1,37) (HUNTER *et al.*, 1997). O estudo de caso controle aninhado de Moysich e colaboradores (1998) também não encontrou associação entre os níveis de DDE (OR = 1,34; IC 95% 0,71-2,55) e HCB (OR = 0,81; IC 95% 0,43-1,53) e o desenvolvimento da neoplasia de mama, comparando o nível alto de exposição com o mais baixo. Além desses, o estudo de caso-controle realizado por Zheng *et. al* (2000), com 475 casos e 502 controles, não encontrou uma associação entre os níveis de DDE (OR = 0,96; IC 95% 0,67-1,36) e PCBs (OR = 0,95; IC 95% 0,68-1,32) nas amostras de sangue entre as mulheres que tiveram uma maior exposição com aquelas que apresentaram níveis menores desses compostos no sangue.

Da mesma forma, estudos realizados em outros locais não encontraram associação, ou significância estatística nos seus resultados, como o estudo realizado por Mussalo-Rauhama *et. al* (1990), na Finlândia, que não observou uma diferença estatisticamente significativa entre os níveis de DDE (p=0,87), DDT (p=0,57) e PCB (p=0,17) encontrados nas amostras de tecido adiposo da mama, obtidas a partir da cirurgia de 44 casos com câncer de mama, e no tecido pós-morte dos controles. Também um estudo de caso-controle aninhado com 717 mulheres dinamarquesas, sendo 240 casos e 477 controles, não encontrou associação estatisticamente significativa ao comparar os níveis de DDT (OR = 0,84; IC 95% 0,49-1,45) e PCB (OR = 1,11; IC 95% 0,70-1,77) entre o nível mais alto de exposição e o nível mais baixo, encontrados nas amostras de sangue dos casos e controles (HØYER *et al.* 1998).

Um estudo realizado no México por Lopez-Carrillo e colaboradores (1997), com 140

casos e 140 controles não encontrou associação entre a exposição a DDE e o desenvolvimento do câncer de mama comparando mulheres com nível mais elevado de exposição aquelas com nível mais baixo (OR = 0,76; IC 95% 0,41-1,42). Também dois estudos realizados no Canadá, um com 314 casos e 219 controles, que não encontrou significância estatística apesar de ter encontrado um risco elevado entre as mulheres com exposições mais altas de DDT (OR = 1,37; IC 95% 0,73-2,56) e DDE (OR = 1,36; IC 95% 0,71-2,63) comparadas com as que tiveram menor exposição (DEMERS *et al.*, 2000), e outro com 217 casos e 213 controles também não encontrou uma associação estatisticamente significativa entre as concentrações de DDE (OR = 1,62; IC 95% 0,84-3,11) e DDT (OR = 1,18; IC 95% 0,61-2,29) obtidas a partir da análise de amostras de tecidos, comparando os níveis mais altos de concentração com o mais baixo entre os casos e controles (ARONSON *et al.*, 2000).

Da mesma forma um estudo realizado na Itália, com 170 casos e 190 controles, também não encontrou associação estatisticamente significativa entre a concentração de DDE no sangue e um maior risco de câncer de mama entre as mulheres, comparando aquelas com concentração mais elevada com as que tiveram a menor concentração (OR = 1,24; IC 95% 0,70-2,20) (DELLO IACOVO *et. al*, 1999). Também um estudo caso controle de base hospitalar realizado por Itoh *et al.* (2009) no Japão, com 403 casos e 403 controles, não encontrou associação entre a exposição a DDT (OR = 0,67; IC 95% 0,30-1,52) e DDE (OR = 1,02; IC 95% 0,46-2,26) comparando a concentração mais elevada com a mais baixa, a partir de amostras de sangue. E um estudo caso controle realizado no Brasil, que contou com amostras de sangue de 162 casos e 331 controles, não encontrou associação entre o nível de DDE das mulheres com concentração mais elevada comparando com as que tinham uma concentração menor (OR = 0,83; IC 95% 0,40-1,6) (MENDONÇA *et. al*, 1999).

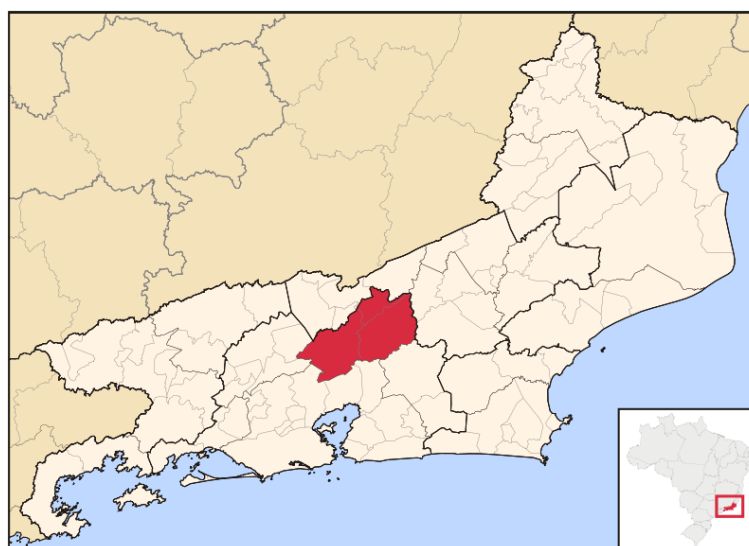
## 2.5 MICRORREGIÃO SERRANA

No Brasil, desde a década de 1950, o processo tradicional de trabalho na agricultura sofreu profundas mudanças, trazendo importantes impactos sobre o ambiente e a saúde humana. Novas tecnologias, algumas baseadas no uso extensivo de agentes químicos, foram disponibilizadas para o controle de pragas (PIMENTEL, 1996). Na atualidade, estes agentes químicos, aqui denominados de agrotóxicos, vêm sendo amplamente disseminados no meio rural e urbano, sendo o Brasil considerado um dos maiores consumidores de agrotóxicos do mundo (SCHREINEMACHERS; TIPRAQSA, 2012).

O estado do Rio de Janeiro está dividido em 18 microrregiões geográficas, segundo o

IBGE (2019), e atualmente cerca de 1.800.000 hectares de terras produtivas são destinados à agricultura no estado, absorvendo aproximadamente 160.000 homens e mulheres na atividade agrícola. A microrregião Serrana (Figura 2) é o principal polo agrícola do estado, com ênfase na horticultura e na fruticultura que se estende por quase quatro mil hectares. A maior parte da área plantada concentra-se nos municípios de Teresópolis, Petrópolis e Nova Friburgo, totalizando 4.988 hectares de terra (IBGE, 2006). Nesta região, há o predomínio de estabelecimentos familiares e o consumo de agrotóxico foi considerado elevado, 18 vezes acima da média estadual (PERES; MOREIRA, 2007).

Figura 2 – Microrregião Serrana.



Fonte: Wikimedia.org (2006).

O uso de agrotóxicos no cultivo de frutas, hortaliças e flores é intenso e, de acordo com dados do IBGE, o volume de vendas de agrotóxicos, na região Serrana nos anos de 1985 e 1996, representou cerca de 50% do montante comercializado em todo estado (IBGE, 2006; PERES; MOREIRA, 2007). Os principais agrotóxicos utilizados nos municípios da região são da classe dos organofosforados e carbamatos, mas no passado foram os organoclorados. Além disso, sabe-se que nos últimos 40 anos, a agricultura nesta localização passou por um processo de modernização que incorpora insumos químicos na produção de alimentos (ALENTEJANO, 2005).

O município de Petrópolis, cenário deste estudo, possui 2.120 hectares voltados ao uso da agricultura, entre lavouras permanentes, temporárias e áreas para cultivo de flores, com 29% dos estabelecimentos realizando o uso de agrotóxicos, segundo censo agropecuário (IBGE, 2017). No que se refere às informações demográficas, a população residente no município era

de 295.917 no ano de 2010, dentre os quais, 56,0% dos indivíduos se autodeclararam caucasianos, 21,5% pardos, 9,8% negros, 0,3% pessoas da raça amarela, 0,07% indígenas e, ausência de informação em 12,5% (IBGE, 2010).

Conforme descrito anteriormente, a exposição a agrotóxicos pode estar relacionada ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer e as neoplasias correspondem à segunda causa de óbito na população adulta brasileira (BRASIL, 2020). Em relação à mortalidade por câncer na microrregião serrana, um estudo de caso-controle realizado com informações oriundas do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) apontou um risco elevado de morte por câncer de cérebro (OR: 1,82; IC 95% 1,21-2,71) entre agricultores do estado do Rio de Janeiro, sendo encontrada uma estimativa mais elevada (OR: 1,49; IC 95%: 1,14 – 1,94) na microrregião serrana em comparação com os índices para todo o estado (MIRANDA-FILHO; MONTEIRO; MEYER, 2012). Outro estudo também conduzido nesta localidade observou risco aumentado para os cânceres de estômago (OR: 1,73; IC 95% 1,35-2,22) e esôfago (OR: 2,78; IC 95% 2,04-3,70) em agricultores (MEYER *et al.*, 2003).

A Microrregião Serrana do estado do Rio de Janeiro é um local de interesse para a avaliação da exposição à agrotóxicos como fator de risco para o desenvolvimento de diferentes cânceres, como vêm sendo trabalhado no projeto matriz “Agrotóxicos e Câncer na Região Serrana”, por se tratar do principal polo agrícola do estado, com um consumo alto desses produtos.

### 3. JUSTIFICATIVA

O câncer de mama é o mais comum entre as mulheres e a literatura sugere a existência de associação entre exposição a poluentes orgânicos persistentes, como agrotóxicos e bifelinas policloradas, e o desenvolvimento dessa neoplasia. O Brasil encontra-se entre os países que mais utilizam agrotóxicos e a cidade de Petrópolis, na microrregião Serrana do estado do Rio de Janeiro, é conhecida por apresentar intensa atividade agrícola, com um uso elevado de tais produtos, e uma parcela significativa da população diretamente envolvida nessa atividade.

O desenvolvimento do câncer de mama está relacionado a questões biológicas e ambientais. Entre os diversos fatores de risco, destacam-se a exposição ao estrogênio (natural ou por contraceptivo oral) e a outros hábitos de vida como dietas ricas em gorduras, consumo de bebida alcoólica e tabagismo. No que se refere ao ambiente, vale realçar que a exposição a tais poluentes orgânicos persistentes tem como um de seus mecanismos de ação a capacidade de atuar como desreguladores endócrinos, interferindo no metabolismo do estrogênio.

A partir da avaliação da exposição autorreferida a agrotóxicos ao longo da vida, levando em consideração os níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes presentes nas amostras de sangue, e uma análise dos fatores de risco relacionados a exposição ao estrogênio, associados à suscetibilidade para o desenvolvimento da neoplasia de mama, o presente estudo tem como objetivo avançar na compreensão da relação entre esses fatores e o desenvolvimento do câncer de mama, no município de Petrópolis.



## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Investigar a exposição a compostos orgânicos persistentes e a associação entre o uso de agrotóxicos e o câncer de mama feminino, em indivíduos hospitalizados do município de Petrópolis.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar os níveis plasmáticos de compostos orgânicos persistentes (agrotóxicos e PCBs) em uma amostra de indivíduos hospitalizados do município de Petrópolis;
- Verificar a existência de correlação entre os níveis plasmáticos de compostos orgânicos persistentes e a exposição a agrotóxicos autorreferida por indivíduos hospitalizados do município de Petrópolis;
- Estimar a magnitude de associação entre a exposição autorreferida a agrotóxicos e o câncer de mama em um caso-controle de base hospitalar com mulheres do município de Petrópolis;
- Estimar a magnitude de associação entre fatores de risco relacionados à exposição ao estrogênio e o câncer de mama na população de estudo.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1 DELINEAMENTO E POPULAÇÃO DE ESTUDO**

O presente estudo faz parte de um projeto maior intitulado “Agrotóxicos e Câncer na Região Serrana do estado do Rio de Janeiro”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) em 29 de julho de 2014, sob número do CAAE: 31126514.0.00000.5240 (Anexo A). Trata-se de um estudos caso-controle de base hospitalar, que selecionou indivíduos maiores de 18 anos de idade, residentes há pelo menos dois anos na Microrregião Serrana, para investigar a magnitude de associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de diversos tipos de câncer. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

Para a realização do presente estudo, foram selecionados indivíduos da série de controles do estudo matriz, para estimar os níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes (agrotóxicos e PCBs) em indivíduos hospitalizados do município de Petrópolis, em uma abordagem transversal.

Adicionalmente, para investigar a magnitude de associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de mama, foram selecionados os casos de câncer de mama e os controles, a partir da amostra de mulheres entrevistadas no projeto maior.

### **5.2 ESTUDO TRANSVERSAL**

#### **5.2.1 Critérios de inclusão**

Foram incluídos 151 indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, internados no Hospital Municipal Alcides Carneiro, no período de dezembro de 2014 a março de 2020, para os quais uma amostra de sangue periférico havia sido coletada.

#### **5.2.2 Critérios de exclusão**

Foram excluídos indivíduos que apresentavam comprometimento cognitivo que inviabilizasse a comunicação ou entendimento das perguntas do questionário da pesquisa. Adicionalmente, como o objetivo primordial do projeto matriz é o estudo de fatores relacionados ao desenvolvimento do câncer, foram excluídos os indivíduos internados para

tratamento de qualquer tipo de câncer ou por sintomas potencialmente associados à neoplasias e/ou com história pregressa de câncer.

### 5.3 ESTUDO CASO-CONTROLE

#### 5.3.1 Critérios de inclusão

Foram considerados como casos mulheres recém diagnosticadas com câncer de mama, a partir de exame histopatológico, classificados de acordo com a CID-10 da Organização Mundial da Saúde (OMS, 1997), entre dezembro de 2014 e março de 2020, atendidas no Centro de Terapia Oncológica, localizado na cidade de Petrópolis.

Os controles foram mulheres que se encontravam internadas na clínica feminina do Hospital Municipal Alcides Carneiro, no período de estudo. Para cada caso foi selecionado um controle na mesma faixa etária (quinqüênios), com um total de 191 casos e 185 controles. A inclusão de controles clínicos teve como objetivo minimizar o potencial de viés de memória, dado que se esperava que tivessem um comportamento semelhante ao dos casos no relato das experiências de exposição a fatores de risco sob investigação.

#### 5.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos das séries de casos e controles indivíduos com história pregressa de câncer, em estágios terminais de doença ou que apresentavam comprometimento cognitivo que inviabilizasse a comunicação ou entendimento das perguntas do questionário da pesquisa.

No processo de seleção de controles, foram também excluídos os indivíduos internados para tratamento de qualquer tipo de câncer ou por sintomas potencialmente associados à clínica da neoplasia em estudo.

## 5.4 COLETA DE DADOS

### 5.4.1 Entrevista

Os casos e controles do estudo matriz foram entrevistados, por pessoal treinado, na unidade de saúde em que estavam em tratamento, a partir de um questionário estruturado (Anexo D), que foi construído de modo a avaliar os diversos aspectos da vida pregressa dos indivíduos. Cada questionário contou com um código que permitiu o *scanner* eletrônico das informações registradas, processo que minimiza consideravelmente possíveis erros de digitação.

Para a realização do presente estudo, foram utilizadas as variáveis relativas aos dados gerais, o local e tempo de moradia; à duração, frequência e intensidade do uso ocupacional e domiciliar de agrotóxicos; aos hábitos de fumar e consumo de bebida alcoólica; à história familiar de câncer; a outras exposições ambientais; aos dados biométricos e a um módulo sobre saúde reprodutiva. Para os indivíduos envolvidos em atividades agrícolas, foram incluídas as informações relativas ao uso de agrotóxicos, equipamentos de proteção, características da propriedade e das culturas nela produzidas.

### 5.4.2 Coleta de amostra biológica e dosagem de agrotóxicos

Para os controles do projeto matriz, ao final da entrevista, foi extraída uma amostra de sangue periférico (4 ml em tubo com EDTA), visto que a unidade de saúde onde esses indivíduos se encontravam internados dispunha de todo o equipamento necessário para a coleta, o processamento e o armazenamento desse tipo de amostra.

As amostras de sangue foram processadas por ultracentrifugação a 8.000 RPM, durante 20 minutos, no laboratório de análises do próprio hospital em que a paciente estava internada, de modo a separar o plasma, da camada de células. Em seguida, todas as amostras foram armazenadas a -20°C e, posteriormente, transportadas para a Escola Nacional de Saúde Pública, da Fundação Oswaldo Cruz, no Rio de Janeiro.

As amostras de plasma foram analisadas por meio de cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS/MS) com triplo quadrupolo. Os agrotóxicos organoclorados analisados foram: alfa-HCH, beta-HCH, gama-HCH, delta-HCH, 2,4'-DDD, 2,4 '-DDE, 2,4'-DDT, 4,4'-DDD, 4,4'-DDE, 4,4'-DDT, Aldrin, Dieldrin, Endrin, alfa-Clordano, gama-Clordano, alfa-Endosulfan, beta-Endosulfan, Endosulfan sulfato, Dicofol, Heptaclor,

Heptaclor epóxido, Hexaclorobenzeno, Metoxiclor, Mirex, Pentacloroanisol, trans-Nonaclor. As bifenilas policloradas analisadas foram: PCB 101 (2,2',4,5,5'-Pentachlorobiphenyl); PCB 105 (2,3,3',4,4',-Pentachlorobiphenyl); PCB 118 (2,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl); PCB 126 (3,3',4,4',5-Pentachlorobiphenyl); PCB 128 (2,2',3,3',4,4'-Hexachlorobiphenyl); PCB 138 (2,2',3,4,4',5'-Hexachlorobiphenyl); PCB 153 (2,2',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl); PCB 156 (2,3,3',4,4',5-Hexachlorobiphenyl); PCB 169 (3,3',4,4',5,5'-Hexachlorobiphenyl); PCB 170 (2,2',3,3',4,4',5-Heptachlorobiphenyl); PCB 180 (2,2',3,4,4',5,5'-Heptachlorobiphenyl); PCB 28 (2,4,4'-Trichlorobiphenyl); PCB 31 (2,4',5-Trichlorobiphenyl); PCB 52 (2,2',5,5'-Tetrachlorobiphenyl); PCB 77 (3,3',4,4'-Tetrachlorobiphenyl). O método analítico foi adaptado de Sarcinelli (2003) e Kang *et al.* (2008).

Resumidamente, as amostras de plasma foram deixadas à temperatura ambiente e, posteriormente, desnaturadas e diluídas com partes iguais de ácido fórmico metanol e água, a seguir misturadas e extraídas em cartuchos de extração em fase sólida C18 (SPE) (JT Baker, EUA). Cada cartucho foi seco e eluído com 7 mL de hexano. O eluato foi aplicado a um cartucho de sílica gel / florisil SPE, em seguida eluído com hexano seguido por diclorometano / hexano (1: 1 v / v) uma solução de éter de petróleo: hexano (85:15). Os extratos foram evaporados sob uma atmosfera de nitrogênio, e o volume foi ressuspensão a 100 µL com hexano e analisados por GC-MS/MS, usando 5 µL de dibromofenil 1,1'-bifenil-4,4'dibromina a 1 µg mL<sup>-1</sup> como o padrão interno.

A análise GC-MS/MS foi realizada usando um equipamento Thermo Scientific, modelo TSQ 8000 EVO contendo um cromatógrafo Trace GC 1310 e um amostrador automático AS 1310 com injetores de vaporização de temperatura programável (PTV) operando no modo splitless usando os softwares ThermoFisher Xcalibur™ e TraceFinder™. Uma coluna Agilent DB-5MS fenil metil siloxano (30 m x 250 µm x 0,25 µm) foi usada, com injeção sem divisão de fluxo, e 2 µL de amostra foram injetados. Os compostos foram identificados por monitoramento de reação individual selecionado (SRM) ajustado para o tempo de retenção. As condições espectrométricas foram definidas de acordo com as bibliotecas do Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia (NIST) incluídas no software Tracefinder™, embora algumas confirmações usando Thermo AutoSRM fossem necessárias; assim, as transições foram definidas de acordo com sua alta especificidade combinada com alta abundância.

As curvas de calibração obtidas foram lineares com coeficientes de correlação (R<sup>2</sup>) > 0,95 para OCs e PCBs. Exatidão e precisão foram determinadas entre 0,2 e 10 ng mL<sup>-1</sup> como faixa de trabalho. O limite de detecção (LOD) variou de 0,015–0,47 ng mL<sup>-1</sup> para OCs e de 0,016–0,36 ng mL<sup>-1</sup> para PCBs. O limite de quantificação (LOQ) variou de 0,049–1,42 ng mL<sup>-1</sup>

1 para OCs e de 0,045-1,08 ng mL<sup>-1</sup> para PCBs. As recuperações médias foram de 93% a 105% para agrotóxicos OC e 87% a 107% para PCB.

## 5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas na pesquisa foram armazenadas em bancos de dados, sendo realizadas análises univariadas das variáveis coletadas, seguidas de análises bivariadas para avaliar as relações entre elas.

A população de controles do projeto matriz, cujas amostras de sangue foram coletadas e utilizadas para estimar os níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes, foi caracterizada e se verificou a existência de correlação entre esses níveis plasmáticos e a exposição autorreferida a agrotóxicos foi avaliada pelo uso da regressão linear.

Para fins de comparação dos resultados encontrados a respeito dos níveis plasmáticos de poluentes orgânico com aqueles obtidos da literatura, foram tomados por base os valores médios de referência de triglicerídeos em jejum (abaixo de 150 mg dL<sup>-1</sup> para adultos e abaixo de 75 mg dL<sup>-1</sup> para crianças), e colesterol total em jejum (abaixo de 190 mg dL<sup>-1</sup> para adultos e abaixo de 170 mg dL<sup>-1</sup> para crianças e adolescentes), estimando os lipídeos totais pela fórmula estabelecida por Phillips *et al.*, (1989), cuja relação é lipídeos totais = 2,27 \* colesterol total + triglicerídeos + 0,623. Dessa forma, o teor de lipídeos totais calculado foi de 2,27 \* 180 + 150 + 0,623 mg dL<sup>-1</sup>, ou 560 mg dL<sup>-1</sup>.

Posteriormente, a magnitude da associação entre a exposição a agrotóxicos e o câncer de mama foi determinada por meio do cálculo da razão de chances (*odds ratio* - OR) bruta e ajustada por potenciais confundidores, pela da técnica de regressão logística não condicional. Foram utilizadas nas análises os intervalos de confiança das estimativas com nível de significância de 5% ( $p = 0,05$ ).

Para a construção dos modelos múltiplos de regressão linear e logística, foram testadas todas as variáveis que apresentaram p-valor menor que 0,20 nas análises brutas, tendo sido mantidas no modelo final aquelas que permaneceram estatisticamente significativas depois de ajustadas pelas outras variáveis do modelo ou que alteraram em mais de 10% o efeito da variável tempo de uso. Por fim foi analisada a qualidade do ajuste de cada um dos modelos por análise de resíduos, sendo que os dois modelos se mostraram adequados.

As análises dos dados foram realizadas no programa STATA 10.0.

## 5.6 ASPECTOS ÉTICOS

Os procedimentos desse projeto seguem as recomendações da Resolução nº466/12 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012.

O projeto principal “Agrotóxicos e Câncer na Região Serrana do estado do Rio de Janeiro”, que contempla todos os objetivos contidos no atual projeto, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP (CAAE: 31126514.0.0000.5240), sob a coordenação da Dra. Gina Torres Rego Monteiro e pelos comitês dos hospitais participantes.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 ESTUDO TRANSVERSAL

Foram coletadas 151 amostras de sangue de indivíduos hospitalizados no município de Petrópolis. A concentração média de poluentes orgânicos persistentes no sangue dessa população foi de 2,23 ng/mL, correspondente a 398,21 ng/g de lipídeo; sendo a maior parte representada por organoclorados, com concentração média de 2,15 ng/mL, igual a 383,93 ng/g de lipídeo; enquanto os PCBs apresentaram a menor média de concentração, 0,04 ng/mL, equivalente a 7,14 ng/g de lipídeo (Tabela 1).

Tabela 01 – Níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes (ng/mL) presentes nas amostras (n=151), Petrópolis 2014-2020.

POPs	Mínimo - Máximo	N	%	ng/mL Média (DP)	ng/g de lipídeo Média (DP)
<b>∑POPs</b>	<b>0,00 – 10,06</b>			2,23 (± 2,21)	398,21 (± 394,64)
< 0,58		36	23,8		
0,58 - 1,49		40	26,5		
1,50 - 3,16		38	25,2		
> 3,16		37	24,5		
<b>∑DDT</b>	<b>0,00 – 6,56</b>			0,47 (± 0,80)	83,92 (± 142,85)
< 0,04		37	24,5		
0,04 - 0,18		40	26,5		
0,19 - 0,47		37	24,5		
> 0,47		37	24,5		
<b>Aldrin</b>				0,00 (± 0,00)	0,00 (± 0,00)
ND		151	100,0		
<b>alfa-Clordano</b>				0,00 (± 0,00)	0,00 (± 0,00)
ND		151	100,0		
<b>∑Endosulfan</b>	<b>0,00 – 1,28</b>			0,32 (± 0,34)	57,14 (± 60,71)
ND		64	42,4		
0,12 - 0,24		9	6,0		
0,25 - 0,52		41	27,2		
> 0,52		37	24,5		
<b>∑HCH</b>	<b>0,00 – 1,15</b>			0,25 (± 0,25)	44,64 (± 44,64)
< 0,20		72	47,7		
0,20 - 0,39		42	27,8		
> 0,39		37	24,5		

∑POPs: somatório de poluentes orgânicos persistentes. ∑OCs: somatório de organoclorados. ∑PCBs: somatório de bifenilas policloradas. DP: desvio padrão. ND: não detectável.



Tabela 01 – continuação.

POPs	Mínimo - Máximo	N	%	ng/mL Média (DP)	ng/g de lipídeo Média (DP)
<b>Dicofol</b>	<b>0,00 – 0,23</b>			0,003 (± 0,03)	0,53 (± 5,36)
ND		148	98,0		
> 0,12		3	2,0		
<b>Dieldrin</b>	<b>0,00 – 6,29</b>			1,0 (± 1,49)	178,57 (± 266,07)
ND		94	62,3		
0,39 - 2,10		20	13,2		
>2,10		37	24,5		
<b>Endrin</b>				0,00 (± 0,00)	0,00 (± 0,00)
ND		151	100,0		
<b>gama-Clordano</b>	<b>0,00 – 1,02</b>			0,01 (± 0,11)	1,78 (± 19,64)
ND		148	98,0		
> 0,56		3	2,0		
<b>∑Heptaclor</b>				0,00 (± 0,00)	0,00 (± 0,00)
ND		151	100,0		
<b>Hexaclorobenzeno</b>	<b>0,00 – 0,03</b>			0,0003 (± 0,003)	0,05 (± 0,53)
ND		149	98,7		
> 0,02		2	1,3		
<b>Metoxiclor</b>	<b>0,00 – 0,06</b>			0,0004 (± 0,005)	0,07 (± 0,89)
ND		150	99,3		
> 0,06		1	0,7		
<b>Mirex</b>	<b>0,00 – 0,37</b>			0,006 (± 0,03)	1,07 (± 5,36)
ND		144	95,4		
> 0,07		7	4,6		
<b>∑OCs</b>	<b>0,00 – 10,06</b>			2,15 (± 2,0)	383,93 (± 357,14)
< 0,57		36	23,8		
0,57 - 1,41		40	26,5		
1,42 - 3,16		38	25,2		
> 3,16		37	24,5		
<b>∑PCBs</b>	<b>0,00 – 0,97</b>			0,04 (± 0,13)	7,14 (± 23,21)
≤ 0,50		140	92,7		
> 0,50		11	7,3		
<b>Pentacloroanisol</b>	<b>0,00 – 1,27</b>			0,10 (± 0,18)	17,86 (± 32,14)
ND		66	43,7		
0,06 - 0,11		53	35,1		
> 0,11		32	21,2		
<b>trans-Nonaclor</b>				0,00 (± 0,00)	0,00 (± 0,00)
ND		151	100,0		

∑POPs: somatório de poluentes orgânicos persistentes. ∑OCs: somatório de organoclorados.  
∑PCBs: somatório de bifenilas policloradas. DP: desvio padrão. ND: não detectável

A Tabela 2 mostra a caracterização dessa amostra de 151 indivíduos e as concentrações

médias de poluentes orgânicos persistentes por subgrupo, de acordo com variáveis epidemiológicas selecionadas. A idade média foi de 52,84 anos com desvio padrão de 15,6 anos e a população apresentou concentrações médias, de poluentes orgânicos persistentes ( $p=0,003$ ) e organoclorados ( $p=0,002$ ), estatisticamente diferentes para as diferentes faixas etárias, com os indivíduos entre 55 e 64 anos apresentando as maiores concentrações médias desses compostos. Uma diferença estatisticamente significativa também foi observada entre os sexos, com homens apresentando uma concentração média maior de poluentes orgânicos persistentes ( $p=0,007$ ) e organoclorados ( $p=0,006$ ), porém menor de PCBs ( $p=0,029$ ). Já em relação as variáveis cor da pele, escolaridade, IMC, consumo de bebida alcoólica e tabagismo não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações médias, fossem elas para os poluentes orgânicos persistentes, para os organoclorados ou para as bifélicas policloradas.

Tabela 02 – Níveis plasmáticos médios de poluentes orgânicos persistentes (ng/mL), de acordo com variáveis selecionadas (n=151), Petrópolis 2014-2020.

Variáveis	N	%	$\Sigma$ POPs		$\Sigma$ OCs		$\Sigma$ PCBs	
			Média $\pm$ DP	<i>p</i> *	Média $\pm$ DP	<i>p</i> *	Média $\pm$ DP	<i>p</i> *
<b>Idade</b>				<b>0,003</b>		<b>0,002</b>		<b>0,110</b>
< 45 anos	45	29,8	1,45 $\pm$ 1,62		1,42 $\pm$ 1,62		0,03 $\pm$ 0,09	
45 – 54	40	26,5	2,05 $\pm$ 1,55		1,98 $\pm$ 1,50		0,07 $\pm$ 0,19	
55 – 64	25	16,6	3,30 $\pm$ 2,66		3,28 $\pm$ 2,67		0,02 $\pm$ 0,07	
$\geq$ 65 anos	40	26,5	2,50 $\pm$ 2,24		2,47 $\pm$ 2,24		0,02 $\pm$ 0,12	
<b>Sexo</b>				<b>0,007</b>		<b>0,006</b>		<b>0,029</b>
Masculino	54	35,8	2,55 $\pm$ 2,25		2,52 $\pm$ 2,26		0,03 $\pm$ 0,12	
Feminino	97	64,2	1,54 $\pm$ 1,45		1,49 $\pm$ 1,41		0,05 $\pm$ 0,14	
<b>Cor da pele</b>				0,525		0,511		0,827
Branco	95	57,6	2,09 $\pm$ 1,71		2,05 $\pm$ 1,70		0,04 $\pm$ 0,14	
Não branco	56	42,4	2,32 $\pm$ 2,47		2,28 $\pm$ 2,47		0,04 $\pm$ 0,12	
<b>Escolaridade</b>				0,874		0,811		0,405
$\leq$ 8 anos	110	62,9	2,19 $\pm$ 2,05		2,16 $\pm$ 2,04		0,03 $\pm$ 0,12	
> 8 anos	41	37,1	2,18 $\pm$ 2,10		2,13 $\pm$ 2,09		0,05 $\pm$ 0,14	
<b>IMC</b>				0,412		0,456		0,473
Baixo peso / Eutrófico	58	38,4	2,06 $\pm$ 2,00		2,03 $\pm$ 2,01		0,03 $\pm$ 0,08	
Sobrepeso	46	30,5	2,08 $\pm$ 1,79		2,05 $\pm$ 1,79		0,03 $\pm$ 0,12	
Obesidade	31	20,5	2,80 $\pm$ 2,53		2,73 $\pm$ 2,51		0,07 $\pm$ 0,21	
<b>Bebida alcoólica</b>				0,586		0,572		0,153
Nunca bebeu	57	37,7	2,51 $\pm$ 2,36		2,50 $\pm$ 2,37		0,02 $\pm$ 0,07	
Somente no passado	54	35,8	2,01 $\pm$ 1,94		1,96 $\pm$ 1,94		0,05 $\pm$ 0,12	
Ainda bebe	40	26,5	1,98 $\pm$ 1,70		1,92 $\pm$ 1,66		0,06 $\pm$ 0,18	
<b>Tabagismo</b>				0,874		0,895		0,351
Nunca fumou	80	53,0	2,28 $\pm$ 2,34		2,25 $\pm$ 2,33		0,03 $\pm$ 0,12	
Somente no passado	47	31,1	2,11 $\pm$ 1,39		2,05 $\pm$ 1,84		0,06 $\pm$ 0,16	
Ainda fuma	24	15,9	2,06 $\pm$ 1,85		2,04 $\pm$ 1,40		0,02 $\pm$ 0,05	

$\Sigma$ POPs: somatório de poluentes orgânicos persistentes.

$\Sigma$ OCs: somatório de organoclorados.

$\Sigma$ PCBs: somatório de bifenilas policloradas.

DP: desvio padrão.

\*: teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.

Com relação a exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos, apresentadas na Tabela 3, a maior parte dos indivíduos relatou fazer uso de agrotóxicos com finalidade doméstica, com tempo médio de uso igual a 8,86 anos (desvio padrão: 12,6) e a média de dias utilizando agrotóxicos, ao longo da vida até o momento da entrevista, foi igual a 365,7 dias (desvio padrão: 821,0). Foi observada uma diferença, estatisticamente significativa, para a média de

concentração dos poluentes orgânicos persistentes ( $p=0,016$ ) e dos organoclorados ( $p=0,018$ ), entre os indivíduos que utilizaram esses produtos por mais de 10 anos comparados aos que utilizaram por menos tempo. Já para os PCBs, embora os mesmos não sejam utilizados como agrotóxicos, foi encontrada uma diferença estatisticamente significativa entre ter feito uso desses produtos com finalidade doméstica ou agrícola, que tiveram médias mais elevadas do que nunca ter utilizado ( $p=0,013$ ).

Tabela 03 – Níveis plasmáticos médios de poluentes orgânicos persistentes (ng/mL), de acordo com variáveis selecionadas ( $n=151$ ), Petrópolis 2014-2020.

Variáveis	N	%	$\Sigma$ POPs		$\Sigma$ OCs		$\Sigma$ PCBs	
			Média $\pm$ DP	$p^*$	Média $\pm$ DP	$p^*$	Média $\pm$ DP	$p^*$
<b>Uso de agrotóxicos</b>				0,192		0,212		<b>0,013</b>
Nunca utilizou	25	25,2	1,60 $\pm$ 1,47		1,58 $\pm$ 1,48		0,02 $\pm$ 0,06	
Doméstico	103	68,2	2,40 $\pm$ 2,20		2,35 $\pm$ 2,20		0,04 $\pm$ 0,15	
Agrícola	10	6,6	2,31 $\pm$ 2,18		2,24 $\pm$ 2,20		0,08 $\pm$ 0,10	
<b>Tempo de uso de agrotóxicos</b>				<b>0,016</b>		<b>0,018</b>		0,111
Zero a 10 anos	116	76,8	1,94 $\pm$ 1,86		1,91 $\pm$ 1,86		0,03 $\pm$ 0,09	
> 10 anos	35	23,2	3,03 $\pm$ 2,46		2,96 $\pm$ 2,46		0,07 $\pm$ 0,21	
<b>Dias utilizando agrotóxicos ao longo da vida**</b>				0,269		0,280		0,655
< 40 dias	74	49,0	1,89 $\pm$ 1,81		1,86 $\pm$ 1,81		0,03 $\pm$ 0,09	
40 a 320	38	25,2	2,15 $\pm$ 1,98		2,13 $\pm$ 1,98		0,02 $\pm$ 0,07	
> 320 dias	37	24,5	2,81 $\pm$ 2,52		2,74 $\pm$ 2,51		0,07 $\pm$ 0,20	

$\Sigma$ POPs: somatório de poluentes orgânicos persistentes.

$\Sigma$ OCs: somatório de organoclorados.

$\Sigma$ PCBs: somatório de bifenilas policloradas.

DP: desvio padrão.

\*: teste de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis.

\*\* : os totais podem variar devido a dados faltantes.

O modelo de regressão linear final sugere que para cada aumento de 1 ano no tempo de uso de agrotóxicos o nível plasmático de poluentes orgânicos persistentes aumenta, em média, 0,018 unidades, independentemente da idade e do sexo, não tendo sido, entretanto, estatisticamente significativo (Tabela 4).

Tabela 4 – Modelo de regressão linear final.

<b>Variáveis</b>	<b>B</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p*</b>
<b>Tempo de uso de agrotóxicos</b>	0,018	-0,009 – 0,044	0,191
<b>Idade</b>	0,036	0,016 – 0,056	0,001
<b>Sexo</b>	1,02	0,371 – 1,678	0,002

B: coeficiente de correlação.

IC: intervalo de confiança

\*: correlação de Pearson

## 6.2. ESTUDO CASO-CONTROLE

A caracterização da população de estudo se encontra na Tabela 5. A idade média entre os casos foi de 58,16 anos com desvio padrão de 12,4 anos, enquanto a média de idade dos controles foi de 50,89 anos e desvio padrão de 17 anos. Apesar de ter sido pareada por frequência, a idade apresentou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ( $p < 0,001$ ), de modo que será utilizada como variável de ajuste no modelo final. A maioria dos casos e controles eram brancos, com baixa escolaridade, se encontravam acima do peso: com média de IMC igual a 28,1 para os casos e 26,6 para os controles, além disso a maior parte das mulheres também relatou nunca ter bebido ou fumado, tendo sido observada uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto a essa última variável ( $p = 0,032$ ).

Tabela 05 – Distribuição dos casos (n=192) e controles (n=188) de acordo com variáveis selecionadas, Petrópolis 2014-2020.

<b>Variáveis</b>	<b>Casos N (%)</b>	<b>Controles N (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p*</b>
<b>Idade**</b>				<b>&lt;0,001</b>
< 45 anos	31 (16,1)	69 (36,9)	1,00	
45 - 54	46 (24,0)	39 (20,9)	2,6 (1,4 - 4,8)	
55 - 64	52 (27,1)	35 (18,7)	3,3 (1,8 - 6,0)	
≥ 65 anos	63 (32,8)	44 (23,5)	3,2 (1,8 - 5,6)	
<b>Cor da pele**</b>				<b>0,059</b>
Branca	129 (67,9)	110 (58,5)	1,00	
Não branca	61 (32,1)	78 (41,5)	0,7 (0,4 - 1,02)	
<b>Escolaridade**</b>				<b>0,094</b>
≤ 8 anos	99 (52,1)	114 (60,6)	1,00	
> 8 anos	91 (47,9)	74 (39,4)	1,4 (0,9 - 2,1)	
<b>IMC**</b>				<b>0,097</b>
Baixo peso / Eutrófico	66 (35,7)	66 (43,1)	1,00	
Sobrepeso	53 (28,6)	49 (32,0)	1,08 (0,6 - 1,8)	
Obesidade	66 (35,7)	38 (24,8)	1,7 (1,03 - 2,9)	
<b>Bebida alcoólica</b>				<b>0,387</b>
Nunca bebeu	98 (51,0)	104 (55,3)	1,00	
Somente no passado	58 (30,2)	45 (23,9)	1,4 (0,8 - 2,2)	
Ainda bebe	36 (18,8)	39 (20,7)	0,9 (0,6 - 1,7)	
<b>Tabagismo**</b>				<b>0,032</b>
Nunca fumou	134 (71,3)	123 (66,1)	1,00	
Somente no passado	47 (25,0)	43 (23,1)	1,0 (0,6 - 1,6)	
Ainda fuma	7 (3,7)	20 (10,8)	0,3 (0,1 - 0,8)	

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança.

\* teste qui-quadrado.

\*\* os totais variam devido a existência de dados faltantes.

A Tabela 6 apresenta a caracterização das variáveis relacionadas à vida reprodutiva e ao histórico familiar de câncer. Casos e controles não diferiram entre si quanto a idade da menarca ou ao uso de contraceptivos orais, além disso a maioria das mulheres relatou ter amamentado e não ter tido caso de câncer de mama na família. Os casos, entretanto, entraram na menopausa mais tarde do que os controles ( $p < 0,001$ ), tendo sido observada uma diferença estatisticamente significativa quanto ao uso da terapia de reposição hormonal ( $p < 0,001$ ) e também quanto ao número de filhos ( $p = 0,006$ ), apesar da idade da primeira gravidez ter sido majoritariamente antes dos 30 anos e não ter diferido entre os dois grupos.

Tabela 06 – Distribuição dos casos (n=192) e controles (n=188) de acordo com variáveis relacionadas a vida reprodutiva e histórico familiar de câncer, Petrópolis 2014-2020.

<b>Variáveis</b>	<b>Casos N (%)</b>	<b>Controles N (%)</b>	<b>OR (IC 95%)</b>	<b>p*</b>
<b>Menarca**</b>				0,445
≤ 12 anos	84 (44,2)	75 (40,3)	1,00	
> 12 anos	106 (55,8)	111 (59,7)	0,8 (0,6 - 1,3)	
<b>Menopausa**</b>				<0,001
Não	41 (22,0)	75 (40,8)	1,00	
≤ 45 anos	53 (28,5)	56 (30,4)	1,7 (1,01 - 2,9)	
> 45 anos	92 (49,5)	53 (28,8)	3,2 (1,9 - 5,3)	
<b>Anos de uso de contraceptivos orais**</b>				0,816
Nunca utilizou	36 (19,4)	39 (21,0)	1,00	
≤ 5 anos	65 (34,9)	68 (36,6)	1,04 (0,6 - 1,8)	
> 5 anos	85 (45,7)	79 (42,5)	1,2 (0,7 - 2,0)	
<b>Uso de reposição hormonal**</b>				<0,001
Não	154 (82,8)	170 (94,4)	1,00	
Sim	32 (17,2)	10 (5,6)	3,5 (1,7 - 7,4)	
<b>Número de filhos**</b>				0,006
Zero a 2 filhos	136 (71,6)	108 (58,1)	1,00	
> 2 filhos	54 (28,4)	78 (41,9)	0,5 (0,3 - 0,8)	
<b>Amamentação**</b>				0,427
Nunca amamentou	46 (25,1)	41 (22,5)	1,00	
≤ 12 meses	89 (48,6)	82 (45,1)	1,0 (0,6 - 1,6)	
> 12 meses	48 (26,2)	59 (32,4)	0,7 (0,4 - 1,3)	
<b>Histórico familiar de câncer</b>				0,438
Não	170 (88,5)	171 (91,0)	1,00	
Sim	22 (11,5)	17 (9,0)	1,3 (0,7 - 2,5)	

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança.

\* teste qui-quadrado.

\*\* os totais variam devido a existência de dados faltantes.

Com relação à exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos, apresentada na Tabela 7, os grupos se assemelharam quanto ao uso de agrotóxicos, cuja principal finalidade de uso desses produtos era a doméstica, e quanto a quantidade de dias, ao longo da vida, utilizando esses compostos. Entre as mulheres que relataram uso de agrotóxico doméstico, 80% dos casos e 75% dos controles disseram não fazer uso de nenhum tipo de proteção, como luvas, e o mesmo aconteceu entre as mulheres que relataram uso agrícola, onde 85,7% dos casos e 60% não usaram nenhuma proteção no momento da aplicação (dados não mostrados). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa, entretanto, entre ter utilizado agrotóxicos por mais de

10 anos em relação a nunca ter utilizado tais produtos, ou ter usado por uma quantidade de anos menor ( $p=0,014$ ).

Tabela 07 – Distribuição dos casos ( $n=192$ ) e controles ( $n=188$ ) de acordo com variáveis relacionadas a exposição a agrotóxicos, Petrópolis 2014-2020.

Variáveis	Casos	Controles	OR (IC 95%)	$p^*$
	N (%)	N (%)		
<b>Uso de agrotóxicos</b>				<b>0,744</b>
Nunca utilizou	60 (31,2)	52 (27,7)	1,00	
Doméstico	125 (65,1)	129 (68,6)	0,8 (0,5 - 1,3)	
Agrícola	7 (3,6)	7 (3,7)	0,9 (0,3 - 2,6)	
<b>Tempo de uso de agrotóxicos**</b>				<b>0,014</b>
Zero a 10 anos	136 (71,6)	153 (82,3)	1,00	
> 10 anos	54 (28,4)	33 (17,7)	1,8 (1,1 - 3,0)	
<b>Dias utilizando agrotóxicos ao longo da vida**</b>				<b>0,810</b>
< 30 dias	92 (49,5)	91 (50,8)	1,00	
30 - 235	49 (26,3)	42 (23,5)	1,1 (0,7 - 1,9)	
> 235	45 (24,2)	46 (25,7)	1,0 (0,6 - 1,6)	

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança.

\* teste qui-quadrado.

\*\* os totais variam devido a existência de dados faltantes.

A magnitude de associação entre a exposição a agrotóxicos, outros fatores de risco, e a neoplasia de mama são apresentadas na Tabela 8. A variável idade foi utilizada como variável de ajuste. A variável tempo de uso de agrotóxicos foi estatisticamente significativas na análise bruta, com maiores chances de desenvolver o câncer de mama entre as mulheres que utilizaram agrotóxicos por mais de 10 anos, em comparação àquelas que nunca usaram ou usaram por menos de 10 anos, entretanto, depois de ajustada por idade a variável perdeu a significância ( $p=0,084$ ). O mesmo aconteceu com a idade da menopausa após os 45 anos, que em um primeiro momento se apresentou como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, mas depois de ajustada pela idade perdeu a significância ( $p=0,128$ )

Já a variável escolaridade não diferiu entre os dois grupos na análise bruta, mas depois de ajustada foi observado um maior risco para mulheres com mais de 8 anos de estudo ( $p=0,001$ ). Ter feito uso de terapia de reposição hormonal, se manteve estatisticamente significativo tanto na análise bruta quanto na ajustada, assim como ter tido mais de dois filhos continuou se apresentando como um fator de proteção, mesmo depois de ajustado ( $p<0,001$ ).



O mesmo também aconteceu com as mulheres que relataram ainda fumar e apresentaram um risco menor tanto na análise bruta quanto na ajustada ( $p=0,018$ ). Por fim a variável IMC, de forma contínua, foi estatisticamente significativa na análise bruta, mas tal significância foi perdida após o ajuste por idade ( $p=0,065$ ).

Tabela 08 – Magnitude de associação da exposição a agrotóxicos e outras variáveis de interesse com o desenvolvimento do câncer de mama, Petrópolis 2014-2020.

Variáveis		OR bruta	IC 95%	$p^*$	OR ajustada**	IC 95%	$p^*$
<b>Tempo de uso de agrotóxicos</b>	Zero a 10 anos	1,00					
	> 10 anos	1,84	1,12 - 3,00	<b>0,014</b>	1,56	0,94 - 2,60	0,084
	Não	1,00					
<b>Menopausa</b>	≤ 45 anos	1,73	1,01 - 2,95	<b>0,044</b>	1,07	0,55 - 2,06	0,840
	> 45 anos	3,17	1,91 - 5,28	<b>&lt;0,001</b>	1,71	0,85 - 3,44	0,128
	Não	1,00					
<b>Reposição hormonal</b>	Sim	3,53	1,68 - 7,42	<b>&lt;0,001</b>	2,57	1,20 - 5,51	<b>0,015</b>
	Não	1,00					
<b>Escolaridade</b>	≤ 8 anos	1,00					
	> 8 anos	1,42	0,94 - 2,13	0,094	2,15	1,36 - 3,41	<b>0,001</b>
<b>Número de filhos</b>	Zero a 2 filhos	1,00					
	> 2 filhos	0,55	0,36 - 0,84	<b>0,006</b>	0,39	0,24 - 0,62	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tabagismo</b>	Nunca fumou	1,00					
	Somente no passado	1,00	0,62 - 1,62	0,989	0,94	0,57 - 1,53	0,796
	Ainda fuma	0,32	0,13 - 0,78	<b>0,013</b>	0,33	0,13 - 0,82	<b>0,018</b>
<b>IMC</b>		1,05	1,01 - 1,1	<b>0,015</b>	1,04	0,99 - 1,08	0,065

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança.

\* Teste de Wald.

\*\* ajustada por idade.

Tendo em vista que nem todas as variáveis analisadas se mantiveram estatisticamente significativas depois de ajustadas por idade, foi construído um modelo analítico final, apresentado na Tabela 9, tendo sido incluído, primeiramente, no mesmo a variável de interesse do presente estudo (Tempo de uso de agrotóxicos). Posteriormente, todas as variáveis que apresentaram  $p$ -valor  $<0,005$  na análise ajustada por idade foram testadas na análise múltipla, tendo sido mantidas no modelo final as variáveis que permaneceram estatisticamente significativas ou modificaram o efeito da variável relacionada ao uso de agrotóxicos. Após o ajuste por todas as variáveis presentes no modelo final de regressão logística, as variáveis idade

( $p < 0,001$ ), escolaridade ( $p = 0,019$ ), número de filhos ( $p = 0,003$ ) e reposição hormonal ( $p = 0,039$ ) se mantiveram estatisticamente significativa, enquanto a variável tempo de uso de agrotóxicos apresentou um maior risco sem significância estatística, como já havia acontecido anteriormente ( $p = 0,177$ ).

Tabela 09 – Modelo final de associação da exposição a agrotóxicos e outras variáveis de interesse com o desenvolvimento do câncer de mama, Petrópolis 2014-2020.

Variáveis		OR ajustada*	IC 95%	<i>p</i>
<b>Idade</b>		1,04	1,03 - 1,06	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tempo de uso de agrotóxicos</b>	≤ 10 anos	1,00		
	> 10 anos	1,40	0,85 - 2,49	0,177
<b>Escolaridade</b>	≤ 8 anos	1,00		
	> 8 anos	1,81	1,10 - 2,97	<b>0,019</b>
<b>Número de filhos</b>	Zero a 2 filhos	1,00		
	> 2 filhos	0,47	0,29 - 0,78	<b>0,003</b>
<b>Reposição Hormonal</b>	Não	1,00		
	Sim	2,29	1,04 - 5,03	<b>0,039</b>

OR: *odds ratio*. IC: intervalo de confiança.

\* ajustada por todas as variáveis inclusas no modelo.

\*\* Teste de Wald.

## 7. DISCUSSÃO

No estudo de corte transversal, realizado a partir da análise de amostras de sangue de indivíduos selecionados como controles de um estudo caso-controle de base hospitalar, foram observadas concentrações médias de poluentes orgânicos persistentes no sangue, que inclui agrotóxicos organoclorados e bifenilas policloradas, mais baixa do que aquelas encontradas por outros estudos. Entretanto foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações de organoclorados para os homens, para a faixa etária entre 55 e 64 anos e para os entrevistados que utilizaram agrotóxicos por mais de 10 anos. Já a concentração de PCBs foi estatisticamente diferente para as mulheres e para aqueles que relataram uso de algum tipo de agrotóxico, embora esses produtos não sejam utilizados como agrotóxicos. Esses compostos são amplamente como isolamento térmico e de eletricidade em equipamentos elétricos como transformadores e por terem uma alta estabilidade química são encontrados com frequência no ambiente, como consequência do descarte incorreto ou vazamentos e acidentes envolvendo esses compostos produzidos pelas atividades humanas (BLOISE, 2018).

A concentração média de organoclorados encontrada em nosso estudo corresponde a 383,93 ng/g de lipídeo. O estudo de caso-controle, com 121 casos e 103 controles, recrutados na Espanha entre 1999 e 2001, de Boada e colaboradores (2012) também encontrou uma concentração de organoclorados igual a 1.173,60 ng/g de lipídeo nas amostras de sangue dos controles. Já o estudo de caso-controle, com 77 casos e 84 controles, entrevistados nos períodos de 2000 a 2003 e 2011 a 2014 na Groelândia, encontrou uma concentração média de 1529,79 ng/g de lipídeo, nas amostras de sangue dos controles (WIELSØE *et al.*, 2017).

A concentração média do somatório dos DDTs analisados, em nosso estudo, foi igual a 83,92 ng/g de lipídeo, enquanto em outros estudos, como o caso-controle de base hospitalar, com 209 casos e 165 controles que residiam na China entre 2014 e 2019, Huang e colaboradores (2019), encontraram uma concentração igual a 126,39 ng/g, entre as amostras de tecido adiposo dos controles, para um dos metabólitos do DDT. Bem como o estudo, com 69 casos e 54 controles selecionados em hospitais da Tunísia, em 2012, de Arrebola e colaboradores (2015), utilizou amostras de sangue, e encontrou concentração média igual a 1,07 ng/mL para o DDE. Outro estudo caso-controle de base hospitalar, com 217 casos e 213 controles, conduzido entre 1995 e 1997 no Canadá, encontrou, nas amostras de tecido, concentrações médias de DDT iguais a 19.300 ng/g de lipídeo para o p,p'-DDT entre os controles (ARONSON *et al.*, 2000). Também o estudo de caso-controle, com 315 casos e 219 controles hospitalares selecionados entre 1994 e 1997 no Canadá por Demers e colaboradores (2000), encontrou, em amostras de

sangue, concentração média igual a 12.500 ng/g de lipídeo entre os controles para o p,p'-DDT. Por fim, o estudo de caso-controle de base hospitalar, com 403 casos e 403 controles conduzido entre 2001 e 2005 no Japão, por Itoh e colaboradores (2009), encontrou uma concentração média igual 9,9 ng/g de DDT nas amostras de sangue dos controles.

Outros estudos também trabalharam apenas com a concentração de metabólitos do DDT, como o estudo de caso-controle, com 162 casos e 331 controles recrutados entre 1995 e 1996, e residentes na cidade do Rio de Janeiro, que encontrou uma concentração média de DDE igual a 4,80 ng/mL para os controles a partir das amostras de sangue analisadas (MENDONÇA *et al.*, 1999). Já o estudo de caso-controle aninhado, com 148 casos e 245 controles, oriundos de um estudo de coorte na cidade de Nova York, de Wolff e colaboradores (2000), encontrou uma concentração média de DDE igual a 7,27 ng/mL. No nosso estudo a concentração média do somatório de todos os metabólitos do DDT foi igual a 0,47 ng/mL.

Com relação a concentração média para a exposição a diversos PCBs, o presente estudo encontrou um valor igual a 7,14 ng/g de lipídeo, sendo menor que a concentração encontrada pelo estudo caso-controle de base hospitalar, com 209 casos e 165 controles que residiam na China entre 2014 e 2019, Huang e colaboradores (2019), cuja concentração média foi de 57,44 ng/g para todos os PCBs, entre as amostras de tecido adiposo dos controles. Outro estudo de caso-controle, com 77 casos e 84 controles, entrevistados nos períodos de 2000 a 2003 e 2011 a 2014 na Groelândia, encontrou concentrações médias iguais a 1.156,90 ng/g para PCBs, nas amostras de sangue dos controles (WIELSØE *et al.*, 2017). Também o estudo caso-controle de base hospitalar, com 217 casos e 213 controles, conduzido entre 1995 e 1997 no Canadá, a menor concentração de bifenilas policloradas encontrada foi para o PCB 105, sendo igual a 6.300 ng/g de para os controles (ARONSON *et al.*, 2000). Já um estudo de caso-controle de base hospitalar, com 405 casos e 405 controles conduzido entre 2001 e 2005 no Japão, por Itoh e colaboradores (2009), encontrou uma concentração média igual a 180 ng/g de lipídeo para os PCBs, para os controles, nas amostras de sangue.

O estudo caso-controle, com 69 casos e 56 controles selecionados em hospitais da Tunísia, em 2012, de Arrebola e colaboradores (2015), utilizou amostras de sangue, e encontrou concentração média igual a 0,17 ng/mL, 0,68 ng/mL e 0,18 ng/mL para os PCBs 138, 153 e 180, respectivamente, entre os controles, enquanto o somatório de todos os PCBs no nosso estudo foi igual a 0,04 ng/mL. Essa concentração é menor também que a encontrada pelo estudo de caso-controle aninhado, com 148 casos e 245 controles, oriundos de um estudo de coorte na cidade de Nova York, de Wolff e colaboradores (2000), que observou uma concentração média igual a 4,97 ng/mL para os PCBs nas amostras de sangue dos controles.

Todos os estudos citados acima encontraram concentrações médias de organoclorados e bifenilas policloradas mais elevadas do que as que foram observadas no presente estudo (Tabela 10). Tais diferenças podem ser devido ao tamanho populacional dos estudos citados, que foram maiores do que o obtido no presente trabalho, com exceção dos estudos realizados por Arrebola *et al.* (2015), Boada *et al.* (2015) e Wielsøe *et al.* (2017). Apesar da maioria dos estudos terem avaliado as concentrações a partir de amostras de sangue, assim como o nosso trabalho, os mesmos utilizaram a técnica de cromatografia gasosa por captura de elétrons, que é considerada mais sensível para a analisar a presença de agrotóxicos (BARBOSA *et al.*, 2012). Já os estudos de Huang *et al.* (2019) e Aronson *et al.* (2000) utilizaram amostras de tecido, que são consideradas mais adequadas para esse tipo de análise (CRINNION 2009). Além disso uma parcela das 151 amostras analisadas no presente trabalho possuía níveis não detectáveis, dos compostos pesquisados, para a análise de cromatografia gasosa realizada, o que contribui para uma média menor nas concentrações encontradas.

Ter encontrado concentrações baixas desses compostos também se deve ao fato de que o uso dos mesmos foi proibido a partir da década de 80, e apesar dos mesmos se manterem por muitos anos no ambiente a concentração vai diminuindo com o passar dos anos. Isso ocorre devido ao processo de meio vida pelo qual essas substâncias passam, sendo esse tempo de 7 anos em média para o DDT e seus metabólitos e em torno de 12 anos para os PCBs, e estudos têm apontado que existe uma tendência na diminuição da concentração desses compostos conforme se inicia o processo de dissipação dessas substâncias enquanto as fontes de novas contaminações são limitadas (BLOISE, 2018; THOMAS *et al.*, 2008 e TOAN *et al.*, 2009).

A análise de regressão linear apontou que, conforme o tempo de uso de agrotóxicos aumenta, o nível plasmático de poluentes orgânicos persistentes também aumenta, com um incremento de 0,018 unidades nos níveis plasmáticos de poluentes orgânicos persistentes para cada ano de uso de agrotóxico, independentemente da idade e do sexo, entretanto esse achado não foi estatisticamente significativo. Dessa forma, o presente estudo não conseguiu demonstrar que a exposição autorreferida possa ser utilizada como um substituto confiável da exposição dosada. Sabe-se que o uso de informações autorreferidas favorece a realização de estudos epidemiológicos em grandes grupos, pois promove a economia de recursos e simplifica o trabalho de campo, mas suas limitações, como a possibilidade de o questionário ser mal-entendido e a dificuldade em lembrar com certeza eventos passados, não podem ser ignoradas (GORBER *et al.*, 2007). O presente estudo buscou minimizar essa limitação por um treinamento bastante criterioso dos entrevistadores. Por outro lado, alguns estudos que avaliaram a qualidade de dados autorreferidos, ao comparar as informações obtidas a partir dos

mesmos com aquelas que podem ser medidas ou avaliadas com base em prontuários, por exemplo, sugerem que tais dados se encontram correlacionados e em concordância com as exposições, características medidas ou desfechos analisados (DEZIEL *et al.*, 2015; MARTINS *et al.*, 2015; SCHUH-RENNER *et al.*, 2019).

Adicionalmente, a determinação da exposição passada à agrotóxicos a partir de um questionário pode ser uma alternativa para superar determinadas limitações, como a dificuldade de encontrar biomarcadores para os agrotóxicos do tipo não persistentes, como os organofosforados (CAMPOS; FREIRE, 2016).

Vale lembrar que a exposição a agrotóxicos ocorre de maneira variada, podendo ser decorrente da exposição ocupacional, ao se trabalhar diretamente com esses produtos; da exposição ambiental, para a população geral, através da contaminação da água e alimentos; e do uso doméstico, visto que produtos de venda livre possuem os mesmos princípios ativos que são encontrados nos agrotóxicos do setor agrícola, sendo estimado que dois terços da população do país estejam expostas aos efeitos desses produtos (CARNEIRO *et al.*, 2015; PERES; MOREIRA, 2003).

Desde a década de 1970, o uso de agrotóxicos na produção rural cresceu devido ao incentivo de políticas públicas, como no caso do crédito agrícola que requeria o uso desses produtos nas lavouras como requisito para se obter financiamentos (SHARMA *et al.*, 2019; TERRA; PELAEZ, 2009; BRASIL, 1998). A partir de 1988, a legislação brasileira a respeito do uso desses produtos passou por mudanças, a primeira delas sendo decorrente da Lei nº 7.802/1989 que define o que é um agrotóxico e tudo que diz respeito ao mesmo, desde a produção até a comercialização, o uso e a fiscalização. A partir do decreto nº 8.816/1990, a venda desses produtos passou a necessitar de prescrição de um profissional legalmente habilitado, com exceção dos agrotóxicos que seriam destinados a higienização, desinfecção ou desinfestação de domicílios, ao tratamento de água ou para serem utilizados em campanhas de saúde pública (CAMPANHOLA; BETTIOL, 2003). A partir dos anos 2000, a regulamentação dos agrotóxicos passou a ser vista como um empecilho para que o setor agrícola obtivesse mais lucro e fosse mais competitivo nacionalmente, com o rigor para a obtenção do registro de agrotóxicos sendo visto como um fator para aumentar os custos da produção, assim a partir de 2002 o registro desses produtos passou a ser feito de forma cada vez mais simplificada (TERRA; PELAEZ, 2009).

Todos os agrotóxicos analisados no presente estudo, a partir das amostras de sangue, fazem parte do grupo de organoclorados, que são classificados como poluentes orgânicos persistentes, e tem seu uso proibido na maior parte do mundo, inclusive no Brasil. Tais

compostos, porém, continuam sendo detectados no ambiente, com estudos tendo encontrado resíduos desses agrotóxicos em alimentos como tilápia (BOTARO *et al.*, 2011), queijo e leite (DOS SANTOS *et al.*, 2015), bem como uma correlação entre o consumo desses alimentos e a exposição a organoclorados (SARCINELLI *et al.*, 2003). Os mesmos também continuam sendo utilizados na agricultura na região serrana, onde se encontra a cidade de Petrópolis, possivelmente sendo obtidos por contrabando e comércio ilegal, o que contribui para que ainda sejam detectados nas amostras analisadas, apesar das concentrações baixas (PERES; MOREIRA, 2007).

O presente estudo transversal possui a limitação, de ter medido a concentração de poluentes orgânicos persistentes a partir de amostras de sangue ao invés de utilizar amostras de tecido. Como mencionado anteriormente, essa matriz biológica não é a mais indicada para esse tipo de avaliação, uma vez que só indicam bem exposições mais recentes, não sendo tão fiéis ao nível de exposição crônica, uma vez que esses compostos são lipofílicos e se acumulam no tecido adiposo, só sendo liberadas no sangue em situações específicas, como uma alta no processo de lipólise devido a estresse (CRINNION 2009). Da mesma forma não foi avaliado se, próximo à época em que a mostra de sangue foi coletada, o paciente havia passado por algum evento que pode influenciar a presença de poluentes orgânicos persistentes presentes no sangue, como ter emagrecido e amamentado recentemente, o que diminui o nível desses compostos no sangue, de modo a subestimar a exposição. Entretanto tem como ponto forte ter investigado a exposição a poluentes orgânicos persistentes, e agrotóxicos, em uma localidade ainda não estudada, e que representa um dos principais polos agrícolas do estado do Rio de Janeiro.

Tabela 10 – Concentração de organoclorados e bifenilas policloradas encontradas na literatura.

Estudo	Ano	Local	Tamanho (n)	Idade Média	Concentração média	Observações
Boada <i>et al.</i> , 2012 Caso-controle	1997 – 1998	Espanha	103 controles	58 anos	1.173,60 ng/g	Contração média do $\Sigma$ Ocs em amostras de sangue.
Wielsøe <i>et al.</i> , 2017 Caso-controle	2003 - 2004 2011 – 2014	Groelândia	84 controles	49,3 anos	1.529,79 ng/g 1.156,90 ng/g	Concentração média do $\Sigma$ OCs e $\Sigma$ PCBs, respectivamente, em amostras de sangue.
Huang <i>et al.</i> , 2019 Caso-controle	2014 – 2016	China	165 controles	48,64 anos	126,39 ng/g 1.746,47 ng/g 57,44 ng/g	Concentração média de p,p'-DDT, p,p'-DDE e $\Sigma$ PCBs, respectivamente, em amostras de tecido adiposo.
Aronson <i>et al.</i> , 2000 Caso-controle hospitalar	1995 – 1997	Canadá	213 controles	53,9 anos	596.000 ng/g 19.300 ng/g 6.300 ng/g	Concentração média de p,p'-DDE, p,p'-DDT e PCB 105, que foi a menor concentração encontrada, respectivamente, em amostras de tecido adiposo.
Demers <i>et al.</i> , 2015 Caso-controle hospitalar	1994 – 1997	Canadá	219 controles	51 anos	462.700 ng/g 12.500 ng/g 53.300 ng/g	Concentração média de p,p'-DDE, p,p'-DDT e PCB 153, respectivamente, em amostras de sangue.
Itoh <i>et al.</i> , 2009 Caso-controle hospitalar	2001 – 2005	Japão	403 controles	53,9 anos	1,6 ng/g 9,9 ng/g 370,0 ng/g 180,0 ng/g	Concentração média de o,p'-DDT, p,p'-DDT, p,p'-DDE e $\Sigma$ PCBs, respectivamente, em amostras de sangue.
Mendonça <i>et al.</i> , 1999 Caso-controle	1995 – 1996	Brasil	306 controles	56,5 anos	4,80 ng/mL	Concentração média de p,p'-DDE em amostras de sangue.
Wolff <i>et al.</i> , 2000 Caso-controle aninhado	1985 – 1991	Estados Unidos	295 controles	-	7,27 ng/mL 4,97 ng/mL	Concentração média de DDE e $\Sigma$ PCBs, respectivamente, em amostras de sangue.
Arrebola <i>et al.</i> , 2015 Caso-controle	05/2012 - 10/2012	Tunísia	54 controles	43,9 anos	1,07 ng/mL 0,17 ng/mL	Concentração média de p,p'-DDE e PCB138, cuja concentração foi a menor encontrada, respectivamente, em amostras de sangue.



No atual estudo de caso-controle a associação entre a exposição autorreferida a agrotóxicos e o câncer de mama apresentou uma maior chance para mulheres que utilizaram este tipo de produto por mais de 10 anos, comparado àquelas que não utilizaram ou fizeram uso por menos tempo, não sendo, entretanto, estatisticamente significativo. Alguns estudos apontaram uma associação positiva entre esse tipo de exposição e a neoplasia de mama, como o estudo caso-controle, com 1.169 casos e 1.743 controles, entrevistados na Austrália entre os anos de 2009 e 2011, que estimou uma chance 1,51 vezes maior (IC 95% 1,18 – 1,94) para mulheres que observaram a aplicação de agrotóxicos e residiram por mais de 10 anos próximo a área agrícola em comparação aquelas que disseram não observar o uso de tal produtos (EL-ZAEMEY *et al.*, 2013). Outro estudo de caso-controle, com 85 casos e 266 controles recrutados entre 2017 e 2018, em Rondonópolis, estado do Mato Grosso no Brasil, também encontrou uma razão de chance mais elevada (OR: 2,37; IC 95% 1,78 – 3,16) de desenvolver o câncer de mama para mulheres que relataram viver próximo de áreas agrícolas, onde se fazia uso de agrotóxicos, em comparação a mulheres que não moravam perto desses locais (SILVA *et al.*, 2019). Igualmente, o estudo caso-controle, com 1.505 casos e 1.553 controles residentes em Nova York durante o período de 1996 a 1997, encontrou uma chance 1,39 vezes maior (IC 95% 1,15 – 1,68) para mulheres que relataram uso de agrotóxicos ao longo da vida, comparado com aquelas que nunca utilizaram tais produtos (TEITELBAUM *et al.*, 2007).

Entre os artigos já citados anteriormente, um estudo caso-controle conduzido na China, encontrou uma chance 1,63 vezes maior (IC 95% 1,15 – 2,85) de desenvolver o câncer de mama para mulheres expostas ao DDE, comparando a concentração desses compostos em amostras de tecido de casos de mama e controles (HUANG *et al.*, 2019). Também o estudo de caso-controle de Arrebola e colaboradores (2015) observou uma razão de chance 1,72 vezes maior (IC 95% 1,11 – 3,13) de câncer de mama para mulheres expostas a DDE em comparação com aquelas não expostas. Na Groelândia, Wielsøe e colaboradores (2017), a partir de um estudo de caso-controle, encontraram uma chance maior de desenvolver o câncer de mama para mulheres no terceiro tercil de exposição a PCBs comparado às mulheres no primeiro tercil, com base na distribuição dos controles (OR: 2,5; IC 95% 1,11 – 5,63).

Entretanto, outros estudos, assim como o nosso, apesar de encontrarem uma maior chance de câncer de mama em mulheres expostas à agrotóxicos, não encontraram resultados estatisticamente significativos. É o caso do estudo caso-controle conduzido

por Demers e colaboradores (2000) no Canadá, que encontrou uma chance mais elevada para mulheres no último quintil de exposição ao DDT comparado com aquelas no primeiro quintil de exposição (OR: 1,37; IC 95% 0,73 – 2,56). O estudo de caso-controle aninhado, com 150 casos e 150 controles selecionados entre os anos de 1964 e 1969 a partir de um estudo de coorte na Califórnia, realizado por Krieger e colaboradores (1994), também encontrou uma chance maior de desenvolver a doença relacionada a exposição a DDE (OR: 1,33; IC 95% 0,68 – 2,62), comparando as mulheres do terceiro tercil com as do primeiro. Também um estudo caso-controle de base hospitalar, composto por 447 casos e 758 controles, entrevistados entre 1994 e 1996 na cidade de Nova York, encontrou uma razão de chances 1,25 vezes maior (IC 95% 0,79 – 1,98) para as mulheres que relataram uso de agrotóxicos domésticos comparado àquelas que nunca utilizaram esses produtos (FAROOQ *et al.*, 2010). Bem como o estudo de caso-controle, com 787 casos e 721 controles residentes na cidade de Cape Cod entre 1988 e 1995, nos Estados Unidos, encontrou uma chance 1,2 vezes mais elevada (IC 95% 0,80 – 1,60) para mulheres que relataram uso de algum tipo de agrotóxico por mais de 10 vezes comparado com aquelas que nunca utilizaram (ZOTA *et al.*, 2010).

Ainda sem significância estatística, podemos citar o estudo de caso-controle aninhado realizado na Dinamarca que observou uma razão de chances maior de desenvolver o câncer de mama para mulheres no último quartil de exposição a DDT (OR: 1,19; IC 95% 0,76 – 1,87), em comparação com aquelas que se encontravam no primeiro quartil, sem significância estatística (HØYER *et al.*, 1998). Também já citados anteriormente, um estudo de caso-controle, realizado no Brasil, encontrou uma chance 1,12 vezes maior (IC 95% 0,58 – 2,10) para o desenvolvimento de câncer de mama devido a exposição a agrotóxicos, para as mulheres no penúltimo quintil de exposição em relação as do primeiro (MENDONÇA *et al.*, 1999) e o estudo de caso-controle aninhado, conduzido em Nova York, observou uma razão de chances maior de desenvolver o câncer de mama para o último quartil de exposição a DDE (OR: 1,30; IC 95% 0,51 – 3,35) comparado ao primeiro quartil (WOLFF *et al.*, 2000).

Além desses, dois estudos de coorte encontraram uma associação positiva entre ter sido exposta a agrotóxico e câncer de mama, entretanto sem significância estatística. O estudo realizado por Xu e colaboradores (2010) nos Estados Unidos encontrou um risco 1,19 vezes maior (IC 95% 0,40 – 3,50) para mulheres no último quartil de exposição a DDE e o estudo realizado por Engel e colaboradores (2017), também nos Estados Unidos, que encontrou um risco 1,5 vezes maior (IC 95% 0,70 – 2,90) para a exposição

a heptacloro, um organoclorado.

A maioria dos estudos, encontrados na literatura, que investigaram a associação entre exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de mama, realizaram a mensuração da exposição a partir de amostras biológicas, analisando a concentração encontrada desses compostos nas mesmas (HUANG *et al.*, 2019; ARREBOLA *et al.*, 2015; WIELSØE *et al.*, 2017; ARONSON *et al.*, 2000; MENDONÇA *et al.*, 1999; DEMERS *et al.*, 2000; WOLFF *et al.*, 2000; ITOH *et al.*, 2009; HØYER *et al.*, 1998; ELDAKROORY *et al.*, 2017; HE *et al.*, 2017; KRIEGER *et al.*, 1994; XU *et al.*, 2010). Entretanto, é possível encontrar estudos que avaliariam a exposição a partir de entrevistas, utilizando então dados autorreferidos. Alguns detectaram uma associação estatisticamente significativa entre a exposição a agrotóxicos e o desfecho de interesse, como os estudos de caso-controle de El-Zaemey e colaboradores (2013) (OR: 1,51; IC 95% 1,18 – 1,94) na Austrália e o de Silva e colaboradores (2019) (OR: 2,37; IC 95% 1,78 – 3,16) conduzido no Brasil. Enquanto outros não encontraram significância estatística para os resultados, como os estudos de caso-controle de Farooq e colaboradores (2010) (OR: 1,25; IC 95% 0,79 – 1,98), conduzido em Nova York, o realizado por Zota e colaboradores (2010) (OR: 1,2; IC 95% 0,80 – 1,60) nos Estados Unidos, além do estudo de coorte de Engel e colaboradores (2017) (HR: 1,5; IC 95% 0,70 – 2,90), realizado também nos Estados Unidos (Tabela 11).

Tabela 11 – *Odds ratios* e *Hazard Ratios* para exposição a agrotóxicos e câncer de mama encontradas na literatura.

<b>Estudo</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>Tamanho (n)</b>	<b>Faixa Etária/ Idade Média</b>	<b>Odds (IC 95%)</b>	<b>Observações</b>
El-Zaemey <i>et al.</i> , 2013 Caso-controle	2009 - 2011	Austrália	1.169 casos 1.743 controles	18 a 80 anos	1,51 (1,18 - 1,94)	Ajustada por idade. Associação avaliada a partir de dados autorreferidos.
Silva <i>et al.</i> , 2019 Caso-controle	2017 - 2018	Brasil	85 casos 266 controles	54,3 anos 51,1 anos	2,37 (1,78 - 3,16)	Ajustada por idade acima de 50 anos e menarca precoce. Associação avaliada a partir de dados autorreferidos.
Teitelbaum <i>et al.</i> , 2007 Caso-controle	1996 - 1997	Estados Unidos	1.505 casos 1.553 controles	20 a 98 anos	1,39 (1,15 - 1,68)	Ajustada por idade e grau de escolaridade. Associação avaliada a partir de dados autorreferidos.
Huang <i>et al.</i> , 2019 Caso-controle	2014 - 2016	China	209 casos 165 controles	52 anos 48,64 anos	1,63 (1,15 - 2,85)	Ajustada por idade, idade da menarca, ter amamentado e status de menopausa. Concentração de agrotóxicos medida em amostras de tecido.
Arrebola <i>et al.</i> , 2015 Caso-controle	05/2012 - 10/2012	Tunísia	69 casos 54 controles	49,9 anos 43,9 anos	1,72 (1,11 - 3,13)	Ajustada por idade, IMC, ocupação, residência, escolaridade, tempo de amamentação, gestação a termo, status de menopausa, histórico familiar de câncer de mama e total de lipídeos no sangue. Concentração de agrotóxicos medida em amostras de sangue.
Demers <i>et al.</i> , 2015 Caso-controle hospitalar	1994 - 1997	Canadá	315 casos 219 controles	53 anos 51 anos	1,37 (0,73 - 2,56)	Ajustada por idade, residência, IMC, tempo de amamentação, idade na primeira gravidez, anos de fertilidade, histórico familiar de câncer de mama e histórico de doença benigna da mama. Concentração de agrotóxicos medida em amostras de sangue.
Krieger <i>et al.</i> , 1994 Caso-controle aninhado	1964 - 1969	Estados Unidos	150 casos 150 controles	45,2 anos para casos e controles	1,33 (0,68 - 2,62)	Ajustada por IMC, idade da menarca, ter engravidado, status da menopausa no momento do diagnóstico. Casos e controles combinados por etnia, ano de entrada na coorte, tempo de segmento, idade e ano do <i>check up</i> . Concentração de agrotóxicos medida em amostras de sangue.

Tabela 11 – Continuação

<b>Estudo</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>Tamanho (n)</b>	<b>Faixa Etária/ Idade Média</b>	<b>Odds (IC 95%)</b>	<b>Observações</b>
Farooq <i>et al.</i> , 2010 Caso-controle hospitalar	1994 - 1996	Estados Unidos	447 casos 758 controles	Todas as idades	1,25 (0,80 - 1,60)	Ajustada por idade no momento do diagnóstico, etnia, religião, escolaridade, histórico familiar de câncer de mama, IMC, idade da menopausa e idade da menarca. Associação avaliada a partir de dados autorreferidos.
Zota <i>et al.</i> , 2010 Caso-controle	1988 - 1995	Estados Unidos	787 casos 721 controles	Todas as idades	1,20 (0,80 - 1,60)	Ajustada por idade ao diagnóstico, década de nascimento, diagnóstico de câncer de mama prévio, histórico familiar de câncer de mama, idade da primeira gestação, escolaridade e estudo em que se encontrava. Associação avaliada a partir de dados autorreferidos
Høyer <i>et al.</i> , 1998 Caso-controle aninhado	1976 - 1993	Dinamarca	240 casos 477 controles	A partir de 20 anos	1,19 (0,76 - 1,87)	Ajustada por peso, altura, número de gestações a termo, consumo de álcool, tabagismo, atividade física, status de menopausa, renda familiar, estado civil e escolaridade. Concentração de agrotóxicos medida em amostras de sangue.
Mendonça <i>et al.</i> , 1999 Caso-controle	1995 - 1996	Brasil	177 casos 350 controles	56,9 anos 56,5 anos	1,12 (0,58 - 2,10)	Ajustada por idade, escolaridade, paridade, amamentação, tabagismo, histórico familiar de câncer de mama e tamanho da mama. Concentração de agrotóxicos medida em amostras de sangue.
Wolff <i>et al.</i> , 2000 Caso-controle aninhado	1985 - 1991	Estados Unidos	295 controles	33 a 65 anos	1,30 (0,51 - 3,35)	Ajustada por idade da menarca, número de gestações a termo, idade da primeira gestação a termo, histórico familiar de câncer de mama, tempo de amamentação ao longo da vida, altura, IMC e IMC relacionado ao status de menopausa no momento da doação de sangue. Concentração de agrotóxicos medida em amostras de sangue.

Tabela 11 – Continuação.

<b>Estudo</b>	<b>Ano</b>	<b>Local</b>	<b>Tamanho (n)</b>	<b>Faixa Etária/ Idade Média</b>	<b>Risco (IC 95%)</b>	<b>Observações</b>
<i>Xu et al., 2010</i> Coorte	1999 - 2004	Estados Unidos	4237 participantes, 63 casos de mamas	a partir de 20 anos	1,19 (0,40 - 3,50)	Ajustada por idade, etnia, IMC, escolaridade, tabagismo, data da pesquisa e estado civil. Concentração de agrotóxicos medida em amostras de sangue.
<i>Engel et al., 2017</i> Coorte	1993 - 1997	Estados Unidos	30594 mulheres, 1081 casos de câncer de mama	18 a 91 anos	1,50 (0,70 - 2,90)	Ajustada por status de menopausa, raça, estado de residência, paridade e idade do primeiro parto combinadas e uso de benomil, metribuzin, toxafeno e butilate.

Quanto à exposição a outros fatores relacionados ao metabolismo do estrogênio, como a terapia de reposição hormonal, no presente estudo a chance de os casos terem feito uso da terapia de reposição hormonal foi maior em relação aos controles. Da mesma forma um estudo de coorte realizado na Dinamarca encontrou um risco 1,56 vezes maior (IC 95% 1,19 – 2,04) de desenvolver o câncer de mama entre as mulheres que relataram ter feito uso de terapia de reposição hormonal (AZAM *et al.*, 2018). O mesmo também já havia sido apontado pela coorte *The Nurses Health Study*, que encontrou um risco 1,32 vezes maior (IC 95% 1,14 – 1,54) para as mulheres que utilizavam apenas estrogênio e 1,41 vezes maior (IC 95% 1,15 – 1,74) para as que utilizavam uma combinação de estrogênio e progesterona, comparando aquelas que não faziam uso de nenhum tipo de hormônio (COLDITZ; WILLETT; HENNEKENS, 1995). O estudo de caso-controle aninhado, realizado por Chen e colaboradores (2002) também encontrou uma maior chance (OR = 1,70; IC 95% 1,15 – 2,50) para o desenvolvimento de câncer de mama entre as mulheres que fizeram uso de terapia de reposição hormonal por mais de 4 anos.

O número de gestações também é um fator relacionado ao desenvolvimento do câncer de mama, mas ao contrário das terapias de reposição hormonal, o número de gestações age como um fator de proteção, uma vez que funcionam como uma pausa à exposição ao estrogênio para o organismo (KEY *et al.*, 2001). O presente estudo encontrou uma menor chance de desenvolver o câncer de mama entre as mulheres com mais de dois filhos, em comparação a não ter tido filhos ou ter tido no máximo duas gestações a termo, assim como o estudo de coorte realizado nos Estados Unidos que encontrou um risco 0,84 vezes menor (IC 95% 0,80 – 0,89) entre mulheres que foram mães comparadas àquelas que nunca tiveram filhos (FORTNER *et al.*, 2019). Outro estudo realizado no Japão, estimou um risco 0,43 vezes menor (IC 95% 0,19 – 0,97) para as mulheres que tiveram cinco filhos em comparação com aquelas que tiveram apenas uma gestação (LIU *et al.*, 2019) e em um estudo de caso-controle aninhado conduzido na Noruega a chance de desenvolver o câncer de mama foi 0,59 vezes menor (IC 95% 0,51 – 0,68) para as mulheres que tiveram quatro gestações ou mais, com duração de pelo menos 6 meses, em comparação com aquelas que nunca engravidaram (ELLINGJORD-DALE *et al.*, 2017).

O presente estudo também encontrou uma razão de chances mais elevada para mulheres com mais de 8 anos de escolaridade comparado com aquelas que não estudaram ou estudaram por no máximo 8 anos, estando de acordo com outros estudos que já apontaram um maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama para mulheres

com mais estudo, uma vez que essa característica se encontra relacionada a outros fatores de risco da doença como a demora para ter a primeira gestação a termo, ter uma quantidade menor de gestações e fazer uso de hormônios como tratamento para os sintomas da menopausa (HECK; PAMUK, 1997; HUSSAIN *et al.*, 2008; LARSEN *et al.*, 2011; MOUW *et al.*, 2008; FUJINO *et al.*, 2008; MENVIELLE *et al.*, 2011). Adicionalmente há maior aderência na realização de exames diagnósticos, acarretando que um maior número de casos detectados em mulheres com escolaridade mais alta (DAMIANI *et al.*, 2015; DONG; QIN, 2020).

Com relação aos outros fatores de risco como etnia, consumo de bebida alcoólica, tabagismo, exposição à radiação, idade da menarca, idade da menopausa, uso de contraceptivos orais, histórico familiar de câncer e outras características, ou não se mostraram estatisticamente diferentes entre os dois grupos desde o início, ou perderam a significância estatística depois de ajustadas por idade e pelas demais variáveis que foram incluídas no modelo de regressão logística.

O presente estudo caso-controle tem como limitação ter estimado a exposição a agrotóxicos apenas de forma autorreferida, não tendo sido capaz de quantificar o nível de exposição para os casos, como foi feito para os controles, e o tamanho da população é pequeno, comparado a outros estudos que avaliaram a exposição autorreferida e encontraram um maior risco, estatisticamente significativo, para o desenvolvimento do câncer de mama relacionado a essa exposição. Como pontos fortes do estudo pode-se citar que o mesmo avaliou casos incidentes e controles hospitalares, o que contribui para uma maior fidelidade dos eventos relatados pelos casos e uma menor possibilidade de viés de memória ou não resposta por parte dos controles. Outro ponto forte é o fato de se tratar de uma população e uma localidade onde ainda não havia sido estudada a possível associação entre a exposição a agrotóxicos e o câncer de mama.



## 8. CONCLUSÃO

O presente estudo encontrou uma concentração média mais elevada de organoclorados entre indivíduos que fizeram uso de agrotóxicos, e uma chance maior de desenvolver o câncer de mama para mulheres que relataram utilizar esses produtos por mais de 10 anos, porém esses achados não foram estatisticamente significativos. Também foi encontrada uma associação positiva, e estatisticamente significativa, entre o desenvolvimento do câncer de mama e ter uma escolaridade mais elevada ou ter feito uso de reposição hormonal, enquanto ter tido mais de duas gestações a termo se apresentou como um fator de proteção para o desenvolvimento da doença. Estudos adicionais, com uma amostra maior e uma melhor avaliação da exposição a agrotóxicos, são necessários para elucidar o papel dessa exposição e o desenvolvimento do câncer de mama de forma mais clara, visto que os achados na literatura são ainda controversos.

## REFERÊNCIAS

- ACQUAVELLA, John et al. Cancer among Farmers: A Meta-Analysis. **Annals of Epidemiology**, v. 8, n. 1, p. 64-74, 1998.
- AKRAM, Muhammad et al. Awareness and current knowledge of breast cancer. **Biological Research**, v. 50, n. 1, p. 33, 2017.
- ALAVANJA, Michael CR et al. Characteristics of pesticide use in a pesticide applicator cohort: the Agricultural Health Study. **Environmental research**, v. 80, n. 2, p. 172-179, 1999.
- ALBINI, Adriana. et al. Exogenous hormonal regulation in breast cancer cells by phytoestrogens and endocrine disruptors. **Current medicinal chemistry**, v. 21, n. 9, p. 1129-1145, 2014.
- ALENTEJANO, Paulo Roberto R. A evolução do espaço agrário fluminense. **GEOgraphia**, v. 7, n. 13, 2005.
- ANASTASIADI, Zoi et al. Breast cancer in young women: an overview. **Updates in surgery**, v. 69, n. 3, p. 313-317, 2017.
- ARONSON, Kristan J. et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 9, n. 1, p. 55-63, 2000.
- ARREBOLA, Juan 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, p. 106-113, 2015.
- AZAM, Shadi et al. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. **Cancer Causes & Control**, v. 29, n. 6, p. 495-505, 2018.
- AZAMJAH, Nasrindokht; SOLTAN-ZADEH, Yasaman; ZAYERI, Farid. Global trend of breast cancer mortality rate: a 25-year study. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 20, n. 7, p. 2015, 2019.
- BARBOSA, Sara Cristina de Bessa et al. **Determinação de resíduos de pesticidas em produtos de origem vegetal por GC-ECD**. 2012. Tese de Doutorado.
- BARNETT, Junaidah B. The relationship between obesity and breast cancer risk and mortality. **Nutrition reviews**, v. 61, n. 2, p. 73, 2003.
- BECARIA-COQUET, Julia. et al. Diet Quality, Obesity and Breast Cancer Risk: An Epidemiologic Study in Córdoba, Argentina. **Nutrition and Cancer**, p. 1-10, 2019.
- BERNSTEIN, Leslie. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast

- cancer. **Journal of mammary gland biology and neoplasia**, v. 7, n. 1, p. 3-15, 2002.
- BLAIR, Aaron; FREEMAN, Laura Beane. Epidemiologic Studies of Cancer in Agricultural Populations: Observations and Future Directions. **Journal of agromedicine**, v. 14, n. 2, p. 125-131, 2009.
- BLOISE, Denise Martins. Dioxinas, Furanos e PCBs na nossa Alimentação. **Revista Meio Ambiente e Sustentabilidade**, v. 14, n. 7, 2018.
- BOADA, Luis D. et al. Complex organochlorine pesticide mixtures as determinant factor for breast cancer risk: a population-based case-control study in the Canary Islands (Spain). **Environmental Health**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2012.
- BOTARO, Daniele et al. Organochlorine pesticides residues in feed and muscle of farmed Nile tilapia from Brazilian fish farms. **Food and Chemical Toxicology**, v. 49, n. 9, p. 2125–2130, 2011.
- BRASIL. **Lei nº 7.802 de 11 de julho de 1989**. Dispõe sobre a Pesquisa, a Experimentação, a Produção, a Embalagem e Rotulagem, o Transporte, o Armazenamento, a Comercialização, a Propaganda Comercial, a Utilização, a Importação, a Exportação, o Destino Final dos Resíduos e Embalagens, o Registro, a Classificação, o Controle, a Inspeção e a Fiscalização de Agrotóxicos, seus Componentes e Afins, e dá outras Providências. Diário Oficial da União. Brasília, 11 de julho de 1989.
- BRASIL. Ministério da Saúde. 11. Portaria 11, de 08 de janeiro de 1998. 21 jan. 1998, Sec. 1.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Mortalidade – 1996 a 2018, pela CID-10**. In: \_\_\_\_\_. Informações de Saúde (TABNET). Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>. Acesso em: 15 jun. 2020.
- CAMPANHOLA, Clayton; BETTIOL, Wagner. Panorama sobre o uso de agrotóxicos no Brasil. **Embrapa Meio Ambiente-Capítulo em livro científico (ALICE)**, 2003.
- CAMPOS, Élida; FREIRE, Carmen. Exposure to non-persistent pesticides and thyroid function: a systematic review of epidemiological evidence. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 219, n. 6, p. 481-497, 2016.
- CARNEIRO, Fernando Ferreira *et al.* **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde**. EPSJV/Expressão Popular, 2015.
- CATSBURG, Chelsea; MILLER, Anthony B.; ROHAN, Thomas E. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. **International journal of cancer**, v. 136, n. 9, p. 2204-2209, 2015.

- CHEN, Chi-Ling et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. **Jama**, v. 287, n. 6, p. 734-741, 2002.
- CHEN, Zhilin et al. Trends of female and male breast cancer incidence at the global, regional, and national levels, 1990–2017. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 180, n. 2, p. 481-490, 2020.
- COLDITZ, Graham A. et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. **New England Journal of Medicine**, v. 332, n. 24, p. 1589-1593, 1995.
- DAMIANI, Gianfranco et al. The impact of level of education on adherence to breast and cervical cancer screening: evidence from a systematic review and meta-analysis. **Preventive Medicine**, v. 81, p. 281-289, 2015.
- DE COSTER, Sam; VAN LAREBEKE, Nicolas. Endocrine-Disrupting Chemicals: Associated Disorders and Mechanisms of Action. **Journal of Environmental and Public Health**, v. 2012, 2012.
- DEMERS, Alain et al. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 9, n. 2, p. 161-166, 2000.
- DEZIEL, Nicole C. et al. Associations between self-reported pest treatments and pesticide concentrations in carpet dust. **Environmental Health**, v. 14, n. 1, p. 1-11, 2015.
- DONG, Jia-Yi; QIN, Li-Qiang. Education level and breast cancer incidence: a meta-analysis of cohort studies. **Menopause**, v. 27, n. 1, p. 113-118, 2020.
- DORGAN, Joanne F. et al. Alcohol consumption and serum metabolite concentrations in young women. **Cancer Causes & Control**, v. 31, n. 2, p. 113-216, 2020.
- DORGAN, Joanne F. et al. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). **Cancer Causes & Control**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 1999.
- DOS SANTOS, Joice Sifuentes et al. Estimated daily intake of organochlorine pesticides from dairy products in Brazil. **Food control**, v. 53, p. 23-28, 2015.
- ELDAKROORY, Sahar *et al.* Correlation between toxic organochlorine pesticides and breast cancer. **Human & Experimental Toxicology**, v. 36, n. 12, p. 1326–1334, 2017.
- ELKUM, Naser et al. Obesity is a significant risk factor for breast cancer in Arab women. **BMC Cancer**, v. 14, n. 1, p. 788, 2014.
- ELLINGJORD-DALE, Merete et al. Parity, hormones and breast cancer subtypes-results from a large nested case-control study in a national screening program. **Breast Cancer**

**Research**, v. 19, n. 1, p. 1-21, 2017.

EL-ZAEMEY, Sonia; HEYWORTH, Jane; FRITSCHI, Lin. Noticing pesticide spray drift from agricultural pesticide application areas and breast cancer: a case-control study. **Australian and New Zealand journal of public health**, v. 37, n. 6, p. 547-555, 2013.

ENGEL, Lawrence S. et al. Insecticide use and breast cancer risk among farmers' wives in the Agricultural Health Study. **Environmental health perspectives**, v. 125, n. 9, p. 097002, 2017.

Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017

Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

FAROOQ, Umar et al. Self-reported exposure to pesticides in residential settings and risk of breast cancer: a case-control study. **Environmental Health**, v. 9, n. 1, p. 1-9, 2010.

FEIGELSON, Heather Spencer; HENDERSON, Brian E. Estrogens and breast cancer. **Carcinogenesis**, v. 17, n. 11, p. 2279-2284, 1996.

FLORES, Araceli Verônica et al. Organoclorados: um problema de saúde pública. **Ambiente & Sociedade**, v. 7, n. 2, p. 111-124, 2004.

FORTNER, Renée T. et al. Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. **Breast Cancer Research**, v. 21, n. 1, p. 1-9, 2019.

FRY, Kristiann; POWER, Melinda C. Persistent organic pollutants and mortality in the United States, NHANES 1999–2011. **Environmental Health**, v. 16, n. 1, p. 1-12, 2017.

FUJINO, Yoshihisa et al. A prospective study of educational background and breast cancer among Japanese women. **Cancer Causes & Control**, v. 19, n. 9, p. 931-937, 2008.

GAMMON, Marilie D. et al. Environmental toxins and breast cancer on Long Island. II. Organochlorine compound levels in blood. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 11, n. 8, p. 686-697, 2002.

GAUDET, Mia M. et al. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 8, p. 515-525, 2013.

GONZAGA, Carolina Maciel Reis et al. Temporal trends in female breast cancer mortality in Brazil and correlations with social inequalities: ecological time-series study. **BMC public health**, v. 15, n. 1, p. 1-9, 2015.

- GOZZO, Thais de Oliveira et al. Informações para a elaboração de um manual educativo destinado às mulheres com câncer de mama. **Escola Anna Nery**, v. 16, n. 2, p. 306-311, 2012.
- GRAVENA, Angela Andréia França et al. The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal Women. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 9, p. 2429, 2018.
- HE, Ting-Ting et al. Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case-control study. **Tumor Biology**, v. 39, n. 5, p. 1010428317699114, 2017.
- HEBERG, Jette et al. Joint tobacco smoking and alcohol intake exacerbates cancer risk in women- the Danish nurse cohort. **European Journal of Oncology Nursing**, v. 43, p. 101675, 2019.
- HECHT, Stephen S. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. **Environmental and molecular mutagenesis**, v. 39, n. 2-3, p. 119-126, 2002.
- HECK, Katherine E.; PAMUK, Elsie R. Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer. **American journal of epidemiology**, v. 145, n. 4, p. 366-372, 1997.
- HELZLSOUER, Kathy J. et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 8, n. 6, p. 525-532, 1999.
- HOLMES, Adrienne K. et al. Case-control study of breast cancer and exposure to synthetic environmental chemicals among Alaska native women. **International journal of circumpolar health**, v. 73, n. 1, p. 25760, 2014.
- HØYER, Annette Pernille et al. Organochlorine exposure and risk of breast cancer. **The Lancet**, v. 352, n. 9143, p. 1816-1820, 1998.
- HUANG, Wenlong et al. Risk of breast cancer and adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides: a hospital-based case-control study in Chinese women. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 26, n. 31, p. 32128-32136, 2019.
- HUNTER, David J. et al. Plasma organochlorine levels and the risk of breast cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 337, n. 18, p. 1253-1258, 1997.
- HUSSAIN, Shehnaz K. et al. Influence of education level on breast cancer risk and survival in Sweden between 1990 and 2004. **International journal of cancer**, v. 122, n. 1, p. 165-169, 2008.

IACOVO, Rossano Dello et al. Organochlorines and breast cancer. In: **Advances in Nutrition and Cancer 2**. Springer, Boston, MA, 1999. p. 57-66.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo agropecuário municipal**. Rio de Janeiro: IBGE, 2006. Disponível em: [https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/51/agro\\_2006.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/51/agro_2006.pdf). Acesso em: maio de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo agropecuário municipal**. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. Disponível em: <https://censos.ibge.gov.br/agro/2017/>. Acesso em: maio de 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Sinopse de censo demográfico 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2011. Disponível em: <https://censo2010.ibge.gov.br/sinopse/>. Acesso em: junho de 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas On-line de Mortalidade [internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>. Acesso em: março de 2021.

ITOH, Hiroaki et al. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: a case-control study. **Cancer Causes & Control**, v. 20, n. 5, p. 567-580, 2009.

IWASAKI, Motoki et al. Cancer Mortality Among Japanese Immigrants and their Descendants in the State of São Paulo, Brazil, 1999–2001. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 11, p. 673-680, 2004.

JEMAL, Ahmedin. et al. Global cancer statistics. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 61, n. 2, p. 69-90, 2011.

JONES, Michael E. et al. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. **Breast Cancer Research**, v. 19, n. 1, p. 118, 2017.

KABAT, Geoffrey C. et al. Metabolic obesity phenotypes and risk of breast cancer in postmenopausal women. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 26, n. 12, p. 1730-1735, 2017.

KELLERBYRNE, Jane E.; KHUDER, Sadik A.; SCHAUB, Eric A. Meta-analysis of Leukemia and Farming. **Environmental Research**, v. 71, n. 1, p. 1-10, 1995.

KELSEY, Jennifer L.; GAMMON, Marilie D.; JOHN, Esther M. Reproductive factors and breast cancer. **Epidemiologic reviews**, v. 15, n. 1, p. 36, 1993.

KEY, Timothy J.; VERKASALO, Pia K.; BANKS, Emily. Epidemiology of breast cancer. **The lancet oncology**, v. 2, n. 3, p. 133-140, 2001.

KRIEGER, Nancy et al. Breast cancer and serum organochlorines: a prospective study

among white, black, and Asian women. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 86, n. 8, p. 589-599, 1994.

LARSEN, Signe Benzon et al. Socioeconomic position and lifestyle in relation to breast cancer incidence among postmenopausal women: a prospective cohort study, Denmark, 1993–2006. **Cancer epidemiology**, v. 35, n. 5, p. 438-441, 2011.

LEE; Seohyun et al. Dietary Inflammatory Index and Risk of Breast Cancer Based on Hormone Receptor Status: A Case-Control Study in Korea. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1949, 2019.

LILJEGREN, G. et al. Case-control study on breast cancer and adipose tissue concentrations of congener specific polychlorinated biphenyls, DDE and hexachlorobenzene. **European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, v. 7, n. 2, p. 135-140, 1998.

LIU, Rong et al. Reproductive and lifestyle factors related to breast cancer among Japanese women: An observational cohort study. **Medicine**, v. 98, n. 51, 2019.

LIU, Ying; NGUYEN, Nhi; COLDITZ, Graham A. Links between Alcohol Consumption and Breast Cancer: A Look at the Evidence. **Women's Health**, v. 11, n. 1, p. 65-77, 2015.

LÓPEZ-CARRILLO, Lizbeth et al. Dichlorodiphenyltrichloroethane serum levels and breast cancer risk: a case-control study from Mexico. **Cancer Research**, v. 57, n. 17, p. 3728-3732, 1997.

MARTINS, Poliana Cardoso; CARVALHO, Maria Bernadete de; MACHADO, Carla Jorge. Uso de medidas autorreferidas de peso, altura e índice de massa corporal em uma população rural do nordeste brasileiro. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, p. 137-148, 2015.

MAX ROSER (2019) - "Pesticides". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/pesticides>'

MENDONÇA, Gulnar AS et al. Organochlorines and breast cancer: A case-control study in Brazil. **International Journal of Cancer**, v. 83, n. 5, p. 596-600, 1999.

MENVIELLE, Gwenn et al. The contribution of risk factors to the higher incidence of invasive and in situ breast cancers in women with higher levels of education in the European prospective investigation into cancer and nutrition. **American journal of epidemiology**, v. 173, n. 1, p. 26-37, 2011.

MEYER, Armando et al. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. **Environmental Research**, v. 93, n. 3, p. 264-271, 2003.



- MIRANDA-FILHO, Adalberto Luiz; MONTEIRO, Gina Torres Rego; MEYER, Armando. Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based case-control study, 1996-2005. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 215, n. 5, p. 496-501, 2012.
- MOUW, Traci et al. Education and risk of cancer in a large cohort of men and women in the United States. **PloS one**, v. 3, n. 11, p. e3639, 2008.
- MOYSICH, Kirsten B. et al. Environmental organochlorine exposure and postmenopausal breast cancer risk. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 7, n. 3, p. 181-188, 1998.
- MUSSALO-RAUHAMAA, Helena et al. Occurrence of beta-hexachlorocyclohexane in breast cancer patients. **Cancer**, v. 66, n. 10, p. 2124-2128, 1990.
- NEWMAN, Tiffany M.; VITOLINS, Mara Z.; COOK, Katherine L. From the Table to the Tumor: The Role of Mediterranean and Western Dietary Patterns in Shifting Microbial-Mediated Signaling to Impact Breast Cancer Risk. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2565, 2019.
- NORSTRÖM, Karin et al. External exposure and bioaccumulation of PCBs in humans living in a contaminated urban environment. **Environment international**, v. 36, n. 8, p. 855-861, 2010.
- PARK, Yong-Moon Mark et al. The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer. **International journal of cancer**, v. 140, n. 12, p. 2657-2666, 2017.
- PAYDAR, Parisa et al. Serum levels of Organochlorine Pesticides and Breast Cancer Risk in Iranian Women. **Archives of environmental contamination and toxicology**, v. 77, n. 4, p. 480-489, 2019.
- PERES, F; MOREIRA, J. C. **É veneno ou é remédio?** Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2003.
- PERES, Frederico; MOREIRA, Josino Costa. **É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente**. Editora Fiocruz, 2003.
- PERES, Frederico; MOREIRA, Josino Costa. Saúde e ambiente em sua relação com o consumo de agrotóxicos em um pólo agrícola do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 23, p. S612-S621, 2007.
- PEZZOLI, Gianni; CEREDA, Emanuele. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. **Neurology**, v. 80, n. 22, p. 2035-2041, 2013.
- PIMENTEL, David. Green revolution agriculture and chemical hazards. **Science of The**

**Total Environment**, v. 188, p. S86-S98, 1996.

POLUENTES, Os. Poluentes orgânicos persistentes (POPs) como indicadores da qualidade dos solos. **Revista da Fapese**, v. 3, n. 2, p. 39-62, 2007.

PROVENZANO, Elena; ULANER, Gary A.; CHIN, Suet-Feung. Molecular classification of breast cancer. **PET clinics**, v. 13, n. 3, p. 325-338, 2018.

RIGOTTO, Raquel Maria; VASCONCELOS, Dayse Paixão; ROCHA, Mayara Melo. Pesticide use in Brazil and problems for public health. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, p. 1360-1362, 2014.

ROJAS, Kristin; STUCKEY, Ashley. Breast cancer epidemiology and risk factors. **Clinical obstetrics and gynecology**, v. 59, n. 4, p. 651-672, 2016.

SARCINELLI, Paula N. et al. Dietary and reproductive determinants of plasma organochlorine levels in pregnant women in Rio de Janeiro. **Environmental research**, v. 91, n. 3, p. 143-150, 2003.

SCHREINEMACHERS, Pepijn; TIPRAQSA, Prasnee. Agricultural pesticides and land use intensification in high, middle and low income countries. **Food policy**, v. 37, n. 6, p. 616-626, 2012.

SCHUH-RENNER, Anna et al. Accuracy of self-reported injuries compared to medical record data. **Musculoskeletal Science and Practice**, v. 39, p. 39-44, 2019.

SHARMA, Anket et al. Worldwide pesticide usage and its impacts on ecosystem. **SN Applied Sciences**, v. 1, n. 11, p. 1446, 2019.

SHIELD, Kevin D.; SOERJOMATARAM, Isabelle; REHM, Jürgen. Alcohol use and breast cancer: a critical review. **Alcoholism: Clinical and Experimental Research**, v. 40, n. 6, p. 1166-1181, 2016.

SILVA, Ageo et al. Environmental Exposure to Pesticides and Breast Cancer in a Region of Intensive Agribusiness Activity in Brazil: A Case-Control Study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 20, p. 3951, 2019.

SUN, Yi-Sheng et al. Risk factors and preventions of breast cancer. **International journal of biological sciences**, v. 13, n. 11, p. 1387, 2017.

SUNG, Hyuna et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, 2021.

TABREZ, Shams et al. Gene–environment interactions in heavy metal and pesticide carcinogenesis. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 760, p. 1-9, 2014.

- TEITELBAUM, Susan L. et al. Reported residential pesticide use and breast cancer risk on Long Island, New York. **American journal of epidemiology**, v. 165, n. 6, p. 643-651, 2007.
- TERRA, Fábio Henrique Bittes; PELAEZ, Victor. A história da indústria de agrotóxicos no Brasil: das primeiras fábricas na década de 1940 aos anos 2000. In: **Anais do 47º Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural**. 2009.
- TERRA, Fábio Henrique Bittes; PELAEZ, Victor. A história da indústria de agrotóxicos no Brasil: das primeiras fábricas na década de 1940 aos anos 2000. In: **Anais do 47º Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural**. 2009.
- THOMAS, John E.; OU, Li-Tse; AL-AGELY, Abid. DDE remediation and degradation. **Reviews of environmental contamination and toxicology**, p. 55-69, 2008.
- TOAN, Vu Duc et al. Residue, temporal trend and half-life time of selected organochlorine pesticides (OCPs) in surface soils from Bacninh, Vietnam. **Bulletin of environmental contamination and toxicology**, v. 82, n. 4, p. 516-521, 2009.
- TSANG, Julia; TSE, Gary M. Molecular classification of breast cancer. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 27, n. 1, p. 27-35, 2020.
- v. 9, n. 2, p. 167-174, 2000.
- VAN MAELE-FABRY, Geneviève; DUHAYON, Sophie; LISON, Dominique. A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. **Cancer Causes & Control**, v. 18, n. 5, p. 457-478, 2007.
- VIEIRA, Sabas Carlos et al. Oncologia básica. **Teresina: Fundação Quixote**, 324p, 2012.
- WEIGELT, Britta; GEYER, Felipe C.; REIS-FILHO, Jorge S. Histological types of breast cancer: how special are they? **Molecular oncology**, v. 4, n. 3, p. 192-208, 2010.
- WEIGELT, Britta; REIS-FILHO, Jorge S. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? **Nature Reviews Clinical Oncology**, [S. l.], v. 6, n. 12, p. 718–730, 2009.
- WIELSØE, Maria; KERN, Peder; BONEFELD-JØRGENSEN, Eva Cecilie. Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study. **Environmental Health**, v. 16, n. 1, p. 1-16, 2017.
- WOLFF, Mary S. et al. Risk of breast cancer and organochlorine exposure. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 9, n. 3, p. 271-277, 2000.

XU, Xiaohui et al. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in US adults. **Environmental health perspectives**, v. 118, n. 1, p. 60-66, 2010.

ZHENG, Tongzhang et al. Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1, 1-dichloro-2, 2'-bis (p-chlorophenyl) ethylene. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 9, n. 2, p. 167-174, 2000.

ZOTA, Ami R. et al. Self-reported chemicals exposure, beliefs about disease causation, and risk of breast cancer in the Cape Cod Breast Cancer and Environment Study: a case-control study. **Environmental Health**, v. 9, n. 1, p. 1-16, 2010.

**ANEXO A – PARECER DE APROVAÇÃO CEP/ENSP****PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** Agrotóxicos e câncer na região serrana do estado do Rio de Janeiro.

**Pesquisador:** GINA TORRES

REGO MONTEIRO **Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 31126514.0.0000.5240

**Instituição Proponente:**FUNDACAO OSWALDO CRUZ

**Patrocinador Principal:** FUN CARLOS CHAGAS F. DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – FAPERJ Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER****Número do Parecer:**

1.790.242

**Apresentação do Projeto:**

Este parecer refere-se à solicitação da emenda de número 3 com a seguinte justificativa:

"1. Anexar o termo de anuência da Secretaria Municipal de Saúde de Petrópolis Justificativa: "Anexar o termo de anuência da Secretaria Municipal de Saúde de Petrópolis para realizar coleta de dados nas instituições de saúde do Município".

2. Incluir pacientes com câncer de mama feminino. Justificativa: "A literatura aponta a associação entre pesticidas e o desenvolvimento do câncer de mama que não tinha sido incluído no projeto original por questões logísticas, pelo grande número de casos. Entretanto, com o andamento do projeto, consideramos a viabilidade de sua inclusão, uma vez que o número de casos das neoplasias inicialmente contempladas está se revelando inferior ao estimado e que não haverá necessidade de incrementar o quantitativo de controles".

3. Inclusão da pesquisadora Sabrina dos Santos Silva na equipe do projeto. Justificativa: "A pesquisadora está trabalhando ativamente no projeto".

A apresentação do projeto foi descrita no parecer consubstanciado de aprovação de número 742.827, emitido em 07 de Agosto de 2014.

O projeto também recebeu os seguintes pareceres consubstanciados:

684.595, de 11 de Junho de 2014 (pendência);

1.083.179, de 28 de Maio de 2015 (emenda 1);

1.417.380, de 22 de Fevereiro de 2016 (emenda 2).

Projeto de pesquisa da Dra. Gina Torres Rego Monteiro, do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde (ENSP/FIOCRUZ), com financiamento da Fun. Carlos Chagas F. de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio De Janeiro - FAPERJ, orçado em R\$ 60.000,00. Constam na equipe de pesquisa Adalberto Luiz Miranda Filho, Carmen Freire Warden, Rosalina Jorge Koifman e Sabrina da Silva Santos.

"Resumo: O impacto do câncer na população mundial continua aumentando, em parte, pelas exposições ambientais, relação a hábitos de vida como tabagismo, dieta e principalmente a exposições químicas. Sabese que indivíduos com ocupações agrícolas, assim como não agricultores que residem em comunidades rurais, apresentam maiores taxas de mortalidade para algumas neoplasias específicas, dentre elas câncer de cérebro e leucemias. Uma das hipóteses apontadas pela literatura é a exposição aos agrotóxicos. Tais exposições relacionam-se com a suscetibilidade individual devido a expressão de polimorfismos genéticos na população. A interação entre exposições ambientais e os polimorfismos genéticos representam importantes relações na definição do risco de câncer em humanos. O objetivo da presente pesquisa é investigar a magnitude da associação entre a exposição ocupacional e ambiental aos agrotóxicos, assim como outras exposições, polimorfismos genéticos e a incidência de câncer de cérebro, de esôfago, de estômago, leucemias e linfomas, na região Serrana do estado do Rio de Janeiro. Quanto à metodologia, trata-se de um estudo caso-controle de base-hospitalar nos municípios de Teresópolis, Petrópolis e Nova Friburgo. Casos e controles serão recrutados nos hospitais locais. Os casos serão indivíduos maiores de 19 anos de idade, com diagnóstico de uma das neoplasias selecionadas e os controles serão indivíduos internados nas mesmas instituições por outras causas que não câncer. Os casos e controles serão entrevistados no hospital a partir do questionário estruturado, para obter informações sobre seu contato prévio com agrotóxicos, assim como de sua história ocupacional, características socioeconômicas, histórico familiar de câncer, consumo de bebidas alcoólicas e tabaco. Será realizada a coleta de uma amostra de sangue periférico de cada participante para mensurar os níveis de agrotóxicos organoclorados e polimorfismo genético. Serão estimados modelos de regressão logística (OR) bruta e ajustada entre as exposições ambientais e o desenvolvimento de câncer assim como a interação entre as exposições ambientais no desenvolvimento de câncer. Os resultados deste estudo permitirão avançar no conhecimento do impacto da exposição a pesticidas e outras exposições ambientais sobre o desenvolvimento dessas neoplasias, em uma parcela da população brasileira. Eles permitirão estimar um conjunto de exposições ambientais potencialmente associadas às neoplasias estudadas, assim como estimar sua interação com o perfil de polimorfismos genéticos da população de estudo. Pretende-se preencher esta lacuna em estudos brasileiros, utilizando-se de técnicas laboratoriais avançadas e questionários validados em grandes estudos internacionais".

**Objetivo da Pesquisa:** Segundo a proponente:

**"Objetivo Primário:**

Investigar a magnitude da associação entre a exposição ocupacional e ambiental aos agrotóxicos com os cânceres de cérebro, de esôfago, de estômago, leucemias e linfomas na região Serrana do estado do Rio de Janeiro.

**Objetivo Secundário:**

- Identificar e entrevistar os casos novos das neoplasias selecionadas em adultos, residentes na região Serrana, internados entre 2014 e 2019;
- Identificar e entrevistar uma amostra de indivíduos internados por outras causas nos mesmos hospitais e período (grupo controle).
- Avaliar a exposição autorreferida a agrotóxicos, considerando a duração, a frequência e a intensidade do uso ocupacional e domiciliar, em casos e controles;
- Mensurar os níveis plasmáticos de organoclorados e seus derivados no sangue de casos e controles;- Determinar o perfil dos polimorfismos em genes relacionados ao metabolismo de substâncias químicas e reparo de DNA na amostra selecionada para o estudo;
- Estimar a associação entre a exposição a agrotóxicos e cada câncer selecionado para o estudo, ajustada por potenciais variáveis de confundimento;
- Estimar a associação entre os polimorfismos genéticos e cada neoplasia selecionada, ajustada pelas demais variáveis associadas, na população de estudo”.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Descreve como riscos e benefícios:

**"Riscos:**

A pesquisa será desenvolvida em pessoas hospitalizadas e não oferece maiores riscos. A entrevista será realizada em horário conveniente para o participante. A coleta de sangue tem como potencial risco dor e hematoma no local da punção. A participação na pesquisa ou sua recusa não irão acarretar nenhuma alteração no tratamento habitualmente dado pela instituição.

**Benefícios:**

O maior benefício do estudo é para a coletividade, ao identificar exposições potencialmente associadas ao desenvolvimento de neoplasias. O participante irá contribuir para esse conhecimento ao responder o questionário e permitir a coleta de sangue. Os resultados dos exames realizados serão entregues ao próprio participante quando tiverem seus laudos liberados”.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

O protocolo de pesquisa apresenta todos os elementos necessários e adequados à

apreciação ética.

### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Além dos documentos já apresentados, anexou para esta emenda o termo de anuência da SMS de Petrópolis.

### **Recomendações:**

Vide item "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Solicitação de emenda aprovada.

### **Considerações Finais a critério do CEP:**

ATENÇÃO: \*\*\*CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, COPATROCÍNIO, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E ENTREGUE A VIA ORIGINAL NO CEP.

ATENÇÃO: ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA.\*\*\*

\* Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados". O relatório deve ser enviado ao CEP pela Plataforma Brasil em forma de "notificação". O modelo de relatório que deve ser seguido se encontra disponível em [www.ensp.fiocruz.br/etica](http://www.ensp.fiocruz.br/etica).

\* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como emenda. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a modificação.

\* Justificar fundamentadamente, caso haja necessidade de interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.



**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_797721_E3.pdf	21/09/2016 15:07:17		Aceito
Outros	Termo_anuencia_SMS_Petropolis.pdf	21/09/2016 15:00:23	GINA TORRES REGO MONTEIRO	Aceito
Outros	Formulario_Subproj_Adalberto_Miranda_Fo.pdf	29/01/2016 15:15:48	GINA TORRES REGO MONTEIRO	Aceito
Outros	SubProjeto_Adalberto_Miranda_Fo.pdf	29/01/2016 15:13:36	GINA TORRES REGO MONTEIRO	Aceito
Outros	respostas pendencias proj Serrana.pdf	11/07/2014 22:28:01		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO SERRANA modificado.pdf	11/07/2014 22:25:03		Aceito
Outros	Termo e compromisso modificado.pdf	11/07/2014 22:24:30		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Serrana modificado.pdf	11/07/2014 22:23:22		Aceito
Outros	anuencia lab Epi molecular.pdf	09/07/2014 15:22:37		Aceito
Outros	anuencia lab CESTHE.pdf	09/07/2014 15:22:03		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE Serrana 03jul14.pdf	09/07/2014 15:19:51		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto - Gina Torres R. Monteiro - Agrotóxicos e câncer na região serrana do estado do RJ.....pdf	28/05/2014 13:01:38		Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto PB.pdf	06/03/2014 16:13:04		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	proj agro neo serrana.pdf	06/03/2014 15:52:12		Aceito
Outros	resultado edital FAPERJ.pdf	06/03/2014 15:12:15		Aceito

Parecer Anterior	Parecer nº 189 2011.pdf	06/03/2014 15:08:05		Aceito
------------------	-------------------------	------------------------	--	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

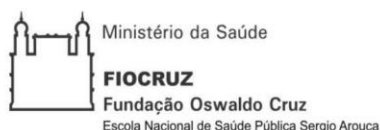
**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

RIO DE JANEIRO, 25 de Outubro de 2016

---

**Assinado por:****Carla Lourenço Tavares de Andrade  
(Coordenador)**

**ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**(Em atendimento à Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde / Ministério da Saúde)**

Prezado(a) participante,

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa **EXPOSIÇÕES AMBIENTAIS E CÂNCER NA REGIÃO SERRANA DO ESTADO RIO DE JANEIRO**, desenvolvida pela Prof. Dra Gina Torres Rego Monteiro, docente do Programa de Pós Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ).

Existe uma série de fatores que contribuem para as pessoas ficarem doentes: alguns conhecidos e outros que ainda precisam ser pesquisados. Suspeita-se que alguns hábitos de vida (como alimentação, fumo) e também a exposição a certos produtos químicos podem estar na origem de diversas doenças que atingem nossa população, como as doenças do coração, do aparelho respiratório e o câncer. Assim, o objetivo central do estudo é conhecer os diferentes fatores ambientais e genéticos envolvidos no aparecimento de doenças. O convite à sua participação se deve ao fato do(a) senhor(a) estar entre as pessoas atendidas nesta instituição de saúde.

Sua participação consiste em responder a um questionário e ter a coleta de uma amostra de seu sangue e/ou esfregaço bucal. O tempo de duração da entrevista é de aproximadamente uma hora. Durante a entrevista serão feitas perguntas sobre diversos aspectos como os relativos à moradia, trabalho, alimentação, antecedentes de saúde e uso de medicamentos, tabaco e álcool. Também serão coletadas informações de seu prontuário médico.

O objetivo da coleta de sangue (6 ml) é mensurar alguns compostos químicos da classe dos organoclorados e avaliar o perfil de polimorfismos em genes de metabolização de substâncias químicas, de reparo de DNA e de apoptose celular, cujos resultados destinam-se exclusivamente para a presente pesquisa. O sangue coletado será usado apenas para fins deste projeto e sua utilização em futuros projetos só será possível se o(a) senhor(a) for procurado para conceder nova autorização ou esta for concedida pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP/FIOCRUZ.

Um possível risco desse estudo é certo desconforto causado pela dor ou hematoma no local da punção para a coleta de sangue. A pesquisa não aborda procedimentos envolvidos no tratamento de doenças, mas é voltada para os aspectos relativos à prevenção. Seus resultados serão úteis para o esclarecimento da população, dos trabalhadores em saúde e dos órgãos ligados à saúde pública sobre os fatores possivelmente associados ao aparecimento de doenças.

As informações dadas pelo(a) senhor(a) são consideradas sigilosas e sua privacidade está garantida. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos resultados da pesquisa e o material será armazenado em local seguro. A qualquer momento, durante a

1/2

Rubrica \_\_\_\_\_  
pesquisador

\_\_\_\_\_   
entrevistado

pesquisa, ou posteriormente, o(a) senhor(a) poderá solicitar informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa ao pesquisador, utilizando os meios de contato explicitados no final deste Termo.

As informações da entrevista e do prontuário, assim como os resultados dos exames serão acessíveis somente aos pesquisadores envolvidos nessa pesquisa e não a terceiros (seguradoras, empregadores, superiores hierárquicos etc.). Por outro lado, suas informações individuais estão disponíveis para o(a) senhor(a), podendo ser consultadas a qualquer tempo. Uma vez que todas as informações prestadas são confidenciais, a divulgação dos resultados da pesquisa se dará por relatórios com dados consolidados.

Sua participação nessa pesquisa não vai acarretar custos para o(a) senhor(a) e nenhuma compensação financeira.

A sua recusa em participar da pesquisa, não acarretará prejuízos ao tratamento oferecido pela instituição de saúde que o(a) atende.

Para quaisquer esclarecimentos adicionais posso procurar a Dra. Gina Torres – Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ – tel.: (21) 2598-2617; ou Adalberto Luiz Miranda Filho – Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ – tel.: (21) 96576-4681.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, o(a) senhor(a) pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da ENSP. O comitê de ética é a instância que tem por objetivo defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade, visando contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos. Dessa forma o comitê tem o papel de avaliar e monitorar o andamento do projeto de modo que a pesquisa respeite os princípios éticos de proteção aos direitos humanos, da dignidade, da autonomia, da não maleficência, da confidencialidade e da privacidade.

Tel e Fax - (21) 2598-2863; e-mail: cep@ensp.fiocruz.br

site: <http://www.ensp.fiocruz.br/etica>

Endereço: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca/ FIOCRUZ

Rua Leopoldo Bulhões, 1480 –Térreo - Manguinhos - Rio de Janeiro – RJ - CEP: 21041-210

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação nessa pesquisa e concordo em participar. Recebi uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de ler e esclarecer minhas dúvidas.

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura do entrevistado                      dia    mês    ano

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Assinatura do pesquisador                      dia    mês    ano

## ANEXO C – QUESTIONÁRIO ESTRUTURADO



MINISTÉRIO DA SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA



## QUESTIONÁRIO

## FATORES AMBIENTAIS ASSOCIADOS COM DOENÇAS EM ADULTOS

## APRESENTAÇÃO DO ENTREVISTADOR DA PESQUISA

Bom dia (boa tarde). Meu nome é \_\_\_\_\_ e trabalho em uma pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz. Estamos desenvolvendo uma pesquisa para procurar conhecer os diferentes fatores envolvidos no aparecimento de doenças, e gostaríamos de contar com a sua colaboração, respondendo a algumas perguntas. Esta entrevista vai lhe tomar aproximadamente 1 hora. Se for preciso podemos interromper, caso o(a) senhor(a) se sinta cansado(a).

## A - DADOS GERAIS

A01 - Número do prontuário:

A02 - Nome do entrevistado:

A03 - Data da entrevista:  /  /    A3.01 - Hora de início da entrevista:  :

A04 - Tipo da entrevista:  Caso  Controle A05 - Diagnóstico:

A06 - O entrevistado tem possibilidades de responder ao questionário?  Não  Sim  Sim, com auxílio

A07 - Hospital (instituição):

A08 - Departamento/Serviço:

A09 - Data da admissão:  /  /    A10 - Data do diagnóstico:  /  /

## IDENTIFICAÇÃO

A11 - Nome:

A12 - Endereço:

Nº:  Complemento:  Bairro:

CEP:  -  Cidade:  UF:

A13 - Telefones:   -   |   -   |   -

A14 - CPF:  A15 - RG:  Órgão Expedidor:

A16 - Título de Eleitor:  A17 - NIT (PIS/PASEP):

A18 - Data de nascimento:  /  /    (Idade:  anos)

A19 - Naturalidade:  Nacionalidade:

A20 - Sexo:  Masculino  Feminino

A21 - Cor da pele/Etnia:  Branco  Mulato/pardo  Negro  Outros, especificar:

A22 - Estado marital:  
 Solteiro  Casado/vive juntos  Divorciado/separado  Viúvo  Outro:

7003




**MORADIA**

A23. Em relação aos locais em que o(a) senhor(a) morou nos últimos 20 anos, começando pelo atual, informe:

Local	Zona	De (ano)	A (ano)
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> Rural	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**ESCOLARIDADE**

A24 - O(a) sr.(a) frequentou a escola?  Não (Se "Não", vá para o próximo módulo B)  Sim

A25 - Qual a última série completa e grau que o(a) sr.(a) terminou na escola?

A26 - Frequentou escola por quantos anos?

ATENÇÃO: Se a resposta foi NÃO para todos os tópicos acima (B1.01 a B1.13), vá para próximo módulo (C).

**B - USO DE AGROTÓXICOS**

B01 - Vou falar de diversos tipos de aplicações de pesticidas. Qual dos seguintes o(a) sr.(a) usou?

B1.01 - Controle de roedores:  Não  Sim

B1.02 - Grama e jardim:  Não  Sim

B1.03 - Controle de cupim em domicílios:  Não  Sim

B1.04 - Aplicações de inseticidas em casa:  Não  Sim

B1.05 - Aplicações de inseticidas em animais de estimação:  Não  Sim

B1.06 - Aplicações de inseticidas em edifícios comerciais:  Não  Sim

B1.07 - Armazenamento de grãos ou outros produtos agrícolas:  Não  Sim

B1.08 - Aplicações de herbicidas (exterminadores de ervas daninhas) nas culturas das fazendas:  Não  Sim

B1.09 - Aplicações de inseticidas em culturas de fazendas:  Não  Sim

B1.10 - Aplicações de inseticidas em fazendas de animais / abrigos de animais:  Não  Sim

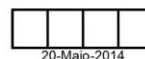
B1.11 - Controle de cupim em plantações:  Não  Sim

B1.12 - Aplicações de fungicidas em culturas de fazendas:  Não  Sim

B1.13 - Aplicações florestais:  Não  Sim

7003





Levando em consideração todas as aplicações que mencionou nas questões anteriores, por favor, nós dê uma melhor estimativa do uso.

**B02 - Durante quantos anos o(a) sr.(a) misturou ou aplicou pesticidas pessoalmente?**

- 1 ano ou menos   
  2-5 anos   
  6-10 anos   
  11-20 anos   
  21-30 anos   
  Mais de 30 anos

**B03 - Durante este período quantos dias por ano o(a) sr.(a), pessoalmente misturou ou aplicou pesticidas?**

- Menos de 5 dias   
  5-9 dias   
  10-19 dias   
  20-39 dias   
  40-59 dias   
  60-150 dias  
 Mais do que 150 dias

**B04 - Quando havia necessidade de misturar os pesticidas, quanto do tempo o(a) sr.(a), pessoalmente utilizava para preparar a mistura?**

- Não misturava   
  Utilizava menos da metade do tempo para preparar a mistura  
 Utilizava 50% ou mais do tempo para preparar a mistura

**Agora vou fazer algumas perguntas sobre o uso pessoal de pesticidas específicos.** Nós estamos interessados em aprender sobre aqueles que o(a) sr.(a) usa no dia-a-dia, assim como os que já usou pessoalmente no passado.

**B05 - PESTICIDAS DE USO DOMICILIAR** (com finalidade de controle de roedores e/ou cupins, aplicação de inseticidas em animais de estimação, casa, grama, jardim e edifícios comerciais).

Nome	Finalidade do uso	A - Em que ano o(a) sr.(a) usou pela primeira vez?	B - Durante quantos anos o(a) sr.(a) mesmo aplicou ou misturou?	C - Em média, o(a) sr.(a) o usou quantos dias por ano?
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



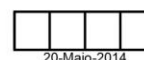


**B06** - Informe os **FUNGICIDAS** (ou seja, produtos usados para matar fungos) que o(a) sr.(a) utilizou:

Nome	A- Em que ano o(a) sr.(a) usou pela primeira vez?	B- Durante quantos anos o(a) sr.(a) mesmo aplicou ou misturou?	C- Em média, o(a) sr.(a) o usou quantos dias por ano?
Amistar WG	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Benlate	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
CartapBR	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cercobin	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Cobre Sandoz	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Daconil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dhitame	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Funguran	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Maconzeb	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Manex	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Manzate	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Opera	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Orthocide	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ridomil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rubigan	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tedion	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vertimec	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Zirex	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



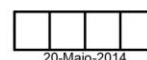




**B07** - Informe os **INSETICIDAS** ou seja, produtos usados para matar insetos (formigas, carrapatos ovos e larvas) que o(a) sr.(a) utilizou:

Nome	A- Em que ano o(a) sr.(a) usou pela primeira vez?	B- Durante quantos anos o(a) sr.(a) mesmo aplicou ou misturou?	C- Em média, o(a) sr.(a) o usou quantos dias por ano?
Ambush	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Baytroid	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Counter	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Decis	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Diafuran	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Elsan	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fetin-Acetato	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Foli Super	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Folidol 600	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Furadan (50, 100, 350)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Fusilade 125	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Hamidop	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Karatê	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Kival	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Lidane	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Malation	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Metomil	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Orthene	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Paration	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ripcord	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sumidan	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tamaron	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Temik (Aldicarb)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Thiodan (Endosulfan)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vertimed	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



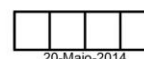


20-Maio-2014

**B08** - Informe os **HERBICIDAS** (ou seja, produtos usados para matar ervas daninhas) que o(a) sr.(a) utilizou:

Nome	A- Em que ano o(a) sr.(a) usou pela primeira vez?	B- Durante quantos anos o(a) sr.(a) mesmo aplicou ou misturou?	C- Em média, o(a) sr.(a) o usou quantos dias por ano?
Cobox DF	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Glifosato Nortox WG	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Gramaxone 200	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Lannate BR	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
DMA 800 BR	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Matesip	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Microzol	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Orthocide 500	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Riconil Gold	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Roundup	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Rumo	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Score	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Sumilex 500	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Tamaron BR	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Thiobel 500	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Trigard 750	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>





**B09** - Informe **OUTROS** produtos para algum uso agrícola não citado acima que o(a) sr.(a) utilizou:

Nome	A- Em que ano o(a) sr.(a) usou pela primeira vez?	B- Durante quantos anos o(a) sr.(a) mesmo aplicou ou misturou?	C- Em média, o(a) sr.(a) o usou quantos dias por ano?
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**B10** - Quais das seguintes formas de aplicação de pesticidas o(a) sr.(a) utilizava?

**B10.01** - Aplicação por rajada:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.02** - Aplicação em linha em trator, caminhão ou trailer:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.03** - Aplicação com pistola:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.04** - Aplicação com bomba nas costas:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.05** - Nebulizador:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.06** - Aplicação no sulco de plantio:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.07** - Tratamento de sementes:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.08** - Distribuição de tabletes ou grânulos:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.09** - Cano de gás:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.10** - Fumigação bruta:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.11** - Atomizador:  Não  Sim  Não sabe informar

**B10.12** - Outro:  Não  Sim

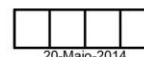
**B11** - O(a) sr.(a) usava algum dos seguintes equipamentos de proteção quando aplicava pesticidas?

**B11.01** - Nunca uso equipamento de proteção:  Não  Sim  Não sabe informar

**B11.02** - Filtro do respirador ou máscara de gases:  Não  Sim  Não sabe informar

**B11.03** - Roupas para aplicação de defensivos:  Não  Sim  Não sabe informar





B11.04 - Luvas de couro ou tecidos:  Não  Sim  Não sabe informar

B11.05 - Luvas resistentes a substâncias químicas (neoprene e nitrila):  Não  Sim  Não sabe informar

B11.06 - Protetores auriculares:  Não  Sim  Não sabe informar

B11.07 - Outros protetores (botas, avental, calças à prova d'água):  Não  Sim  Não sabe informar

B12 - Se o(a) sr.(a) não usava equipamento de proteção individual, poderia nos informar o porquê?


B13 - O(a) sr.(a) realizava as seguintes atividades pelo menos uma vez por ano?

B13.01 - Consertou máquinas:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.02 - Cuidados veterinários para animais domésticos:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.03 - Abateu animais ou trabalhou em açougue:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.04 - Fez alinhamento de freios:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.05 - Consertou equipamentos de aplicação de pesticidas:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.06 - Manipulou grãos armazenados:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.07 - Manipulou ração animal:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.08 - Trabalhou em áreas de confinamento de porcos:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.09 - Trabalhou em áreas de confinamento de frangos e outras aves:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.10 - Transportou silagem:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.11 - Trabalhou com solda:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.12 - Trabalhou com pintura:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.13 - Usou tratores:  Não  Sim  Não sabe informar

B13.14 - Outro:  Não  Sim

B14 - Com que frequência o(a) sr.(a) apresentou os seguintes sintomas que imagina estejam relacionados com o uso de pesticidas?

B14.01 - Sentiu-se excessivamente cansado:  Nunca  Algumas vezes  Frequentemente

B14.02 - Apresentou dores de cabeça/tonteira:  Nunca  Algumas vezes  Frequentemente

B14.03 - Sentiu náuseas ou vômitos:  Nunca  Algumas vezes  Frequentemente

B14.04 - Apresentou (teve) irritação na pele:  Nunca  Algumas vezes  Frequentemente

B14.05 - Apresentou (teve) irritação nos olhos:  Nunca  Algumas vezes  Frequentemente

B14.06 - Desconforto no peito:  Nunca  Algumas vezes  Frequentemente

B14.07 - Sentiu-se nervoso ou deprimido:  Nunca  Algumas vezes  Frequentemente





**B15 - Devido ao uso de pesticidas com frequência o(a) sr.(a) consultou um médico?**

Nunca  Apenas uma vez  Duas vezes  Três vezes ou mais

**B16 - Devido o uso de pesticidas com que frequência o(a) sr.(a) foi hospitalizado?**

Nunca  Apenas uma vez  Duas vezes  Três vezes ou mais

**B17 - Por qual motivo?**

### **C - HISTÓRIA OCUPACIONAL**

Por favor, relate todos os trabalhos que o(a) sr.(a) já teve.

Pense nas principais mudanças no seu trabalho, dentro da mesma firma, como trabalhos separados.

Não considere trabalhos que o(a) sr.(a) teve por períodos menores que 12 meses.

**ATENÇÃO: Inclua todos os períodos de desemprego, se durarem pelo menos 12 meses. Inclua trabalhos informais.**

#### **C01 - Trabalho Nº 1**

Ocupação/Cargo:

Atividade/Produção:

Do ano  ao ano  (ou da idade  à idade ) , totalizando  anos

Cidade:

#### **C02 - Trabalho Nº 2**

Ocupação/Cargo:

Atividade/Produção:

Do ano  ao ano  (ou da idade  à idade ) , totalizando  anos

Cidade:

Se há um período sem ocupação antes do trabalho, anote a razão:

#### **C03 - Trabalho Nº 3**

Ocupação/Cargo:

Atividade/Produção:

Do ano  ao ano  (ou da idade  à idade ) , totalizando  anos

Cidade:

Se há um período sem ocupação antes do trabalho, anote a razão:





20-Maio-2014

**C04 - Trabalho Nº 4**

Ocupação/Cargo:

Atividade/Produção:

 Do ano  ao ano  (ou da idade  à idade ) , totalizando  anos

Cidade:

Se há um período sem ocupação antes do trabalho, anote a razão:

**C05 - Trabalho Nº 5**

Ocupação/Cargo:

Atividade/Produção:

 Do ano  ao ano  (ou da idade  à idade ) , totalizando  anos

Cidade:

Se há um período sem ocupação antes do trabalho, anote a razão:

**C06 - TRABALHOS EXTRAORDINÁRIOS**
**ATENÇÃO:** Após obter a história ocupacional completa, pergunte ao entrevistado se "teve e quando" trabalho extra ou não oficial pelo qual recebia pagamento que envolvesse alguma das tarefas listadas a seguir.

Atividade (Se SIM, descrever o que fazia)			Do ano	Ao ano
<b>C6.01 - Construção:</b>	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>C6.02 - Pintura:</b>	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>C6.03 - Solda:</b>	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>C6.04 - Trabalho com madeira:</b>	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>C6.05 - Agricultura:</b>	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>C6.06 - Criação de animais:</b>	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>C6.07 - Preparo de comida:</b>	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
<b>C6.08 - Manipulação de óleo diesel e/ou gasolina:</b>	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

7003





## D - HÁBITO DE BEBIDA

**D01 - O(a) sr.(a) já bebeu bebidas alcoólicas pelo menos 1 vez por mês?**

Nunca bebeu    Sim, ainda bebe    Sim, somente no passado

**ATENÇÃO: Se a resposta for NUNCA BEBEU, vá direto para D07.**

**D02 - Quando é que o(a) sr.(a) bebia?**  Nas refeições    Entre as refeições    Ambos

Por favor, descreva os períodos de sua vida em que o(a) sr.(a) tomou bebidas alcoólicas.

Tente resumir as mudanças mais importantes em sua vida em relação à quantidade e tipo de bebida.

Não considere as mudanças ocorridas durante curtos períodos de tempo (menos de 1 ano) ou bebidas consumidas ocasionalmente.

**ATENÇÃO:** Evite a superposição de anos para a mesma bebida, por exemplo, 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45. Perguntar separadamente sobre cada bebida.

**Códigos para os quadros seguintes:**

### Unidade (a)

1. Copo pequeno - 50ml

4. Meia garrafa ou garrafa pequena - 330ml

2. Copo médio - 100ml

5. Garrafa - 700-750ml

3. Copo grande - 250ml

6. Garrafa - 1litro

D03 - Cerveja	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas unidades	Por período
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês

D04 - Vinho	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas unidades	Por período
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês

D05 - Aperitivo ou cachaça	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas unidades	Por período
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês

7003





D06 - Licor	Idade de início	Idade que parou	Unidade (a)	Quantas unidades	Por período
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana <input type="checkbox"/> Mês

**D07 - O(a) sr.(a) costumava tomar o mate ou chimarrão?**
 Nunca bebeu  Sim, ainda bebe  Somente no passado

**D08 - A que temperatura o(a) sr.(a) costuma ou costumava tomar o mate?**
 Frio  Morno  Quente  Muito quente

**E - TABAGISMO**
**E01 - O(a) sr.(a) fuma ou já fumou cigarro ou charuto ou cachimbo, diariamente, pelo menos durante 1 ano?**
 Nunca fumou  Sim, ainda fuma  Sim, somente no passado

**ATENÇÃO: Se a resposta for NUNCA FUMOU, vá direto para E05.**

Por favor, descreva os períodos de sua vida em que o(a) sr.(a) fumou cigarros ou charuto ou cachimbo, as quantidades que fumou e outros detalhes sobre o fumo. Por favor, tente lembrar as mudanças mais importantes quanto à quantidade e tipo de cada cigarro.

Não considere mudanças que ocorreram por períodos curtos (menos de 1 ano).

**ATENÇÃO:** Evite a superposição de anos para o mesmo tipo de cigarro, por exemplo, 30-40, 41-45 ao invés de 30-40, 40-45. Perguntar separadamente sobre cada tipo.

**E02 - O(a) sr.(a) fuma ou já fumou cigarro?  Não  Sim**

Tipo de Cigarro(a)	Idade de início	Idade que parou	Quantidade por dia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

(a) 1. Manufaturado com filtro; 2. Manufaturado sem filtro; 3. Enroladinho de papel; 4. Enroladinho de palha; 9. Não sabe

**E03 - O(a) sr.(a) fuma ou já fumou charuto?  Não  Sim**

Charuto	Idade de início	Idade que parou	Quantidade por dia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>







E04 - O(a) sr.(a) fuma ou já fumou cachimbo?  Não  Sim

Cachimbo	Idade de início	Idade que parou	Quantidade por dia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

E05 - O(a) sr.(a) fuma ou já fumou maconha?  Não  Sim

Maconha	Idade de início	Idade que parou	Quantidade por dia
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

**ATENÇÃO:** As questões E06 e E07 são somente para não fumantes.

E06 - O(a) sr.(a) esteve casado (ou vivendo junto) com um(a) fumante?  Não  Sim

**ATENÇÃO:** Se a resposta for NÃO, vá direto para E08, se SIM, descreva.

E07 - Descreva o hábito de fumo do(a) companheiro(a) na sua presença:

Sua idade quando o(a) companheiro(a) iniciou	Sua idade quando o(a) companheiro(a) parou	Número de horas por dia que o(a) companheiro(a) fuma(ou) em sua presença	
		Durante a semana	Fim de semana
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

E08 - O(a) sr.(a) trabalha ou trabalhou em lugar fechado onde as pessoas fumavam?  Não  Sim

**ATENÇÃO:** Se a resposta for NÃO, vá direto para F01, se SIM, descreva.

Idade de início	Idade de término	Número de horas/dia que estava exposto	Nível de fumaça
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Baixo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Não lembra
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Baixo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Não lembra
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Baixo <input type="checkbox"/> Alto <input type="checkbox"/> Não lembra

## F - HISTÓRIA FAMILIAR

F01 - O(a) sr.(a) tem filhos?  Não  Sim

**ATENÇÃO:** Se a resposta for NÃO, vá direto para F03.

F02 - Quantos filhos seus mesmos (próprios) o(a) sr.(a) tem?



Agora vou perguntar sobre seus familiares em 1º grau e esposo(a) ou companheiro(a):

F03 - Quantos irmãos o(a) sr.(a) teve?

F04 - Quantos irmãos o(a) sr.(a) teve?

F05 - Quantas filhas o(a) sr.(a) teve?

F06 - Quantos filhos o(a) sr.(a) teve?

F07 - Quantos companheiros(as) o(a) sr.(a) teve?

Vamos falar sobre seus familiares: pai, mãe, irmãos; filhos, esposo(a) ou companheiro(a).

Informe se ele(a) ainda vive, qual sua idade (atual ou quando morreu), se teve algum tumor maligno e, se teve, que tipo de tumor e com que idade começou.

**ATENÇÃO: não considerar filhos adotados.**

N	F08 - Tipo de familiar? (a)	F09 - Está vivo ou morto?	F10 - Idade atual (ou que morreu)	F11 - Teve tumor maligno?	F12 - Que tumor?	F13 - Idade do diagnóstico
1	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
2	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
3	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
4	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
5	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
6	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
7	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
8	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
9	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
10	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
11	<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Vivo <input type="checkbox"/> Morto	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>

(a) 1. Pai; 2. Mãe; 3. Irmão; 4. Irmã; 5. Filho; 6. Filha; 7. Companheiro(a); 8. O próprio paciente

## G - PROBLEMAS DE SAÚDE

As próximas perguntas são sobre algumas condições médicas (doenças).

**G01 - Algum médico ou outro profissional de saúde já lhe disse que o(a) sr.(a) teve ou tem alguma dessas doenças infecciosas?**

G1.01 - Catapora:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.02 - Dengue:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.03 - Encefalite:  Não  Sim, aos    Não Lembra



G1.04 - Hepatite viral:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.05 - Brucelose:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.06 - Meningite:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.07 - Mononucleose:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.08 - Poliomelite:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.09 - Rubéola:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.10 - Sarampo:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.11 - Toxoplasmose:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.12 - Vírus HIV (AIDS):  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.13 - Vírus HTLV:  Não  Sim, aos    Não Lembra

G1.14 - Outra:  Não  Sim , aos

G02 - Algum médico ou outro profissional de saúde já lhe disse que o(a) sr.(a) teve ou tem?

G2.01 - Úlcera de estômago:  Não  Sim, aos   anos

G2.02 - Esofagite:  Não  Sim, aos   anos

G2.03 - Gastrite:  Não  Sim, aos   anos

G2.04 - Hipertireoidismo ou Tireóide hiperativa:  Não  Sim, aos   anos

G2.05 - Hipotireoidismo ou Doença de Hashimoto:  Não  Sim, aos   anos

G2.06 - Problemas de imunidade ou alguma doença auto-imune:  Não  Sim, aos   anos

G2.07 - Doença inflamatória intestinal, como doença de Crohn ou colite ulcerativa:  Não  Sim, aos   anos

G2.08 - Câncer:  Não  Sim, aos   anos

G2.09 - Outra doença crônica ou síndrome genética:  Não  Sim , aos

G03 - Algum profissional de saúde disse que o(a) sr.(a) teve uma infecção no estômago causada pelo *Helicobacter pylory*?  Não  Sim

G3.01 - Se SIM, fez algum tratamento?  Não  Sim

G04 - O(a) sr.(a) já fez endoscopia digestiva?  Não  Sim

G05 - O(a) sr.(a) já transfusão de sangue?  Não  Sim



G06 - O(a) sr.(a) já recebeu algum tratamento com radiação?  Não  Sim

G6.01 - Se SIM, qual?

G07 - O(a) sr.(a) já recebeu algum tratamento com quimioterápico?  Não  Sim

G08 - O(a) sr.(a) já recebeu transplante de algum órgão?  Não  Sim

G09 - O(a) sr.(a) já fez algum tratamento prolongado com corticóide?  Não  Sim

G9.01 - Se SIM, com que finalidade?

G10 - O(a) sr.(a) já teve algum traumatismo na cabeça que precisou de cuidados médicos?  Não  Sim

(Por exemplo: ficar inconsciente, ter perda de memória, precisar internar)

Agora vou perguntar sobre medicamento de uso contínuo.

G11 - Usa ou já usou algum outro medicamento diariamente em um período mínimo de 1 mês?  Não  Sim

G12 - Se SIM em G11, descreva:

Nome do Medicamento	Dose	Por quanto tempo?	Idade de início	Idade de término
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Dia <input type="checkbox"/> Semana	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## H - OUTRAS EXPOSIÇÕES

H01 - Quantas radiografias de tórax o(a) sr.(a) realizou ao longo da vida? (inclusive abreugrafia)

Nenhuma  Menos de 3  3 a 5  Mais de 5

Vou perguntar sobre radiografia da boca.

H02 - Quantas radiografias dentárias o(a) sr.(a) fez na infância?

H03 - Quantas radiografias dentárias o(a) sr.(a) fez na adolescência?

H04 - Quantas radiografias dentárias o(a) sr.(a) fez na vida adulta?

Vou perguntar sobre instalações próximas à sua residência, nos últimos 10 anos.

Instalação		Metros	Quanto tempo(anos)
H5.01 - Linha de transmissão de energia elétrica	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/>
H5.02 - Estação ou sub-estação de energia elétrica	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/>
H5.03 - Transformador de energia elétrica (defronte à casa)	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/>
H5.04 - Refinaria de petróleo	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/>

7003





H5.05 - Gasômetro	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/>
H5.06 - Posto de gasolina	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/>
H5.07 - Indústria <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/>
H5.08 - Indústria <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/>
H5.09 - Indústria <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>	<input type="text"/>

H06 - O(a) sr.(a) tem geladeira em sua casa?  Não  Sim

H6.01 - Se SIM, desde quando?

H07 - Em sua casa os alimentos são guardados na geladeira?  Não  Sim

H08 - Em alguma etapa de sua vida, o(a) sr.(a) consumiu alimentos conservados no sal ou salmoura?

Não  Sim

H8.01 - Se SIM, quando?

H09 - Em alguma etapa de sua vida, o(a) sr.(a) consumiu alimentos defumados?  Não  Sim

H9.01 - Se SIM, quando?

H10 - Ao longo de sua vida o(a) sr.(a) consome presunto, salame ou salsichas?  Não  Sim

H10.1 - Se SIM, quando?

H11 - Com que frequência o(a) sr.(a) consome carne (quantas vezes por semana)?

Tipo de carne	Antes de adoecer	Aos 30 anos
Carne salgada (charque)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Carne seca (norte)	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Outras carnes	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

## I - DADOS BIOMÉTRICOS

Agora vou perguntar sobre seu peso e altura.	ATENÇÃO: se for possível mensurar:
I01 - Qual a sua altura? <input type="text"/> , <input type="text"/> cm	I1.01 - Altura: <input type="text"/> , <input type="text"/> cm
I02 - Qual é o seu peso atual? <input type="text"/> , <input type="text"/> kg	I1.02 - Peso atual: <input type="text"/> , <input type="text"/> kg
I03 - Qual era o seu peso aos 18 anos? <input type="text"/> , <input type="text"/> kg	



## J - SOMENTE PARA CASOS

### J01 - LEUCEMIAS

J1.01 - Estadiamento de Binet  A  B  C

J1.02 - Estadiamento de Rai  0  I  II  III  IV

J1.03 - Morfologia de acordo com CID-10

J1.04 - Número das lâminas do diagnóstico histológico (do laboratório de patologia; não codificar)

J1.05 - Leucograma

J1.06 - Imunofenotipagem

J1.07 - Citogenético

J1.08 - Data do transplante de medula, se realizado   /   /

### J02 - LINFOMAS

J2.01 - Linfoma de  Hodgkin  Não Hodgkin

J2.02 - Estadiamento de Ann Arbor  0  I  II  III  IV

J2.03 - Topografia de acordo com CID-10 (preencher mais que um se o câncer ocupar 2 ou mais regiões)

J2.04 - Morfologia de acordo com CID-10

J2.05 - Número das lâminas do diagnóstico histológico (do laboratório de patologia; não codificar)

J2.06 - Data da biópsia   /   /

J2.07 - Data da cirurgia, se realizada   /   /

J2.08 - Imunohistoquímica

J2.09 - Citogenética

J2.10 - Se o estadiamento não está disponível, qual é a extensão estimada do tumor?

Local  Regional  Disseminado





20-Maio-2014

### J03 - DEMAIS TUMORES

J3.01 - Câncer de  Cérebro  Esôfago  Estômago  Mama

J3.02 - Classificação TNM T  IS  1  2  3  4 N  0  1  2 M  0  1

J3.03 - Descrever o aspecto macroscópico do tumor:


J3.04 - Topografia de acordo com CID-10   
(preencher mais que um se o câncer ocupar 2 ou mais regiões)

J3.05 - Morfologia de acordo com CID-10

J3.06 - Número das lâminas do diagnóstico histológico (do laboratório de patologia; não codificar)

J3.07 - Data da biópsia  /  /

J3.08 - Data da cirurgia, se realizada  /  /

J3.09 - Imunohistoquímica

J3.10 - Citogenética

J3.11 - Diagnóstico por imagem

J3.12 - Se o estadiamento não está disponível, qual é a extensão estimada do tumor?

Local  Regional  Disseminado

### J04 - DIAGNÓSTICO FINAL





## L - VIDA REPRODUTIVA

**ATENÇÃO:** este módulo deve ser perguntado apenas a mulheres

**L01 - Com que idade a sra. começou a menstruar?**

- Menos de 12 anos    12 anos    13 anos    14 anos    15 anos ou mais

**L02 - Com que idade os seus ciclos menstruais se regularizaram?**   anos

**L03 - A sra. já tomou anticoncepcionais hormonais?**  Não    Sim

**ATENÇÃO:** se a resposta for **NÃO**, vá direto para L06.

**L04 - Com que idade a sra. começou a tomar anticoncepcional?**   anos

**L05 - Sem contar o tempo que possa ter parado de tomar por quantos anos, no total, a sra. usou esses anticoncepcionais?**

- Menos de 1 ano    De 1 a 3 anos    De 4 a 5 anos    De 6 a 10 anos  
 De 11 a 15 anos    16 anos ou mais anos

**L06 - Seus períodos menstruais já cessaram por conta da chegada da menopausa ou de ter sido submetida a alguma cirurgia ginecológica?**  Não    Sim    Não sabe

**ATENÇÃO:** se a resposta for **NÃO**, vá direto para L11.

**L07 - Qual foi o tipo de menopausa que a sra. teve?**

- Menopausa natural  
 Histerectomia com útero e ambos ovários removidos  
 Histerectomia com útero e um ou nenhum ovário removido  
 Somente os ovários removidos  
 Cirúrgica, mas não sabe qual tipo

Outro:

**L08 - Com que idade a sra. apresentou o último período menstrual?**   anos

**L09 - A sra. já fez uso de hormônios/estrogênio para tratar sintomas ou condições relacionadas com a menopausa? (incluindo pílulas, adesivos)**  Não    Sim    Não sabe

**L9.01 - Ainda toma?**  Não    Sim

**L9.02 - Com que idade iniciou?**   anos

**L9.03 - Com que idade parou?**   anos

**L10 - Por quantos anos ao todo a senhora tomou hormônios/estrogênio para tratar sintomas ou condições relacionadas com a menopausa?**

- Menos de 1 ano    De 1 a 3 anos    De 4 a 5 anos    De 6 a 10 anos  
 De 11 a 15 anos    De 16 ou mais anos







## HISTÓRIA DE GRAVIDEZ

**L11 - Alguma vez a sra. já esteve grávida?**

Não, nunca tentou     Sim     Não, mesmo tentando por mais de um ano

**ATENÇÃO: Se a resposta for NÃO, vá direto para M01.**

**L12 - No momento, a sra. está grávida?**  Não     Sim     Não sei

**L13 - Alguma gravidez desejada tardou mais de um ano para acontecer, ou seja, a sra. teve relações desprotegidas por mais de um ano antes de engravidar?**  Não     Sim

As perguntas seguintes abrangem todas as suas gravidezes (a termo, psicológica, ectópica, natimorto, abortamento, etc.)

**L14 - Quantas gestações a sra. teve?**

**L15 - Quantos filhos nascidos vivos?**

**L16 - Quantos abortos ocorreram de forma espontânea?**

**L17 - Quantos abortos no total (espontâneos e provocados)?**

**L18 - A sra. poderia falar agora sobre os seguintes itens relativos ao(s) parto(s), iniciando pela primeira gestação. Gêmeos contam como duas crianças, trigêmeos como três, etc.**

Idade na gravidez	Houve alguma má-formação fetal?	Algum problema nas mamas? *	Amamentou?	Se sim, por quanto tempo?
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>
<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim	<input type="text"/>

\*Considerar apenas nos primeiros 6 meses após o parto.

**L19 - Em alguma lactação a senhora usou medicamento para parar o aleitamento ("secar o leite")?**

Não     Sim

**L19.1 - Se SIM, em quantas?**

**M - ENTREVISTADOR**

M01 - Entrevistador:

Código:

**Controle de entrevistas:**

Entrevista	Data	Caracterização da entrevista:	Motivo da realização parcial ou não realização da entrevista:
1º entrevista	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não realizada <input type="checkbox"/> Realizada e respondida <input type="checkbox"/> Parcialmente respondida <input type="checkbox"/> Outros (especificar) <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
2º entrevista	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="checkbox"/> Não realizada <input type="checkbox"/> Realizada e respondida <input type="checkbox"/> Parcialmente respondida <input type="checkbox"/> Outros (especificar) <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1º Entrevista - duração: Início:  :  Término:  :  Duração da entrevista:  :

2º Entrevista - duração: Início:  :  Término:  :  Duração da entrevista:  :

**OBSERVAÇÕES:**