

# **Vulnerabilidade feminina e exposição a agrotóxicos: implicações clínicas e moleculares do câncer de mama em trabalhadoras rurais do Paraná**

**LAVORATTI, Anna Claudia**  
**PANIS, Carolina**  
**MADUREIRA, Eduardo Miguel Prata**

## **Resumo**

O câncer de mama é uma neoplasia multifatorial e heterogênea, cujo comportamento biológico pode ser influenciado por fatores ambientais e ocupacionais, entre os quais se destaca a exposição a pesticidas agrícolas. Este estudo teve como objetivo comparar o perfil clínico e molecular do câncer de mama entre mulheres residentes nas Regionais de Saúde de Cascavel (10ª) e Francisco Beltrão (8ª), no Estado do Paraná, classificadas conforme a exposição à atividade rural. As regionais diferem quanto ao tipo de agricultura predominante: mecanizada e tecnológica em Cascavel, e familiar manual em Francisco Beltrão. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e analítico, baseado na revisão de 409 prontuários médicos de pacientes do Hospital do Câncer (CEONC) de cada cidade entre 2015 e 2024. Foram coletadas variáveis clínicas, histológicas e moleculares, incluindo receptores RE, RP, HER2, Ki-67, subtipo molecular, grau histológico, tamanho tumoral, êmbolos angiolinfáticos, linfonodos acometidos, metástases e idade ao diagnóstico. As análises foram realizadas pelos testes do qui-quadrado e exato de Fisher, com nível de significância de  $p < 0,05$ . Observou-se maior frequência de marcadores proliferativos (Ki-67), êmbolos angiolinfáticos e subtipos moleculares de pior prognóstico entre as mulheres expostas da 8ª Regional, onde predomina a agricultura familiar manual. Esses achados sugerem possível associação entre o tipo de atividade agrícola familiar e a agressividade tumoral. Conclui-se que a exposição crônica a agrotóxicos pode influenciar o comportamento biológico do câncer de mama, reforçando a importância de estratégias de vigilância epidemiológica e prevenção voltadas às populações rurais femininas expostas.

**Palavras-chave:** câncer de mama; agrotóxicos; exposição ocupacional; agricultura familiar; agressividade tumoral.

## **1. Introdução**

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais incidentes em mulheres no Brasil e no mundo. Essa neoplasia tem maiores taxas de incidência em mulheres brasileiras das regiões Sul e Sudeste do país, onde concentram-se 70%[1].

Entre as diversas classificações, destaca-se a que se refere à presença ou não de receptores hormonais (progesterona e estrogênio) e à expressão da proteína HER2, que impactam diretamente no crescimento, prognóstico e resposta terapêutica tumoral[2]. Com base nestas, os tumores são definidos conforme subtipos moleculares, podendo ser:

Luminal A, geralmente RE e RP positivos, HER2 negativo e com baixa taxa proliferativa (Ki-67 baixo), ademais, tem o melhor prognóstico e excelente resposta à terapia hormonal; Luminal B, também RE positivo, mas com maior expressão de Ki-67 e comportamento mais agressivo, podendo ou não expressar HER2; HER2-positivo, caracterizado pela superexpressão dessa proteína e por evolução clínica rápida, embora apresente boa resposta às terapias-alvo; e Triplo-negativo, que não expressa RE, RP nem HER2, sendo o subtipo de pior prognóstico, associado a alta taxa de recorrência e resistência terapêutica[3].

No que tange os fatores de risco, estes incluem idade, histórico familiar, fatores hormonais, estilo de vida e exposições ambientais [4]. Enquanto fatores genéticos explicam apenas pequena parcela dos casos, o papel da exposição ambiental se torna bastante preocupante[5], especialmente na medida em que estudos tem avançado na compreensão de que eles podem impactar não só na ocorrência, mas também na agressividade dos tumores.

Entre os fatores ambientais, destaca-se a exposição a agrotóxicos, cuja influência na carcinogênese mamária tem sido amplamente apontada na literatura recente[6][5][7][8]. Compostos organoclorados, organofosforados e herbicidas como o glifosato podem atuar como desreguladores endócrinos e agentes genotóxicos, alterando vias metabólicas e hormonais envolvidas na transformação neoplásica do tecido mamário[9].

Ainda, nesse contexto, diversos pesticidas amplamente utilizados na agricultura – p,p'-diclorodifeniltricloroetano (DDT), p,p'-diclorodifenildicloroetileno (DDE), atrazina, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD ou dioxina) – possuem atividade estrogênica e são capazes de mimetizar o estrogênio natural, promovendo alterações proliferativas em tecidos mamários e aumentando a suscetibilidade ao câncer, especialmente quando a exposição ocorre em períodos críticos da vida reprodutiva. Esses compostos apresentam ainda propriedades bioacumulativas e persistentes, podendo exercer efeitos transgeracionais e contribuir para a maior agressividade tumoral em populações cronicamente expostas[7].

Menciona-se, ainda, que o glifosfato, classificado como provável agente carcinogênico humano, é o herbicida mais usado[8]. A literatura demonstra que, em concentrações ambientalmente relevantes, induz proliferação de células de câncer de mama T47D (receptor de estrogênio positivo), ao atuar como agonista fraco de estrogênio, capaz de ativar vias proliferativas mesmo na ausência do hormônio natural, reforçando o papel de pesticidas como moduladores hormonais diretos[10].

No estado do Paraná, a dependência econômica em relação à agricultura intensiva faz do uso de agrotóxicos uma prática disseminada, com impactos ambientais e sanitários significativos. O estado figura entre os maiores consumidores de defensivos agrícolas do país

[11] [9] e a contaminação do solo e da água por resíduos dessas substâncias tem sido apontada como fator contribuinte para o aumento da incidência de doenças crônicas, incluindo o câncer [6]. Além disso, a exposição ocupacional é heterogênea dentro do próprio território paranaense: enquanto a região Oeste apresenta predomínio de agricultura mecanizada [12], a região Sudoeste é caracterizada pela agricultura familiar manual, na qual o contato direto com os agrotóxicos é mais intenso e prolongado [5].

Essa diferença nos modelos de produção agrícola pode repercutir em distintos padrões de exposição e risco à saúde. Trabalhadores de pequenas propriedades familiares, incluindo mulheres, por exemplo, que realizam a lavagem de roupas contaminadas, tendem a se expor continuamente aos defensivos sem o uso adequado de equipamentos de proteção individual. Nesse sentido, estudos indicam que mesmo mulheres que apenas lavam as roupas de trabalhadores rurais, sem trabalharem diretamente no campo, tem resultados positivos na urina para compostos como atrazina, glifosfato e 2,4-D[8].

Ademais, a exposição crônica a pesticidas é apontada como potencial para alterar o perfil hormonal e molecular do câncer de mama, favorecendo subtipos mais agressivos e resistentes à terapia [5][7][8].

Diante desse cenário, torna-se essencial investigar o possível impacto da exposição ocupacional aos agrotóxicos sobre as características clínicas e biológicas do câncer de mama. O estudo de tais associações em contextos agrícolas distintos, como os representados pelas Regionais de Saúde de Cascavel (atividade mecanizada) e de Francisco Beltrão (agricultura familiar manual), pode contribuir para o entendimento de como o tipo de exposição influencia o comportamento tumoral.

Assim, o presente estudo tem como objetivo comparar o perfil clínico e molecular do câncer de mama entre mulheres expostas e não expostas a agrotóxicos, bem como entre diferentes tipos de atividade agrícola – estratificando a exposição entre as regionais de saúde de Cascavel (Oeste) e Francisco Beltrão (Sudoeste) –, buscando identificar possíveis variações nos subtipos moleculares, agressividade tumoral, idade ao diagnóstico e desfechos clínicos. A compreensão dessas diferenças é fundamental para subsidiar ações de vigilância epidemiológica e políticas públicas voltadas à prevenção e proteção da saúde de populações expostas a produtos químicos de uso agrícola.

## 2. Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, de caráter descritivo e analítico. Foram incluídas pacientes do sexo feminino diagnosticadas com carcinoma mamário atendidas no Hospital do Câncer – CEONC, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2024, residentes em municípios pertencentes à 8ª (Francisco Beltrão) e 10ª (Cascavel) Regionais de Saúde do Estado do Paraná. A amostra total foi composta por 409 pacientes, distribuídas em dois grupos regionais: 143 pertencentes à Regional de Cascavel e 266 à Regional de Francisco Beltrão.

Foram adotados como critérios de inclusão: (1) diagnóstico confirmado de carcinoma de mama entre 2015 e 2024; (2) residência em município pertencente à 8ª ou 10ª Regional de Saúde do Paraná; e (3) prontuário contendo informações clínicas e anatomopatológicas completas. Foram estabelecidos como critérios de exclusão: (1) diagnósticos realizados fora do período definido; e (2) ausência de residência nas regionais selecionadas.

O estudo foi conduzido em conformidade com os princípios éticos estabelecidos pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), sob o CAAE nº 35524814.4.0000.0107 e parecer consubstanciado nº 810.501, emitido em 29 de setembro de 2014. Por se tratar de uma pesquisa retrospectiva e documental, baseada em dados secundários de prontuários médicos de pacientes atendidas no Hospital do Câncer – CEONC, foi concedida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). A autorização institucional para acesso aos dados foi obtida junto à direção do CEONC. Todas as informações foram tratadas de forma confidencial, com garantia de anonimato e sigilo, sendo as participantes

As variáveis coletadas incluíram:

- Dados clínicos: idade ao diagnóstico, exposição ocupacional a agrotóxicos e município de residência;
- Dados anatomopatológicos: grau histológico, tamanho tumoral, expressão dos receptores hormonais (RE, RP, HER2 e Ki-67), presença de êmbolos angiolinfáticos, número de linfonodos acometidos, presença de metástases, agressividade tumoral e subtipo molecular;
- Desfecho clínico: ocorrência de óbito.

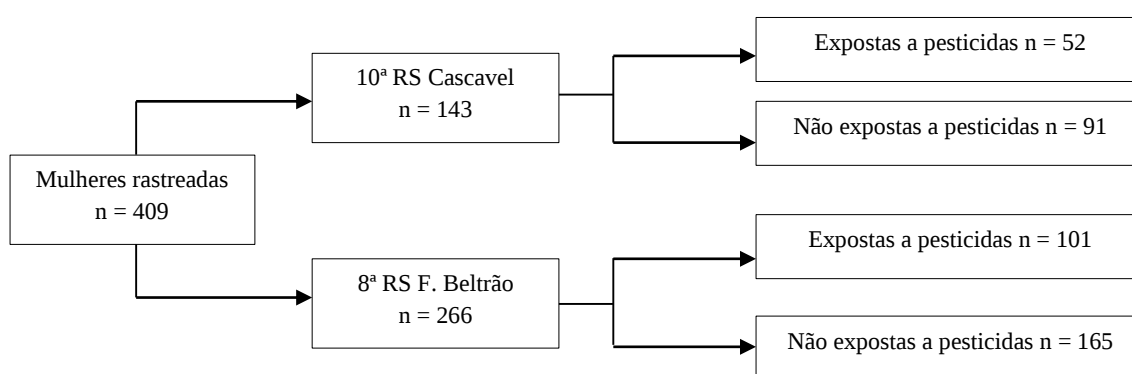
Todas as informações foram registradas e organizadas em planilhas do Microsoft Excel (versão 2021). As participantes foram categorizadas conforme exposição ocupacional a agrotóxicos e de acordo com a regional de saúde de origem. Posteriormente, as variáveis foram

estratificadas em dois grupos (resultados positivos e negativos), para estruturação das tabelas de contingência utilizadas nos testes estatísticos.

As análises foram realizadas no software GraphPad Prism (versão 10.0). As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas (%), e as comparações entre grupos (regionais e exposição) foram conduzidas por meio do teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou do teste exato de Fisher, conforme a adequação dos dados.

Resultados com valores de  $p$  superiores foram descritos e discutidos como tendências epidemiológicas de relevância clínica, conforme orientação metodológica de estudos ambientais e ocupacionais de base populacional.

Tabela 1- Desenho do estudo. Fonte: Os autores.



| Coleta de dados: Todas as participantes |                          |
|-----------------------------------------|--------------------------|
| Subtipo molecular                       | Triplo negativo          |
|                                         | Luminal A                |
|                                         | Luminal B                |
| Grau                                    | 1                        |
|                                         | 2                        |
|                                         | 3                        |
| Outros marcadores tumorais              | Receptor de Estrogênio   |
|                                         | Receptor de progesterona |
|                                         | HER2                     |
|                                         | KI67                     |
|                                         | Tamanho tumoral          |
|                                         | Êmbolos angiolímfáticos  |
|                                         | Linfonodos acometidos    |
|                                         | Metástases à distância   |
|                                         | Idade ao diagnóstico     |
|                                         | óbito                    |

Figura 1 – Desenho do estudo

Foram incluídas 409 mulheres diagnosticadas com carcinoma mamário e residentes nos municípios pertencentes às 10ª (Cascavel) e 8ª (Francisco Beltrão) Regionais de Saúde do Estado do Paraná, atendidas em um hospital público (Hospital do Câncer – CEONC em Cascavel e Francisco Beltrão) entre janeiro de 2015 e dezembro de 2024. As pacientes foram classificadas conforme a exposição ocupacional a agrotóxicos (expostas e não expostas) e a regional de origem. Na 10ª Regional de Saúde (Cascavel), foram incluídas 143 mulheres (52 expostas e 91 não expostas), enquanto na 8ª Regional (Francisco Beltrão), foram analisados 266 casos (101 expostas e 165 não expostas). Os dados foram obtidos por meio da revisão de prontuários médicos e laudos anatomopatológicos, contemplando variáveis clínicas e histopatológicas. Foram analisados os seguintes parâmetros: receptores hormonais (RE e RP), HER2, Ki-67, subtipo molecular, grau histológico, tamanho tumoral, presença de êmbolos angiolímfáticos, acometimento linfonodal, metástases à distância, idade ao diagnóstico e óbito.

### 3. Resultados

Foram avaliadas pacientes diagnosticadas com carcinoma de mama residentes nas Regionais de Saúde de Cascavel (10ª Regional de Saúde), totalizando 143 mulheres, e de Francisco Beltrão (8ª Regional de Saúde), com 266 casos. As participantes foram classificadas

conforme a regional de origem, exposição à atividade rural e variáveis tumorais clínicas e anatomopatológicas. Os resultados foram analisados por meio do teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) e, quando aplicável, pelo teste exato de Fisher, considerando-se significância estatística para  $p < 0,05$ .

Entre as 409 pacientes incluídas, 217 (53,1%) apresentavam histórico de exposição ocupacional a agrotóxicos, enquanto 192 (46,9%) não apresentavam exposição relatada. A proporção de pacientes expostas foi significativamente maior na 8ª Regional de Saúde (Francisco Beltrão), representando 62,0% das mulheres da região, comparativamente à 36,4% em Cascavel ( $p < 0,0001$ ).

### **Marcadores hormonais (RE e RP)**

Quanto às pacientes com expressão positiva para o receptor de estrogênio (RE), observamos distribuição similar entre as expostas nas duas regionais: 37,8% em Cascavel e 36,5% em Francisco Beltrão ( $p = 0,8768$ ). Nos casos negativos para RE, a proporção também foi próxima, visto que as expostas representam 36,2% dos casos em Cascavel e 33,3% em FB ( $p = 0,8203$ ).

A expressão positiva do Receptor de Progesterona (RP) foi representada por 41,1%, em Cascavel, e 37,9%, em FB, pelas pacientes expostas ( $p = 0,7335$ ). Nos casos com RP negativo, a proporção de trabalhadoras rurais foi de 25,0% em Cascavel e 32,8% em FB ( $p = 0,4016$ ).

### **Marcadores de proliferação e superexpressão oncogênica (HER2 e Ki-67)**

Em relação as participantes com HER2 presente, marcador de superexpressão oncogênica, 28,6% de Cascavel e 40% de FB ( $p = 0,6939$ ) faziam parte do grupo de exposição. A distribuição sugere discreta tendência a maior expressão de HER2 nas pacientes da agricultura familiar, embora com pequeno impacto clínico, visto que  $p = 0,6939$ . Por outro lado, das pacientes com HER negativo, em Cascavel 35,6% eram expostas em comparação com 54,9% em Beltrão, diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,003$ ).

No que se refere às pacientes com Ki-67 positivo, 28,7% de Cascavel e 40,9% de FB eram trabalhadoras rurais, sem significância estatística ( $p = 0,1577$ ). Nas pacientes com esse marcador ausente, os resultados foram semelhantes entre as expostas: 47,7% (Cascavel) e 42,9% (FB), sem significância estatística ( $p = 0,6711$ ).

### **Subtipos moleculares, agressividade tumoral, características tumorais**

No estudo dos 4 subtipos moleculares, no grupo do subtipo 1 (Luminal A), 52,8% de Cascavel e 36,8% de FB eram expostas ( $p = 0,242$ ). Do subtipo 2 (Luminal B), 28,6% de Cascavel e 36,6% de FB tinham exposição ( $p = 0,5091$ ). Subtipo 3 (HER2), 30% de Cascavel e 45,5% de FB ( $p = 0,6594$ ) trabalhavam no campo. Por fim, das mulheres com subtipo 4 (Basal-like), 27,6% de Cascavel e 39,1% de FB apresentavam exposição ( $p = 0,5525$ ).

Comparando os subtipos, categorizando-os conforme a agressividade, verificou-se que, entre os casos de tumores agressivos (subtipos moleculares diferentes de Luminal A), 40,7% dos casos de Francisco Beltrão e 28,4% de Cascavel eram trabalhadoras rurais ( $p = 0,1585$ ). Nas pacientes sem agressividade tumoral (subtipo Luminal A), as proporções foram semelhantes entre as pacientes expostas das duas regionais (52,8% para Cascavel e 42,2% para FB) ( $p = 0,3774$ ).

Quanto ao tamanho, no grupo de até 2 cm, resultados semelhantes foram encontrados nas pacientes expostas de ambas as regionais: 35,1% (Cascavel) e 34,3% (FB) ( $p = >0,9999$ ). Dos tumores superiores a 2 cm, em Cascavel 38,5% e em FB 47,7% eram expostas. Diante disso, aponta-se que, na presença de tumores maiores, há maior representatividade nas agricultoras de FB em comparação com Cascavel, não obstante, sem significância ( $p = 0,3157$ ).

Já em relação ao grau histológico, bastante similitude entre as regionais foi identificada. Nas pacientes com grau histológico 1 e 2, eram trabalhadoras rurais em Cascavel e em FB, respectivamente, 41,9% e 41,1% ( $p > 0,9999$ ). No grupo com grau 3, 27,8% (Cascavel) e 27,7% (FB) tinham exposição ao risco ( $p = 0,7639$ ), sugerindo que o tipo histológico não se associou à exposição ocupacional.

Nos casos com presença de êmbolos angiolinfáticos, sua frequência foi maior em pacientes expostas de FB (53,1%) do que de Cascavel (35,5%) ( $p = 0,124$ ). Por outro lado, nas pacientes sem êmbolos, os resultados foram semelhantes entre expostas das duas regionais: Cascavel (39,4%) e FB (32,5%) ( $p = 0,3924$ ). Apesar da ausência de significância, a maior proporção em FB pode sugerir impacto de fatores ambientais sobre a invasividade tumoral.

Entre as mulheres com linfonodos acometidos, 40,5% de Cascavel possuíam histórico de exposição a pesticidas, enquanto em FB correspondiam à 51,2% ( $p = 0,3817$ ). Sem acometimento, as expostas representam 32% em Cascavel e 30,6% em FB ( $p = 0,8609$ ).

A ocorrência de metástases à distância não apresentou diferença significativa entre as regiões. Destas, 45,8% das de Cascavel e 41,7% das pacientes de FB apresentavam exposição ( $p > 0,9999$ ). Nos casos sem metástase, também há proximidade entre os resultados das expostas: 33,3% (Cascavel) e 39% (FB).

## Idade ao diagnóstico e desfecho clínico

Nas mulheres com idade inferior a 50 anos no diagnóstico, trabalhavam com a agricultura 23,1% em Cascavel e 29,6% em FB ( $p = 0,506$ ). Das mulheres com idade superior no diagnóstico, 48,1% de Cascavel e 41,8% de FB tinham exposição ( $p = 0,5198$ ).

O desfecho de óbito apresentou comportamento heterogêneo entre as regiões. Nas pacientes sem óbito identificado em Cascavel, 72,6% eram expostas, enquanto em FB 32,3%, com significância estatística ( $p < 0,0001$ ). Já nos casos em que foi possível a identificação de óbito, Cascavel também apresentou maiores resultados para expostas (66,7%) em contraposição à 27,3% em FB, porém, diferença que não atingiu significância estatística ( $p = 0,1107$ ).

Tabela 2 - Ceonc (2025)

| Parâmetro               | Subgrupos    | População total<br>(n=409) | Cascavel<br>(n=143) | FB<br>(n=266) | Valor de<br>P |
|-------------------------|--------------|----------------------------|---------------------|---------------|---------------|
| Agrotóxicos             | Expostas     | 37,4% (n=153)              | 36,4% (n=52)        | 38,0% (n=101) | <0,0001****   |
|                         | Não expostas | 62,6% (n=256)              | 63,6% (n=91)        | 62,0% (n=165) |               |
| RE                      | Positivo     | 42,8% (n=175)              | 62,9% (n=90)        | 32% (n=85)    | 0,8768        |
|                         | Negativo     | 20,3 (n=83)                | 32,9% (n=47)        | 13,5% (n=36)  | 0,8203        |
| RP                      | Positivo     | 36,2% (n=148)              | 62,9% (n=90)        | 21,8% (n=58)  | 0,7335        |
|                         | Negativo     | 26,4% (n=108)              | 30,8% (n=44)        | 24,1% (n=64)  | 0,4016        |
| HER2                    | Positivo     | 9,3% (n=38)                | 19,6% (n=28)        | 3,8% (n=10)   | 0,6939        |
|                         | Negativo     | 50,6% (n=207)              | 72,7% (n=104)       | 38,7% (n=103) | 0,003**       |
| KI67                    | Positivo     | 36,2% (n=148)              | 60,8% (n=87)        | 22,9% (n=61)  | 0,1577        |
|                         | Negativo     | 21,0% (n=86)               | 30,8% (n=44)        | 15,8% (n=42)  | 0,6711        |
| Agressividade           | Sim          | 37,7% (n=154)              | 66,4% (n=95)        | 22,2% (n=59)  | 0,1585        |
|                         | Não          | 19,8% (n=81)               | 25,2% (n=36)        | 16,9% (n=45)  | 0,3774        |
| Subtipo molecular       | 1            | 18,1% (n=74)               | 25,2% (n=36)        | 14,3 % (n=38) | 0,242         |
|                         | 2            | 23,7% (n=97)               | 39,2% (n=56)        | 15,4% (n=41)  | 0,5091        |
|                         | 3            | 5,1% (n=21)                | 7% (n=10)           | 4,1% (n=11)   | 0,6594        |
|                         | 4            | 12,7% (n=52)               | 20,3% (n=29)        | 8,6% (n=23)   | 0,5525        |
| Tamanho                 | > 2 cm       | 36,2% (n=148)              | 58,0% (n=83)        | 24,4% (n=65)  | 0,3157        |
|                         | <= 2 cm      | 17,6% (n=72)               | 25,9% (n=37)        | 13,2% (n=35)  | >0,9999       |
| Grau                    | 1 e 2        | 45,7% (n=187)              | 67,8% (n=97)        | 33,8% (n=90)  | >0,9999       |
|                         | 3            | 14,2% (n=58)               | 25,2% (n=36)        | 8,3% (n=22)   | 0,7639        |
| Êmbolos angiolinfáticos | Sim          | 24% (n=98)                 | 46,2% (n=66)        | 12,0% (n=32)  | 0,124         |
|                         | Não          | 34,7% (n=142)              | 43,4% (n=62)        | 30,1% (n=80)  | 0,3924        |
| LFN                     | Sim          | 20,3% (n=83)               | 29,4% (n=42)        | 15,4% (n=41)  | 0,3817        |
|                         | Não          | 35,9% (n=147)              | 52,4% (n=75)        | 27,1% (n=72)  | 0,8609        |
| Metástases              | Sim          | 8,8% (n=36)                | 16,8% (n=24)        | 4,5% (n=12)   | >0,9999       |
|                         | Não          | 43,8% (n=179)              | 58,7% (n=84)        | 35,7% (n=95)  | 0,5335        |
| Idade ao diagnóstico    | > 50         | 38,1% (n=156)              | 53,8% (n=77)        | 29,7% (n=79)  | 0,506         |
|                         | < 50         | 26,7% (n=109)              | 45,5% (n=65)        | 16,5% (n=44)  | 0,5198        |
| Óbito                   | Sim          | 6,4% (n=26)                | 10,5% (n=15)        | 4,1% (n=11)   | 0,1107        |

|     |               |              |               |         |
|-----|---------------|--------------|---------------|---------|
| Não | 45.0% (n=184) | 35.7% (n=51) | 50.0% (n=133) | <0,0001 |
|-----|---------------|--------------|---------------|---------|

#### 4. Discussão

Em relação aos marcadores tumorais, embora não tenha sido observada diferença significativa entre as regionais quanto à expressão positiva do HER2, verificou-se que pacientes da 8ª Regional (Francisco Beltrão) apresentaram maior frequência de tumores HER2-negativos entre as expostas ( $p = 0,003$ ).

Diante desse resultado, vale mencionar que, em modelos experimentais, a exposição local a metabólitos de DDT em camundongos transgênicos HER2 positivos acelerou o desenvolvimento de tumores mamários, sugerindo que tais compostos podem tanto estimular a via HER2 quanto desregular o equilíbrio entre receptores hormonais e fatores de crescimento [7]. Ainda que o modelo experimental tenha sido conduzido em tumores HER2-positivos, o efeito endócrino descrito pelos autores – mediado pelo bloqueio do receptor androgênico e consequente estímulo estrogênico – pode influenciar indiretamente a expressão de receptores em outros contextos tumorais. Esse efeito ocorre porque o metabólito atua bloqueando o receptor de androgênio, o qual normalmente reduz o efeito proliferativo do estrogênio no tecido mamário. Com o bloqueio dessa ação androgênica, há aumento da proliferação de células mamárias [13].

Esses resultados corroboram a hipótese de que os agrotóxicos possam modular a via HER2, influenciando o microambiente tumoral e o comportamento proliferativo das células malignas. À primeira vista, a ausência de superexpressão de HER2 nas trabalhadoras rurais da 8ª RS poderia sugerir melhor prognóstico. No entanto, deve ser considerada em conjunto com a menor ou maior expressão hormonal (RE e RP), uma vez que a depender dessa combinação, define-se o subtipo molecular do tumor, com base no qual, de fato, é possível definir maior ou menor agressividade, bem como a responsividade à terapia endócrina.

Os resultados referentes ao marcador Ki-67, indicador de proliferação celular, mostraram maior positividade entre as pacientes expostas de FB (40,9%) em comparação com Cascavel (28,7%), diferença de 12,2 pontos percentuais, embora sem significância estatística ( $p = 0,1577$ ). Esse padrão pode refletir uma leve tendência a maior atividade proliferativa em áreas de agricultura familiar, potencialmente associada à exposição ambiental prolongada a agentes tóxicos.

Em estudo com pacientes argentinas residentes em região de intensa atividade agrícola às margens do rio Paraná, níveis elevados de organoclorados foram identificados no tecido adiposo de todas as pacientes, e observaram que, em mulheres pós-menopáusicas, os tumores

de mama apresentaram alta proliferação celular (Ki-67 elevado;  $p = 0,017$ ), uma vez que o microambiente a que eram expostas estimulava a via ER $\alpha$ , aumentando a expressão de PR e induzia proliferação (Ki-67), especialmente quando o estrogênio endógeno está baixo (pós-menopausa)[14]. Assim, ainda que  $p > 0,05$  no presente estudo, a tendência observada reforça a hipótese de que a exposição crônica a pesticidas possa modular o comportamento tumoral, promovendo um perfil biologicamente mais ativo. Por outro lado, em estudo específico da exposição aos pesticidas p,p'-DDE e PCB-52, não encontraram correlação entre os níveis de organoclorados e a expressão de Ki-67, sugerindo que tal relação pode variar conforme o composto químico e o contexto de exposição [15].

Na análise dos subtipos moleculares, verificou-se que, entre as pacientes expostas da 8ª Regional de Saúde (Francisco Beltrão), houve aumento progressivo da proporção nas pacientes expostas conforme o subtipo se tornava mais agressivo – variando de 36,8% no Luminal A para 45,5% no HER2-positivo e 39,1% no Basal-like. Em contraste, na 10ª Regional (Cascavel), a tendência foi oposta, com maior frequência de expostas entre os subtipos de melhor prognóstico (Luminal A: 52,8%) e menor participação nos de pior prognóstico (Luminal B: 28,6%; HER2: 30%; Basal-like: 27,6%). Esses padrões, ainda que sem significância estatística, sugerem que as pacientes provenientes da agricultura familiar (8ª RS) podem apresentar maior frequência relativa de tumores biologicamente mais agressivos, enquanto nas áreas de agricultura mecanizada (10ª RS) predominam subtipos mais indolentes.

No que se refere à agressividade tumoral, constatou-se que, nos tumores classificados como agressivos (subtipos Luminal B, HER2-positivo e triplo-negativo), as expostas a pesticidas representaram 40,7% em Francisco Beltrão, ou seja, 12,3 pontos percentuais acima do observado em Cascavel (28,4%), embora não tenha atingido significância estatística ( $p = 0,1585$ ).

Vale destacar que os subtipos Luminal A possuem baixo índice proliferativo e melhor prognóstico, enquanto os Luminal B e HER2-enriquecidos apresentam maior expressão de Ki-67 e comportamento mais agressivo; o Basal-like (triplo-negativo), por sua vez, é caracterizado por alta instabilidade genômica e maior risco de recorrência precoce [3]. Assim, o predomínio relativo de subtipos não-Luminal A entre as expostas da 8ª RS pode refletir a influência de fatores ambientais e ocupacionais, como a exposição crônica a pesticidas, na modulação do perfil molecular tumoral, favorecendo a ocorrência de neoplasias de maior agressividade biológica.

No que tange ao comprometimento linfonodal, foi apurada a proporção 10,7% superior de trabalhadoras expostas a agrotóxicos na 8ª RS (51,2%) em relação às expostas de Cascavel

(40,5%), todavia, sem significância estatística ( $p = 0,3817$ ). A literatura, entretanto, descreve associação consistente entre exposição a pesticidas e acometimento linfonodal: mesmo após ajuste para idade e status menopausal, mulheres expostas apresentaram maior risco de linfonodos comprometidos (OR ajustado = 2,19; IC95%: 1,31–3,72)[8]. Esses dados reforçam que o perfil biológico das pacientes com histórico de exposição tende a ser mais agressivo, refletido em maior probabilidade de disseminação linfonodal. Além disso, o tipo de exposição predominante na 8ª Regional – agricultura familiar manual – pode contribuir para maior carga cumulativa de exposição, o que está em consonância com evidências de que a exposição repetida a organoclorados pode favorecer processos metastáticos iniciais.

Em relação às metástases à distância, não obstante os resultados não tiveram significância, é relevante mencionar que a literatura indica maior risco de metástases em pacientes expostas a pesticidas, o que pode impactar, consequentemente, nos desfechos clínicos e mortalidade [8]. No presente estudo, entre as pacientes sem ocorrência de óbito, observou-se diferença significativa entre as regionais: em Cascavel, 72,6% das mulheres sem óbito eram expostas, enquanto em Francisco Beltrão o percentual foi de 32,3% ( $p < 0,0001$ ), com significância estatística ( $p < 0,0001$ ). Tal diferença, embora estatisticamente significativa, deve ser interpretada com cautela: não necessariamente reflete menor mortalidade associada à exposição, podendo resultar de fatores regionais e contextuais, como desigualdades no acesso ao tratamento oncológico, além de possível limitação do seguimento temporal e do número reduzido de eventos de óbito.

## **Conclusão**

O presente estudo teve como objetivo investigar o perfil clínico e molecular do câncer de mama em mulheres residentes nas Regionais de Saúde de Cascavel (10ª RS) e Francisco Beltrão (8ª RS), comparando os achados conforme a exposição ocupacional a agrotóxicos e o tipo de atividade agrícola predominante nas regiões — mecanizada em Cascavel e familiar manual em Francisco Beltrão. A análise de 409 casos de carcinoma mamário revelou um conjunto de tendências epidemiológicas relevantes, que, embora nem sempre estatisticamente significativas, sugerem padrões distintos de comportamento tumoral relacionados às formas de exposição ocupacional e ambiental.

Entre os principais resultados, observou-se que as mulheres expostas a agrotóxicos, particularmente aquelas da agricultura familiar de Francisco Beltrão, apresentaram maior frequência de marcadores de proliferação celular (Ki-67 positivo), maior presença de êmbolos angiolímfáticos e predominância de subtipos moleculares de pior prognóstico (Luminal B, HER2 e Basal-like), quando comparadas às expostas da 10ª RS, onde predomina a agricultura

mecanizada. Ainda que tais diferenças não tenham alcançado significância estatística, os achados apontam para uma tendência de maior agressividade tumoral nas pacientes sujeitas a exposições agrícolas manuais e contínuas, o que pode refletir diferentes níveis e vias de contato com compostos químicos.

Essas observações estão em consonância com evidências descritas na literatura internacional, que indicam que agrotóxicos amplamente utilizados no Brasil, como o glifosato, a atrazina e o 2,4-D, atuam como desreguladores endócrinos e agentes genotóxicos, capazes de interferir na sinalização hormonal dependente de estrogênio e progesterona, além de promover instabilidade genômica e alterações epigenéticas associadas ao desenvolvimento de tumores mais agressivos e resistentes às terapias convencionais. A exposição prolongada a esses compostos, mesmo em níveis considerados seguros, tem sido associada a maior risco de metástases linfonodais e alterações em vias proliferativas, conforme demonstrado em estudos realizados também na região Sul do Brasil.

No contexto das variáveis histológicas e clínicas analisadas, a presença de êmbolos angiolinfáticos e o grau histológico elevado se mostraram mais frequentes nas pacientes expostas de Francisco Beltrão, reforçando a hipótese de que a intensidade e a forma de exposição agrícola podem contribuir para o potencial invasivo tumoral. O tamanho tumoral e o acometimento linfonodal, por sua vez, apresentaram comportamento semelhante entre as regionais, o que sugere que o impacto da exposição pode estar mais associado a mecanismos biológicos e proliferativos do que a estágios avançados de diagnóstico.

Os resultados aqui obtidos, portanto, reforçam a necessidade de reconhecer a exposição ocupacional e ambiental aos agrotóxicos como um fator relevante na vigilância do câncer de mama, sobretudo em regiões de intensa atividade agrícola. Tais achados contribuem para ampliar a compreensão sobre os impactos da agricultura familiar e das condições de trabalho rural na saúde da mulher, evidenciando a importância de políticas públicas voltadas à prevenção da exposição química, educação em saúde, e monitoramento sistemático de áreas rurais com histórico de uso intensivo de defensivos agrícolas.

Além disso, destaca-se a importância de que os serviços de saúde, especialmente aqueles voltados à oncologia e à atenção primária, incorporem em suas práticas estratégias de rastreamento e orientação específicas para mulheres trabalhadoras rurais, com enfoque em prevenção, diagnóstico precoce e acompanhamento longitudinal.

Por fim, este estudo ressalta a necessidade de novas investigações multicêntricas, prospectivas e integradas a análises laboratoriais que possam quantificar a exposição aos agrotóxicos e avaliar biomarcadores séricos e teciduais de toxicidade e alteração molecular.

Tais evidências poderão consolidar o entendimento sobre a relação causal entre a exposição a agrotóxicos e o perfil biológico do câncer de mama, fortalecendo a produção científica nacional e orientando políticas públicas de proteção e, sobretudo, prevenção da saúde da mulher no meio rural.

## Referências

- [1] Instituto Nacional de Câncer (BRASIL). Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
- [2] Sousa JG, Pinheiro FD, Santos ARS, Silva LGMG da, Fernandes TB, Viana EAS, et al. A Relação da idade e da etnia com o subtipo molecular do câncer de mama em mulheres: Uma revisão sistemática de Literatura. *International Journal of Development Research* 2021;11:45423–7. <https://doi.org/https://doi.org/10.37118/ijdr.21415.03.2021>.
- [3] Erasmo O-B, Anchondo-Nuñez P, Evelia Acuña-Aguilar L, Octavio Gómez-Valles F, Adriana Ramírez-Valdespino C. Subtypes of Breast Cancer. In: MAYROVITZ HN, editor. *Breast Cancer*, Brisbane: Exon Publications; 2022. <https://doi.org/https://doi.org/10.36255/exon-publications-breast-cancer>.
- [4] Broeders MJM, Verbeek ALM. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. In: Springer, editor. *Radiological Diagnosis of Breast Diseases*, Berlin: 2000, p. 1–12. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-60919-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-642-60919-0_1).
- [5] Panis C, Lemos B. Pesticide exposure and increased breast cancer risk in women population studies. *Science of The Total Environment* 2024;933:172988. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.172988>.
- [6] Panis C, Candiotto LZP, Gaboardi SC, Gurzenda S, Cruz J, Castro M, et al. Widespread pesticide contamination of drinking water and impact on cancer risk in Brazil. *Environ Int* 2022;165:107321. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107321>.
- [7] Wan MLY, Co VA, El-Nezami H. Endocrine disrupting chemicals and breast cancer: a systematic review of epidemiological studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62:6549–76. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1903382>.
- [8] Panis C, Candiotto LZP, Gaboardi SC, Teixeira GT, Alves FM, da Silva JC, et al. Exposure to Pesticides and Breast Cancer in an Agricultural Region in Brazil. *Environ Sci Technol* 2024;58:10470–81. <https://doi.org/10.1021/acs.est.3c08695>.
- [9] Ruths JC, Andronio J, Staduto R, Colla C. Consumo de agrotóxicos no estado do Paraná entre 2013 e 2020. *Revista Brasileira de Meio Ambiente* 2024;12:48–60.
- [10] Thongprakaisang S, Thiantanawat A, Rangkadilok N, Suriyo T, Satayavivad J. Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food and Chemical Toxicology* 2013;59:129–36. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.05.057>.
- [11] Gaboardi SC, Zanetti Pessôa Candiotto L. Agronegócio e a demanda por agrotóxicos no Paraná. *Revista Campo-Território* 2022;16:197–228. <https://doi.org/10.14393/RCT164309>.

- [12] Sérgio M, Lobão P, De Souza Corrêa A, Wenningkamp KR, Francisco P, Shikida A, et al. Agricultural modernization in the state of Paraná. *Revista de Política Agrícola* 2016;21–35.
- [13] Johnson NA, Ho A, Cline JM, Hughes CL, Foster WG, Davis VL. Accelerated Mammary Tumor Onset in a HER2/ *Neu* Mouse Model Exposed to DDT Metabolites Locally Delivered to the Mammary Gland. *Environ Health Perspect* 2012;120:1170–6. <https://doi.org/10.1289/ehp.1104327>.
- [14] Muñoz-de-Toro M, Durando M, Beldoménico PM, Beldoménico HR, Kass L, García SR, et al. Estrogenic microenvironment generated by organochlorine residues in adipose mammary tissue modulates biomarker expression in ER $\alpha$ -positive breast carcinomas. *Breast Cancer Research* 2006;8:R47. <https://doi.org/10.1186/bcr1534>.
- [15] He T-T, Zuo A-J, Wang J-G, Zhao P. Organochlorine pesticides accumulation and breast cancer: A hospital-based case–control study. *Tumor Biology* 2017;39:101042831769911. <https://doi.org/10.1177/1010428317699114>.