

RELAÇÃO ENTRE A EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO BISFENOL-A E O SURGIMENTO DE CÂNCER DE MAMA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

PRINCESA JAKELINE ANTUNES VIANA FELIPE DE SOUZA¹; DANIELA LAURENTINO PEREIRA²; HELEN KAROLLINE VALADARES DE CASTRO³; DANILO DHEYVISON NASCIMENTO PUREZA⁴

¹Acadêmico de medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR, jakeline.antunesf@gmail.com

²Acadêmico de medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR, daniela_laurentino@icloud.com

³Acadêmico de medicina na Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR, helen-castro20@hotmail.com

⁴Docente da Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida – FESAR. E-mail: danilo.pureza@fesar.edu.br

RESUMO

O Bisfenol-A (BPA) é um composto químico orgânico que pode afetar reações celulares, levando a anormalidades fetais, distúrbios metabólicos e alterações hormonais. A influência desse composto, especialmente em contato com o feto, tem sido associada ao surgimento de neoplasias mamárias devido ao mimetismo do BPA com hormônios análogos ao estrogênio, intensificando a proliferação celular e diminuindo a apoptose mamária. Nesse sentido, objetiva-se realizar uma revisão integrativa para buscar evidências entre a associação a exposição pré-natal ao BPA e a ocorrência de câncer de mama. Para o levantamento dos artigos na literatura, realizou-se uma coleta nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e United States National Library of Medicine (PUBMED). Os descritores e palavras-chave utilizados foram “Breast Neoplasms”, “Bisphenol” e “Prenatal Exposure”. Foram selecionados seis artigos, nos quais, notou-se que a exposição pré-natal ao BPA pode causar alterações morfológicas da glândula mamária, sendo que um estudo evidenciou tumorigênese precoce em camundongos transgênicos MMTV-erbB2, enquanto, três estudos descreveram alterações pré-cancerosas, um não encontrou alterações na morfologia mas demonstrou aumento na suscetibilidade e um descreveu aumento dos níveis de marcador tumoral. Em conjunto, os dados evidenciam que a molécula pode aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de mama. Logo, as descobertas desta revisão ressaltam a necessidade de mais pesquisas com o intuito de elucidar os mecanismos pelos quais o bisfenol influencia a saúde mamária e para desenvolvermos estratégias de intervenção mais eficazes.

Palavras-chave: Bisfenol; Exposição Prenatal; Neoplasias Mamárias

RELATIONSHIP BETWEEN PRENATAL EXPOSURE TO BISPHENOL-A AND THE EMERGENCE OF BREAST CANCER: INTEGRATIVE LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Bisphenol-A (BPA) is an organic chemical compound that can affect cellular reactions, leading to fetal abnormalities, metabolic disorders, and hormonal changes. The influence of this compound, especially in contact with the fetus, has been associated with the emergence of breast neoplasms due to the mimicry of BPA with estrogen-like hormones, intensifying cellular proliferation and decreasing mammary apoptosis. In this sense, the objective is to conduct an integrative review to seek evidence of the association between prenatal exposure to BPA and the occurrence of breast cancer. To collect articles from the literature, a search was conducted in the following databases: Virtual Health Library (VHL) and United States National Library of Medicine (PUBMED). The descriptors and keywords used were “Breast Neoplasms,” “Bisphenol,” and “Prenatal Exposure.” Six articles were selected, in which it was noted that prenatal exposure to BPA can cause morphological changes in the mammary gland, with one study showing early tumorigenesis in MMTV-erbB2 transgenic mice, while three studies described

precancerous changes, one found no morphological changes but demonstrated increased susceptibility, and one described increased levels of tumor marker. Together, the data suggest that the molecule can increase the risk of developing breast cancer. Therefore, the findings of this review highlight the need for more research to elucidate the mechanisms by which bisphenol influences mammary health and to develop more effective intervention strategies.

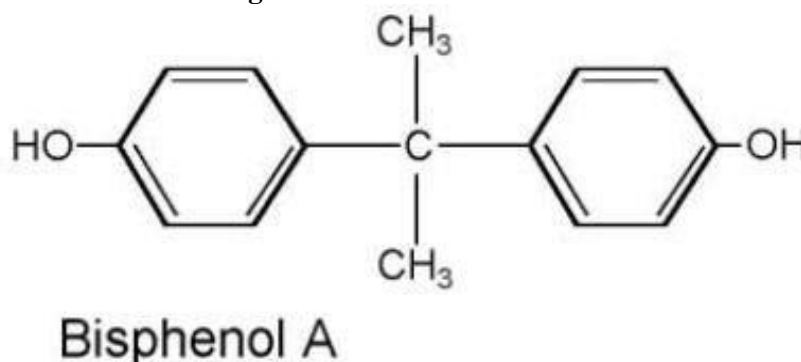
Keywords: Bisphenol; Breast Neoplasms; Prenatal Exposure.

1 INTRODUÇÃO

O sistema endócrino atua regulando a homeostase corporal por meio de um complexo de hormônios que atuam em quantidade e tempo finamente precisos, por meio de uma série de mecanismos de *feedbacks* negativos e positivos, percebidos por terminações nervosas localizadas no corpo. Tal refinamento é o que garante a regulação de diversas funções corporais. Mediante qualquer descontrole várias alterações celulares podem aparecer, dentre elas o câncer. Infere-se, portanto, que os hormônios estão dentre os vários fatores indutores da carcinogênese (Silva *et al.* 2004). Um dos fatores que podem interferir nesse equilíbrio são os compostos químicos sintéticos, conhecidos como disruptores endócrinos, que conseguem mimetizar hormônios naturais no corpo e gerar anormalidades (Monneret, 2017).

Um importante disruptor endócrino é o Bisfenol-A (BPA), composto químico orgânico fundamental para a composição de estruturas plásticas rígidas e transparentes, amplamente utilizado para a fabricação de aviões, peças de veículos automóveis, itens eletrodomésticos, acessórios corporais, entre outros (BESERRA *et al.*, 2012). Sintetizado pela primeira vez em 1891 pelo químico Aleksandr P. Dianin. No entanto, apenas em 1950, foi descoberta a reação que gerava uma resina dura e transparente que passou a ser utilizada em embalagens de alimentos e bebidas, além de dispositivos médicos e odontológicos.

Figura 1. Molécula de Bisfenol.



Fonte: Adaptado de (Soto *et al.*, 2008).

A molécula de BPA, quando aquecida, pode se desprender e aderir-se às moléculas de alimento (Hananeh; AL-Zghoul; Al-Rukibat 2021). A substância ingerida, pode afetar reações

celulares, levando a anormalidades fetais, distúrbios metabólicos e alterações hormonais. (BERNARDO *et al.*, 2015). Foi descrita uma relação entre altas taxas de BPA sérico e consumo de líquidos quentes em copos plásticos. Além dessa via de exposição, são descritos vários outros meios de propagação, tais como: contato com pele e mucosas, inalação e transmissão vertical (CIMMINO *et al.*, 2020).

Nesse sentido, alguns estudos realizados evidenciaram que hormônios como o estrogênio desempenham a proliferação tanto do epitélio normal quanto do neoplásico. Assim, altos níveis estrogênicos são um importante fator de risco para o câncer de mama. (Caldon, 2014). Existem evidências, tanto em humanos quanto em modelos animais, apontando que a exposição *in utero* a um ambiente rico em estrogênio aumenta o risco de câncer de mama mais tarde na vida (Russo; Russo, 1978; Herbst *et al.*, 1971; Kang *et al.*, 2006).

Neoplasias mamárias são o tipo de câncer mais comum em mulheres, depois do câncer de pele não melanoma. Sendo considerado multifatorial, é caracterizado pela multiplicação anormal e desordenada de células mamárias. (INCA, 2020) Os principais fatores de risco estão relacionados à genética, estilo de vida e fatores ambientais. Dumitrascu (2020) descreveu que dentre os fatores ambientais, os disruptores endócrinos estão associados ao aumento da incidência das neoplasias mamárias, particularmente durante os períodos de desenvolvimento.

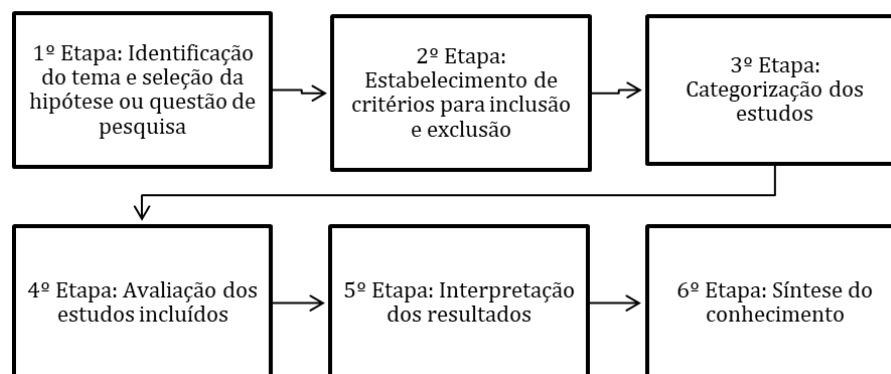
De acordo com estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), são previstos, em média, a incidência de 2,3 milhões de casos de câncer de mama a cada ano. No Brasil, o número de casos estimados de câncer de mama, para o triênio 2023-2025, é de 73.610 casos, correspondendo a um risco estimado de 66,54 casos novos a cada 100.000 mulheres. Em termos de mortalidade, no Brasil, ocorreram, entre 2019 a 2023, 627 mil óbitos pela doença. (INCA, 2020). Além disso, pode-se pontuar que estudos sugerem a associação entre o BPA e o desenvolvimento de câncer de mama, relacionado ao efeito do composto de acelerar a proliferação celular, apoptose e migração. (Zandoná *et al.*, 2018) Dessa maneira, a exposição pode ser considerada um importante fator de risco mesmo em baixas doses (PERES, 2015).

Portanto, é necessário esclarecimentos sobre as lacunas associadas a esta problemática, para que seja possível definir a relação entre a exposição intrauterina ao bisfenol e o surgimento do câncer de mama, visto que esta patologia apresenta uma alta prevalência global e acarreta prejuízos no âmbito biológico, social e econômico. Embasados nisso, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa para buscar evidências entre a associação a exposição pré-natal ao BPA e a ocorrência de câncer de mama.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, caracterizada por ser uma abordagem metodológica mais ampla, permitindo a inclusão de diversos estudos experimentais e não-experimentais, com o fito de obter uma compreensão holística acerca da temática pesquisada. (Whittemore; Knafl, 2005). Para sistematizar a construção da revisão foram utilizadas seis etapas descritas por Mendes, Silveira e Galvão (2008):

Figura 2. Etapas para a construção de uma revisão integrativa.



Fonte: Própria autoria, 2024.

Em primeiro plano, delimitou-se a questão norteadora da pesquisa utilizando como auxílio a estratégia PICO, sendo essa questão: “A exposição ao Bisfenol-A durante o período pré-natal pode causar câncer de mama?” (Santos; Pimenta; Nobre; 2007). Assim, o próximo passo foi, a partir da plataforma de Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), definir os descritores e palavras-chave: “Breast Neoplasms”, “Bisphenol” e “Prenatal Exposure”.

Ademais, o próximo passo foi buscar periódicos indexados utilizando os descritores associados ao operador booleano “AND” nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e United States National Library of Medicine (PUBMED). Uma vez que a BVS agrega outras bases de dados, a utilizada nesta pesquisa foi a MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online).

Dessa forma, a seleção foi realizada em Março de 2024 e contou com os seguintes critérios de inclusão: estudos experimentais publicados de forma gratuita na íntegra na língua inglesa. Os critérios de exclusão foram: estudos duplicados, artigos de revisão e que não contemplassem a questão norteadora. A pesquisa e triagem dos estudos foi representada por meio de um fluxograma baseado nas diretrizes sugeridas pelo método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses), buscando fazer a representação de todo o processo de busca e seleção dos artigos (Page *et al.*, 2021).

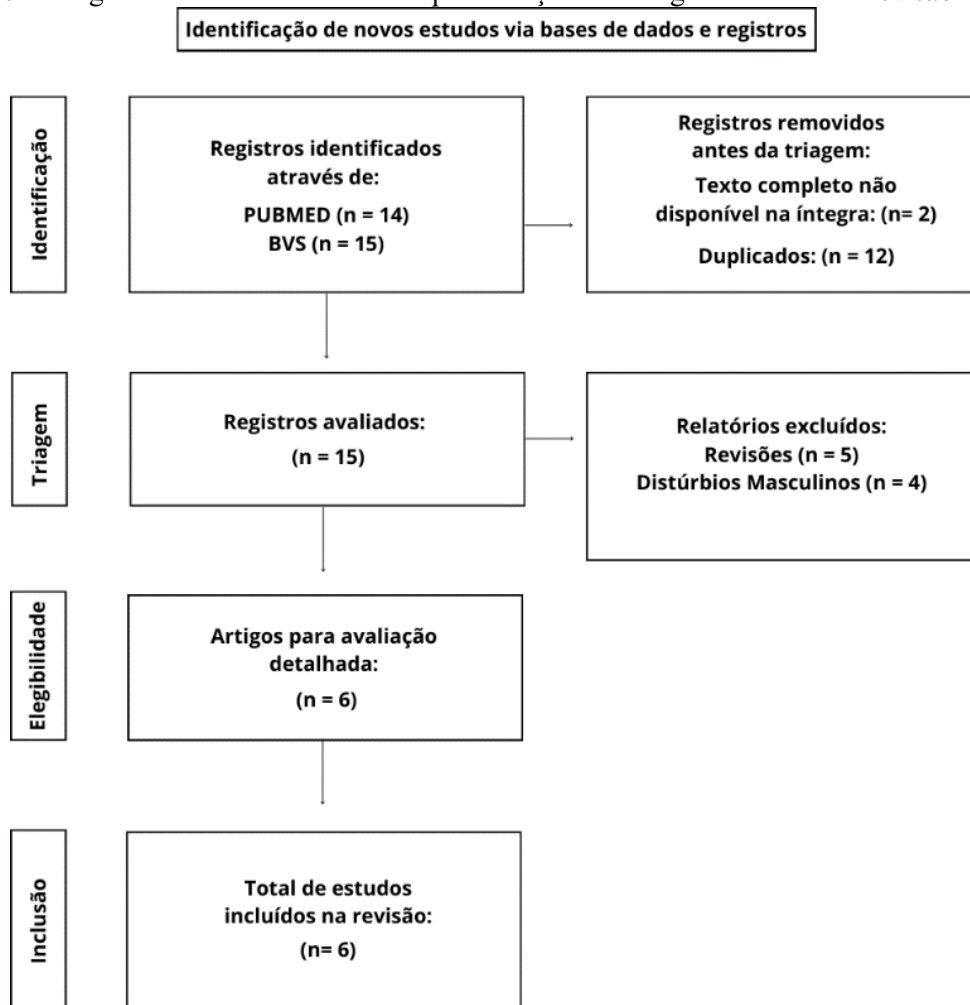
Posteriormente, foi realizada a leitura dos resumos, de forma independente, por dois avaliadores a fim de verificar a adequação aos critérios de inclusão. Em casos de dúvidas um terceiro revisor foi consultado. Em seguida, procedeu-se a leitura na íntegra de cada artigo pré-selecionado visando realizar a avaliação do texto completo e categorização dos estudos buscando coletar os principais dados, dos estudos selecionados as informações obtidas incluíram identificação do artigo (Título, autores e ano de publicação) e características do artigo (amostra, tipo de estudo, objetivo, resultados, conclusão). As últimas etapas, análise e síntese dos dados, possibilitaram a observação, descrição e classificação, bem como a comparação do conhecimento teórico. As evidências selecionadas foram agrupadas em quadros sínteses que serão expostos nos resultados.

3 RESULTADOS

Após as buscas, foram encontrados quinze artigos na plataforma BVS e quatorze artigos no PUBMED. Posteriormente, após a leitura criteriosa dos títulos, palavras-chave e resumo dos artigos, foram aplicados os fatores de inclusão (estudos experimentais publicados de forma gratuita na íntegra, disponíveis na língua inglesa) e os fatores de exclusão (artigos de revisão da literatura e pesquisas que não contemplassem a questão norteadora).

Assim, na BVS, foram descartados quatro artigos, pois se tratavam de revisões bibliográficas, três artigos que referiam-se a distúrbios hormonais em proles masculinas, incluindo alterações na próstata, distúrbios reprodutivos e tumores nos testículos e um artigo com texto incompleto. Além disso, na PUBMED, foram descartados doze artigos duplicados, um artigo de revisão e um artigo incompleto. Desse modo, foram selecionados seis artigos na plataforma BVS.

Figura 3. Fluxograma “flowchart” PRISMA para seleção dos artigos incluídos na revisão integrativa.



Fonte: Autores da pesquisa, 2024. Adaptado de (Page *et al.*, 2021).

Foi identificada uma escassez de estudos relacionados à exposição pré-natal ao BPA e o surgimento de câncer de mama em periódico nacional. Com relação ao local de publicação, cinco foram publicados no Estados Unidos da América e um na Argentina. Dos seis estudos selecionados, nenhum foi publicado em periódico brasileiro. Dois estudos foram publicados no ano de 2007, representando 33,3% do total, dois estudos no ano de 2010, representando 33,3%, um no ano de 2011 representando 16,6%, e um no ano de 2020, representando 16,6%. Ademais, 100% (6/6) dos artigos analisados abordaram diretamente os efeitos da exposição pré-natal ao bisfenol e o risco de tumor mamário.

Quadro 1. Síntese dos estudos selecionados

Título	País	Tipo de estudo	Objetivo	Resultado da exposição ao BPA
In Utero Exposure to Bisphenol a Promotes Mammary Tumor Risk in MMTV-ErbB2 Transgenic Mice Through the Induction of ER-erbB2 Crosstalk. (Ma <i>et al.</i> , 2020)	EUA	Estudo Experimental	Investigar os efeitos da exposição in utero ao BPA sobre a tumorigênese mamária em camundongos transgênicos MMTV-erbB2.	Desenvolvimento de tumores precoces, aumento da proliferação celular, inibição da apoptose e início mais precoce da puberdade.
Bisphenol A increases mammary cancer risk in two distinct mouse models of breast cancer. (Lozada <i>et al.</i> , 2011)	EUA	Estudo Experimental	Ampliar a investigação sobre a suscetibilidade do tecido mamário à neoplasia induzida por carcinógenos.	Início precoce da puberdade, não houve indícios de alteração da morfologia mamária. Aumento da suscetibilidade a insultos cancerígenos.
Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats. (Durando <i>et al.</i> , 2007)	Argentina	Estudo Experimental	Examinar se a exposição in utero ao BPA altera o desenvolvimento da glândula mamária e aumenta sua suscetibilidade ao carcinógeno N-nitroso-N-metilureia (NMU).	Foi identificado puberdade precoce, alterações no parênquima da glândula e estroma mamário, presença de hiperplasia ductal, inibição da apoptose e aumento da proliferação celular. Foi testado uma substância em dose subcarcinogênica o que evidenciou que a exposição ao BPA levou a um número significativamente maior de hiperplasias ductais e neoplasias.
Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. (Murray <i>et al.</i> , 2007)	EUA	Estudo Experimental	Examinar se a exposição fetal ao BPA é suficiente para induzir o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas na glândula mamária na	Animais expostos ao BPA, em todas as doses, tiveram cerca de 4 vezes mais incidência de presença de hiperplasias ductais. Foram observadas

			ausência de qualquer tratamento adicional destinado a aumentar o desenvolvimento tumoral.	estruturas cribriformes, que revelavam aumento do tamanho dos ductos, proliferação de células epiteliais luminais e presença de nucleolos proeminentes Não houve alteração na idade da puberdade.
Perinatal exposure to bisphenol a increases adult mammary gland progesterone response and cell number. (Ayyanan <i>et al.</i> , 2011)	EUA	Estudo Experimental	Avaliar se a exposição perinatal a baixas doses de BPA em condições ambientalmente relevantes afeta a resposta hormonal da glândula mamária.	A exposição perinatal a baixas doses de BPA perturba a sinalização do estrogênio na glândula mamária, houve aumento no número de brotos terminais, aumento no número de células epiteliais. Não foram observados tumores palpáveis
In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. (Doherty <i>et al.</i> , 2010)	EUA	Estudo Experimental	Examinar o efeito do BPA e Desregulados Endócrinos sobre a expressão e função de EZH2 em células MCF-7 e em glândulas mamárias de camundongos expostos in utero.	Houve aumentos na expressão de EZH2 em grupos expostos ao BPA, o que pode indicar aumento do risco de câncer de mama, mesmo em tecidos morfológicamente normais.

Fonte: Própria autoria, 2024.

O Artigo (1) “*In Utero Exposure to Bisphenol a Promotes Mammary Tumor Risk in MMTV-ErbB2 Transgenic Mice Through the Induction of ER-erbB2 Crosstalk*” produzido por Zhikun *et al.* em 2020 realizou uma pesquisa com camundongos transgênicos, a fim de analisar o surgimento de alterações nas células mamárias a partir da exposição ao bisfenol-A ainda em vida uterina. Desse modo, utilizou-se 4 grupos de camundongos (cada grupo com 20): o (1) grupo controle, o qual não foi exposto a nenhum tipo de substância química potencialmente cancerígena; o grupo (2) que foi submetido a BPA 50 ng/kg de BPA via intravenosa, o grupo (3) que foi submetido a 500 ng/kg de BPA e, por fim, o grupo (4) que recebeu as maiores dosagens, com 250 ug/kg de BPA.

Houve alteração significativa nos grupos que receberam dosagens baixas do BPA (50 ng/kg e 500 ng/kg), os quais desenvolveram tumores mamários significativos, com maior abertura vaginal, início da puberdade precoce, irregularidade menstrual, mais dias na fase de cio, maior número de brotos terminais, desenvolvimento mamário maior, com crescimento da extensão ductal, estruturas alveolares e ramificações laterais (Zhikun *et al.*, 2020).

Foi encontrado, também, uma mudança nos subtipos de células mamárias, desregulando a proporção de células estaminais, células luminais e células mioepiteliais, em relação ao grupo controle. Além disso, houve alteração nas vias ER e do EGFR/erbB2, importa salientar que o aumento da ativação dessas vias resulta em aumento da proliferação celular e diminuição da apoptose celular da mama. Os autores consideraram que existe associação matemática significativa entre a exposição de BPA *in utero* e o surgimento de câncer de mama, além de várias outras alterações estruturais na arquitetura mamária. Bisfenol-A induz uma proliferação exacerbada das células mamárias, aumentando a chance de desenvolvimento de neoplasias (Zhikun *et al.*, 2020).

Além disso, o artigo (2) “*Bisphenol A Increases Mammary Cancer Risk in Two Distinct Mouse Models of Breast Cancer*” produzido, em 2011, por Kristen Weber Lozada e por Ruth A. Keri, realizou uma pesquisa do tipo ensaio clínico randomizado com camundongos, os quais foram submetidos a testagens por meio de exposições com o BPA *in utero*, com o fito de evidenciar a influência da substância química na formação de tumor no tecido mamário de filhotes no futuro. Os camundongos FVB/N foram divididos em 3 grupos: o grupo (1) controle (recebeu 100 µl de óleo mineral); o grupo (2) recebeu 25 µg / kg de Bisfenol A e o grupo (3) recebeu 250 µg / kg de Bisfenol A, por meio de administração via oral diariamente (após o décimo dia da cópula) até o parto.

Posteriormente, esses grupos foram submetidos a uma série de outras testagens, as quais avaliaram: abertura vaginal e desenvolvimento mamário; suscetibilidade tumoral; latência do tumor; influência do BPA na progressão/regressão do tumor. Assim, as autoras mostraram que a exposição ao BPA leva a abertura vaginal precoce, com relação a morfologia mamária não houve indícios de alteração. Entretanto, avaliaram a suscetibilidade a insultos cancerígenos induzidos com dimethylbenz[a]anthracene (DMBA), revelando aumento na suscetibilidade. Os dados indicam que o BPA pode aumentar a tumorigênese mamária, mas não é dominante sobre a histopatologia dos tumores resultantes, uma vez que seu efeito foi mediado por carcinógenos (Lozada; Keri, 2011).

Por sua vez, o artigo (3) “*Prenatal bisphenol A exposure induces preneoplastic lesions in the mammary gland in Wistar rats*”, produzido, em 2007, por Milena Durando *et.al*, realizou um ensaio clínico randomizado unicego, no qual Ratas Wistar prenhes foram expostas ao BPA (25 µg/kg de peso corporal por dia) ou ao placebo de controle. Assim, os resultados indicaram um aumento da proliferação de células epiteliais e estromais da mama, em detrimento de uma diminuição da apoptose dessas mesmas células, aumentando a possibilidade de problemas nos processos de gênese de proteínas e de divisão celular, ampliando as chances de uma neoplasia local.

Na vida adulta, por sua vez, os animais expostos ao BPA apresentaram aumento do número de ductos hiperplásicos e aumento da densidade nuclear estromal. Além disso, o estroma associado aos ductos hiperplásicos apresentava sinais de desmoplasia e continha aumento do número de mastócitos, sugerindo maior risco de transformação neoplásica. Ainda, avaliaram a suscetibilidade ao carcinógeno N-nitroso-N-metilureia (NMU) por meio da administração de 25 mg/kg/dia, dose subcarcinogênica. Dessa maneira, animais expostos ao BPA que foram tratados com NMU exibiram um número significativamente maior de hiperplasias ductais e de neoplasias (Durando *et al.*, 2007).

O artigo (4) “*Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure.*”, produzido por Tessa *et al.* 2007, realizou um estudo com ratas Wistar-Furth prenhes expostas a BPA quatro diferentes doses de BPA (2,5µg, 25µg, 250µg ou 1000µg.) e outro grupo controle exposto a dimetilsulfóxido (veículo controle). A análise histológica demonstrou que os animais expostos ao BPA, em todas as doses, tiveram cerca de 4 vezes mais incidência de presença de hiperplasias ductais. Foram observadas estruturas cribriformes, que revelavam aumento do tamanho dos ductos, proliferação de células epiteliais luminiais e presença de nucleolos proeminentes. A imunocoloração de Ki-67, substância liberada durante a divisão celular e utilizada como um importante marcador do câncer de mama, revelou aumento da expressão do marcador, ou seja, um aumento da atividade proliferativa em estruturas anormais. Aliado a isso, o número de células ERα-positivas também aumentou indicando que a atividade proliferativa pode ser mediada por estrogênio.

Dessa forma, o estudo fornece fortes evidências de que a exposição durante o desenvolvimento intrauterino ao composto desregulador aumenta a probabilidade de desenvolver carcinomas mamários. Os autores relatam a necessidade de verificar se as alterações observadas na glândula mamária têm a capacidade de gerar carcinomas invasivos e os mecanismos relacionados ao surgimento e progressão (Tessa *et al.*, 2007).

No artigo (5) “*Perinatal Exposure to Bisphenol A Increases Adult Mammary Gland Progesterone Response and Cell Number*”, produzido em 2011 por Ayyakkannu Ayyanan *et al.*, foi realizado um experimento com camundongos reprodutores C57Bl6 que buscou imitar a exposição humana a molécula adicionando Bisfenol-A na água potável dos reprodutores, nas dosagens de 2,5 µg/litro a 5 mg/litro. Não houve efeito significativo no tamanho da ninhada, na proporção sexual ou no peso corporal no desmame. Entretanto, foi evidenciado que a exposição perturba a sinalização do estrogênio na glândula mamária puberal, com efeitos positivos e negativos na transcrição de genes distintos regulados por ER α . Desse modo, afetou os botões terminais mamários (TEBs), aumentando-os significativamente e também interferiu na quantidade de células epiteliais mamárias.

Por fim, o artigo (6) “*In Utero Exposure to Diethylstilbestrol (DES) or Bisphenol-A (BPA) Increases EZH2 Expression in the Mammary Gland: An Epigenetic Mechanism Linking Endocrine Disruptors to Breast Cancer*”, produzido, em 2010, por Leo F. Doherty *et al.*, realizou um estudo experimental com o intuito de analisar se as alterações epigenéticas induzidas por Dietilestilbestrol (DES) e por Bisfenol- A (BPA) poderiam aumentar o risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias em camundongos, principalmente com um aumento da expressão de EZH2, uma histona metiltransferase com associações conhecidas à tumorigênese.

Assim, notou-se aumentos na expressão de EZH2 em grupos expostos ao BPA. Além disso, não houve alteração aparente no mRNA de EZH2 em camundongos, indicando que exista aumento na tradução ou diminuição na degradação proteica. O aumento da expressão dessa enzima mesmo em tecidos morfológicamente normais, pode ser um marcador de aumento do risco de câncer de mama. Desse modo, percebe-se que existe um papel importante da exposição em alterações epigenéticas na predisposição a doenças malignas de mama na vida adulta (Doherty *et al.*, 2010).

4 DISCUSSÃO

Neoplasias mamárias são consideradas multifatoriais, entretanto, demonstram ser altamente dependentes do sexo e também, do nível de hormônios sexuais como estrogênio e progesterona (Dumitrascu, 2020). Dessa forma, substâncias que atuam como estrogênios sintéticos, como o bisfenol, agem interferindo no desenvolvimento da mamária (Zandoná *et al.*, 2018).

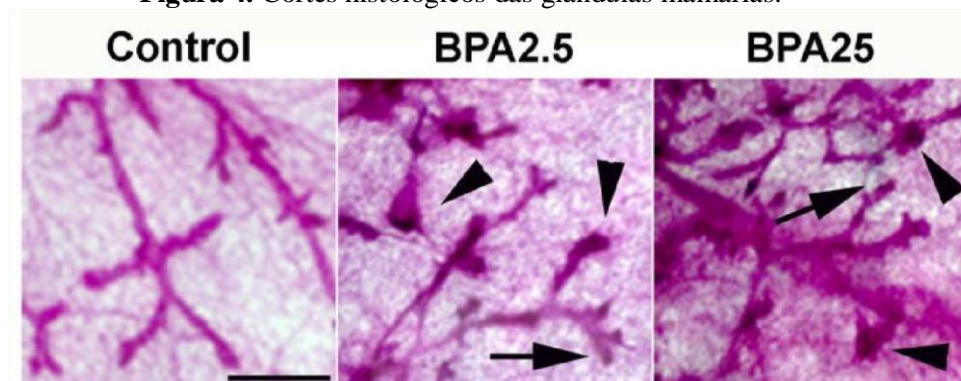
Assim, os resultados dos estudos analisados sugerem que a exposição pré-natal ao BPA pode cursar com alterações na morfologia da glândula mamária a longo prazo, uma vez que conseguem aumentar a proliferação celular e inibir a apoptose. Esses dados evidenciam que a substância pode ser capaz de aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de mama em modelos animais. Considerando a semelhança genética entre essas espécies de animais e os seres humanos, é possível que em humanos também possa existir uma associação entre o contato com os desreguladores e o surgimento do câncer de mama. Entretanto, apesar da semelhança, vale ressaltar, que a variação amostral, entre espécies animais e humanas, e também entre as próprias amostras analisadas, pode vir a ser um fator limitante para comparações.

A literatura descreve que a exposição a um ambiente rico em estrogênio dentro do útero pode cursar com o aumento do risco de câncer de mama (Russo; Russo, 1978; Herbst *et al.*, 1971; Kang *et al.* 2006). Nesse contexto, foi levantada a hipótese de que as alterações mamárias encontradas nos artigos estão relacionadas a uma mudança na morfogênese da mama fetal durante o período de exposição a molécula, que parece agir sobre a glândula, por meio do aumento do estrogênio, e induzir um efeito pró-estrogênico, podendo causar mudanças no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

A análise dos estudos revelou o aumento dos brotos terminais, estrutura particularmente sensível a eventos carcinogênicos, logo esse aumento identificado após a exposição ao BPA sugere maior risco de tumorigênese mamária. De acordo com Lozada *et al.*, (2020), ocorreu o aumento significativo de células luminais e mioepiteliais na população exposta, o que pode revelar um aumento de células-tronco mamárias. O estado de desregulação de células-tronco mamárias desempenha um papel crítico na iniciação do tumor mamário.

Dentre as alterações encontradas durante a análise, a exposição ao disruptor endócrino resultou em um aumento na incidência de ductos hiperplásicos, como demonstrado na figura 4, na qual as setas indicam os ductos terminais aumentados, relacionadas a expressão aumentada de Ki67 e ER α (expressão do receptor de estrogênio). O antígeno Ki67 está associado à proliferação celular, numerosos estudos têm demonstrado seu valor prognóstico em muitos tipos de tumores malignos (Joensuu *et al.*, 2013).

Figura 4. Cortes histológicos das glândulas mamárias.



Fonte: (Tessa *et al.* 2007)

Nesse contexto, o estudo de Doherty *et al.*, (2010) evidenciou alterações na expressão de EZH2 (histona metiltransferase) após a exposição fetal ao BPA, molécula com comprovada associação na tumorigênese. Essas evidências, ainda que em tecidos morfológicamente normais, indicam aumento do risco de neoplasia mamária. Ainda que esses mecanismos moleculares sejam descritos em alguns dos estudos, percebe-se a necessidade de mais pesquisas para elucidar como se procedem os eventos de carcinogênese induzidos pela exposição ao BPA no ambiente uterino.

Além disso, os estudos também indicam que existe uma evidente associação entre a exposição *in utero* ao BPA e o aumento da sensibilidade mamária a progesterona, referido como sendo modulador da proliferação celular mamária, também reconhecido como um fator de risco na carcinogênese mamária humana. Por conta de indicativos como os citados neste trabalho, em 2013 a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) publicaram uma revisão apontando evidências da relação entre a exposição a esses compostos e a ocorrência de distúrbios endócrinos (Birnbbaum, 2013).

Portanto, doses consideradas seguras para os seres humanos podem induzir mudanças significativas em células de camundongos, abrindo precedentes para mais pesquisas nessa área, a fim de entender o valor do limiar negativo de concentração de BPA em que o ser humano pode ser exposto, sem que suas células sejam afetadas.

5 CONCLUSÃO

Com base nas evidências apresentadas, é possível sugerir que a exposição pré-natal ao bisfenol e o surgimento do câncer de mama possuem uma relação complexa e multifacetada. Em conjunto, os dados demonstram que a molécula pode aumentar o risco de desenvolvimento

de câncer de mama, afetando o processo de proliferação e apoptose celular e aumentando a suscetibilidade a tumorigênese. Esses resultados têm importantes implicações para a saúde pública, uma vez que o BPA é um composto amplamente utilizado em produtos de consumo, como plásticos e revestimentos de alimentos.

Portanto, para esclarecer as lacunas ainda existentes, faz-se necessária a realização de mais pesquisas visando investigar os mecanismos pelos quais a molécula consegue exercer influência na saúde mamária. Além disso, novos estudos são importantes para elucidar os efeitos a longo prazo da exposição ao BPA, bem como buscar novas alternativas, mais seguras, para substituir o composto nos produtos de consumo.

REFERÊNCIAS

- AYYANAN, Ayyakkannu *et al.* Perinatal exposure to bisphenol a increases adult mammary gland progesterone response and cell number. **Molecular endocrinology**, [s. l.], v. 20, 2011.
- BERNARDO, P. E. M.; NAVAS, S. A.; MURATA, L. T. F.; ALCANTARA, M. R. DA S. DE. Bisfenol A: o uso em embalagens para alimentos, exposição e toxicidade – uma Revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 74, n. 1, p. 1-11, 5 out. 2015.
- BESERRA, Marli Rocha *et al.* O Bisfenol A: Sua Utilização e a Atual Polêmica em Relação aos Possíveis Danos à Saúde Humana. **Revista Eletrônica TECCEN**, v. 5, n. 1, p. 37, 17 nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.21727/teccen.v5i1.478>. Acesso em: 7 maio 2024.
- BIRNBAUM, Linda S. State of the Science of Endocrine Disruptors. **Environmental health perspectives**, v. 121, 2013.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acessado em: 22 de Março de 2024.
- CALDON, C. Elizabeth. Estrogen Signaling and the DNA Damage Response in Hormone Dependent Breast Cancers. **Front. Oncol.**, [s. l.], v. 4, 2014.
- DA SILVA, Alessandra Estrêla *et al.* Carcinogênese hormonal e neoplasias hormônio-dependentes. **Ciência Rural**, [s. l.], v. 34, ed. 2, 2004.
- Descritores em Ciências da Saúde: DeCS [Internet]. ed. 2023. São Paulo (SP): BIREME / OPAS / OMS. 2023. Disponível em: <http://decs.bvsalud.org>.
- DOHERTY, Leo F. *et al.* In utero exposure to diethylstilbestrol (DES) or bisphenol-A (BPA) increases EZH2 expression in the mammary gland: an epigenetic mechanism linking endocrine disruptors to breast cancer. **Hormones & cancer**, [s. l.], 2010.

DUMITRASCU, Mihai Cristian *et al.* Carcinogenic effects of bisphenol A in breast and ovarian cancers (Review). **Oncology Letters**, Bucharest, v. 20, 2020.

DURANDO, Milena *et al.* Prenatal Bisphenol A Exposure Induces Preneoplastic Lesions in the Mammary Gland in Wistar Rats. **Environmental health perspectives** , [s. l.], v. 115, 2007.

HERBST, A L *et al.* Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. **The New England journal of medicine**, [s. l.], v. 284, 1971.

LOZADA, Kristen Weber *et al.* Bisphenol A Increases Mammary Cancer Risk in Two Distinct Mouse Models of Breast Cancer. **Biology of reproduction** , [s. l.], v. 85, 2020. DOI doi:10.1095/biolreprod.110.090431. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159535/>. Acesso em: 10 abr. 2024.

MA, Zhikun *et al.* In Utero Exposure to Bisphenol a Promotes Mammary Tumor Risk in MMTV-ErbB2 Transgenic Mice Through the Induction of ER-erbB2 Crosstalk. **International journal of molecular sciences**, [s. l.], v. 21, 2020.

MONNERET, Cláudio. What is an endocrine disruptor?. **Comptes Rendus. Biologies**, [s. l.], v. 340, p. 403-405, 2017. DOI 10.1016/j.crv.2017.07.004. Disponível em: <https://comptes-rendus.academie-sciences.fr/biologies/articles/10.1016/j.crv.2017.07.004/#article-div>. Acesso em: 17 abr. 2024.

NUNES, E. C.D.; SANTOS, L.J.; Termoplásticos Estruturas, Propriedades e Aplicações. 1aed. São Paulo: **Editora Saraiva**, 2015, p.169.

MURRAY, Tessa J. *et al.* Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. **Reproductive toxicology** , [s. l.], v. 23, 2007.

PAGE, Matthew J *et al.* PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **The BMJ** , [s. l.], 2021. DOI <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>.

PEREZ, Livia de Paula. **Efeitos Transformantes do Bisfenol-a e Medroxiprogesterona em Células Epiteliais da Mama**. Orientador: Marcelo José Barbosa Silva. 2015. 64f. Dissertação (Mestrado)- Curso de Enfermagem, Universidade Federal de Uberlândia; 2015.

RUSSO, IH; RUSSO, J. Developmental stage of the rat mammary gland as determinant of its susceptibility to 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. **Journal of the National Cancer Institute**, [s. l.], v. 61, 1978.

WANG, Zhe; LIU, Huiyu; LIU, Sijin. Low-Dose Bisphenol A Exposure: A Seemingly Instigating Carcinogenic Effect on Breast Cancer. **Advanced Science**, Weinheim, v. 4, ed. 2, 2017.

ZANDONÁ, Laís Ramalho *et al.* O uso de Bisfenol A em embalagens alimentícias e sua relação com o câncer de mama: uma revisão sistemática. **Journal of the Health Sciences Institute**, Campinas-SP, v. 36, p. 216-223, 2018.