

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM GERONTOLOGIA

LIGIANE GOMES DE FREITAS

**Cádmio: fator de risco para câncer de mama e de próstata? – uma revisão sistemática**

São Paulo

2024

LIGIANE GOMES DE FREITAS

**Cádmio: fator de risco para câncer de mama e de próstata? - uma revisão sistemática**

Versão corrigida

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências pelo Programa de Pós-graduação em Gerontologia

Versão corrigida contendo as alterações solicitadas pela comissão julgadora em 06 de dezembro de 2023. A versão original encontra-se em acervo reservado na Biblioteca da EACH/USP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD), de acordo com a Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

Área de Concentração:

Gerontologia

Orientador:

Prof. Dr. Humberto Miguel Garay Malpartida

Co-orientador:

Prof. Dr. Paulo Henrique de Araújo Guerra

São Paulo

2024

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca da Escola de Artes, Ciências e Humanidades,  
com os dados inseridos pelo(a) autor(a)  
Brenda Fontes Malheiros de Castro CRB 8-7012; Sandra Tokarevicz CRB 8-4936

Freitas, Ligiane Gomes de  
Cádmio: fator de risco para câncer de mama e de  
próstata? ? uma revisão sistemática / Ligiane Gomes  
de Freitas; orientador, Humberto Miguel Garay  
Malpartida; coorientador, Paulo Henrique de Araujo  
Guerra. -- São Paulo, 2024.  
103 p: il.

Dissertacao (Mestrado em Ciencias) - Programa de  
Pós-Graduação em Gerontologia, Escola de Artes,  
Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo,  
2024.

Versão corrigida

1. Cádmio. 2. Exposição ambiental. 3. Neoplasias.  
4. Neoplasias mamárias. 5. Neoplasias prostáticas.  
I. Garay Malpartida, Humberto Miguel, orient. II.  
Guerra, Paulo Henrique de Araujo, coorient. III.  
Titulo.

Nome: FREITAS, Ligiane Gomes de

Título: Cádmio: fator de risco para câncer de mama e de próstata? – uma revisão sistemática

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências do Programa de Pós-Graduação em Gerontologia

Área de Concentração:  
Gerontologia

Aprovado em: 06/12/2023

### **Banca Examinadora**

Profa. Dra. Ruth Caldeira de Melo

Instituição: EACH - USP

Julgamento: Aprovada

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Alan Trindade Branco

Instituição: Universidade da Cidade de São Paulo – UNICID

Julgamento: Aprovada

Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Kelly Polido Kaneshiro  
Olympio

Instituição: FSP - USP

Julgamento: Aprovada

Assinatura: \_\_\_\_\_

*Dedico esse trabalho ao meu avô Antônio Marcolino (in memoriam), que mesmo sem ter acesso à “leitura” (nome que dava à educação formal), soube nos ensinar o quanto a educação pode ser transformadora.*

## Agradecimentos

A um Poder Superior, que pode ter vários nomes, e me presenteou com discernimento para as decisões que me guiaram até aqui, e principalmente por proporcionar o encontro com pessoas tão especiais nessa trajetória.

Aos meus pais, Antônio Lúcio e Ivandice (*in memorian*) por todas as renúncias e escolhas que fizeram ao longo da vida para que a educação fosse sempre uma prioridade, ainda que em contextos difíceis.

Ao Fernando, meu companheiro de vida, por toda a compreensão nos momentos de ausência; por todos os cafés, chás e por me apoiar em todas as escolhas que fiz nesse período. A você todo o meu amor!

À Dra. Pollyanna Castro, por ter me apresentado a problemática dos metais tóxicos e sua relação com a saúde e despertado meu interesse pelo tema.

À Ana Paula de Moraes e Oliveira, bibliotecária da UNICAMP, por toda a contribuição fundamental no processo de busca nas bases de dados, minha eterna gratidão!

Ao prof. Dr. Paulo Henrique de Araujo Guerra, que com muita generosidade, aceitou o convite para a coorientação desse trabalho. Obrigada por todas as trocas, ideias e conhecimento compartilhado!

À Profa. Dra. Flavia Ramos de Siqueira, pelo olhar atento a tantos detalhes que fizeram a diferença, por todas as trocas, leituras e contribuições preciosas que levarei sempre comigo.

À Gabrielly Valoto, que mesmo distante sempre se fez tão próxima, com sua dedicação atenção e cuidado que muito contribuíram para a seleção dos estudos dessa revisão.

À Lissandra, Deborah e Izabela, por todas as ideias e trocas que me proporcionaram.

Às amigas que a Gerontologia me deu, Karina Flauzino e Mônia Vigato, por todo o aprendizado compartilhado e por todas as palavras de ânimo, coragem e fé que me sustentaram até aqui.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Humberto Miguel Garay Malpartida, por acreditar no meu potencial, aceitar essa orientação e me conduzir até aqui, compartilhando conhecimentos, apoiando e incentivando em todos os momentos. A você, toda a minha admiração, gratidão e carinho!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) pelo apoio financeiro - Código de Financiamento 001.

*“Há algo de insano quando nos reunimos para repudiar esse mundo que recebemos  
agorinha, encomendado pelos nossos antecessores; há algo de pirraça nossa sugerindo que,  
se fosse a gente, teríamos feito muito melhor...”*

(KRENAK, 2020, p.69)

## RESUMO

FREITAS, Ligiane Gomes de. **Cádmio: fator de risco para câncer de mama e de próstata? – uma revisão sistemática.** 2024. 103p. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023. Versão Corrigida.

O aumento do número de casos de câncer de mama e de próstata, considerados cânceres hormônio dependentes, paralelamente a maior contaminação ambiental levam à hipótese de que alguns elementos, sobretudo disruptores endócrinos como o cádmio, podem constituir-se fatores de risco para essas neoplasias. O objetivo desta revisão sistemática foi realizar uma síntese das principais evidências sobre uma possível associação entre o câncer de mama e de próstata e a exposição ao cádmio. O mnemônico PECOS (População, Exposição, Controle, Desfecho e Desenho dos Estudos) norteou a estratégia de busca realizada em sete bases de dados (Pubmed, PubMed Central, BVS, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library), além da busca manual; conforme as diretrizes de Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis - PRISMA*) para estudos publicados em português, inglês e espanhol até abril/2021. Foram encontrados 2457 artigos, dos quais 55 atenderam aos critérios de elegibilidade (população acima de 18 anos, exposição ao cádmio, câncer de mama ou câncer de próstata, estudos de coorte ou caso controle) e incluídos na revisão; que apresentaram dados de biomonitorização e/ou exposição das populações analisadas. A escala de New-Castle Ottawa (NOS) foi aplicada para a avaliação dos artigos incluídos. Ao todo, 53% das análises realizadas pelos estudos incluídos nessa revisão (N=44) apontam que o cádmio apresenta um papel relevante para o câncer de mama. Já para o câncer de próstata 53% (N=13) das análises realizadas sustentam a hipótese de que não existe essa relação entre uma maior concentração de cádmio nos biomarcadores analisados e a ocorrência de câncer de próstata. No entanto, foi observado aumento das taxas de mortalidade por câncer de próstata nas populações expostas. Conclui-se que a exposição ao cádmio pode estar relacionada ao desenvolvimento da neoplasia de mama e ao aumento das taxas de mortalidade por câncer de próstata.

Palavras-chave: Cádmio. Exposição ambiental. Neoplasias. Neoplasias mamárias. Neoplasias prostáticas.

## ABSTRACT

FREITAS, Ligiane Gomes de. **Cadmium: a risk factor for breast and prostate cancer? - a systematic review.** 2024. 103p. Dissertation (Master of Science) – School of Arts, Sciences and Humanities, University of São Paulo, São Paulo, 2023. Corrected version.

The increase in the number of cases of breast and prostate cancer, considered hormone-dependent cancers, in parallel with greater environmental contamination has been suggested that some elements, especially endocrine disruptors such as cadmium, may be constitute risk factors for these neoplasms. The objective of this systematic review was to summarize the main evidence on a possible association between breast and prostate cancer and exposure to cadmium. The mnemonic PECOS (Population, Exposure, Control, Outcome and Study Design) has been guided the search strategy carried out in seven databases (Pubmed, PubMed Central, BVS, Embase, Scopus, Web of Science and Cochrane Library), in addition to the search manual, in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis - PRISMA guidelines for studies published in Portuguese, English and Spanish until April/2021. Were found 2457 articles, of which 55 met the eligibility criteria (population over 18 years old, exposure to cadmium, breast cancer or prostate cancer, cohort or case control studies) and were included in the review. They presented biomonitoring and/or exposure data on the populations analyzed. The New-Castle Ottawa scale (NOS) was applied to evaluate the included articles. In total, 53% of the analyses carried out by the studies included in this review (N=44) have been indicate that cadmium plays a relevant role in breast cancer. For prostate cancer, 53% (N=13) of the analyses have been carried out support the hypothesis that there is no relationship between a higher concentration of cadmium in the analyzed biomarkers and the occurrence of prostate cancer. However, has been increased mortality rates from prostate cancer in the exposed populations. It has been concluded that exposure to cadmium may be related to the development of breast neoplasm and increased mortality rates from prostate cancer.

Keywords: Cadmium. Environmental exposure. Neoplasms. Breast neoplasms. Prostatic neoplasms.

## Lista de Figuras

Figura 1 – Novos casos de câncer no mundo em 2020, para ambos os sexos e todas as idades (incluindo-se os melanomas).....	17
Figura 2 – Prevalência de casos de câncer no mundo entre mulheres de todas as idades em um período de 5 anos - 2020 (incluindo os melanomas).....	18
Figura 3 - Prevalência de casos de câncer no mundo entre homens de todas as idades em um período de 5 anos - 2020 (incluindo os melanomas).....	18
Figura 4 - Prevalência de casos de câncer no mundo na população com idade igual ou superior a 60 anos, em um período de 5 anos - 2020 (excluindo os melanomas).....	19
Figura 5 – Principais fontes de contato humano com o cádmio e deposição nos rins.....	37
Figura 6 – Deslocamento do Zinco pelo Cádmio.....	40
Figura 7 – Cádmio e câncer de mama: potenciais mecanismos moleculares.....	41
Figura 7 – Etapas da Revisão Sistemática.....	44
Figura 8 – Fluxograma de seleção de estudos.....	50
Figura 9 – Quantidade de registros identificados em bases de dados.....	51
Figura 10 – PRISMA flow diagram para a seleção e estudos.....	52
Figura 11 – Número de estudos incluídos por local de coleta de dados.....	53
Figura 12 - Análise da qualidade dos estudos de coorte incluídos, de acordo com a escala de Newcastle-Otawa.....	54
Figura 13 - Análise da qualidade dos estudos caso-controle incluídos, de acordo com a escala de Newcastle-Otawa.....	54

## Lista de Tabelas

Tabela 1 – Estruturação da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo - PECOS.....	45
Tabela 2 – Descrição das bases de dados utilizadas .....	47
Tabela 3 – Câncer de mama - estudos incluídos com biomonitorização das concentrações de cádmio no cabelo, sangue, unhas e urina .....	55
Tabela 4 – Câncer de Mama - Principais resultados de estudos com biomonitorização por amostras de cabelo e de unhas.....	59
Tabela 5 – Câncer de mama - principais resultados de estudos com biomonitorização por amostras de sangue.....	61
Tabela 6 – Câncer de mama: principais resultados de estudos com biomonitorização por amostras de urina.....	64
Tabela 7 – Câncer de mama - características descritivas dos estudos com variáveis de exposição (dieta e exposição ambiental).....	65
Tabela 8 – Câncer de mama - principais resultados de estudos com exposição pela dieta .....	66
Tabela 9 - Câncer de mama – principais resultados para exposição ambiental.....	67
Tabela 10 – Câncer de Próstata - características descritivas dos estudos incluídos, agrupados de acordo com a forma de biomonitorização .....	69
Tabela 11 – Câncer de próstata - principais resultados de estudos incluídos que utilizaram biomonitorização das amostras.....	70
Tabela 12 – Câncer de próstata - Características descritivas dos estudos com variáveis de exposição (dieta, exposição ambiental e ocupacional).....	74
Tabela 13 – Câncer de próstata - principais resultados de estudos com exposição pela dieta ..	75

## Lista de Abreviaturas e Siglas

AR	Receptor androgênico
As	Arsênio
BRCA	<i>Breast Cancer Gene</i>
Ca	Cálcio
Cd	cádmio
CM	Câncer de mama
Co	Cobalto
CP	Câncer de próstata
Cr	Cromo
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CSCs	Células-tronco cancerígenas
Cu	Cobre
DHT	Di-hidrotestosterona
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ER	<i>Estrogen Receptor Positive</i>
EU	União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
Fe	Ferro
GLOBOCAN	<i>Global Cancer Observatory</i>
GSH	Glutationa
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor-type 2</i>
Hg	Mercúrio
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
LIDPBC	<i>Long Island Database Project for Breast Cancer</i>
MCF-10	Células epiteliais normais da mama
MG	Minas Gerais
Mn	Manganês
Mo	Molibdênio
MT	Metalotioneína
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIHR	<i>National Institute of Health Research</i>

NOS	<i>Newcastle - Ottawa</i>
NSCs	Células-tronco não cancerígenas
OMS	Organização Mundial da Saúde
Pb	Chumbo
PECOS	<i>Population, Exposure, Control, Outcome, Study Design</i>
pH	Potencial hidrogeniônico
PR	receptor de progesterona positivo
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
PSA	<i>Prostate Specific Antigens</i>
RS	Revisão Sistemática
Se	Selênio
T	Testosterona
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
V	Vanádio
Zn	Zinco

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	15
1.1	CÂNCER: DEFINIÇÕES E CONCEITOS	15
1.2	BASES BIOLÓGICAS DA CARCINOGENESE	21
1.3	CÂNCER DE MAMA	23
1.4	CÂNCER DE PRÓSTATA	26
1.5	METAIS TÓXICOS E CÂNCER	28
1.6	METAIS ESSENCIAIS E METAIS TÓXICOS	30
1.7	CÁDMIO	33
1.7.1	Fontes de exposição	34
1.7.2	Toxicodinâmica e toxicocinética	37
<b>2</b>	<b>JUSTIFICATIVA</b>	42
<b>3</b>	<b>OBJETIVO</b>	43
3.1	OBJETIVO GERAL	43
<b>4</b>	<b>MÉTODOS</b>	44
4.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA	44
4.2	FORMULAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA	45
4.3	ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO DE REGISTRO	45
4.4	CONSTRUÇÃO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA	46
4.5	DEFINIÇÃO DOS CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE	48
4.6	SELEÇÃO DE ESTUDOS	48
4.7	AValiação DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	49
4.8	EXTRAÇÃO DOS DADOS E SÍNTESE DOS RESULTADOS	49
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	51
5.1	ESTUDOS INCLUÍDOS	51
5.1.1	Avaliação da qualidade dos estudos incluídos	54
5.1.2	Câncer de mama – biomonitorização das concentrações	55
5.1.3	Câncer de mama – exposições ambiental e dietética	65
5.1.4	Câncer de próstata – biomonitorização das concentrações	68
5.1.5	Câncer de próstata– resultados para exposições ambiental, dietética e ocupacional	73
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	79
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b>	84
	<b>BIBLIOGRAFIA</b>	85

Apêndice A – Estratégias de buscas utilizadas nas bases de dados para associações entre cádmio, câncer de mama ou de próstata .....	95
Apêndice B – Avaliação da qualidade dos estudos caso controle incluídos .....	98
Apêndice C – Avaliação da qualidade dos estudos de coorte incluídos .....	99
Anexo A – PRISMA Check list .....	100
Anexo B – Escala de New-castle Ottawa para estudos caso controle .....	102
Anexo C – Escala de New-castle Ottawa para estudos de coorte.....	103

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 CÂNCER: DEFINIÇÕES E CONCEITOS

Câncer é um termo genérico utilizado para descrever um conjunto de doenças, com muitos subtipos tumorais e ampla heterogeneidade biológica. Dentre os mais de 100 tipos da doença, uma das características em comum dos tumores é a capacidade de proliferação desordenada das células, que podem invadir órgãos e tecidos, disseminando-se para locais distantes do tumor primário, em um processo conhecido como metástase.

Os primeiros estudos científicos sobre o câncer datam do século XVIII. Entretanto, as bases da oncologia estruturaram-se desde o Renascimento, a partir dos avanços a respeito do corpo humano (iniciados por Galileu e Newton), passando pelos conhecimentos sobre a circulação sanguínea e as primeiras autópsias (preconizadas por Harvey em 1628) e chegando até a relação estabelecida entre os achados patológicos (vistos a olho nu) desse procedimento e as enfermidades - descoberta de Giovanni Morgagni de Pádua em 1761. Mais tarde, Rudolf Virchow aprimorou essas técnicas, com o uso do microscópio, proporcionando a melhor compreensão de danos causados pela enfermidade, como também o desenvolvimento das cirurgias de câncer (SILVA, 2015).

As discussões em torno das causas da doença não são escassas e seguem uma cronologia com início na Teoria Humoral de Hipócrates, segundo a qual o desequilíbrio entre os quatro fluidos, que julgava essenciais aos seres humanos (sangue, catarro, bile amarela e bile negra), era a causa das doenças; assim, o excesso de bile era tido como a causa do câncer. Mais tarde Stahl e Hoffman, revisitaram a teoria de que a linfa em fermentação e degeneração era a causa do câncer. Entretanto, no século XIX, Johannes Muller, com a Teoria Blastema, demonstrou que o câncer era feito de células e não de linfa e Virchow admitiu que as células cancerosas, como todas as outras, eram derivadas de células (SILVA, 2015).

Entre avanços e descobertas, em meados do século XX, James Watson e Francis Crick descobriram a estrutura química exata do DNA (ácido desoxirribonucleico), o material básico dos genes, o que colaborou para o avanço nas pesquisas sobre o câncer; permitindo a compreensão de como os genes funcionam e como podem ser danificados por mutações. Assim, na década de 1970, os cientistas chegaram a duas famílias particularmente importantes de genes relacionados ao câncer: os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor - que exercem, em condições normais a função de “sentinelas do genoma” (CALDEIRA, 2016).

Os proto-oncogenes estão relacionados ao crescimento e divisão celular e quando

sofrem mutações dão origem aos oncogenes; esses influenciam na divisão e crescimento desordenado das células. Já os genes supressores de tumor estão relacionados à sinalização para a morte celular programada (apoptose), reparos de erros ao DNA e retardo da divisão celular. Ambos os genes podem sofrer modificações que interferem na divisão celular; tais alterações podem ser herdadas ou adquiridas, porém mutações em proto-oncogenes e genes supressores de tumor são, em sua maioria, adquiridas e são passíveis de ocorrer devido às exposições ambientais, dieta, radiação e hormônios (KLAUNIG J.E, 2018).

Assim como as discussões sobre mecanismos que desencadeiam e/ou freiam o desenvolvimento da doença, a discussão sobre os fatores de risco segue paralelamente. Desde o século XVIII, existem relatos sobre estilos de vida e/ou exposições que levariam a um maior ou menor risco de desenvolver a enfermidade. Um dos primeiros a relatar isso foi o médico Bernadino Ramazzini quando percebeu que a vida celibatária das freiras italianas poderia estar associada a menor ocorrência de câncer cervical, bem como a uma maior incidência de câncer de mama (SILVA, 2015).

Em 1775, Percival Pott também relacionou a alta incidência de câncer de escroto em trabalhadores que limpavam chaminés em Londres; evidenciando, desde então, o risco ocupacional devido à exposição a carcinógenos. Entretanto, o reconhecimento de alguns carcinógenos, levaram (e ainda levam) bastante tempo; como é o caso do tabaco que, mesmo com evidências relatadas de seus efeitos sobre a saúde desde o século XVII, foi reconhecido como carcinogênico apenas em 1950 (SILVA, 2015).

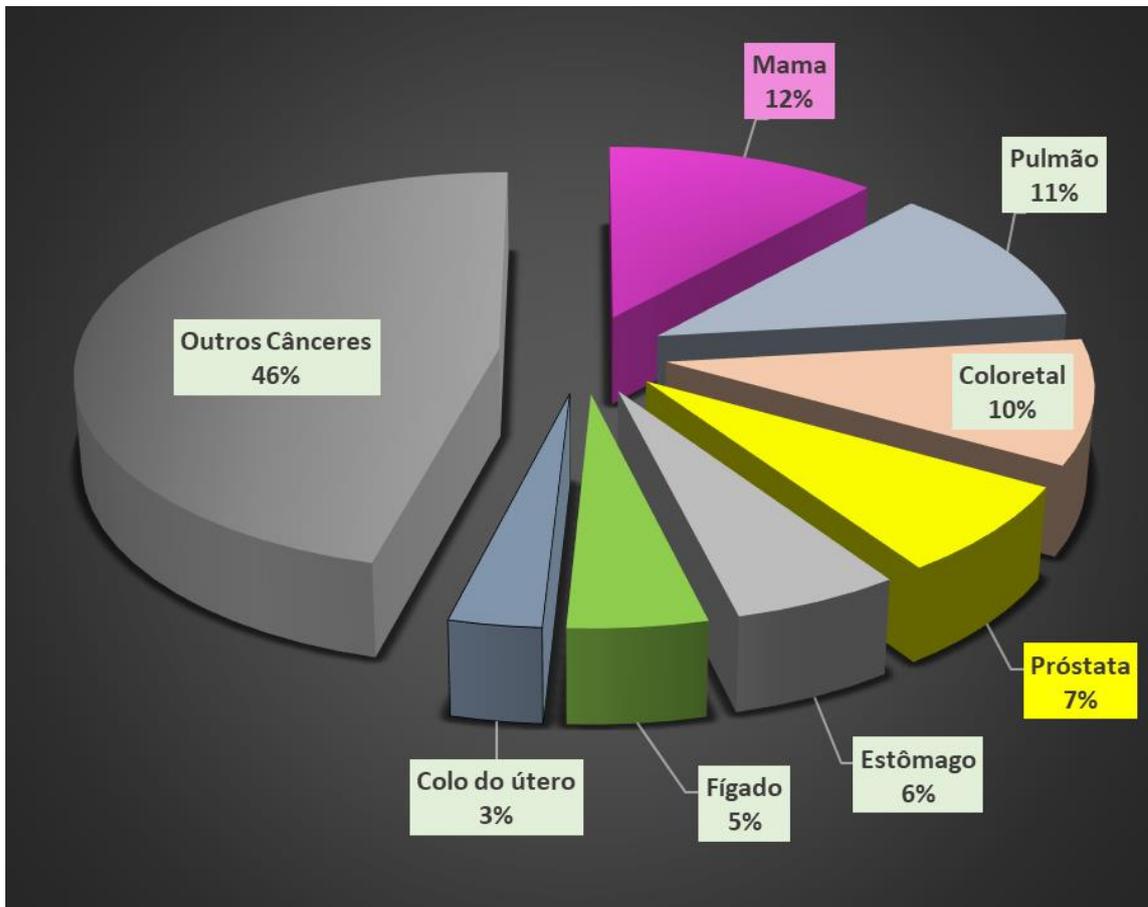
Além dos fatores genéticos e de estilo de vida, os contaminantes ambientais podem exercer um papel importante na carcinogênese. Uma evidência sobre isso é o fato de populações que emigram para países com altos índices da doença, o número de casos aproxima-se às taxas do país de imigração e não ao país de ascendência; apontando que fatores exógenos podem ter um papel significativo na carcinogênese (BRITO-MARCELINO; DUARTE-TAVARES; MARCELINO; SILVA-NETO, 2021).

Em meio a essas discussões sobre a etiologia da doença, o número de mortes por câncer aumenta a cada dia. As mortes por câncer no mundo são superadas apenas pelas doenças cardiovasculares. Em 2019, 10,08 milhões de pessoas perderam a vida em decorrência de neoplasias. Quando comparadas às taxas de 1990, observa-se um aumento de 75% nos índices de mortalidade por câncer (GBD, 2019).

De acordo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) – base de dados da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), o câncer de pulmão lidera os índices de mortalidade por câncer. Em 2020, os óbitos registrados

no mundo por câncer de pulmão corresponderam a 18 milhões de pessoas, seguido pelo câncer de mama com 13,6 milhões de óbitos. Entretanto, quando se trata de incidência, o câncer de mama foi responsável por 11,7% dos novos casos diagnosticados em 2020 (incluindo-se os melanomas), ultrapassando os casos de câncer de pulmão (11,4%), como pode ser visto na Figura 1.

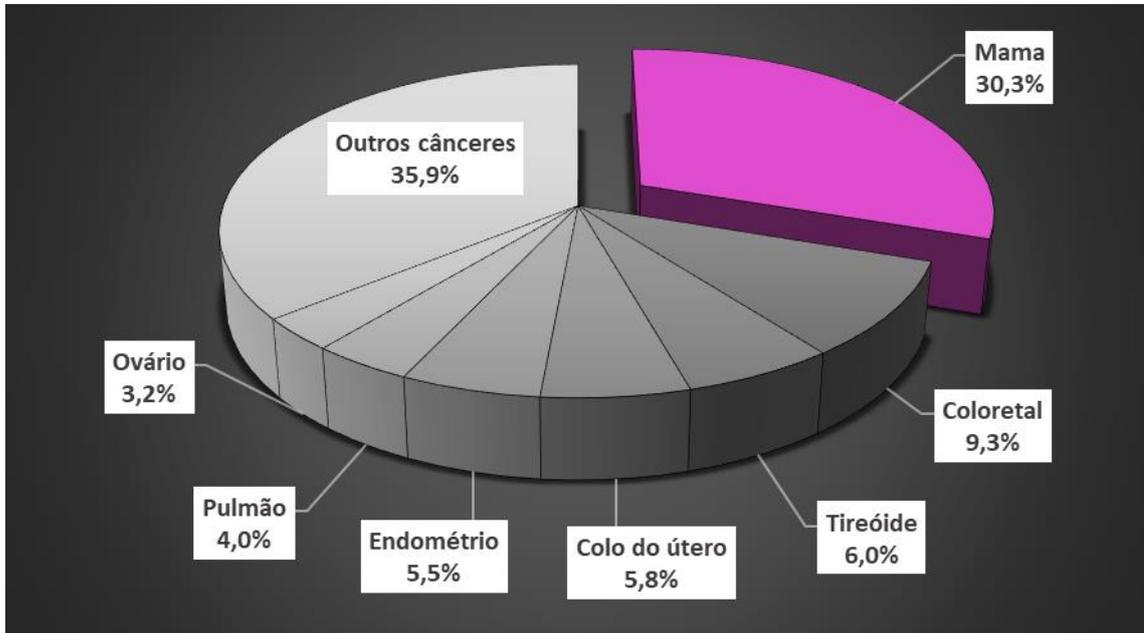
Figura 1 – Novos casos de câncer no mundo em 2020, para ambos os sexos e todas as idades (incluindo-se os melanomas)



Fonte: (GLOBOCAN, 2020), tradução elaborada pela própria autora.

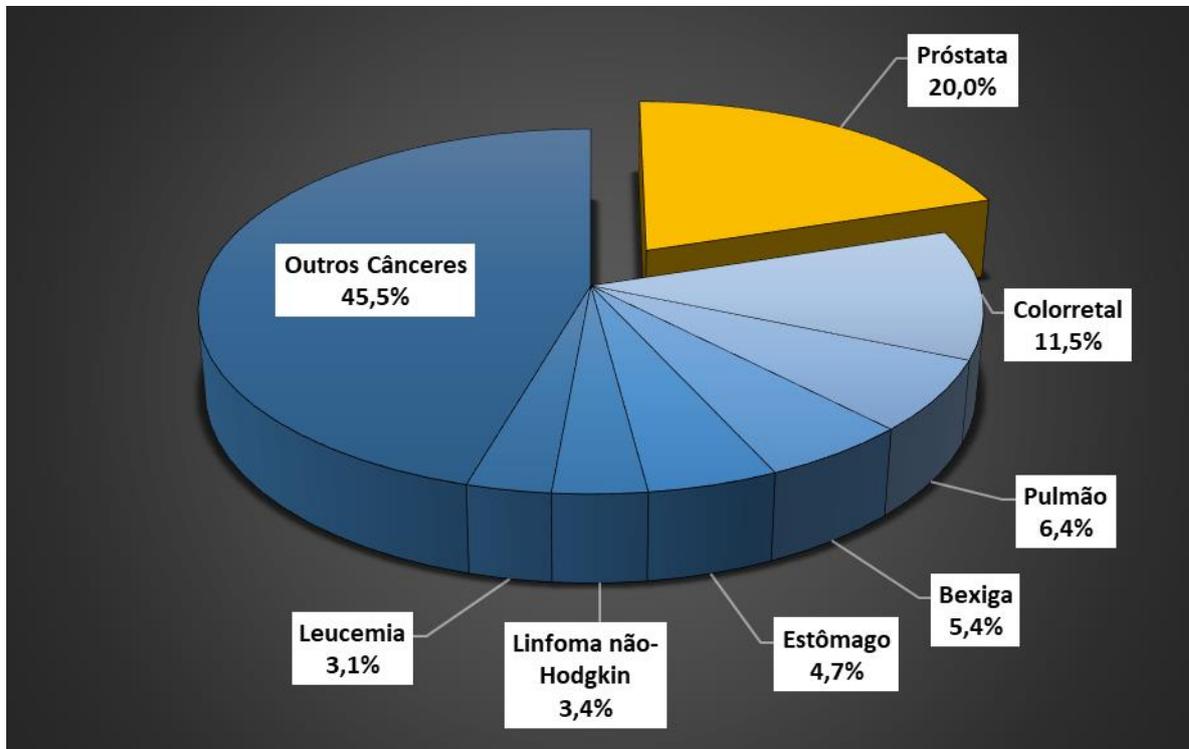
Considerando-se a prevalência dessas neoplasias nos últimos cinco anos, o câncer de mama apresenta-se como o mais prevalente entre as mulheres (30,3%), assim como o câncer de próstata é o mais prevalente entre os homens (24,9%), como pode ser visto nas figuras 2 e 3, respectivamente.

Figura 2 – Prevalência de casos de câncer no mundo entre mulheres de todas as idades em um período de 5 anos - 2020 (incluindo os melanomas)



Fonte: (GLOBOCAN, 2020), tradução elaborada pela própria autora.

Figura 3 - Prevalência de casos de câncer no mundo entre homens de todas as idades em um período de 5 anos - 2020 (incluindo os melanomas)

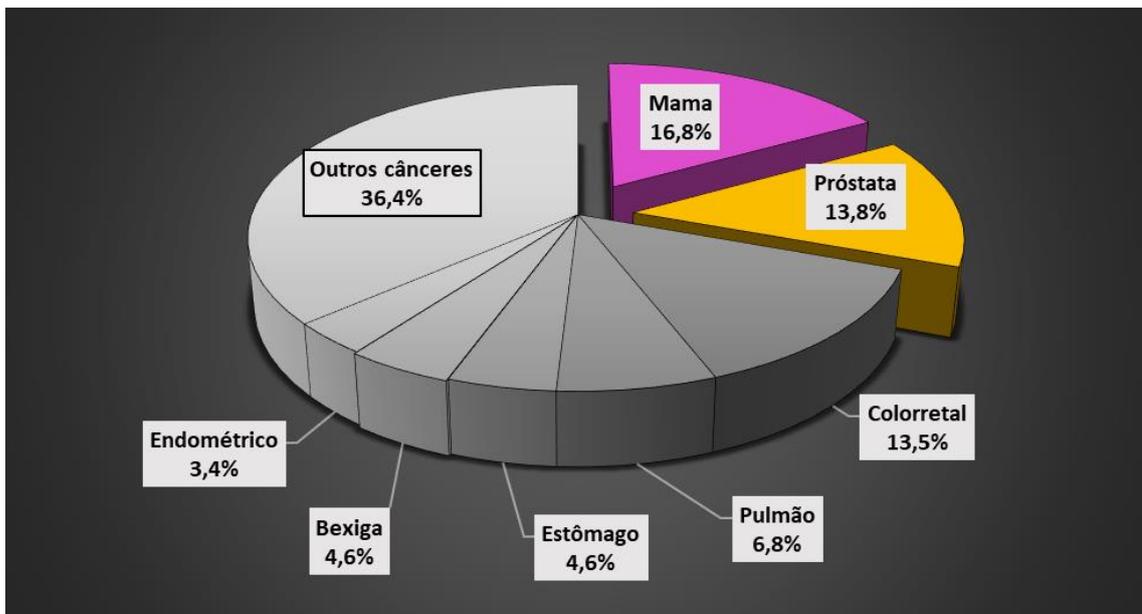


Fonte: GLOBOCAN, 2020 tradução elaborada pela própria autora.

O envelhecimento é tido como um fator de risco tanto para o câncer de próstata como para o câncer de mama. De acordo com os dados da OMS e IARC, essas neoplasias são as mais

prevalentes entre a população a partir de 60 anos, o que de acordo com os dados obtidos a partir da base de dados GLOBOCAN, corresponde a 16,8% de prevalência para o câncer de mama e 13,8% para o câncer de próstata, como pode ser visto na figura 4.

Figura 4 - Prevalência de casos de câncer no mundo na população com idade igual ou superior a 60 anos, em um período de 5 anos - 2020 (excluindo os melanomas)



Fonte: GLOBOCAN, 2020, tradução elaborada pela própria autora.

O aumento global do número de casos de câncer nas últimas décadas, paralelamente à intensa industrialização e poluição ambiental, um subproduto da “sociedade de risco” proposta por Ulrich Beck, sociólogo alemão do século XX na qual não apenas as riquezas trazidas pela intensa modernização são distribuídas globalmente, mas também os riscos implícitos nesse processo. Dessa forma, mesmo os riscos não perceptíveis aos afetados, trazem prejuízos. Assim como a ideia de risco ressignifica-se com o tempo, também os efeitos colaterais se expandem às dimensões, social, econômica e biológica (BECK, 2011).

A relação entre a exposição a contaminantes ambientais e a carcinogênese deve-se ao fato de que alguns desses elementos podem atuar como disruptores endócrinos, exercendo um papel importante, principalmente nos cânceres hormônio-dependentes. De acordo com a definição adotada pela União Europeia: “disruptor endócrino é uma substância ou mistura exógena que altera a função do sistema endócrino, causando efeitos adversos sobre a saúde de um organismo, ou sua progênie, ou (sub)população”. Tais elementos mimetizam a ação de hormônios, devido à semelhança de sua estrutura química à de hormônios naturais ou ainda neutralizam a ação de elementos que, em condições naturais, atuam como protetores à proliferação anormal de células (GIULIVO; LOPEZ DE ALDA; CAPRI; BARCELÓ, 2016;

PERES; MOREIRA; ORGANIZADORES, 2003).

De acordo com Pellerin et al (2021) existem 03 categorias de disruptores endócrinos: físicos, biológicos e químicos que podem atuar na célula por mecanismos distintos: a) imitando a ação de um hormônio naturalmente produzido; b) ligando-se ao receptor hormonal e bloqueando a ação do hormônio endógeno; c) afetando vias de sinalização e modulando a expressão gênica. Com as alterações de receptores intra e/ou extracelulares a ação desses elementos pode favorecer o aparecimento dos cânceres hormônio-dependentes. Metais tóxicos como cádmio (Cd) apresentam esse comportamento disruptor que interfere nas funções metabólicas do organismo e pode contribuir para a carcinogênese (PELLERIN; CANEPARO; CHABAUD; BOLDUC *et al.*, 2021).

Embora comprovado que o contato com essas substâncias pode ser prejudicial à saúde, a interação com disruptores endócrinos é inevitável, podendo ser iniciada ainda na gestação e intensificada ao longo da vida, uma vez que estão presentes na alimentação, poluentes ambientais, plásticos, alimentos enlatados etc. Os efeitos nocivos decorrentes da exposição a esses elementos podem não ser percebidos de maneira aguda, mas manifestarem-se posteriormente, dada a propriedade de bioacumulação que possuem (KABIR; RAHMAN; RAHMAN, 2015).

Para o estudo de metais tóxicos como cancerígenos, temos o mesmo direcionamento dado aos estudos sobre a evolução e o desenvolvimento dos cânceres. Hutchinson, em 1888, iniciou sua observação sobre o arsênio (até então empregado para fins medicinais), sendo esse o primeiro metal reconhecidamente cancerígeno e, desde então, os estudos sobre o potencial carcinogênico desses elementos têm se multiplicado. A IARC - *Internacional Agency for Research on Cancer* já reconhece cádmio, níquel, cromo, berílio e arsênio como cancerígenos (WAALKES, 2002).

Assim, o conhecimento e o reconhecimento de substâncias que podem contribuir para a carcinogênese tornam-se relevantes, uma vez que o emprego de algumas substâncias na sociedade contemporânea (como fertilizantes, agrotóxicos, conservantes etc.) é crescente e acentuado pelos processos de industrialização, deposição de resíduos e acumulação de poluentes em cursos de água, solo e atmosfera. De acordo com a propriedade de bioacumulação dos metais tóxicos, os efeitos podem ser sentidos no decorrer dos anos e intensificam a ocorrência de algumas doenças na fase adulta, tornando o processo de envelhecimento patológico mais recorrente.

Percebe-se, portanto, que a busca por evidências científicas que auxiliem no reconhecimento de fatores de risco, melhorias no diagnóstico e mecanismos de prevenção são

uma constante na história e contribuem para o avanço das pesquisas sobre a etiologia dessas neoplasias.

## 1.2 BASES BIOLÓGICAS DA CARCINOGENESE

O câncer é uma enfermidade complexa e multifatorial, causada por desequilíbrios metabólicos, causas exógenas (dieta, estilo de vida, exposição à radiação e contaminantes), hereditariedade entre outros fatores. Ao processo de formação dessa patologia dá-se o nome de carcinogênese que é desencadeada por mutações genéticas herdadas ou adquiridas pela ação de determinados agentes, denominados carcinógenos (SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014).

Embora com estágios variados para os diferentes tipos de câncer, há um consenso sobre a existência de pelo menos três estágios no processo de carcinogênese: iniciação, promoção e progressão; os quais podem envolver alterações genéticas e não-genéticas nas funções celulares. A primeira etapa (iniciação), requer um ou mais ciclos de divisão celular para que ocorra a “fixação” da lesão no DNA, é um processo irreversível, desencadeado por alterações na função ou na expressão de um grande número de genes (KLAUNIG J.E, 2018; SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014).

Entre as etapas da carcinogênese pode existir um longo período. Na fase de promoção temos o crescimento seletivo da célula, iniciada pela atuação de um agente promotor. Esses agentes podem ser constituídos de várias formas e estruturas; entretanto, nessa etapa não ocorrem novas alterações no DNA e é um processo reversível que pode ser paralisado, desde que retirado o agente promotor. Assim como na iniciação, a progressão também é uma fase irreversível, sendo resultante de mutações genéticas e caráter independente das células tumorais; adquirindo características que favorecem a angiogênese e proteases. (SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014).

Durante a progressão tumoral as células sofrem mutações em seu genoma, com alterações no sistema de reparação do dano ao DNA que permitem que clones mutados expandam e perpetuem o ciclo celular; sendo possível afirmar que o sucesso dessa progressão é devido às expansões clonais desencadeadas por genótipos mutantes. Outra característica importante das células tumorais é a sua capacidade de promover a proliferação sustentada por diversos mecanismos como a produção de seus próprios ligantes de fator de crescimento, o aumento da expressão de proteínas receptoras e o desvio dos sinais de supressores de crescimento, como por exemplo, a perda da função da proteína p53 (CALDEIRA, 2016).

O dano ao DNA é a condição básica para a perda da homeostase tecidual. O alelo normal

é chamado de proto-oncogene, já o gene alterado é denominado de oncogene. São conhecidos mais de 50 proto-oncogenes que podem ser convertidos em oncogenes, por meio de deleção ou mutação de pontos nas sequências codificadas, amplificação da expressão gênica ou rearranjo cromossômico. Esse oncogene exercerá o papel dominante nos cânceres (SILVA; SILVA, 2005).

Tanto a ativação de genes como também sua inativação exerce um papel importante no desenvolvimento do câncer e na evolução da doença, como é o caso dos genes supressores de tumor que exercem um papel importante na reparação do DNA e vias de sinalização para a apoptose e, quando inativados, influenciam na proliferação desordenada das células, contribuindo para a formação de tumores e propagação de células cancerígenas (KLAUNIG J.E, 2018).

A proteína p53 é responsável pela promoção do reparo ao DNA e pelo controle da apoptose. De maneira geral, em pacientes com câncer essa proteína encontra-se mutada e está envolvida na progressão do câncer de mama. A apoptose ou morte celular programada é um fator importante em muitos processos biológicos, inclusive em estados patológicos como a carcinogênese; podendo ser ativada pela via extrínseca (citoplasmática) ou intrínseca (mitocondrial). Além disso, depende da interação de diversos processos bioquímicos que permitirão o reconhecimento e a eliminação das células danificadas. Dessa forma, na carcinogênese, pode ser observado um desequilíbrio entre as funções que regulam a proliferação das células e a morte celular (LESSA, 2015).

Os metais tóxicos podem ser agentes promotores da carcinogênese em qualquer uma de suas fases, especialmente na inibição do reparo do dano ao DNA e na formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais promovem o estresse oxidativo das células. Na iniciação, por exemplo, a ligação de íons ao DNA, embora não possa ser responsável por todas as mutações por ligações metálicas covalentes no DNA, é um tipo de ligação irreversível (BEYERSMANN, 2002; WANG; SHI, 2001; XU; WISE; WANG; SCHUMANN *et al.*, 2017).

Tais disfunções, promotoras da proliferação das células tumorais, podem ser maximizadas com o processo de envelhecimento celular, no qual pode ser observada uma redução da integridade funcional das mitocôndrias, responsáveis pela respiração celular, e um consequente aumento da produção de radicais livres e espécies reativas de oxigênio. É também no envelhecimento que as mutações no DNA são mais frequentes, o que aumenta o risco de erros na reparação do dano ao DNA (SILVA; FERRARI, 2011).

Dessa forma, o envelhecimento é tido como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer, devido às alterações mutagênicas envolvidas nesse processo. Com o avanço da idade,

percebemos um declínio do sistema imunológico, presença de radicais livres e aumento do estresse oxidativo. Além disso, alguns genes como o TP53 que codifica a proteína p53 (supressor tumoral), quando desregulados, podem induzir a apoptose celular, comprometendo funções importantes do ciclo celular (SILVA; SILVA, 2005).

Nas células tumorais podem existir mecanismos em que a apoptose e a senescência são dribladas, tornando seu potencial replicativo ilimitado, tal fenômeno é denominado imortalização. Também existem evidências de que essas células mantêm a expressão da telomerase, auxiliando na adição de segmentos repetidos ao final do DNA telomérico e ampliando sua capacidade de replicação. Na carcinogênese, alguns hormônios podem exercer o papel de indutores e promotores desse processo (CALDEIRA, 2016).

A hipótese de que alguns hormônios favorecem o processo carcinogênico surgiu em 1948, quando foi observado que a proliferação celular não necessitava de um agente iniciador específico. Entretanto, existem pesquisadores que defendem que essa proliferação é decorrente da ação de outros carcinógenos que induziriam a ação hormonal, como os disruptores endócrinos (GIULIVO; LOPEZ DE ALDA; CAPRI; BARCELÓ, 2016; SILVA; SILVA, 2005).

Os hormônios mostram-se como agentes carcinógenos importantes, sobretudo para o câncer de mama e de próstata, uma vez que uma das características desses tipos de câncer é a presença de receptores de estrógeno e progesterona (mama), assim como a presença de andrógenos envolvidos na gênese do câncer de próstata. No desencadeamento desse papel, a presença de disruptores endócrinos tem uma importância ímpar e os metais tóxicos são o segundo grupo de disruptores endócrinos mais presentes na carcinogênese (MACEDO; TEIXEIRA; GASPAR; BOAVENTURA *et al.*, 2023).

Para as neoplasias de mama e de próstata, consideradas hormônio-dependentes, o estudo de agentes que podem induzir a carcinogênese torna-se relevante, para a prevenção e determinação de novos marcadores que possam auxiliar no diagnóstico e melhoria dos tratamentos existentes.

### 1.3 CÂNCER DE MAMA

Conforme a IARC, em 2020 o câncer de mama passou a representar a maior incidência entre os tipos de câncer diagnosticados, correspondendo a 12% dos casos, em segundo lugar está o câncer de pulmão (11,4% dos casos). Quanto à mortalidade, não é o mais letal quando considerados ambos os gêneros (6,9% dos casos); entretanto, já se apresenta como a principal causa de morte entre as mulheres (15,5%, liderando esses índices em 110 países) quando

comparado aos outros tipos de câncer (SIEGEL; MILLER; WAGLE; JEMAL, 2023).

As taxas de incidência são bem distribuídas entre países em desenvolvimento e países de maior renda; todavia, os índices de mortalidade por câncer de mama são maiores nos países de baixa e média renda, refletindo as disparidades dos modelos de atenção à saúde que impactam no desenvolvimento da doença, bem como nos processos de vigilância epidemiológica que podem direcionar ações preventivas de modo mais eficaz (SILVA ; BERGMANN; SIQUEIRA; CASADO *et al.*, 2018).

A mama feminina sofre mudanças conforme o desenvolvimento de seus ductos e tecidos, adequando-se a cada uma das fases do ciclo reprodutivo, desde a puberdade, passando pela fase de amamentação, até a pós-menopausa. Assim também o câncer de mama progride por estágios distintos, começando com o preenchimento do lúmen no carcinoma ductal *in situ*, a invasão das células cancerígenas proliferativas além do mioepitélio e, finalmente, a metástase que pode invadir áreas distantes do tumor primário (SRIVASTAVA; HUYCKE; PHONG; GARTNER, 2020).

Dentre os tipos de câncer de mama, o carcinoma ductal é o mais frequente e inicia-se nos ductos mamários, pode ser invasivo ou não invasivo. Quando não invasivo, limita-se ao ducto mamário sem proliferação para o tecido adjacente. Já o tipo invasivo, apresenta disseminação e corresponde de 70 a 80% dos tumores de mama. Ainda temos entre os tipos de câncer de mama o carcinoma lobular (que também pode ser invasivo ou não) e o carcinoma medular (um tipo de tumor neuroendócrino). A doença pode ser dividida em estágios (variando de 0 a 4), conforme com o tamanho do tumor, presença nodular e adesão a outras estruturas. O estágio 4, corresponde a fase em que o câncer apresenta metástase para órgãos mais distantes do tumor primário (REILLY, 2007).

O reconhecimento dos diferentes estágios implicará na forma de tratamento a ser administrado; contudo, os primeiros tratamentos para a doença eram dirigidos de forma universal, a mortalidade era alta e as mastectomias eram tidas como último recurso de tratamento. No século XVIII, essa diferenciação começou a surgir, assim como foi evidenciada a relação com as taxas hormonais e outros fatores associados. Henri La Dran e Jean-Louis Petit demonstraram as primeiras metástases e os tratamentos passaram a ser direcionados conforme os estudos elaborados, viabilizando a melhoria das cirurgias e aumentando a sobrevivência dos pacientes. A partir da década de 1990, houve o crescimento de estudos voltados aos fatores genéticos relacionados ao câncer de mama, como as mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 (ELSON; LEWIS; SHAUGHNESSY; REYNA, 2023).

Os dados epidemiológicos sobre a incidência do câncer, assim como características de

descendentes de populações migrantes que desenvolvem a doença em locais distantes do local de nascimento (contrariando o fator genético envolvido na etiologia da doença), pode ser um indicativo de que a exposição ambiental contribui substancialmente para o desenvolvimento de neoplasias (SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014).

Para o câncer de mama feminino, os principais fatores de risco são: envelhecimento, estilo de vida, fatores relacionados à vida reprodutiva, histórico familiar, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante e alta densidade de tecido mamário. O câncer de mama é considerado de alto poder metastático e pode atingir órgãos da região torácica, apresentar infiltração medular, contribuir para metástases esqueléticas e outros problemas que interferem diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Na neoplasia de mama existe uma vasta heterogeneidade tumoral, muitas vezes ligada a fatores de risco desconhecidos, tornando-a uma doença de comportamento dinâmico e em constante transformação (KARNAKIS; COSTA; SARAIVA, 2016; REILLY, 2007).

Cabe ressaltar que esse trabalho referir-se-á apenas ao câncer de mama feminino, pois embora homens também apresentem tecido mamário e possam desenvolver a doença; o número de casos de câncer de mama masculino corresponde a taxas inferiores a 1% do total de diagnósticos; sendo considerada uma doença rara entre esse gênero (SUNG; FERLAY; SIEGEL; LAVERSANNE *et al.*, 2021).

A relação entre o câncer de mama e a atividade hormonal é comprovada cientificamente, embora não seja, de forma isolada, o principal fator para o desenvolvimento da doença. Metais tóxicos, como o cádmio e o chumbo, são considerados metaloestrogênios; os quais juntam-se aos receptores hormonais, estimulando-os. Por isso, a exposição a esse tipo de elemento pode ser considerada no desenvolvimento de neoplasias dependentes de estrogênio, como o câncer de mama, endométrio e ovários (RZYMSKI; TOMCZYK; PONIEDZIALEK; OPALA *et al.*, 2015).

O câncer de mama pode ser classificado segundo o receptor de estrogênio (positivo ou negativo: ER+ ou ER-), o receptor de progesterona (positivo ou negativo: PR+ ou PR-) e o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (positivo ou negativo HER2+ ou HER2-), sendo a forma mais agressiva e de pior prognóstico o câncer de mama triplo negativo (ER-/PR-/HER2-) (ZIMTA; SCHITCU; GURZAU; STAVARU *et al.*, 2019).

Dessa forma, a exposição a poluentes ambientais, como o cádmio e o chumbo, que podem desempenhar um papel importante como receptores hormonais, pode ser um fator importante para a carcinogênese de mama. Contudo, esses elementos, assim como outros poluentes ambientais, não são reconhecidos pela IARC, como carcinógenos para esse tipo de

neoplasia, dada a ausência de evidências que comprovem tais efeitos em humanos.

#### 1.4 CÂNCER DE PRÓSTATA

O câncer de próstata é uma enfermidade multifatorial e apresenta-se como o tipo mais diagnosticado entre os homens em 112 países, representando a segunda maior incidência entre esse gênero (14,1%); perdendo apenas para o câncer de pulmão – que corresponde a 14,3% dos novos casos de câncer. Estima-se um aumento global no número de casos até 2040, diretamente relacionado ao aumento da expectativa de vida (SIEGEL; MILLER; WAGLE; JEMAL, 2023).

O avanço do número de casos de câncer de próstata dificulta o aumento das taxas de longevidade, uma vez que as maiores taxas de mortalidade pela doença são de pessoas idosas. A incidência da doença é maior entre afro-americanos em relação aos brancos, sendo esse um dos fatores de risco associados à doença. Além disso, idade, genética e histórico familiar são considerados fatores de risco. O câncer de próstata pode ser dividido em três grupos: hereditário (10%), familiar (5%) e esporádico (85%) e mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são atribuídas a maior ocorrência dessa neoplasia (MAGI-GALLUZZI, 2023).

A maioria dos diagnósticos é tardio, contribuindo assim para que a doença seja descoberta já em estágio avançado. Tal ocorrência, pode estar relacionada ao fato de que a maioria dos homens desconhece a existência da próstata até que conviva com alguma patologia relacionada a ela. A própria anatomia do corpo masculino não favorece a percepção do órgão que se localiza ao fundo da pélvis e com a uretra ao redor. Esse posicionamento, fez com que até mesmo os primeiros exames especializados para a próstata surgissem somente no início do século XIX. Ademais, grande parte das pessoas desconhece que problemas relacionados à próstata tem grande impacto na qualidade de vida (ALVINAIR, 2016; VALIER, 2016). O diagnóstico tardio também se deve ao fato de que o avanço da doença pode ser silencioso e os principais sintomas (noctúria<sup>1</sup>, dificuldades para urinar e aumento da frequência urinária) sobrepõe-se aos da hiperplasia benigna da próstata, muito comum em homens a partir dos 50 anos (TOMAS KOLTAI AND STEPHAN, 2021).

A próstata é a principal glândula acessória do sistema reprodutor masculino, sendo responsável pela produção do fluido prostático, que mantém os espermatozoides vivos e funcionais após a ejaculação. Localiza-se a frente do reto e abaixo da bexiga urinária e o tamanho varia conforme a idade; o desenvolvimento da próstata inicia-se na vida intrauterina,

---

<sup>1</sup> Aumento do número de micções durante a noite, interferindo na qualidade do sono.

intensifica-se na adolescência, perdurando até a vida adulta. Os hormônios androgênicos regulam o crescimento e o funcionamento normais da próstata por meio da interação com o receptor androgênico (PERNAR; EBOT; WILSON; MUCCI, 2018).

Um dos exames que auxiliam no diagnóstico da neoplasia é o exame do PSA (*Prostate Specific Antigens*), uma cisteína proteinase produzida pelas células epiteliais da próstata e que, em defasagem, pode influenciar na fertilidade masculina e em excesso na corrente sanguínea pode ser um indicativo de câncer de próstata. O exame de PSA, aprovado pela primeira vez em 1986 nos EUA, passou a ser utilizado em 1994 na triagem para o câncer de próstata, contribuiu para o monitoramento e detecção precoce da doença; contudo, os testes do nível de PSA são vistos como imperfeitos para o diagnóstico, uma vez que não existe uma especificidade e os índices levemente aumentados, muitas vezes referem-se à hiperplasia prostática benigna (HPB) (CARLSSON; MURATA; DANILA; LILJA, 2022).

A confirmação do diagnóstico só é possível com a realização de biópsia da próstata. A partir desse exame, é possível classificar o tumor conforme as diferentes escalas existentes (graduação D'Amico, escala de Epstein, Gleason). O escore de Gleason, baseado em avaliação histopatológica, é o mais comum, servindo de base para o direcionamento do tratamento inicial. Essa escala, desenvolvida em 1966 pelo patologista Donald F. Gleason, é um sistema de pontuação numérica de 1 a 10 composta por 5 padrões histológicos (classificados de 1 a 5) com base na aparência microscópica das células cancerosas e sua organização em relação às células saudáveis. As células são avaliadas em duas áreas diferentes do tumor e a pontuação varia de 1 a 5, sendo 1 o menos agressivo e 5 o mais agressivo. A pontuação dos padrões histológicos das duas áreas é somada para obter a pontuação final, que pode variar de 2 a 10 (GLEASON, 1992).

O câncer de próstata, assim como o câncer de mama e outras neoplasias, também é diversificado e fatores como idade e raça aumentam o risco de ocorrência de doença. Da mesma forma que o câncer de mama, também é hormônio dependente e precisa de hormônios androgênicos para se desenvolver, como a testosterona (T) ou a di-hidrotestosterona (DHT). Desse modo, a desregulação desses hormônios exerce um papel importante na carcinogênese de próstata (CORTI; LORENZETTI; UBALDI; ZILLI *et al.*, 2022).

A relação entre a enfermidade e hormônios andrógenos para a progressão do tumor, uma possível relação de disruptores endócrinos dotados de atividades androgênicas para a progressão da doença. Os riscos para o câncer de próstata estão associados à carcinogênese promovida por receptores androgênicos, ao aumento no nível das espécies reativas de oxigênio e dos níveis de leucotrienos e prostaglandinas provenientes do metabolismo de lipídios, assim como ao aumento do metabolismo basal (RAWLA, 2019; VELLA; MALAGUARNERA;

LAPPANO; MAGGIOLINI *et al.*, 2017).

A incidência do câncer de próstata é variável entre os países, sugerindo um papel importante dos fatores ambientais. Alguns estudos relatam a influência de exposições ocupacionais ao cádmio, herbicidas, fertilizantes e bifenilos policlorados (PCBs) na carcinogênese de próstata (ORTEGA-GARCÍA, 2011).

Ao contrário do câncer de mama, a exposição ao arsênio e ao cádmio já são reconhecidas pela IARC como potenciais carcinogênicos de próstata. Mas, embora já reconhecidos como cancerígenos para outras neoplasias, para o câncer de próstata as evidências em humanos são insuficientes.

## 1.5 METAIS TÓXICOS E CÂNCER

A exposição a fatores ambientais pode ser relevante para a compreensão dos processos de saúde e doença. Para além dos fatores genéticos, algumas desordens podem ser causadas pela interação humana com substâncias nocivas; sendo uma dessas interações a exposição a metais pesados como cádmio, arsênico, chumbo, mercúrio etc. (DARABOS; GRUSSING; CRICCO; CLARK *et al.*, 2015).

Para Waalkes (2002), a exposição aos metais é algo praticamente inevitável, visto que a presença desses materiais ocorre tanto naturalmente como também em decorrência de processos industriais; dessa forma, são elementos que podem ser considerados “onipresentes” e compõem uma classe importante de agentes cancerígenos; alguns deles, como o arsênio, cádmio, cromo e o níquel, já são reconhecidos pela IARC como carcinógenos (WAALKES, 2002).

O arsênio foi um dos primeiros a ser reconhecido como cancerígeno, sendo associado ao câncer de pulmão, pele, bexiga, rins e fígado. Os compostos de níquel são reconhecidos pela IARC como carcinogênicos tanto para o câncer de pulmão como para cavidade nasal e seios paranasais. A exposição ao níquel (na forma de óxido e sulfeto) foi associada ao desenvolvimento dessas neoplasias em trabalhadores de refinarias do metal em diversos países - País de Gales, Canadá, Noruega e os Estados Unidos (WAALKES, 2002).

Existem evidências de que os carcinógenos metálicos podem desempenhar papéis importantes em qualquer uma das fases da carcinogênese (iniciação, promoção ou progressão), devido a características que influenciam sua toxicidade. Um dos fatores que auxilia na ação de metais não essenciais é o de que apresentam metabolismo similar aos metais essenciais em nosso organismo, como a preferência similar por ligações em biomoléculas. Dessa forma, a emulação de metais não essenciais em relação a elementos traço favorece sua acumulação e

pode resultar na interrupção da função de metais essenciais; como as interações entre o zinco e o cádmio, já explanadas anteriormente (WAALKES, 2002).

Uma das reações químicas que influenciam no potencial cancerígeno dos metais é a capacidade de mediar o dano oxidativo. Alguns desses elementos atuam como centros catalíticos dessas oxirreduções, que levam a danos em biomoléculas como proteínas e o DNA. Quando em sua forma iônica os metais podem ser bastante reativos e induzir modificações gênicas (LIU; GOYER; WAALKES, 2012).

Nos metais tóxicos também pode ser observada a tolerância adquirida que consiste na modificação dos efeitos tóxicos pela ação de metais essenciais. Da mesma forma, os efeitos tóxicos podem ser maximizados pela deficiência de metais essenciais. Outra característica importante é a de que, ao contrário dos compostos orgânicos, não podem ser reduzidos a unidades menos tóxicas; contudo, alguns metais podem passar por conjugações enzimáticas que auxiliam no processo de desintoxicação (WAALKES, 2002).

O local alvo para a acumulação dos carcinógenos metálicos é determinado por diversos fatores, entretanto alguns deles são evidenciados com maior frequência em alguns órgãos e tecidos. O cádmio pode ser encontrado nos rins e na próstata; o berílio, no que lhe concerne, acumula-se nos ossos etc. O cádmio atua sobre receptores hormonais, estimulando-os; por isso, pode ser visto como fator de risco para doenças dependentes de estrogênio, como o câncer de mama e o de endométrio. Embora não existam evidências suficientes para o reconhecimento do papel do cádmio na carcinogênese de próstata; estudos em roedores demonstram a relação desse metal no desenvolvimento de tumores de próstata e de testículos (RZYMSKI; TOMCZYK; PONIEDZIAŁEK; OPALA *et al.*, 2015).

Assim, a determinação dos locais de acumulação de metais nos organismos, pode ser um fator importante para o estudo de seu papel na carcinogênese. Waalkes (2002) aponta como um dos problemas para o aprofundamento de estudos sobre a carcinogênese de metais pesados as reduzidas e, por vezes, seletas populações disponíveis para essas observações; assim como, as diferentes exposições que os indivíduos sofrem ao longo da vida (WAALKES, 2002).

A onipresença dos metais pesados, faz com que muitas vezes a importância de seus efeitos na saúde seja negligenciada; assim como tantos outros riscos presentes na sociedade contemporânea. Contudo, quando esse risco deixa de ser individualizado e passa a ser um “risco social”, geralmente diante de catástrofes e tragédias, as dimensões desses efeitos tornam-se maiores e mais claras, trazendo à tona medo e insegurança social, além de exigir esforços mútuos para mitigar os efeitos adversos (BECK, 2011).

Segundo Beck (2011), a saída para lidar com esses riscos está no conhecimento teórico-

científico, na comunicação de seus efeitos e nos esforços mútuos de diferentes atores sociais para a mitigação dos efeitos. Portanto, estudos que tragam elementos para o melhor entendimento da relação entre metais pesados e o desenvolvimento de enfermidades são relevantes para o esclarecimento de algumas lacunas quanto à carcinogênese, meios de exposição e riscos à saúde.

O equilíbrio entre as quantidades de elementos traço para o bom funcionamento dos organismos é algo que vem sendo estudado desde a década de 1970. Enquanto esses elementos entram em contato com o corpo humano pela alimentação, os metais pesados estão presentes no meio ambiente de forma natural; entretanto, sua presença intensifica-se em água, ar e solo contaminados que, em contato com os seres humanos, podem se depositar nos tecidos, sendo potencialmente perigosos para o desenvolvimento de enfermidades como o câncer (BENDERLI CIHAN; SÖZEN; OZTÜRK YILDIRIM, 2011).

De acordo com Alatise & Schrauzer (2010) o aumento do número de casos de câncer de mama em mulheres nigerianas pode estar relacionado à intensa industrialização do país e contaminação do solo e da água nas últimas décadas, além da deficiência de elementos traço como ferro (Fe), cobre (Cu), zinco (Zn) e selênio (Se) (ALATISE; SCHRAUZER, 2010).

Por essas evidências, entre os fatores não genéticos para o câncer, os metais tóxicos e seu papel na carcinogênese têm sido pesquisados de maneira crescente. Elementos como o cádmio atuam junto aos receptores hormonais, inibem a função enzimática e a reparação ao DNA (BENDERLI CIHAN; SÖZEN; OZTÜRK YILDIRIM, 2011).

## 1.6 METAIS ESSENCIAIS E METAIS TÓXICOS

Os metais são conhecidos quimicamente por características como ductibilidade, condutibilidade elétrica, brilho e maleabilidade. Alguns são conhecidos também por outras denominações, tais como: metal, metaloide, semimetal, metal leve, metal pesado, metal essencial, metal benéfico, metal tóxico, metal abundante, metal disponível, metal traço e micronutriente; entretanto, a designação de metais pesados refere-se ao grupo de elementos que ocorrem em sistemas naturais em pequenas concentrações e apresentam densidade igual ou superior a  $5\text{g/cm}^3$  (DUARTE; PASQUAL, 2000). Alguns autores propõem que o grupo de metais pesados seja definido por: elementos de ocorrência natural com número atômico maior que 20 e densidade maior que  $5\text{g/cm}^3$  (ALI; KHAN; ILAHI, 2019).

Para além da definição baseada nas propriedades físico-químicas dos metais, a associação do termo “metal pesado” a poluentes e contaminantes tornou-se bastante comum ao

longo dos anos, porém nessa classificação também encontramos alguns metais com funções bioquímicas e fisiológicas essenciais aos seres vivos, como cobalto (Co), ferro (Fe), cobre (Cu), manganês (Mn), molibdênio (Mo), vanádio (V) e zinco (Zn) (ALI; KHAN; ILAHI, 2019; ALLOWAY, 1990). Para esses metais essenciais (também conhecidos como elementos traços ou metais traço), cabe lembrar a frase atribuída a Paracelso, médico e físico do século XVI: “Todas as substâncias são venenos; não há nenhuma substância que não seja um veneno. A dose certa é que diferencia o veneno de um remédio”. Além disso, alguns elementos como o selênio (Se) possuem propriedades anticarcinogênicas; entretanto, pode ter suas propriedades neutralizadas na presença de metais como o cádmio (Cd), zinco (Zn) e cromo (Cr) (FLOREA; BÜSSELBERG, 2011; SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014).

A partir disso, percebe-se que mesmo os metais essenciais podem se tornar ameaças ao bom funcionamento dos organismos e desencadear enfermidades, quando em excesso ou em desequilíbrio. Tal excesso pode estar ligado às suas características de bioacumulação, que permite a conservação desses elementos em diversos níveis tróficos, como resultado do transporte ativo ou de ligações inespecíficas e à extensa meia vida biológica. A acumulação, por sua vez, dar-se-á conforme a polaridade do elemento (SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014). Os efeitos tóxicos dos metais podem ser expressos de forma aguda ou crônica e entre os mecanismos de toxicidade estão incluídas as interações com sistemas enzimáticos, membranas celulares e efeitos específicos sobre certos órgãos e o metabolismo celular (FREITAS; BRILHANTE; ALMEIDA, 2001).

Para o balanceamento e a regulação desses metais, o corpo humano dispõe de mecanismos (por exemplo, proteínas como a ferritina e a metalotioneína) que evitam os efeitos tóxicos; bem como auxilia na excreção de elementos excessivos. A capacidade de ligação proteica dos metais é tida como um aspecto crítico do metabolismo desses elementos, devido à alta afinidade para o transporte de substâncias que podem ser tanto essenciais como tóxicas, favorecendo o mimetismo na distribuição desses elementos nos organismos (LIU; GOYER; WAALKES, 2012).

No entanto, quando a capacidade de ligação e armazenamento desses mecanismos é ultrapassada, a quantidade acumulada de metais sobressai, podendo desencadear processos de intoxicação, alterações metabólicas e conseqüentemente algumas enfermidades. Elementos como o mercúrio, o chumbo e o cádmio, já reconhecidos como potencialmente tóxicos, apresentam normativas quanto ao risco ocupacional. Entretanto, a atividade profissional não é a única fonte de contato. A água consumida, o contato com o ar contaminado e a ingestão de alimentos também podem ser vetores de contaminação. No caso dos solos, a lixiviação pode

permitir que os metais pesados atinjam o lençol freático e surjam novos vetores (SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014).

O contato humano com elementos potencialmente tóxicos é inevitável; dada sua disponibilidade; entre os elementos da tabela periódica, pelo menos 30 podem ter efeitos tóxicos. Ainda que em quantidades reduzidas, metais não essenciais como Cd e Pb podem ser prejudiciais; contudo, os efeitos dessa contaminação podem não ser agudos e desencadearam enfermidades ao longo da vida. As intoxicações mais frequentes estão relacionadas a metais como: alumínio, arsênio, bário, berílio, cádmio, chumbo, mercúrio e níquel (PASCALICCHIO, 2002).

Desde 1960, estudos realizados em todo o mundo têm revelado que a poluição do solo por metais tóxicos, principalmente em áreas urbanas e industriais, pode ser prejudicial à saúde, mesmo quando em concentrações baixas. Os metais tóxicos que encontramos no solo, resultam de diversas fontes: processo de formação (pedogênese), fertilizantes, deposição atmosférica, agrotóxicos, resíduos orgânicos, poluentes inorgânicos etc. Quando em quantidades reduzidas geralmente são resultado do intemperismo, já em quantidades maiores podem ser provenientes da ação humana (ALI; KHAN; ILAHI, 2019; ALLOWAY, 1990).

As atividades antropogênicas, como a queima de combustíveis fósseis, são um dos principais responsáveis pelo aumento das concentrações de metais tóxicos como cádmio (Cd), arsênio (As), chumbo (Pb) e mercúrio (Hg) no ar; assim como os fertilizantes fosfatados (produzidos por acidulação, a partir de rochas fosfáticas) que desencadeiam a poluição do solo e posteriormente a contaminação dos alimentos produzidos. O arroz, um dos alimentos mais consumidos no mundo, é tido como um dos mais suscetíveis à contaminação por metais pesados, visto que seu cultivo necessita de água na maior parte do tempo e os metais são facilmente absorvidos por suas raízes e transferidos para os grãos (ALI; KHAN; ILAHI, 2019). Quando presentes na água utilizada para consumo, esses metais são absorvidos pelo trato gastrointestinal. Tal processo pode ser afetado pelo pH, pelas taxas de movimentação no trato digestivo e pela presença de outros materiais; sendo a combinação específica desses fatores o aspecto fundamental para uma maior ou menor absorção. (FREITAS; BRILHANTE; ALMEIDA, 2001).

Outro fator importante é a contaminação de sedimentos por metais tóxicos. Esse tipo de propagação depende de características próprias dos materiais: temperatura, pH, estado redox, tamanho da partícula etc. A deposição constante de sedimentos contendo metais tóxicos é o principal fator para a contaminação de cursos d'água, lençol freático, peixes e animais aquáticos, e conseqüentemente prejuízos à saúde humana (ALI; KHAN; ILAHI, 2019).

Entre as fontes antropogênicas de metais tóxicos estão atividades industriais como a galvanoplastia e o refino de minérios como o zinco e o chumbo. Metais como o Cd apresentam boa resistência à corrosão e por isso são amplamente empregados na produção de baterias e materiais eletrônicos. Atividades de mineração são potenciais geradoras de metais tóxicos, que quando lixiviados entram em contato com o solo e com ecossistemas aquáticos. Outra fonte geradora é o descarte inadequado de lixo eletrônico, dada sua aplicação na indústria digital; assim como a queima de combustíveis fósseis, responsável por grande parte das partículas de metais tóxicos no ar e/ou acumuladas em solos próximos a estradas e rodovias (PANDEY; TIWARI, 2021).

Dada a importância do conhecimento das características desses elementos para a compreensão de seu comportamento nos ciclos biológicos e seu papel no desenvolvimento de algumas enfermidades, a seguir é apresentada uma breve descrição do elemento alvo desse estudo, o cádmio, e seus efeitos sobre a saúde humana.

## 1.7 CÁDMIO

O cádmio é um metal não essencial, conhecido pelo símbolo Cd, descoberto por Friedrich Stromeyer em 1817. Sua primeira aplicação é datada do final do século XIX como pigmento em tintas, mas só passou a ser produzido comercialmente no início do século XX, quando Thomas Edison (EUA) e Waldemar Junger (Suécia) produziram as primeiras baterias de níquel-cádmio (Ni-Cd) (SOUSA, 2015). Cerca de 75% da produção desse metal é aplicada na indústria de baterias. Todavia, também encontra aplicações na galvanoplastia, soldagem, indústria de pigmentos e, principalmente, na mineração do zinco e do chumbo (LIU; GOYER; WAALKES, 2012; ZHU; COSTA, 2020).

Até mesmo a descoberta desse metal está ligada ao seu protagonismo em intoxicações. Diz-se que Stromeyer, analisava compostos de zinco quanto à pureza; pois muitas pessoas, na Alemanha do século XVIII, apresentavam sintomas de envenenamento após receberem recomendações médicas para a ingestão de óxido de zinco. Até então, suspeitava-se de uma contaminação por arsênio, mas Stromeyer descobriu que aquecendo-se carbonato de zinco, apareciam compostos amarelados, os quais posteriormente comprovou que eram um novo metal: o cádmio.

Pode ser encontrado de forma associada ao zinco e ao chumbo e é tido nesses elementos como impureza. As características químicas do cádmio assemelham-se as do zinco; e pode ocorrer de forma natural em solos e rochas. Apresenta-se também como subproduto resultante

da produção de zinco, chumbo e cobre (SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014).

O cádmio apresenta características bioacumulativas e pode ter sua quantidade aumentada nos organismos em razão da idade. Costuma se apresentar em maior quantidade nas mulheres e sua absorção está relacionada a presença de metais essenciais como zinco, magnésio, selênio, cálcio e ferro; de modo que a deficiência desses elementos, pode resultar em uma maior absorção de cádmio. A toxicidade do cádmio pode causar alterações na homeostase de metais essenciais, inibição de mecanismos de reparo ao DNA, aumento do estresse oxidativo pelo enfraquecimento da barreira antioxidante enzimática e não enzimática. O papel do cádmio na carcinogênese deve-se, sobretudo, ao fato da influência na expressão gênica, induzindo mutações nos proto-oncogenes e interrompendo vias de sinalização de morte celular, assim como a interrupção de mecanismos de reparação de danos ao DNA (ADAMS; NEWCOMB; SHAFER; ATKINSON *et al.*, 2011; JÄRUP, 2003; MEZYNSKA; BRZÓSKA, 2018; VAN MAELE-FABRY; LOMBAERT; LISON, 2016).

#### 1.7.1 Fontes de exposição

A exposição humana ao cádmio decorre de atividades como mineração, fundição e a queima de combustíveis fósseis; entretanto, a principal fonte de ingestão de cádmio para não fumantes é a alimentação. Em algumas culturas como o do arroz, quando em solos contaminados, podem resultar em altos índices de contaminação por cádmio (SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014; WANG; SANG; GUO; JIN *et al.*, 2023). Além do cultivo, a exposição e contaminação por cádmio de plantas e vegetais, também pode ser associada às formas de processamento do alimento (contato com utensílios, materiais galvanizados, estabilizadores plásticos, técnicas de cozimento, etc.) (SCHAEFER; DENNIS; FITZPATRICK, 2020).

O tabaco é outro cultivo que apresenta altos teores de cádmio. Os trabalhadores de lavouras de tabaco são mais suscetíveis à contaminação por esse metal. Assim como em fumantes, é observada maior concentração sanguínea desse metal do que em não fumantes (BALALI-MOOD; NASERI; TAHERGORABI; KHAZDAIR *et al.*, 2021). Na atmosfera o cádmio pode ser encontrado próximo a incineradores de lixo doméstico e emissões industriais, como nos processos de mineração, podendo ser transportado a longas distâncias. Assim, a contaminação de água e solo pode ocorrer em regiões distantes da fonte de emissão. Outra fonte com potencial para a contaminação por cádmio são os depósitos inadequados de lixo eletrônico (NORDBERG; NORDBERG, 2002).

A presença de cádmio na fumaça de cigarros e no tabaco é uma das principais fontes de

contato humano com esse metal. Uma pesquisa realizada por O'Connor et al (2015) evidenciou que cádmio e chumbo eram os metais tóxicos mais prevalentes em nove marcas de cigarros comercializados na China (O'CONNOR; SCHNELLER; CARUSO; STEPHENS *et al.*, 2015). Tanto os fumantes passivos como os ativos têm o contato com esses metais potencializados ao longo da vida, o que é evidenciado pelas taxas de cádmio em fumantes apresentarem-se maiores em relação aos não tabagistas (DAI; ZHANG; WANG; NIU *et al.*, 2023).

De certa forma as exposições humanas a contaminantes ambientais não são isoladas, mas em conjunto com fatores sociodemográficos que influenciam no processo saúde-doença. No entanto, as consequências dessas exposições frequentemente são estudadas isoladamente, apesar dos esforços crescentes para aprofundar o estudo do expossoma humano, considerando a importância de compreender os elementos que contribuem para o aumento das doenças crônicas (OLYMPIO; SALLES; FERREIRA; PEREIRA *et al.*, 2019).

O cádmio é classificado pela IARC como carcinogênico do grupo 1<sup>2</sup> para a neoplasia de pulmão. Entretanto, não é classificado pela IARC, como carcinogênico comprovado para neoplasias hormônio-dependentes (mama, próstata, ovários e colo do útero). Segundo a IARC, o tabaco é apontado como provável carcinogênico para o câncer de mama, contudo sem evidências suficientes para ser classificado na categoria 2A<sup>3</sup>.

Para o câncer de próstata o tabagismo é um fator de risco incerto, com estudos que apontam para um maior risco de mortalidade; entretanto, sem um aumento da ocorrência entre tabagistas. Já o cádmio (e seus componentes) é apontado como provável carcinogênico para a próstata (categoria 2B<sup>4</sup>), mas sem evidências em humanos (CANCER.; IARC, 2023).

A indicação do tabagismo como fator de risco para esse tipo de câncer traz o questionamento sobre os compostos existentes no cigarro e sua relação com a doença. Assim, além de campanhas antitabagismo, as medidas de controle sobre componentes potencialmente tóxicos também podem ser eficazes no controle de doenças crônicas.

Depois do tabagismo, a principal fonte de contato com o cádmio é a alimentação. A transferência de cádmio para os alimentos muitas vezes é decorrente de características naturais do solo, o que traz uma variação na concentração de cádmio no solo, conforme a região geográfica. A forma de cultura também pode ser responsável pela presença de metais nos alimentos; por exemplo, o cacau tem capacidade de capturar o cádmio do solo e transferi-lo

---

<sup>2</sup> Grupo 1 – com evidências suficientes em humanos.

<sup>3</sup> Grupo 2A – provável carcinogênico para humanos, com algumas evidências em células e tecidos humanos.

<sup>4</sup> Grupo 2B – possível carcinogênico para humanos, com evidências suficientes em animais, mas sem evidências suficientes em humanos.

para suas folhas e sementes; conseqüentemente, o cádmio chega aos frutos e derivados (ABT; ROBIN, 2020).

O cacau é um item importante na economia mundial com um consumo que abrange várias faixas etárias, sendo as crianças grandes consumidores por meio do chocolate. Essas características da comercialização exprimem a importância de que se tenham regulação e limites para metais tóxicos no produto, que culminou com a reavaliação dos limites de cádmio em cacau e seus derivados pela Organização Mundial da Saúde (WHO, 2021).

Além do exposto, cádmio compete com a absorção do selênio no corpo humano. O selênio apresenta uma função anticarcinógena por diferentes vias (é agente antimutagênico, inibe transformação de células normais em cancerígenas, inibe a ativação de oncogenes etc.). Com a presença de cádmio os efeitos protetivos do selênio ficam reduzidos, favorecendo a carcinogênese (SCHRAUZER, 2000).

A OMS estabelece o limite máximo tolerável mensal de ingestão de cádmio é de 25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  peso corporal (o que corresponderia à ingestão diária de 0,83  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). Contudo, esses limites podem ser revistos diante de evidências de contaminações e/ou de não obtenção dos limites toleráveis em alguns alimentos.

Em contrapartida, é possível encontrar outros limites mais restritivos a essa ingestão. A União Europeia, por exemplo, desde 2009 alterou o Regulamento (CE) n.º 1881/2006 sobre o limite semanal para a ingestão de cádmio, que passou a ser de 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  do peso corporal (correspondente a ingestão diária de 0,35  $\mu\text{g}/\text{kg}$ / peso corporal). Em 2021, o regulamento foi alterado novamente, imprimindo novos limites máximos toleráveis para os alimentos, por vezes mais restritivos que os valores estabelecidos pelo *Codex Alimentarius* e a OMS (AUTHORITY, 2012).

Entre os países é possível identificar diferenças significativas entre os limites estabelecidos para alimentos de consumo regular, como o arroz. Enquanto na União Europeia o limite máximo para o arroz é de 0,15mg/kg, no Brasil esse valor é de 0,40 mg/kg. Tais diferenças podem estar associadas aos locais de produção e características de consumo.

De acordo com Kuno et. al (2010), os limites de tolerância funcionam como uma advertência e não podem ser vistos como limites entre exposições seguras e de risco. Assim como os valores de referência funcionam como identificadores de indivíduos expostos em determinado contexto. Esses valores devem variar de acordo com os subgrupos populacionais (mulheres, crianças, idosos etc) e adequados de acordo com estudos realizados em diferentes períodos e situações (KUNO; ROQUETTI; GOUVEIA, 2010).

A monitorização de contaminantes ambientais em material biológico humano (sangue,

plasma, soro, cabelo, urina, unhas, etc) é uma ferramenta importante para a observação de possíveis danos à saúde em populações expostas. A Comissão de Monitoramento Biológico Humano da Agência Federal Alemã, criada em 1993, estabelece alguns limites para o biomonitoramento (*Human Biological Monitoring - HBM*), dividindo-os em duas categorias: HBM-I e HBM-II. O HBM-I refere-se a uma concentração em que não há riscos adversos para a saúde humana e o HBM-II refere-se aos valores que representam um risco aumentado para efeitos adversos. Tais valores são revisados conforme estudos epidemiológicos e dados populacionais. Atualmente, os valores para cádmio na urina de adultos (de 25 a 69 anos) não fumantes é 1,0 µg/L e 4,0 µg/L (para HBM-I e HBM-II, respectivamente) (BIOMONITORING, 2023).

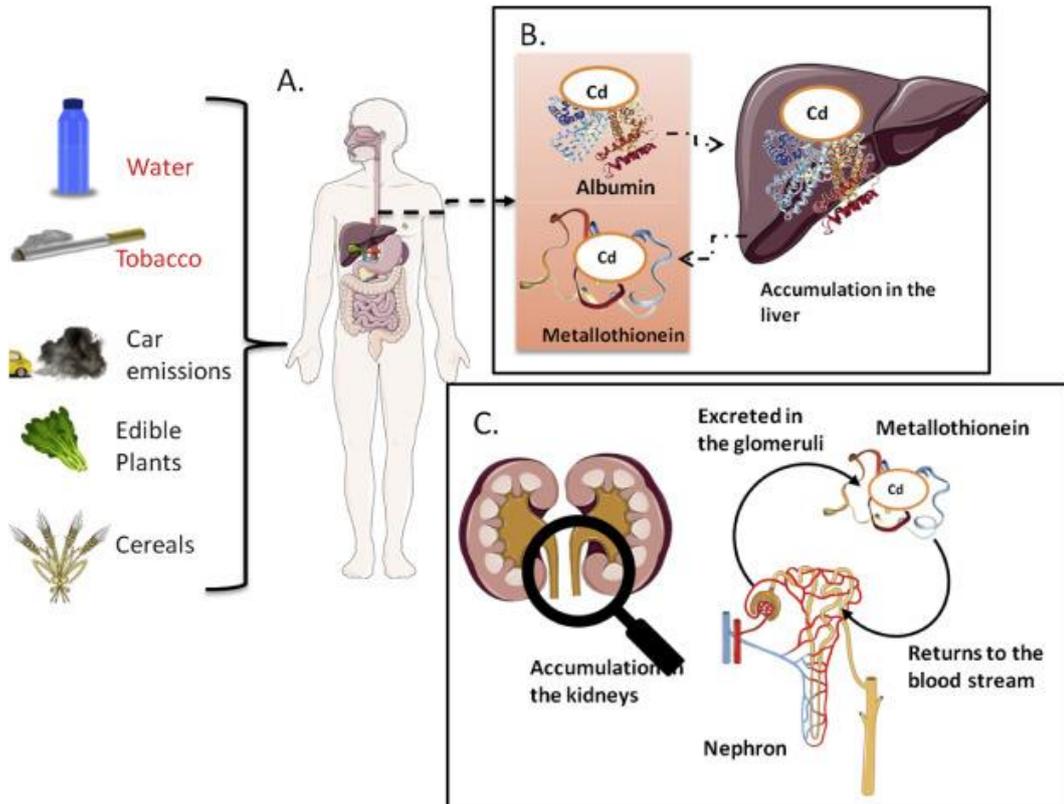
Além de fatores como dieta e tabagismo, que são as principais fontes de exposição ao cádmio, não se pode esquecer de vetores como o ar, a água e o solo. Assim, populações em áreas contaminadas, alimentos cultivados em solos com maiores teores de cádmio, merecem observação mais acirrada e proteção especial quanto ao desenvolvimento de doenças.

### 1.7.2 Toxicodinâmica e toxicocinética

A toxicidade do cádmio ganhou notoriedade e passou a ser mais bem estudada nos anos de 1950, com a poluição das águas do rio Jintsu, no Japão, após a Segunda Guerra Mundial. Nessa região foram observados casos de lesão renal e distúrbios esqueléticos, em trabalhadores e consumidores de campos de arroz localizados abaixo de uma jazida de chumbo-zinco-cádmio; a doença ficou conhecida como Itai-Itai Byo (doença do ai-ai). Também foram observados que, além do consumo de alimentos contaminados, fatores como envelhecimento, gravidez, lactação e deficiência de cálcio influenciavam no desenvolvimento da doença. Já em 1957, alguns cientistas diziam que o cádmio poderia ser mais letal que outros metais (NORDBERG, 1974; SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014).

Quando em contato com o plasma sanguíneo, o cádmio liga-se a albumina e a metalotioneína (MT), formando o composto Cd-MT, que se deposita no córtex renal, podendo permanecer ali por um período superior a 10 anos. Assim, um importante biomarcador de exposições crônicas é o cádmio urinário (U-Cd), dada a curta permanência no sangue. A figura 5, traz uma ilustração das principais fontes de contato humano com cádmio e posterior deposição nos rins (ÅKESSON; BARREGARD; BERGDAHL; NORDBERG *et al.*, 2014).

Figura 5 – Principais fontes de contato humano com o cádmio e deposição nos rins



Legenda: A. As principais fontes de contato com o Cd são: água, fumaça de cigarro, emissões veiculares, plantas comestíveis e cereais. B. Quando o Cd entra na circulação sanguínea, liga-se à albumina, acumula-se no fígado ou é metabolizado, ligando-se à metalotioneína. Poucos dias após a ingestão o cádmio ligado à metalotioneína pode ser encontrado no plasma sanguíneo ou pode se acumular no fígado. C. Nos néfrons o cádmio é excretado nos glomérulos, mas retorna à corrente sanguínea pelos túbulos renais. Fonte: ZIMTA et. al, 2019.

As partículas menores presentes na fumaça sobre a forma de óxido são absorvidas pelo trato respiratório e depositadas nos alvéolos pulmonares. Já as partículas maiores, como os sulfetos de cádmio, apresentam baixa absorção e solubilidade, sendo comumente encontradas na parte superior das vias respiratórias. Essa é a principal fonte de exposição entre fumantes; já entre não tabagistas, a principal fonte de exposição é a alimentação, sendo absorvido pelo sistema gastrointestinal e após o processo digestivo é depositado no fígado onde ocorre a ligação à metalotioneína (PISCATOR, 1981).

Uma vez absorvido pelo corpo humano, o cádmio é altamente estável, com uma meia-vida biológica estimada de 20 a 40 anos. Análises de alimentos, realizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), indicaram que os níveis mais altos de contaminação por cádmio encontram-se em marisco e rins de alguns animais (bovinos, galinhas, porcos, carneiros, ovelhas e perus). Enquanto nos outros alimentos a concentração apresentada é em média de 0,05 ppm de cádmio, nos rins desses animais alcançam níveis de 10 ppm e nos mariscos (como as ostras) pode chegar até 200 e 300 ppm (SHIBAMOTO; BJELDANES, 2014).

Com a exposição crônica e consequente acumulação nos rins; são relacionados ao cádmio, problemas e disfunções renais. Além disso, problemas nos pulmões, efeitos nos ossos

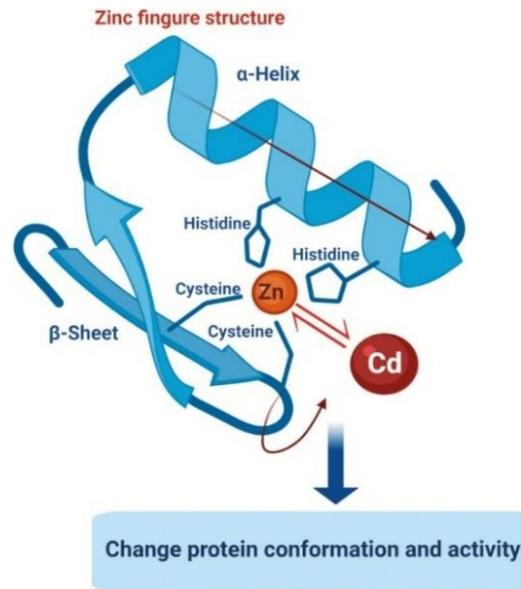
(osteomalácia e desmineralização), disfunções hepáticas e no sistema reprodutivo também são apontados como efeitos do cádmio na saúde humana (NORDBERG; NORDBERG, 2002).

Como as propriedades físico-químicas são semelhantes às do zinco; pode ocorrer a mimetização do zinco em algumas ligações de proteínas (Figura 6), alterando a atividade dessas proteínas que estão comumente relacionadas a reparação do dano ao DNA, interações DNA-proteína e proteína-proteína. O cádmio induz o dano ao DNA gerando espécies reativas de oxigênio e inibe a ação de enzimas antioxidantes (como a glutatona - GSH). O cádmio também atua como um metaloestrogênio<sup>5</sup>, o que pode significar um papel importante na carcinogênese de mama. Além das semelhanças físico-químicas do cádmio em relação ao zinco, esse metal também compete com o cálcio (Ca), na osteogênese e na homeostase óssea; dessa forma, níveis mais baixos de cálcio podem conduzir a maior toxicidade por Cd. O Cd modula o nível de cálcio intracelular, alterando as vias de sinalização dependentes do cálcio (ZHU; COSTA, 2020).

---

<sup>5</sup> Pequenos metais iônicos ou metaloides capazes de ativar o receptor de estrogênio, na ausência de estradiol.

Figura 6 – Deslocamento do Zinco pelo Cádmio



Fonte: ZHU; COSTA, 2020

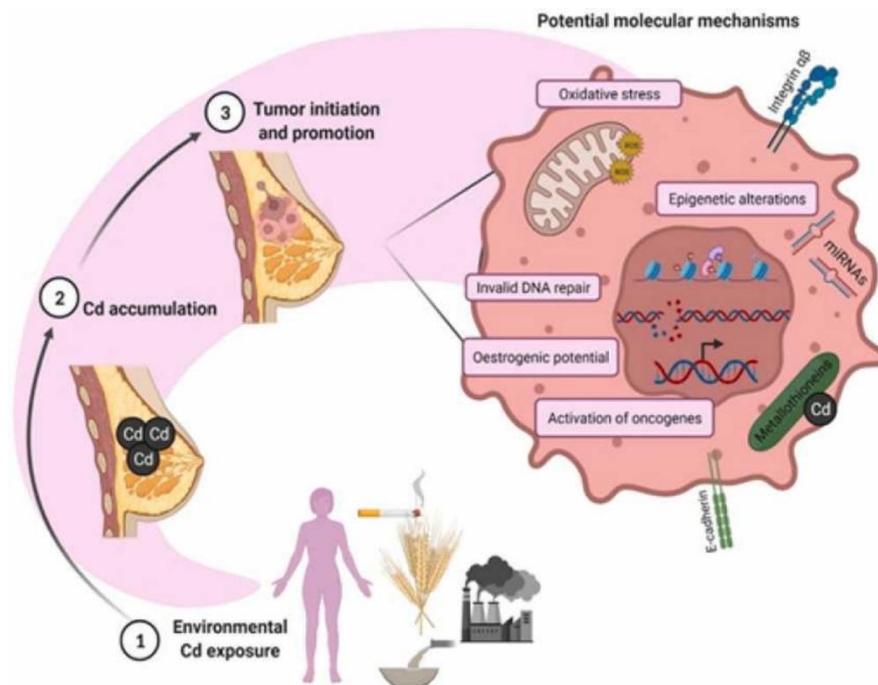
A ligação do cádmio à carcinogênese deve-se, sobretudo, ao seu alto poder de indução de espécies reativas de oxigênio, alterando vias de sinalização redox, mutações no DNA e padrões de metilação. O cádmio tem semelhança com o  $17\beta$ -estradiol e isso explica seu papel no câncer de mama nas linhagens ER+, induzindo a proliferação celular. Quando ligado ao ER $\alpha$ , o cádmio compromete o inibidor p21. Pode ainda induzir a um acúmulo da proteína p53, que interfere diretamente no ciclo de células envolvidas na progressão do câncer de mama. Além disso, pode promover o desenvolvimento de câncer invasivo com a regulação negativa da expressão de E-caderina e o aumento a expressão de c-Jun e ciclina D1. No caso do câncer de próstata, a presença de cádmio em tecidos tumorais está ligada à existência de zinco em altas concentrações no tecido prostático, ao receptor androgênico (AR) e à alteração do fenótipo de células-tronco não cancerígenas (NSCs) em células-tronco cancerígenas (CSCs) (ZIMTA; SCHITCU; GURZAU; STAVARU *et al.*, 2019).

A relação entre o câncer de próstata e o cádmio ainda são indefinidas, contudo existem evidências de que a via Erk/MAPK está envolvida na transformação maligna induzida por Cd de células epiteliais normais. Além disso, a exposição ao cádmio aumenta a capacidade proliferativa de células cancerígenas da próstata (DASGUPTA; KULKARNI; BHAT; MAJID *et al.*, 2020). De acordo com Kolluru et al (2019) a indução do estresse oxidativo por exposição ao cádmio e o conseqüente estresse do retículo endoplasmático é responsável pela autofagia defeituosa das células prostáticas quando da exposição crônica ao cádmio (KOLLURU; TYAGI; CHANDRASEKARAN; ANKEM *et al.*, 2019).

Para o câncer de mama a exposição ao cádmio remete ao seu potencial de receptor

estrogênico, dessa forma atua como um disruptor endócrino e mimetiza os efeitos do estrogênio nas células de câncer de mama. Assim como no câncer de próstata, a exposição ao cádmio também induz à transformação maligna de células epiteliais normais da mama (MCF-10A) e pode aumentar o estresse oxidativo. Além disso, alterações epigenéticas (remodelação das cromatinas e metilação do DNA), ativação de ER $\alpha$  e inibição de autofagossomos também podem contribuir na carcinogênese de mama. A figura 7 ilustra esses mecanismos moleculares que podem atuar na carcinogênese de mama (TARHONSKA; LESICKA; JANASIK; ROSZAK *et al.*, 2022).

Figura 7 – Cádmio e câncer de mama: potenciais mecanismos moleculares



Legenda: 1- Fontes de contato com cádmio (cigarro, emissões antropogênicas, vegetais e cereais) 2 - Acúmulo no tecido mamário 3 - Iniciação e promoção do tumor mamário por diferentes vias (estresse oxidativo, alterações epigenéticas, ativação de oncogenes, indução de dano ao DNA). Fonte: TARHONSKA; LESICKA; JANASIK; ROSZAK *et al.*, 2022

Dessa forma, os mecanismos moleculares de atuação do cádmio na carcinogênese de mama e de próstata podem ser diversos, mas ambos têm como ponto convergente o aumento do estresse oxidativo. Contudo, ainda precisam ser mais bem avaliados para se encontrar um consenso quanto ao papel do cádmio nessas neoplasias.

## 2 JUSTIFICATIVA

A intensa industrialização, o aumento da concentração de poluentes no solo, ar e água e os crescentes depósitos irregulares de resíduos, paralelamente ao aumento dos casos de câncer de mama e de próstata, demandam a necessidade de estudos mais abrangentes sobre o papel do meio em que se vive e o desenvolvimento de doenças crônicas.

Desastres ambientais como os das cidades de Mariana e Brumadinho (MG-Brasil) que afetaram inúmeras comunidades e ecossistemas, lixões de equipamentos eletrônicos como os de Gana (África) ou ainda tragédias anteriores como a contaminação por cádmio da bacia do Rio Jintsu (Japão) acendem um alerta para a proximidade entre metais pesados e a sociedade contemporânea, ainda que de maneira implícita, sustentando a ideia da globalização dos riscos.

O contato com metais pesados ao longo da vida pode trazer efeitos agudos; contudo, a capacidade de bioacumulação e a sobrevida que alcançam, podem resultar em doenças crônicas e prejuízos a saúde, especialmente em fases mais vulneráveis. O cádmio, por exemplo, apresenta uma meia vida biológica que pode chegar a 40 anos; assim os efeitos deletérios poderão aparecer muitos anos após o contato. Assim, alguns efeitos podem surgir durante a velhice, fazendo com que algumas doenças sejam atribuídas de forma errônea a essa fase da vida, negligenciando fatores de risco aos quais as populações estão expostas ao longo da vida.

Com isso, torna-se relevante o estudo de fatores cujas exposições podem ser atenuadas ao longo da vida, a fim de que efeitos nocivos à saúde sejam evitados e os riscos da exposição minimizados. Ainda que o contato com metais pesados seja inevitável, fatores e limites, quando bem esclarecidos, podem subsidiar legislações e medidas protetivas, evitando-se o avanço e/ou a letalidade de doenças como as neoplasias de mama e de próstata.

Dessa forma, essa pesquisa voltou-se à busca de esclarecimentos sobre a relação entre a exposição ao cádmio na carcinogênese de mama e de próstata.

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar possíveis associações da exposição ao cádmio com a incidência, prevalência e mortalidade por câncer de mama e de próstata, por meio de uma revisão sistemática da literatura.

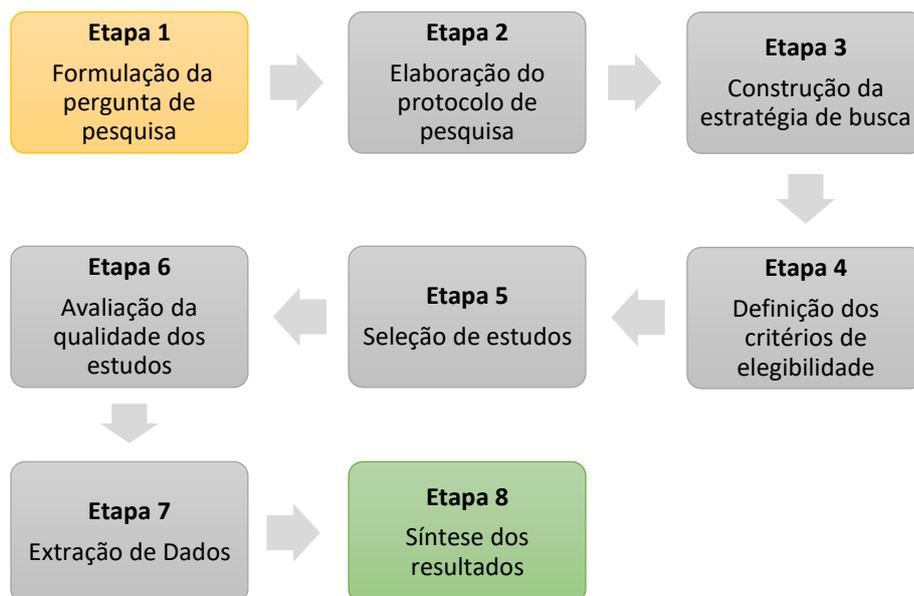
## 4 MÉTODOS

As sínteses baseadas em evidências fornecem um resumo dos dados e investigações disponíveis sobre determinada questão de pesquisa e podem ser utilizadas como ferramenta para a tomada de decisões. A revisão sistemática (RS) é uma das ferramentas utilizadas para a realização da síntese de evidências no meio acadêmico. É um tipo de estudo secundário, realizado a partir de estudos primários anteriormente publicados que tem como principal característica a definição de métodos claros para a realização de busca e avaliação dos estudos incluídos (DERMEVAL; COELHO; BITTENCOURT, 2020; PAGE; MCKENZIE; BOSSUYT; BOUTRON *et al.*, 2021).

### 4.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Essa revisão sistemática foi conduzida de acordo com as Diretrizes de Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-análises (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analysis - PRISMA*) que fornece as orientações para a elaboração de uma revisão sistemática, descritas em 27 itens que compõem o *PRISMA-Check list 2020* (Anexo A). Para essa revisão foram seguidas as etapas apresentadas na figura 7.

Figura 7 – Etapas da Revisão Sistemática



Fonte: Elaborada pela própria autora.

## 4.2 FORMULAÇÃO DA PERGUNTA DE PESQUISA

De acordo com as diretrizes supracitadas, a pergunta de pesquisa: “Existe uma associação entre a exposição ao cádmio e o câncer de mama e de próstata em adultos?” foi estruturada a partir do acrônimo<sup>6</sup> PECOS (*Population, Exposure, Control, Outcome, Study Design*), cujos domínios estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1 – Estruturação da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo - PECOS

Acrônimo		Critério de Inclusão
<b>P</b>	População	Adultos (acima de 18 anos)
<b>E</b>	Exposição	Cádmio
<b>C</b>	Controle	População não exposta
<b>O</b>	Desfechos ( <i>outcome</i> )	Câncer de mama
		Câncer de próstata
<b>S</b>	Desenho de estudos	Estudos de coorte Estudos caso controle

Fonte: Elaborada pela própria autora.

Para a população foram selecionados estudos realizados com indivíduos acima de 18 anos; excluindo-se estudos em crianças, gestantes, células, tecido tumoral e animais. Para a exposição, os estudos incluídos deveriam apresentar o cádmio como fator de exposição, mesmo que de modo combinado com outros elementos - desde que fosse possível a extração dos dados individualizada.

Foram incluídos estudos primários de coorte (prospectivos e retrospectivos) e caso-controle, de metodologia qualitativa e/ou quantitativa, e excluídos estudos de revisão, metanálise, capítulos de livros, cartas ao editor, teses e dissertações.

## 4.3 ELABORAÇÃO DO PROTOCOLO DE REGISTRO

O registro de revisões sistemáticas é recomendado por periódicos da área da saúde, pois é uma forma de evitar a duplicidade de trabalhos para uma mesma questão de pesquisa e

<sup>6</sup> Acrônimo é a palavra formada pela inicial ou por mais de uma letra de cada um dos segmentos sucessivos de uma locução.

também uma alternativa para minimizar o risco de viés das publicações; uma vez que a divulgação dos registros permite a transparência e a reprodutibilidade das pesquisas em andamento e/ou concluídas. A efetivação do registro é recomendada na fase inicial da pesquisa, antes da aplicação dos critérios de elegibilidade.

A base de dados PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*), criada em fevereiro de 2011, aceita o registro de revisões sistemáticas com desfechos em saúde. É mantida pelo *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) da Universidade de York, com suporte financeiro do NIHR (*National Institute of Health Research*) (PAGE; SHAMSEER; TRICCO, 2018).

Diante disso, essa revisão foi inscrita na base de dados PROSPERO sob o número CRD42020150720.

#### 4.4 CONSTRUÇÃO DA ESTRATÉGIA DE BUSCA

A partir da pergunta de pesquisa, a estratégia de busca e a escolha das bases de dados foi realizada com o auxílio de uma bibliotecária da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Foram realizadas buscas em 7 bases de dados, conforme apresentadas na Tabela 02.

Para as bases de dados que adotam termos *mesh* como indexador, foram utilizados os termos adequados ao indexador pré-estabelecido; para as bases de dados que não possuíam indexadores (por exemplo, *Web of Science*) foram elaboradas estratégias de busca conforme os termos livres para câncer de mama, câncer de próstata, cádmio ou exposição ao cádmio. Esses termos foram combinados pelos operadores booleanos<sup>7</sup> *AND*, *OR* e *NOT*.

As estratégias de busca utilizadas para o cádmio, de acordo com as respectivas bases de dados, podem ser vistas no Apêndice A.

---

<sup>7</sup> Operadores booleanos são palavras utilizadas para informar ao sistema de busca como combinar os termos de uma pesquisa.

Tabela 2 – Descrição das bases de dados utilizadas

<b>Bases de Dados</b>	<b>Descrição</b>	<b>Disponível em</b>
<b>Pubmed</b>	Banco de dados de literatura biomédica e ciências da vida, mantido pelo <i>National Center for Biotechnology Information (NCBI)</i> .	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov</a>
<b>Pubmed PMC</b>	Banco de dados de periódicos biomédicos e de ciências da vida na Biblioteca Nacional de Medicina (NIH/NLM) dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc</a>
<b>BVS / Bireme</b>	Base de dados bibliográficos em saúde produzidos pela Rede BVS, como LILACS, além da base de dados Medline e outros tipos de fontes de informação	<a href="https://bvsalud.org/">https://bvsalud.org/</a>
<b>Embase</b>	Banco de dados de pesquisas biomédicas ( <i>Excerpta Medical data BASE</i> ).	<a href="https://www.embase.com">https://www.embase.com</a>
<b>Scopus</b>	Banco de dados interdisciplinar de resumos e citações.	<a href="https://www.scopus.com">https://www.scopus.com</a>
<b>Web of Science</b>	Base de dados multidisciplinar de artigos.	<a href="https://www.webofscience.com">https://www.webofscience.com</a>
<b>Cochrane Library</b>	Coleção de bancos de dados em medicina e outras especialidades da área de saúde, fornecidos pela Cochrane e outras organizações.	<a href="https://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-library">https://www.cochranelibrary.com/about/about-cochrane-library</a>

Fonte: Elaborada pela própria autora.

#### 4.5 DEFINIÇÃO DOS CRITÉRIOS DE ELIGIBILIDADE

Para que se iniciasse a inclusão, a partir da leitura de títulos e resumos dos estudos encontrados nas bases de dados, foram definidos os seguintes critérios de elegibilidade:

- a) A população alvo enquadra-se na faixa etária pré-estabelecida (a partir de 18 anos)?
- b) O estudo apresenta o desfecho pretendido: câncer de mama e/ou de próstata?
- c) O estudo está relacionado ao cádmio?
- d) O estudo foi publicado no período pré-definido (até abril/2021)?
- e) A publicação está disponível nos idiomas inglês, espanhol ou português?
- f) Trata-se de estudo de coorte ou caso controle?

Nos critérios de elegibilidade não foi inserida uma data de início para as publicações, de modo a alcançar maior abrangência e obter dados quanto ao início dos estudos referentes à temática abordada.

#### 4.6 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Após a aplicação da estratégia de busca conforme as respectivas bases de dados, os estudos encontrados foram exportados para o *software Endnote Web*<sup>8</sup>. Tal programa permitiu a identificação de estudos duplicados, os quais foram excluídos. A seguir, os estudos restantes foram inseridos no *software Rayyan*<sup>9</sup> para a leitura de títulos e resumos. Essa fase de leitura, foi realizada por dois revisores de forma independente, aplicando-se os critérios de elegibilidade descritos em 4.5. Diante de dúvidas quanto à inclusão ou exclusão de algum estudo, um terceiro revisor foi consultado e discutidas as respectivas motivações para inclusão ou exclusão, buscando-se um consenso entre os revisores envolvidos.

Depois da triagem realizada a partir dos títulos e resumos, os estudos elegíveis foram lidos na íntegra e extraídos os dados relevantes para a revisão sistemática (autor, ano, país, metais avaliados, principais resultados, tipo de exposição, tipo de estudo, tamanho da amostra, desfecho etc.) e organizados em planilhas no *Microsoft Excel*<sup>10</sup>. Novamente, diante de dúvidas quanto a inclusão ou exclusão, um segundo revisor foi consultado.

---

<sup>8</sup> Gerenciador de referências bibliográficas.

<sup>9</sup> Software que auxilia no gerenciamento de referências para revisões sistemáticas, de modo que os estudos possam ser avaliados por pesquisadores de forma independente.

<sup>10</sup> Software de planilhas eletrônicas

#### 4.7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

A qualidade dos estudos incluídos, foi avaliada pela escala Newcastle-Otawa que foi desenvolvida em conjunto pelas universidades de Newcastle e Ottawa. Essa escala é indicada para estudos não randomizados (de coorte e caso-controle), apresentando duas versões, uma para cada tipo de estudo, as quais podem ser vistas nos Anexos B e C.

Para os estudos caso-controle a escala apresenta uma avaliação em três domínios: seleção, comparabilidade e exposição, sendo atribuída uma quantidade de estrelas para cada domínio. Para cada um desses domínios é atribuída uma pontuação (estrelas), onde é possível obter para seleção até quatro estrelas, duas estrelas para comparabilidade e três para exposição. Ao final a somatória pode variar de zero a nove, sendo nove o maior indicador e zero o menor.

Da mesma forma, em estudos de coorte a avaliação é realizada em três domínios: seleção, comparabilidade e desfecho, podendo ser atribuída a pontuação máxima de quatro, duas e três estrelas, respectivamente. A pontuação máxima atingida pode variar de zero a nove estrelas.

Diante disso, os estudos incluídos foram divididos, conforme seu desenho (caso controle ou coorte), uma vez que a escala deve ser aplicada seguindo a versão adequada a cada um desses. Assim, foram realizadas duas análises nos subgrupos quanto a qualidade dos estudos de acordo tipo de estudo (cádmio - estudos caso controle e cádmio - estudos de coorte).

Foi atribuído um escore para cada domínio e avaliada a pontuação total obtida. A partir do escore total foram elaborados gráficos que permitiram a comparação da qualidade entre os estudos incluídos. Como o número máximo de pontos possíveis é nove, foi traçada uma linha para a média (4,5 pontos) desse número, para melhor visualização dos escores totais (acima ou abaixo da linha média).

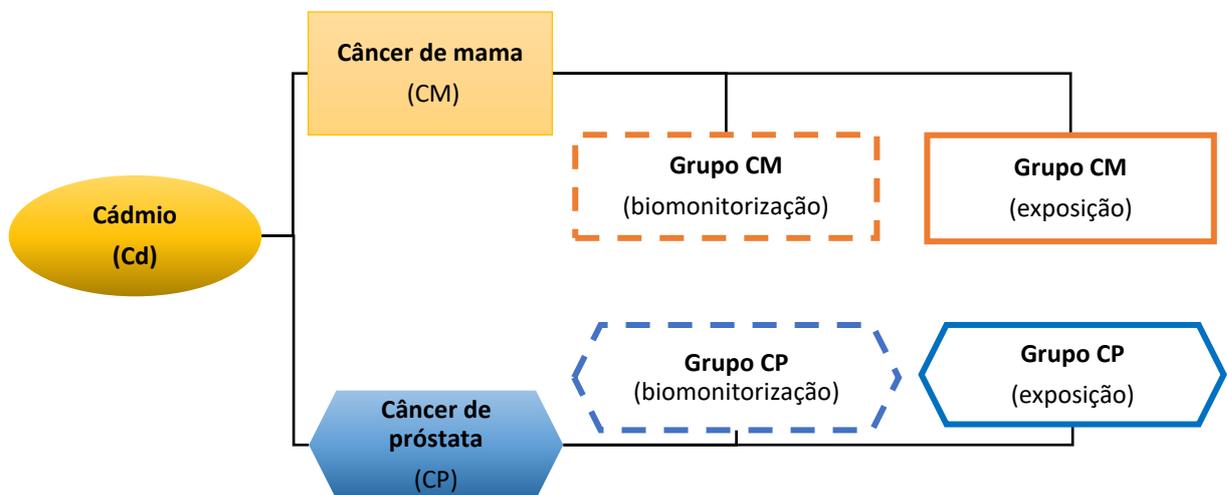
#### 4.8 EXTRAÇÃO DOS DADOS E SÍNTESE DOS RESULTADOS

A extração de dados foi realizada em duas etapas, sendo a primeira voltada às características descritivas dos estudos. Nessa etapa foram tabulados dados como as características da população (idade, tamanho da amostra e procedência), ano de coleta, delineamento do estudo (coorte ou caso controle), forma de associação verificada (biomonitorização ou exposição).

A segunda etapa consistiu no agrupamento dos estudos segundo a forma de biomonitorização ou exposição observada. Para estudos que testaram a associação do cádmio

por biomonitorização foram identificadas quatro formas distintas de medição das concentrações de cádmio: no cabelo, no sangue, na urina e nas unhas. Dentre as exposições observadas foram identificadas três formas: ambiental (ar, solo e água), dietética (ingestão de cádmio por alimentos) e ocupacional (avaliada no ambiente de trabalho). Os estudos incluídos, foram divididos em dois grupos: câncer de mama (CM) e câncer de próstata (CP) e dentro desses grupos foram criados subgrupos, conforme a biomonitorização utilizada (cabelo, sangue, urina e unhas) ou o tipo de exposição identificada (dietética, ocupacional e ambiental). A figura 8 exemplifica a seleção dos estudos e as subdivisões adotadas.

Figura 8 – Fluxograma de seleção de estudos



Fonte: Elaborada pela própria autora.

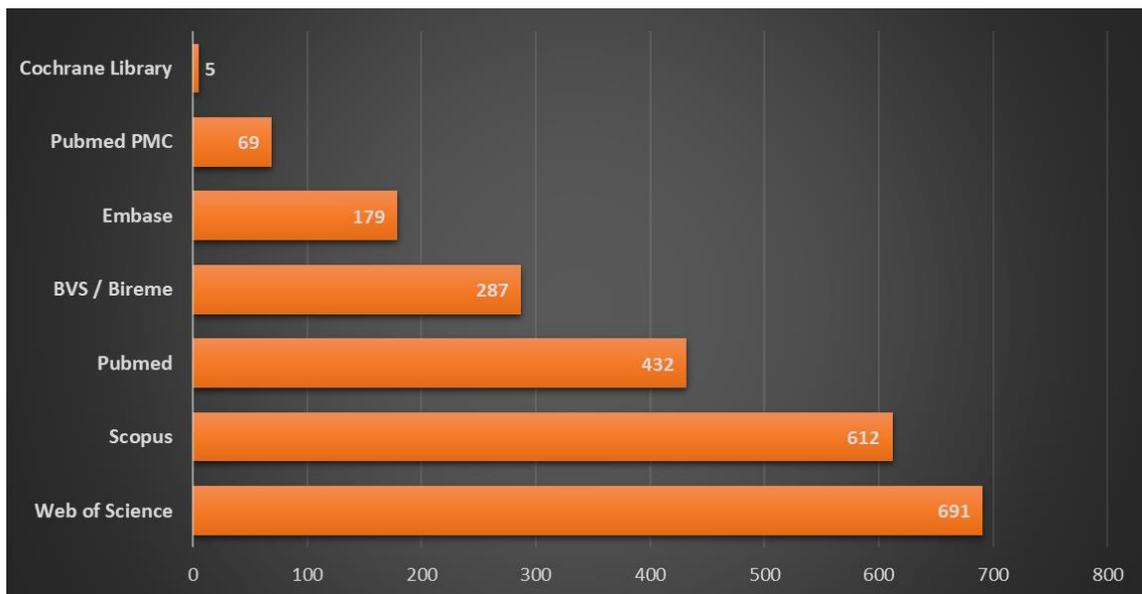
Depois de agrupados os estudos de acordo com a forma de biomonitorização ou de exposição, foram extraídos os dados quantitativos (medidas de desfecho, média/mediana das concentrações, desvio padrão etc.) e os resultados observados quanto a associação (sim ou não) com o desfecho analisado (câncer de mama ou câncer de próstata).

A partir dos resultados observados, foi analisada a frequência relativa de desfechos relacionados à variável de exposição.

## 5 RESULTADOS

A busca por evidências nas bases de dados (Pubmed, PubMed Central, BVS, Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library) resultou em um total de 2275 artigos. A figura 9 ilustra a quantidade (números absolutos) de estudos indexados para cada base de dados pesquisada.

Figura 9 – Quantidade de registros identificados em bases de dados

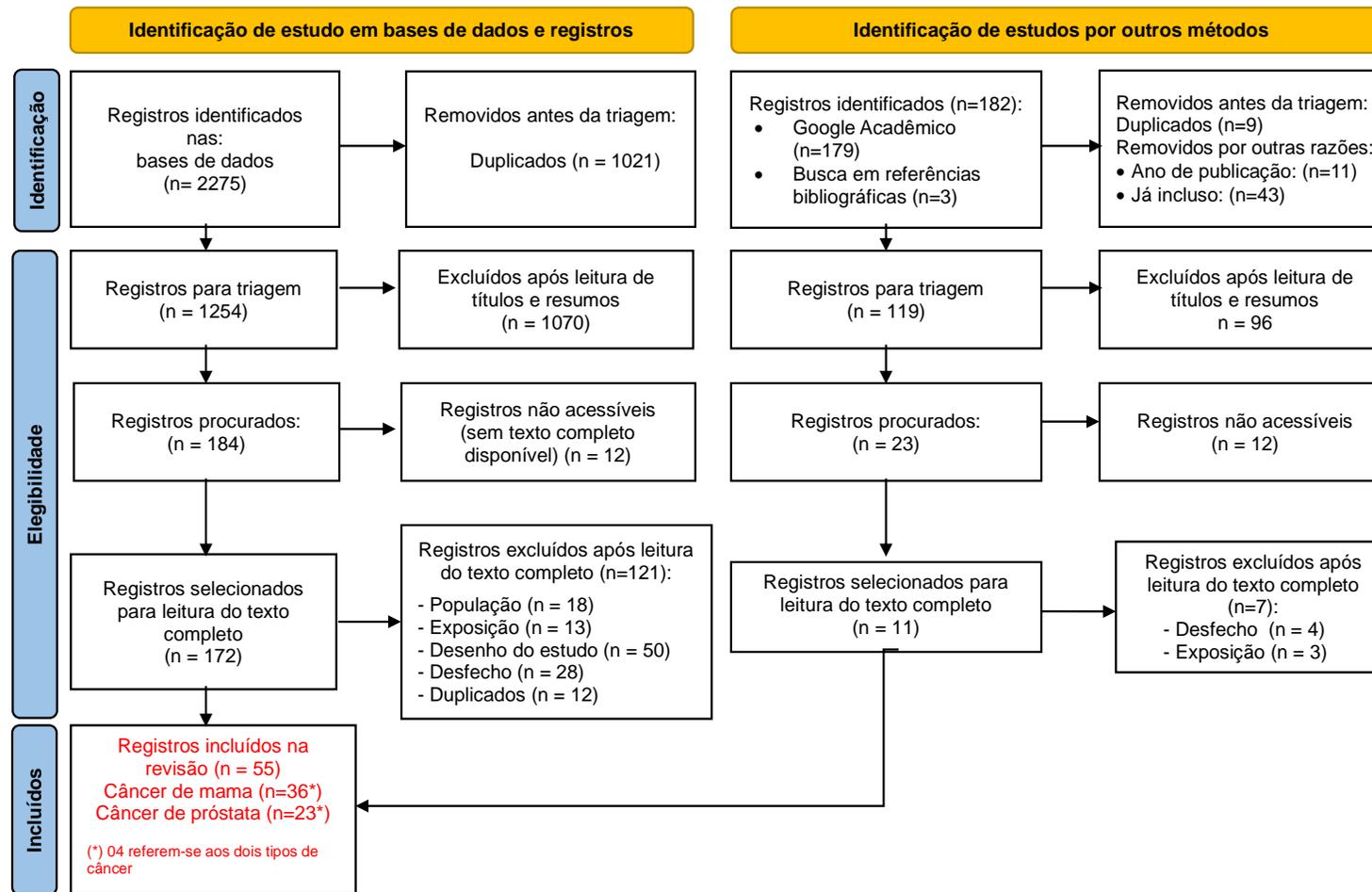


Fonte: Elaborado pela própria autora.

A seguir, nas seções 5.1 e 5.2, são apresentados os resultados dos estudos incluídos.

### 5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS

Dos 2275 estudos encontrados nas bases de dados, 1021 foram excluídos por duplicidade, o que resultou em 1254 artigos para leitura de títulos e resumos. Após a leitura de títulos e resumos foram excluídos 1070 estudos e selecionados para a leitura do texto completo 184; desses, 12 não apresentaram o texto disponível na íntegra, que resultou em 172 artigos; desses, 121 foram excluídos, o que resultou em 51 estudos incluídos. Além disso, foi realizada a busca manual nas referências bibliográficas e no site de buscas Google Acadêmico. Foram identificados 182 estudos, dos quais quatro foram incluídos após as exclusões relacionadas na figura 10. As razões para a exclusão foram fundamentadas no acrônimo PECOS e nos critérios de elegibilidade adotados.

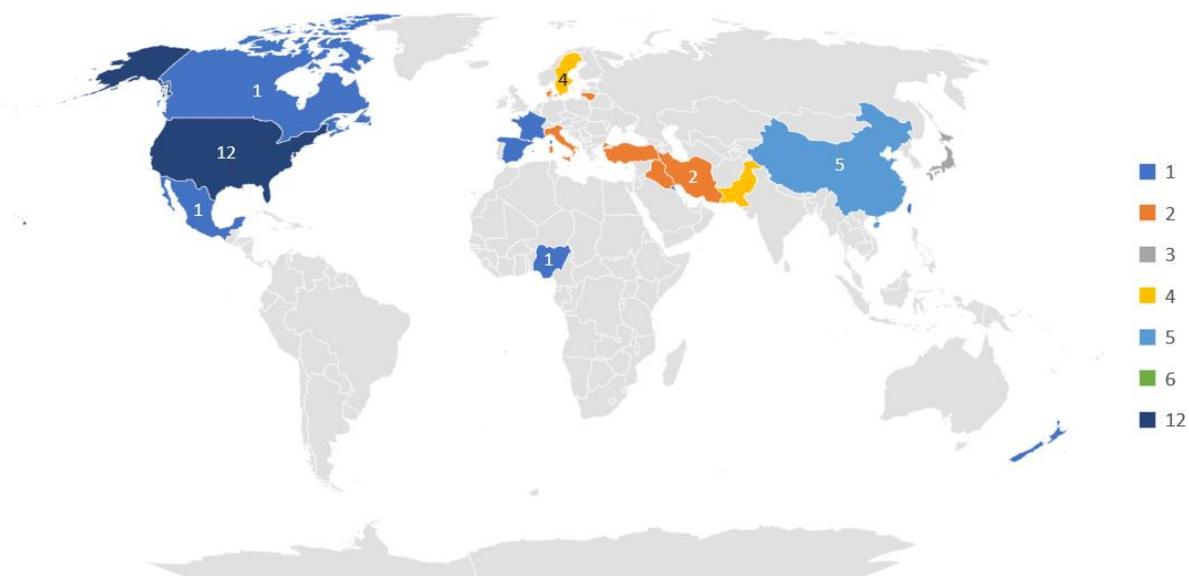
Figura 10 – PRISMA *flow diagram* para a seleção e estudos

Fonte: Elaborado pela própria autora.

Dessa forma, 55 estudos foram incluídos na revisão sistemática, sendo 36 sobre câncer de mama e 23 referentes ao câncer de próstata (quatro deles apresentaram informações sobre ambos os tipos de câncer).

As populações dos estudos incluídos eram predominantemente dos Estados Unidos (n=12), seguidas pela Inglaterra (n=6), China (n=5), Paquistão (n=4), Suécia (n=4), Japão (n=3), Dinamarca (n=2), Lituânia (n=2); Turquia (n=2), Canadá (n=1), Espanha (n=1), França (n=1), Irã (n=2), Iraque (n=2), Itália (n=2), Kuwait (n=1), México (n=1), Nigéria (n=1), Nova Zelândia (n=1), Singapura (n=1), Taiwan (n=1), como pode ser visto na distribuição ilustrada na Figura 11, evidenciando uma distribuição concentrada de populações norte-americanas, apenas um estudo do continente africano e ausência de análises provenientes da América do Sul.

Figura 11 – Número de estudos incluídos por local de coleta de dados



Fonte: Elaborado pela própria autora.

Os estudos incluídos (n=55) foram publicados entre os anos de 1979 e 2021, sendo a maior concentração de publicações a partir de 2014.

Dos estudos que analisaram o câncer de mama (n=36), nenhum observou a exposição ocupacional. Dos estudos sobre o câncer de próstata (n=23), 08 se referiam à exposição ocupacional, o que corresponde a cerca de 34,7% dos estudos analisados.

Em relação ao delineamento dos estudos, para o câncer de mama 61% (n=22) eram estudos caso-controle e 39% (n=14), estudos de coorte. Para os estudos sobre o câncer de próstata 48% (n=11) eram estudos de coorte e 52% (n=12), estudos caso-controle. Em quatro

estudos os desfechos (câncer de mama e de próstata) foram analisados de maneira agrupada com outros tipos de câncer; entretanto, foi possível analisar os desfechos de maneira isolada.

As características dos estudos incluídos e os principais resultados apresentados estão descritos nas seções 5.1.1 a 5.1.4 divididas de acordo com o tipo de câncer e desenho do estudo. Na seção 5.1.1 estão apresentados os resultados da análise da qualidade dos artigos incluídos, realizada de acordo com a escala de Newcastle – Ottawa (NOS).

### 5.1.1 Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Na figura 12, temos a representação gráfica do escore total obtido para os estudos de coorte incluídos, divididos em câncer de mama e de próstata. A linha tracejada refere-se ao valor médio (4,5) que poderia ser obtido de acordo com a escala utilizada. As avaliações realizadas para cada domínio analisado podem ser vistas no Apêndice B.

Figura 12 - Análise da qualidade dos estudos de coorte incluídos, de acordo com a escala de Newcastle-Ottawa

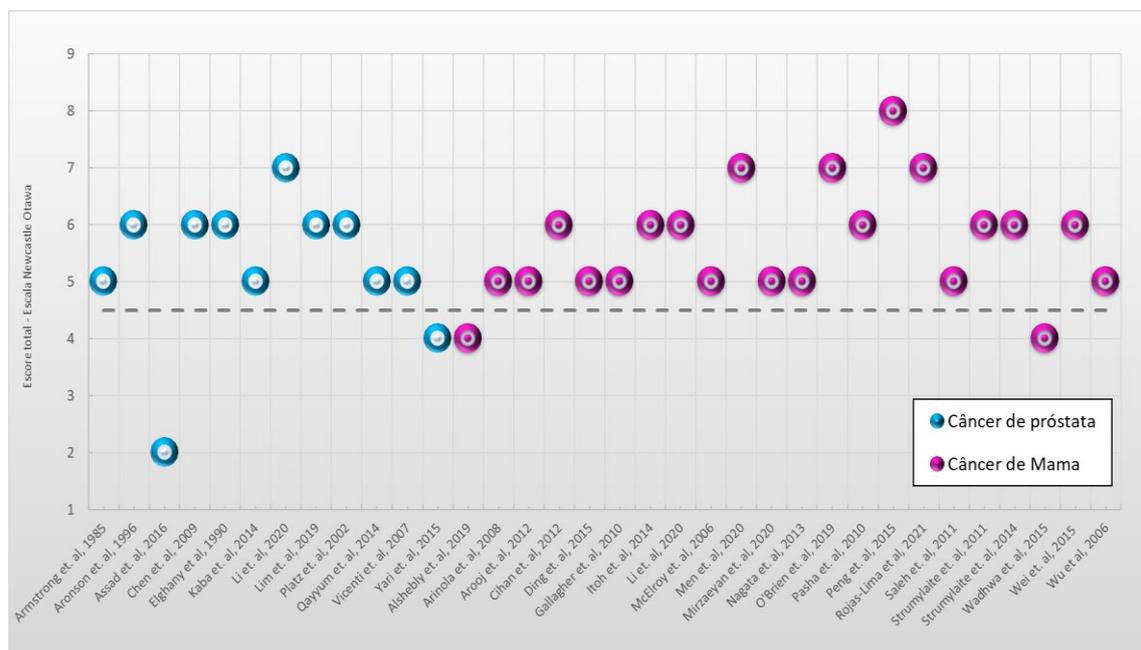


Fonte: Elaborado pela própria autora.

Na figura 13 temos a representação gráfica do escore total obtido para os estudos caso controle incluídos, divididos em câncer de mama e de próstata. A linha tracejada refere-se ao valor médio (4,5) que poderia ser obtido de acordo com a escala utilizada. As avaliações realizadas para cada domínio analisado podem ser vistas no Apêndice C.

Figura 13 - Análise da qualidade dos estudos caso-controle incluídos, de acordo com a

## escala de Newcastle-Otawa



Fonte: Elaborado pela própria autora.

### 5.1.2 Câncer de mama – biomonitorização das concentrações

Nessa seção são apresentados as características descritivas e os principais resultados dos estudos que analisaram a relação entre câncer de mama e cádmio pela biomonitorização das concentrações desse metal em amostras de cabelo, sangue, unhas e urina. As características dos estudos incluídos estão apresentadas na tabela 03, agrupados conforme a biomonitorização utilizada.

Tabela 3 – Câncer de mama - estudos incluídos com biomonitorização das concentrações de cádmio no cabelo, sangue, unhas e urina

Referência	País de Coleta	Período ou Ano de coleta	Tipo do Estudo	População			Faixa etária (anos)
				Casos	Controles	Total	
<b>Forma de Biomonitorização: Cabelo</b>							
Cihan et. al, 2011	Turquia	ND	CC	52	52	104	25-65
Pasha et. al, 2010	Paquistão	ND	CC	69	35	104	>30
Wadhwa et. al, 2015	Paquistão	2010-12	CC	47	94	141	ND
<b>Forma de Biomonitorização: Sangue</b>							

Referência	País de Coleta	Período ou Ano de coleta	Tipo do Estudo	População			Faixa etária (anos)
				Casos	Controles	Total	
Alshebly et. al, 2019	Iraque	ND	CC	25	25	50	33-74
Arinola et. al, 2008	Nigéria	ND	CC	29	30	59	>40
Arooj et al, 2012	Paquistão	ND	CC	23	12	45	22-77
Ding et. al, 2015	China	ND	CC	82	84	172	26-62
Li et. al, 2020	China	2017-18	CC	105	35	140	ND
Mirzaeyan et. al, 2020	Irã	2019	CC	60	60	120	>50
Peng.et. al, 2015	China	ND	CC	186	139	325	>40
Saleh et. al, 2011	Kuwait	ND	CC	50	150	200	ND
Strumylaite et. al, 2011	Lituânia	ND	CC	57	51	108	ND
Wei and Zhu et. al, 2019	USA	2003-2012	CO	NA	NA	9260	>20
Wu et al, 2006	USA	ND	CC	68	26	94	ND

**Forma de Biomonitorização: Unhas**

O'Brien et. al, 2019	USA	ND	CC	1214	1214	2428	ND
----------------------	-----	----	----	------	------	------	----

**Forma de Biomonitorização: Urina**

Adams et. al, 2016	USA	1993-2010	CO	NA	NA	1558	>50
Eriksen et al, 2017	Dinamarca	1993-97	CO	900	898	1798	50-64
Gallagher et. al, 2010	USA	ND	CC	192	2982	3174	>30
García-Esquinas et al, 2014 (*)	Espanha	1989-91	CO	NA	NA	3792	>45
McElroy et. al, 2006	USA	2004-05	CC	246	254	500	20-69
Men et. al, 2020	China	2017-18	CC	106	38	144	>50
Nagata et. al, 2013	Japão	2000-02	CC	153	431	584	>50
Rojas-Lima et. al, 2021	México	2007-09	CC	496	496	992	>18

Referência	País de Coleta	Período ou Ano de coleta	Tipo do Estudo	População			Faixa etária (anos)
				Casos	Controles	Total	
Strumylaite et. al, 2011	Lituânia	ND	CC	57	51	108	ND
Strumylaite et. al, 2014	Lituânia	2007-11	CC	585	1170	1755	ND
Wei et. al, 2015	China	2003-12	CC	240	246	486	>20

Legendas: ND: não descrito / NA: não aplicável / CC: Caso controle / CO: Coorte  
 (\*) Além do câncer de mama avaliou outros tipos de câncer.

Conforme a biomonitorização utilizada, foram encontrados três estudos caso controle que atenderam aos critérios de inclusão e mensuraram a concentração de cádmio a partir de amostras coletadas do cabelo dos participantes e um estudo caso controle que realizou a mensuração em amostras retiradas das unhas dos pés. Os principais resultados desses estudos estão apresentados na tabela 04.

Cihan et. al (2011) avaliaram a concentração de 36 elementos em pacientes com câncer de mama estágio 3 e com idades entre 25 e 65 anos e seus respectivos controles saudáveis. Quando avaliada a concentração de cádmio em amostras de cabelo foi observada diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos analisados, sendo a maior concentração no grupo caso (BENDERLI CIHAN; SÖZEN; OZTÜRK YILDIRIM, 2011).

Pasha et. al (2010) também avaliaram pacientes e seus respectivos controles com idades superiores a 30 anos; entretanto, o grupo de pacientes foi dividido em casos malignos e benignos; encontrando-se diferenças elevadas entre as concentrações do grupo casos (tanto benignos como malignos) e os indivíduos saudáveis ( $p \leq 0,01$ ), indicando uma predisposição à geração de ROS e peroxidação no grupo caso (PASHA; MALIK; SHAHEEN; SHAH, 2010).

Wadhwa et. al (2015) avaliaram as concentrações de cádmio no cabelo de pacientes paquistanesas com câncer de mama, colo do útero, boca e ovários, e sua relação com metais carcinogênicos e anticarcinogênicos. Foi observado um aumento significativo da concentração de cádmio no cabelo nos casos de câncer de mama em relação aos controles ( $p < 0,01$ ); assim como uma queda significativa nas concentrações de elementos tidos como protetores para a carcinogênese, como o zinco e o selênio. (WADHWA; KAZI; AFRIDI; TALPUR *et al.*, 2015).

Entre os estudos incluídos O'Brien et. al (2019) utilizaram como forma de biomonitorização amostras de unhas, em um estudo caso-controle que envolveu mulheres norte-americanas, com idades entre 35 e 74 anos, com diagnóstico de câncer de mama de

início precoce (antes dos 50 anos). O grupo caso foi formado por participantes dos estudos *Sister Study* (2003-2009) e *Two Sister Study* (2008-2010) e o grupo controle foi selecionado do estudo *Two Sister Study*, sendo composto por irmãs de pacientes diagnosticadas com câncer de mama de início precoce. Foram analisadas amostras das unhas dos pés de cada grupo. Os autores verificaram um aumento do risco no quartil superior maior em relação aos quartis de menor concentração - OR = 1,15 (IC95% 0,82 - 1,60) e  $P_{trend} = 0,67$  – entretanto, a diferença entre quartis não se mostrou significativa, como pode ser visto na tabela 04 (O'BRIEN; WHITE; JACKSON; KARAGAS *et al.*, 2019).

Tabela 4 – Câncer de Mama - Principais resultados de estudos incluídos com biomonitorização por amostras de cabelo e de unhas

Referência	Concentração						Medida de Desfecho (IC-95%)	Valor <i>p</i>	Existe relação entre o fator de risco e o desfecho?
	Casos		Controles		unid.	Valor <i>p</i>			
	Média	± SD	Média	± SD					
<b>Forma de biomonitorização – Cabelo</b>									
Cihan et. al, 2011	0,441	± 0,486	0,175	± 0,20	µg/g	<0,05	ND	ND	Sim
Pasha et. al, 2010	10,1 <sup>a</sup>	1,83 <sup>c</sup>	1,59	0,21 <sup>c</sup>	µg/g	<0,01	ND	ND	Sim
	9,83 <sup>b</sup>	0,93 <sup>c</sup>							
Wadhwa et. al, 2015	4,27	± 1,58	1,40	± 0,56	µg/g	<0,01	ND	ND	Sim
<b>Forma de biomonitorização – Unhas</b>									
O'Brien et. al, 2019	0,006	ND	0,006	ND	ND	ND	OR = 1,15 (0,82-1,06)	0,67	Não

Legenda: ND não descrito / IC- intervalo de confiança / OR: Odds Ratio / <sup>a</sup> Tumores malignos / <sup>b</sup> Tumores benignos / <sup>c</sup> SE – Error Standard / SD – Standard Deviation, desvio padrão / unid: unidade

Foram identificados 10 estudos caso-controle e um estudo de coorte que utilizaram para biomonitorização amostras de sangue dos participantes, todos voltados a exposições não ocupacionais. Os principais resultados estão apresentados na tabela 05.

Alshebly et. al (2019) e Arinola et. al (2008) não observaram diferenças significativas das concentrações de cádmio ( $p > 0,05$ ) entre os grupos estudados. As análises do estudo de Arooj et al (2012) apontaram uma concentração significativamente maior nos controles saudáveis em relação aos pacientes observados ( $p < 0,0001$ ) (ALSHEBLY; HUSSAIN; TRIER; KADHIM, 2019; ARINOLA, 2008; AROOJ; AHMED; SALEEM; KHURSHID *et al.*, 2012).

Mirzaeyan et. al (2020) e Strumylaite et. al (2011) não encontraram diferenças significativas ( $p > 0,05$ ) entre as concentrações médias observadas nos grupos casos e controles, sendo as concentrações médias encontradas entre os grupos caso e controle bastante similares (MIRZAEYAN; SHOKRZADEH; SALEHZADEH; AJAMIAN, 2020; STRUMYLAITE; BOGUSEVICIUS; ABDRACHMANOVAS; BARANAUSKIENE *et al.*, 2011).

Em contrapartida, Ding et. al (2015), Li et. al (2020), Peng et. al (2015), Saleh et al (2011) e Wu et al (2006) apontaram diferenças ( $p < 0,05$ ) entre as concentrações médias dos grupos caso e controle, sendo os maiores valores observados nos grupos caso. Peng et. al (2015) apontaram um *Odds Ratio* de 2,35 quando comparados grupos com concentrações sanguíneas de Cd  $< 3,0 \mu\text{g/dL}$  e  $\geq 3,0 \mu\text{g/dL}$  (DING; JIANG; JING; SHENG *et al.*, 2015; LI; ZHANG; MEN; WANG *et al.*, 2020; PENG; HUANG; ZHANG; PENG *et al.*, 2015; SALEH; BEHBEHANI; ASFAR; KHAN *et al.*, 2011; WU; CHOU; CHEN; KUO, 2006).

Para o estudo de coorte incluído Wei and Zhu et. al (2019) avaliaram mulheres americanas com idade superior a 20 anos e evidenciaram que entre os casos de câncer de mama, as concentrações médias de cádmio no sangue ( $0,44 \mu\text{g/dL}$ ) eram maiores ( $p = 0,003$ ) em relação às mulheres que não desenvolveram a doença ( $0,39 \mu\text{g/dL}$ ). Entretanto, não foi observado um aumento significativo do risco (OR=1,29 – IC 95% 0,73 a 2,28), com os valores ajustados para outros fatores (idade, raça/etnia, status social, educação, índice de massa corporal, nível de atividade física, idade da menarca, paridade, uso de contraceptivos orais, reposição hormonal, tabagismo e consumo de álcool) (WEI; ZHU, 2019).

Tabela 5 – Câncer de mama - principais resultados de estudos incluídos com biomonitorização por amostras de sangue

Referência	Concentração de Cádmio no Sangue						Medida de Desfecho (IC-95%)	Existe relação entre o fator de risco e o desfecho?
	Casos		Controles		unid.	Valor <i>p</i>		
	Média	± SD ou (IC-95%)	Média	± SD ou (IC-95%)				
Alshebly et. al, 2019	0,007000	± 0,0035355	0,006600	± 0,0031358	ppm	0,674	ND	Não
Arinola et. al, 2008	54,65	2,11 <sup>a</sup>	54,25	2,17 <sup>a</sup>	µg/L	0,89	ND	Não
Arooj et al, 2012	0,050 <sup>b</sup>	± 0,020	1,320	± 0,942	ppm	< 0,001	ND	Sim*
	0,070 <sup>c</sup>	± 0,031						
	0,060 <sup>d</sup>	± 0,020						
Ding et. al, 2015	15,5	± 4,9	10,9	± 6,1 µg/L	µg/L	0,000	ND	Sim
Li et. al, 2020	**	ND	**	ND	ND	ND	ND	Sim
Mirzaeyan et. al, 2020	1,06	± 0,40	1,05	± 0,31	ND	0,997	ND	Não
Peng.et. al, 2015	2,28	(1,57 - 3,15)	1,77	(1,34 - 2,57)	µg/L	0,001	OR=2,35 (1,39-3,92)	Sim
Saleh et. al, 2011	5,87	± 1,53	3,81	± 1,90	µg/L	< 0,0001	ND	Sim
Strumylaite et. al, 2011	0,065	(0,048 - 0,082)	0,068	(0,045-0,091)	µg/L	> 0,05	ND	Não
Wei and Zhu et. al, 2019	0,44	(0,41- 0,49)	0,39	(0,38-0,40)	µg/L	< 0,0013	OR=1,29 (0,73-2,28)	Não
Wu et al, 2006	1,50 <sup>b</sup>	±0,34	1,13	±0,42	µg/dL	< 0,01	ND	Sim
	2,25 <sup>a</sup>	±0,28						

Legenda: ppm: partes por milhão / ND não descrito / IC- intervalo de confiança / OR: Odds Ratio / unid: unidade

<sup>a</sup> SD – Standard deviation, desvio padrão / <sup>b</sup> Idade fértil / <sup>c</sup> pré-menopausa / <sup>d</sup> pós-menopausa

(\*) maior concentração no grupo controle / (\*\*) Resultados descritos graficamente e desfecho relatado no estudo.

Quanto as amostras de urina utilizadas para a biomonitorização da concentração de cádmio em pacientes e controles foram incluídos 08 estudos do tipo caso-controle e 02 estudos de coorte cujos principais resultados podem ser vistos na tabela 06.

Adams et. al (2016) e Eriksen et. al (2017) analisaram a concentração de cádmio urinário e o risco de desenvolvimento de câncer de mama na pós-menopausa em mulheres norte americanas e dinamarquesas e não encontraram evidências de que, nas populações analisadas, um maior teor de cádmio na urina estava diretamente relacionado ao risco de desenvolver a doença (ADAMS; SHAFER; BONNER; LACROIX *et al.*, 2016; ERIKSEN; MCELROY; HARRINGTON; LEVINE *et al.*, 2017).

Gallagher et. al (2010) analisaram amostras coletadas de mulheres que participaram de dois estudos distintos LIDPBC - *Long Island Database Project for Breast Cancer* e NHANES- *National Health and Nutrition Examination Survey* e encontraram um maior risco relacionado ao aumento da concentração de cádmio na urina. Da mesma forma, McElroy et. al (2006) e Nagata et. al (2013) verificaram que o risco de desenvolvimento da doença era maior para mulheres com cádmio urinário elevado. Strumylaite et. al (2014), também encontraram um maior risco para o quartil superior (concentração de cádmio urinário superior a 0,41µg/L) e quando observados os casos de câncer de mama do tipo ER+ (OR=1,90 – IC95%:1,31–2,74) e HER2- (OR=1,87 - IC95%:1,33–2,62) o risco apresentado foi maior (GALLAGHER; CHEN; KOVACH, 2010; MCELROY; SHAFER; TRENTHAM-DIETZ; HAMPTON *et al.*, 2006; NAGATA; NAGAO; NAKAMURA; WADA *et al.*, 2013; STRUMYLAITE; KREGZDYTE; BOGUSEVICIUS; POSKIENE *et al.*, 2014).

García-Esquinas et. al (2014) observaram uma relação entre os níveis de cádmio urinário e a mortalidade por câncer de mama em uma coorte de mulheres americanas entre 45 e 75 anos e não encontraram uma taxa maior de mortalidade por câncer de mama entre os quartis com maior concentração urinária de cádmio. As taxas de mortalidade mais altas relacionadas a um maior nível de cádmio urinário foram observadas para outros tipos de câncer alvo do estudo (GARCÍA-ESQUINAS; POLLAN; TELLEZ-PLAZA; FRANCESCONI *et al.*, 2014).

Os estudos de Men et. al (2020) verificaram as concentrações médias de cádmio na urina entre os grupos caso e controle e observaram um acréscimo significativo ( $p<0,05$ ) no grupo caso analisado. Assim como os achados do estudo de Strumylaite et. al (2011) indicaram a mesma relação; entretanto, cabe ressaltar que os controles analisados referiam-se a mulheres com tumores benignos de mama e não a controles saudáveis ( $p<0,001$ ) (MEN; LI; ZHANG; KONG *et al.*, 2020; STRUMYLAITE; BOGUSEVICIUS; ABDRAKMANOVAS; BARANAUSKIENE *et al.*, 2011).

Rojas-Lima et. al (2021) avaliaram controles saudáveis e mulheres mexicanas com câncer ductal e lobular invasivo, dividindo-as em grupos de acordo com o receptor hormonal (HR+ e HR-) e com a proteína HER2 (HER2+ e HER2-). Quando verificado o risco para todos os pacientes, não foi identificado aumento significativo em relação aos controles saudáveis. Entretanto, foi observado um maior risco para o tipo HR-/HER2- (OR: 1,03 IC95% 0,63-1.67  $p_{\text{trend}}=0,30$ ) (ROJAS-LIMA; ROTHENBERG; GAMBOA-LOIRA; MÉRIDA-ORTEGA *et al.*, 2021).

Wei et. al (2015) verificaram as concentrações de cádmio urinário em uma população a partir de 20 anos de idade. Dividindo-as em dois grupos: pré-menopausa (ainda com ciclos menstruais) e pós-menopausa (amenorreia<sup>11</sup> nos 12 meses anteriores a coleta de dados). No grupo pós-menopausa foi encontrado um risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama associado linearmente ao cádmio urinário (OR: 1,16 - IC95% - 1,01–1,34) e potencializado quando analisado em conjunto com menores taxas de selênio urinário (OR: 2,83 IC95% -1,18–6,86) em relação aos controles saudáveis. Entre os grupos pré e pós-menopausa, a concentração urinária de cádmio foi significativamente maior no segundo grupo quando comparado ao primeiro, apontando uma interação entre cádmio e selênio (WEI; HE; CEN; SU *et al.*, 2015).

---

<sup>11</sup> Amenorreia: ausência de menstruação

Tabela 6 – Câncer de mama: principais resultados de estudos incluídos com biomonitorização por amostras de urina

Referência	Concentração				unid.	Valor <i>p</i>	Medida de Desfecho (IC-95%)	Valor <i>p</i>	Existe relação entre o fator de risco e o desfecho?
	Casos		Controles						
	Média ou (Range)	± SD ou (IC-95%)	Média ou (Range)	± SD ou (IC-95%)					
Adams et. al, 2016	ND	ND	ND	ND	ND	ND	HR= 0,80 (0,56-1,14)	0,20	Não
Eriksen et al, 2017	0,51	(0,14-1,79)	0,54	(0,14-1,94)	µg/g	ND	IRR=1,14 (0,83-1,55)	ND	Não
Gallagher et. al, 2010	0,58 <sup>a</sup>	±0,05	0,41 <sup>a</sup>	±0,05	µg/g	0,001	OR= 2,81 (1,11-7,13)	0,017	<b>Sim</b>
	0,46 <sup>b</sup>	±0,05	0,39 <sup>b</sup>	±0,01	µg/g	0,001	OR= 2,32 (0,92-5,84)	0,034	<b>Sim</b>
García-Esquinas et. al, 2014	ND	ND	ND	ND	ND	ND	HR=1,02 (0,50-2,07)	0,96	Não
McElroy et. al, 2006	(0,02-4,55)	ND	(0,08-2,64)	ND	µg/g	ND	OR= 2,29 (1,3-4,2)	0,01	<b>Sim</b>
Men et. al, 2020	*	ND	*	ND	ND	ND	ND	ND	<b>Sim</b>
Nagata et. al, 2013	2,72	(2,49-2,97)	2,09	(1,98-2,19)	µg/g	ND	OR=1,67 (1,39-2,01)	<0,01	<b>Sim</b>
Rojas-Lima et. al, 2021	0,32	(0,12-0,87)	0,35	(0,13-1,09)	µg/g	<0,05	OR= 0,97 (0,72-1,30)	0,96	<b>Sim</b> <b>**</b>
Strumylaite et. al, 2011 (***)	0,550	(0,533-0,568)	0,274	(0,257-0,297)	µg/L	<0,001	ND	ND	<b>Sim</b>
Wei et. al (2015) (***)	1,93	ND	1,80	ND	g/g	ND	OR= 0,84 <sup>c</sup> (0,40-1,74)	ND	Não
							OR=1,60 <sup>d</sup> (0,72-3,58)	ND	<b>Sim</b>

Legenda: ND: não descrito / IC: intervalo de confiança / OR: Odds Ratio / IRR: Incidence Relative Ratio / HR: Harzad Ratio / SD: Standard deviation, desvio padrão

<sup>a</sup> Coorte de LIDPBC - Long Island Database Project for Breast Cancer / <sup>b</sup> Coorte NHANES- National Health and Nutrition Examination Survey / <sup>c</sup> pré-menopausa / <sup>d</sup> pós-menopausa. / (\*) Resultados descritos graficamente, porém relatados no estudo / (\*\*) maior concentração no grupo controle / (\*\*\*) média geométrica

### 5.1.3 Câncer de mama – exposições ambiental e dietética

Nessa seção são apresentadas as características descritivas e principais resultados dos estudos incluídos que analisaram exposições ao cádmio pela dieta, ocupacionais e ambientais, conforme Tabela 7.

Tabela 7 – Câncer de mama - características descritivas dos estudos com variáveis de exposição (dieta e exposição ambiental)

Referência	País de Coleta	Ano de coleta (t.a)	População	Faixa etária (anos)	Variável de exposição	Medidas de Desfecho
<i>Estudos caso controle</i>						
Itoh et. al, 2014	Japão	2001-05 (na)	780 <sup>b</sup>	20-74	Dieta	OR
<i>Estudos de coorte</i>						
Adams et. al, 2012	USA	2000-02 (7,5)	30543	50-76	Dieta	Risco
Adams et. al, 2014	USA	ND	161808	50-79		Risco
Eriksen et al, 2014	Dinamarca	1993-97	23815	50-65		Incidência
Grióni et. al, 2019	Itália	2012	8294	>40		Risco
Julin et. al, 2012	Suécia	1987-97 (12)	30825	ND		Risco
Sawada et. al, 2011	Japão	1995-98	90383	45-74		Risco
Amadou et. al, 2020	França	1990-91	8118	40-65	Exposição ambiental	Risco
Elliott et. al, 2000 (*)	Inglaterra	1971-97	611	ND		Risco
Nyqvist et. al, 2017	Suécia	2004-12	774776	ND		Risco
White et. al, 2019	USA	2003-09	ND	ND		Risco

Legendas: ND - não descrito / t.a: tempo ou período de acompanhamento da coorte em anos / na: não aplicável/  
\*Além do câncer de próstata e/ou mama avaliou outros tipos de câncer / <sup>b</sup> casos: 390 / controles: 390

A dieta, que é apontada como a principal fonte de contato dos seres humanos com o cádmio depois do tabaco, foi avaliada em 01 estudo do tipo caso-controle e em 06 estudos de coorte, cujos principais resultados estão apresentados na tabela 08.

Tabela 8 – Câncer de mama - principais resultados de estudos incluídos com exposição pela dieta

Referência	Medida de Desfecho	(IC-95%)	Valor <i>p</i>	Existe relação entre o fator de risco e o desfecho?
Itoh et. al, 2014 <sup>1</sup>	OR= 1,04	(0,996–1,08)	ND	Não
	OR <sup>2</sup> =1,06	(1,01-1,11)	ND	<b>Sim</b>
Adams et. al, 2012	HR=1,00	(0,72-1,41)	0,90	Não
Adams et. al, 2014	HR=0,90	(0,80-1,00)	0,12	Não
Eriksen et al, 2014	IRR= 0,87	(0,85-1,11)	ND	Não
Grioni et. al, 2019	HR = 1,54	(1,06-2,22)	0,028	<b>Sim</b>
Julin et. al, 2012	RR = 1,21	(1,07-1,36)	ND	<b>Sim</b>
Sawada et. al, 2011	HR = 0,87	(0,61-1,23)	0,41	Não

Legenda: OR: Odds Ratio / HR: Harzad Ratio / IRR: Incidence Relative Ratio / IC: Intervalo de confiança

<sup>1</sup> Concentração média 24,5 µg/dia (grupo caso) e 25,5 µg/dia (grupo controle) e *p*=0,19

<sup>2</sup> para mulheres na pós-menopausa.

Itoh et. al (2014) realizaram um estudo caso controle com a população japonesa residente em Nagano e estimando a ingestão de cádmio por questionários autorreferidos para casos e controles saudáveis. Quando analisados os tercís da população geral não foi encontrada diferença significativa entre os tercís. Entretanto, quando analisados os casos de câncer ER+ (*Estrogen Receptor Positive*) em pacientes pós-menopausa e seus controles saudáveis, a diferença foi significativa (OR=1,06 - e IC-95% (1,01-1,11), para o tercil superior – com consumo de cádmio estimado de 31,5µg/dia (ITOH; IWASAKI; SAWADA; TAKACHI *et al.*, 2014).

Adams et. al (2012) e Adams et. al (2014) avaliaram a associação entre o aumento de cádmio na dieta de mulheres pós-menopausa e o risco de desenvolvimento de câncer de mama e não encontraram diferenças significativas entre os grupos analisados. Sawada et. al (2012) também não encontraram associação em relação ao risco avaliando uma faixa etária mais abrangente do ciclo reprodutivo (de 45 a 74 anos). Assim como Eriksen et al (2014) ao avaliarem a incidência de câncer de mama e sua relação com um maior consumo de cádmio na dieta não observaram associação positiva. (ADAMS; NEWCOMB; WHITE, 2012; ADAMS;

QURAIISHI; SHAFER; PASSARELLI *et al.*, 2014; ERIKSEN; HALKJÆR; SØRENSEN; MELIKER *et al.*, 2014; SAWADA; IWASAKI; INOUE; TAKACHI *et al.*, 2012).

Grioni *et al.* (2019) avaliaram uma coorte de mulheres com idades entre 34 e 70 anos e encontraram um risco 54% maior de desenvolver câncer de mama quando o consumo estimado de cádmio na dieta era de 8,82 a 16,10µg/dia em relação ao grupo com consumo estimado de 0,45 a 6,72 µg/dia. Julin *et al.* (2012) também apontaram evidências de que um maior consumo de cádmio na dieta pode atuar como fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama; contudo, analisaram uma coorte na pós-menopausa (GRIONI; AGNOLI; KROGH; PALA *et al.*, 2019; JULIN; WOLK; BERGKVIST; BOTTAI *et al.*, 2012).

Em quatro estudos de coorte incluídos foram encontradas outras variáveis para determinar e/ou estimar a exposição das populações analisadas: poluentes no ar, solo e local de residência. Os principais resultados estão apresentados na tabela 9, a seguir:

Tabela 9 - Câncer de mama – principais resultados de estudos incluídos com exposição ambiental

Referência	Medida de Desfecho	(IC-95%)	Valor <i>p</i>	Existe relação entre o fator de risco e o desfecho?
Amadou <i>et al.</i> , 2020	OR=0,98	0,84-1,14	0,707	Não
Elliott <i>et al.</i> , 2000	SIR <sup>1</sup> = 296	(96-690)	ND	<b>Sim</b>
	SIR <sup>2</sup> = 126	(91-174)	ND	<b>Sim</b>
	SMR <sup>1</sup> = 73	(35-152)	ND	Não
	SMR <sup>2</sup> = 167	(82-298)	ND	<b>Sim</b>
Nyqvist <i>et al.</i> , 2017	SIR = 1,06	(0,97-1,15)	ND	<b>Sim</b>
White <i>et al.</i> , 2019	HR <sup>3</sup> =1,0	(0,78-1,40)	0,9	Não
	HR <sup>4</sup> =1,10	(0,96–1,30)	0,1	<b>Sim</b>

OR: *Odds Ratio* / HR: *Hazard Ratio* / SIR: *Standard Incidence Ratio* / SMR: *Standard Mortality Ratio* / <sup>1</sup>na cidade de Shipham / <sup>2</sup>na cidade de Hutton / <sup>3</sup>pré-menopausa / <sup>4</sup>pós-menopausa

Amadou *et al.*, 2020 analisaram a exposição ao cádmio a partir da quantificação de poluentes no ar, tendo por base métricas de sistemas geográficos e analisando a população por dados como: distância da fonte de emissão, direção dos ventos, tempo de exposição etc. Os

autores não verificaram aumento do risco de câncer de mama no quintil superior. Além disso apontam um decréscimo do risco em relação aos tipos ER- e ER-/PR- com OR=0,63 (IC95%=0,41–0,95) e 0,68 (IC95% 0,42–1,07), respectivamente. Cabe ressaltar que quando analisadas separadamente o grupo de casos na pós-menopausa houve acréscimo do risco para o quintil superior (OR =1,06 IC95% 0,89-1,27), porém não significativo ( $p>0,05$ ) (AMADOU; PRAUD; COUDON; DANJOU *et al.*, 2020).

Elliott *et. al* (2000) analisaram a mortalidade e incidência de diversos tipos de câncer em uma coorte de moradores de Shipham e Hutton, povoados do Reino Unido com altas taxas de cádmio no solo. Foram calculadas as taxas de SMR (*Standard Mortality Ratio*) e SIR (*Standard Incidence Ratio*) ambas baseadas nas taxas de mortalidade e incidência esperadas da *South West Health Region*, sendo observado um aumento na taxa de incidência tanto em Shipham como em Hutton e na taxa de mortalidade em Hutton, quando comparadas as taxas esperadas para a região (ELLIOTT; ARNOLD; COCKINGS; EATON *et al.*, 2000).

Nyqvist *et. al*, 2017 também avaliaram uma coorte de habitantes de uma área considerada de alta contaminação do solo por metais como cádmio, chumbo e arsênio nas cidades de Nybro e Emmaboda, em Kalmar no sudeste da Suécia. Foi constatado um aumento na taxa de incidência de câncer de mama - SIR = 1,06 (IC95% 0,97–1,15), quando comparado à incidência esperada para a região (NYQVIST; HELMFRID; AUGUSTSSON; WINGREN, 2017).

Por sua vez, White *et. al* (2019) avaliaram uma coorte de 2587 mulheres provenientes do estudo de NIEHS *Sister Study*, divididos em dois grupos: pré-menopausa e pós-menopausa. No primeiro grupo não foi identificado um aumento do risco, comparando-se os tercis superior e inferior, entretanto, para as mulheres na pós-menopausa (HR=1,1- IC-95%0,96-1,30) os autores apontam um maior risco para o desenvolvimento do câncer de mama (WHITE; O'BRIEN; NIEHOFF; CARROLL *et al.*, 2019).

#### 5.1.4 Câncer de próstata – biomonitorização das concentrações

Nessa seção são apresentados os estudos relacionados ao câncer de próstata que utilizaram biomonitorização em amostras de cabelo, sangue, unhas e urina. Foram incluídos 10 estudos caso controle, com diversas forma de biomonitorização e um estudo de coorte com análises realizadas a partir de amostras de urina. As principais características estão descritas na tabela 10.

Tabela 10 – Câncer de Próstata - características descritivas dos estudos incluídos, agrupados de acordo com a forma de biomonitorização

Referência	País de Coleta	Período ou Ano de coleta	Tipo do Estudo	População			Faixa etária (anos)
				Caso	Controle	Total	
<b>Forma de Biomonitorização: Cabelo</b>							
Qayyum et. al, 2014	Paquistão	ND	CC	67	67	134	32-85
<b>Forma de Biomonitorização: Sangue</b>							
Asaad et al, 2016	Iraque	ND	CC	15	10	25	ND
Chen et. al, 2009	Taiwan	ND	CC	261	267	528	25 a 65
Qayyum et. al, 2014	Paquistão	ND	CC	74	66	140	32-85
Kaba et. al, 2014	Turquia	ND	CC	32	30	62	> 65
Lim et. al, 2019	Singapura	2007-2009	CC	141	114	255	50-85
Yari et. al, 2015	Irã	ND	CC	36	36	72	>60*
<b>Forma de Biomonitorização: Unhas</b>							
Qayyum et. al, 2014	Paquistão	ND	CC	60	60	120	32-85
Platz et. al, 2002	USA	ND	CC	115	227	342	ND
Vinceti et. al, 2007	Itália	ND	CC	40	58	98	43-83
<b>Forma de Biomonitorização: Urina</b>							
Chen et. al, 2009	Taiwan	ND	CC	261	267	528	25 a 65
García-Esquinas et al, 2014 (*)	Espanha	1989-91	CO	na	na	3792	45-74
Li et. al, 2009	USA	ND	CC	113	258	371	>50

Legendas: ND: não descrito / CC: Caso controle / CO: Coorte  
 (\*) média da população

Tabela 11 – Câncer de próstata - principais resultados de estudos incluídos que utilizaram biomonitorização das amostras

Referência	Concentração					Medida de Desfecho (IC-95%)	Valor <i>p</i>	Existe relação entre o fator de risco e o desfecho?	
	Casos		Controles		unid.				Valor <i>p</i>
	Média	± SD ou (IC-95%)	Média	± SD ou (IC-95%)					
<b>Forma de biomonitorização – Cabelo</b>									
Qayyum et. al, 2014	1,629	0,159 <sup>1</sup>	1,021	± 0,090 <sup>1</sup>	µg/g	< 0,05	ND	ND	<b>Sim</b>
<b>Forma de biomonitorização – Sangue</b>									
Asaad et. al, 2016	7,0	±0,02	3,8	± 0,5	ppm	ND	ND	ND	<b>Sim</b>
Chen et. al, 2009	0,88	ND	0,87	ND	µg/L	0,45	OR=1,44 (0,78-2,64)	0,24	Não
Qayyum et. al, 2014	1,084	0,107 <sup>1</sup>	0,774	±0,096 <sup>1</sup>	µg/L	<0,05	ND	ND	<b>Sim</b>
Kaba et. al, 2014	0,00111	± 0,00011	0,00132	± 0,0015	µg/L	0,630	ND	ND	Não
Lim et. al, 2019	0,22	± 0,041 (0,22-0,58)	0,25	± 0,32 (0,22-3,56)	µg/L	0,82	ND	ND	Não
Yari et. al, 2015	26,42	±4,10	0,052	±0,023	µg/L	< 0,05	ND	ND	<b>Sim</b>
<b>Forma de biomonitorização – Unhas</b>									
Platz et. al, 2002	152,7	±346,7	157,2	±334,7	ppb	0,90	OR = 0,70 (0,36–1,37)	0,90	Não
Qayyum et. al, 2014	5,655	0,497 <sup>1</sup>	3,063	0,292 <sup>1</sup>	µg/g	< 0,05	ND	ND	<b>Sim</b>
Vinceti et. al, 2007	0,210	ND	0,031	ND	µg/g	ND	OR = 4,7 (1,3 – 17,5)	0,004	<b>Sim</b>

Referência	Concentração				unid.	Valor <i>p</i>	Medida de Desfecho (IC-95%)	Valor <i>p</i>	Existe relação entre o fator de risco e o desfecho?
	Casos		Controles						
	Média	± SD ou (IC-95%)	Média	± SD ou (IC-95%)					
<b>Forma de biomonitorização - Urina</b>									
Chen et. al, 2009	0,94	ND	1,40	ND	µg/g	0,001	OR = 0,49 (0,31-0,78)	0,003	Não
García-Esquinas et al, 2014	ND	ND	ND	ND	ND	ND	HR= 0,42 (0,16-1,08)	0,07	Não
Li et. al, 2009	6,74	ND	6,61	ND	µg/g	ND	ND	ND	Não

IC: intervalo de confiança / HR: Hazard Ratio / ND: não descrito / OR: Odds Ratio / SD - *Standard Deviation* / ppb: partes por bilhão /<sup>1</sup> SE - *Standard Error*

O estudo de Qayyum et. al, 2014 foi o único que analisou amostras retiradas do cabelo de pacientes e controles e encontraram uma diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as concentrações dos dois grupos analisados, evidenciando maiores concentrações de cádmio em pessoas que desenvolveram a doença (QAYYUM; SHAH, 2014).

Chen et. al (2009) utilizaram amostras de sangue e urina para avaliar a concentração média de cádmio entre o grupo caso e o grupo controle. Quando analisadas a concentração sanguínea, não foi verificada diferença significativa entre os dois grupos (casos:  $0,88 \mu\text{g/dL}$  e controles:  $0,87 \mu\text{g/dL}$ ). Entretanto, quando avaliados os grupos de acordo com o estágio tumoral, divididos pelo escore de Gleason, foi verificado um risco maior nos estágios mais avançados, com diferença significativa em relação ao grupo de comparação (Gleason de 2 a 6)  $OR = 2,89$  (IC:1,25-6,70) para escore de Gleason  $\geq 8$  (CHEN; PU; WU; WU *et al.*, 2009).

Kaba et. al (2014) e Lim et. al (2019) não encontraram diferenças significativas entre os grupos caso e controle analisados ( $p = 0,63$  e  $p = 0,82$ , respectivamente), além disso os valores médios para os dois grupos apresentaram-se bastante similares (KABA; PIRINCCI; YUKSEL; GECIT *et al.*, 2014; LIM; TAN; VALERI; LEE *et al.*, 2019).

Já Qayyum et. al (2014), Asaad et. al (2016) e Yari et. al (2015) quando avaliaram amostras de sangue coletadas, observaram uma maior concentração no grupo caso em relação ao grupo controle, apresentando diferença significativa quando comparados os dois grupos ( $p < 0,05$ ) (ASAAD; AL-MAMOORI; SHUKRI; GHLEM, 2016; QAYYUM; SHAH, 2014; YARI; MOHSENI; VARDI; ALIZADEH *et al.*, 2015).

Dois estudos caso-controle avaliaram a concentração de cádmio nas unhas dos pacientes e controles saudáveis. Qayyum et. al (2014) e Vinceti et. al (2007) verificaram diferença significativa ( $p < 0,05$ ) entre as concentrações médias do grupo caso e controle em amostras de unhas, sendo relatadas as maiores concentrações no grupo caso. Já Platz et. al (2002) não apontaram diferenças entre os grupos analisados, apresentando um risco diminuído para o quintil superior, quando comparado ao quintil inferior ( $OR = 0,70$  - IC:0,36–1,37) (PLATZ; HELZLSOUER; HOFFMAN; MORRIS *et al.*, 2002; QAYYUM; SHAH, 2014; VINCETI; VENTURELLI; SIGHINOLFI; TREROTOLI *et al.*, 2007)

As concentrações de cádmio urinário foram avaliadas em três estudos. O primeiro deles foi de Chen et. al (2009) avaliaram as concentrações de cádmio urinário em pacientes e controles saudáveis e apontaram uma maior concentração no grupo controle. Quando comparados os grupos de maior ( $> 1,12 \mu\text{gCd/g}$  de creatinina) e menor concentração ( $\leq 1,12 \mu\text{gCd/g}$  de creatinina) e obtiveram *Odds Ratio* = 0,49 (IC:0,31-0,78); entretanto, assim como nas análises realizadas com amostras de sangue, também apontaram uma maior

concentração para os fenótipos mais graves da doença, de acordo com o score de *Gleason* – *Odds Ratio* = 1,48 (0,17-7,36) (CHEN; PU; WU; WU *et al.*, 2009).

O segundo estudo é o de García-Esquinas *et al* (2014) que avaliaram a mortalidade por câncer em uma coorte de participantes provenientes do *Strong Heart Study*. Quando analisada a mortalidade por câncer de próstata entre os participantes não foi observada uma variação significativa entre os que apresentavam maiores concentrações de cádmio urinário em relação aos de menor concentrações (GARCÍA-ESQUINAS; POLLAN; TELLEZ-PLAZA; FRANCESCONI *et al.*, 2014).

E finalmente, no estudo de Li *et. al* (2019) não foram encontradas associações entre a concentração de cádmio na urina e o desfecho procurado. Os valores de concentrações foram semelhantes entre os grupos analisados (caso e controle). Contudo, verificaram que entre indivíduos com histórico de doenças sexualmente transmissíveis os valores eram superiores aos do grupo controle (LI; BOSTICK; WARD, 2009).

#### **5.1.5 Câncer de próstata– resultados para exposições ambiental, dietética e ocupacional**

Nessa seção são apresentadas as características descritivas e principais resultados dos estudos incluídos que analisaram exposições ao cádmio pela dieta, ocupacionais e ambientais, conforme tabela 12.

Tabela 12 – Câncer de próstata - Características descritivas dos estudos incluídos com variáveis de exposição (dieta, exposição ambiental e ocupacional)

Referência	País de Coleta	Período ou Ano de coleta	População	Faixa etária (anos)	Variável de exposição	Medidas de Desfecho
<i>Estudos caso controle</i>						
Armstrong et al, 1985	Inglaterra	ND	154 <sup>a</sup>	ND	Ocupacional	OR e SMR
Aronson et al, 1996	Canadá	1979-86	2532 <sup>b</sup>	35-70	Ocupacional	OR
Elghany et al, 1990	USA	ND	1359 <sup>c</sup>	ND	Ocupacional	OR
					Dieta	
<i>Estudos de coorte</i>						
Armstrong et al, 1983	Inglaterra	1942-1970	6995	ND	Ocupacional	SMR
Elinder et al, 1985	Suécia	1951-1983	522	ND	Ocupacional	SMR
Elliott et al, 2000 (*)	Inglaterra	1971-97	611	ND	Ambiental	SMR e SIR
Eriksen et al, 2014	Dinamarca	1993-97	26778	ND	Dieta	IRR
Julin et al, 2012	Suécia	1998-2009	41089	45-79	Dieta	RR
Kazantzis et al, 1988	Inglaterra	1979-84	7000	>40	Ocupacional	SMR
Kjellstrom et al, 1979	Nova Zelândia	1947-72	269	ND	Ocupacional	RR* e mortalidade
Nyqvist et al, 2017 (*)	Suécia	2004-12	774776	ND	Ambiental	OR
Sawada et al, 2012	Japão	1995-98	90383	45-74	Dieta	Risco
Sorahan & Waterhouse, 1983	Inglaterra	1981	3025	ND	Ocupacional	SMR

Legenda: ND: não descrito / OR: Odds Ratio / SMR: Standard Mortality Ratio / SIR: Standard Incidence Ratio / IRR: Incidence Rate Ratio / RR: Rate Ratio / RR\*: risk rate /

(\*) Além do câncer de próstata e/ou mama avaliou outros tipos de câncer

<sup>a</sup>casos: 39 e controles: 115 / <sup>b</sup>casos: 449 controles: 2083 / <sup>c</sup>casos: 468 e controles: 891

Entre os 13 estudos incluídos foram encontradas formas de exposições distintas, em um deles foram encontradas duas formas de exposição (dieta e ocupacional), totalizando assim oito exposições ocupacionais, duas exposições ambientais e quatro exposições pela dieta. Os principais resultados podem ser vistos na tabela 13.

Tabela 13 – Câncer de próstata - principais resultados de estudos incluídos com exposição pela dieta

Referência	Medida de Desfecho	(IC-95%)	Valor <i>p</i>	Existe relação entre o fator de risco e o desfecho?
<b><i>Exposição ambiental</i></b>				
Elliott et. al, 2000	SIR= 235	(130-425)	ND	<b>Sim</b>
	SMR= 257 <sup>a</sup>	(146-452)	ND	<b>Sim</b>
	SIR = 150	(4-838)	ND	<b>Sim</b>
	SMR=132 <sup>b</sup>	(86-212)	ND	<b>Sim</b>
Nyqvist et al, 2017	OR= 1,45	(1,13-1,86)	< 0,05	<b>Sim</b>
<b><i>Exposição pela dieta</i></b>				
Elghany et al, 1990	OR=1,4	(1,0 – 2,1)	ND	Não
Eriksen et al, 2014	IRR = 0,98	(0,88-1,10)	ND	Não
Julin et al, 2012	RR=1,13	(1,03–1,24)	ND	<b>Sim</b>
Sawada et al, 2012	HR = 1,08	(0,77-1,50)	0,67	Não
<b><i>Exposição ocupacional</i></b>				
Armstrong et. al, 1983 <sup>c</sup>	SMR=99	(63-148)	ND	Não
Armstrong et. al, 1985 <sup>c</sup>	OR=1,35	(0,31-5,91)	ND	Não
	SMR=154	(42-394)	ND	<b>Sim</b>
Aronson et. al, 1996	OR 0,83	(0,28-2,48)	ND	Não
Elinder et. al, 1985	OR=1,30	(0,6-2,7)	ND	Não
Kazantzis et. al, 1988	SMR=90	(61-129)	ND	Não
Kjellstrom et. al, 1979	RR <sub>incidência</sub> =1,67	ND	ND	<b>Sim</b>
	RR <sub>mortalidade</sub> = 1,49	ND	0,29	<b>Sim</b>
Sorahan & Waterhouse, 1983	SMR = 121	ND	ND	<b>Não</b>

Legenda: OR: Odds Ratio / HR: Harzad Ratio / IRR: Incidence Relative Ratio / IC: Intervalo de confiança  
<sup>a</sup>Shipham / <sup>b</sup>Hutton / <sup>c</sup> Alta exposição

De acordo com os estudos que avaliaram a contaminação ambiental Elliott et. al (2000) analisaram uma população da região de Shipham e Hutton quanto à incidência e mortalidade

de diferentes tipos de câncer. Ainda que tenham encontrado um número reduzido de casos nas coortes analisadas, observaram um pequeno aumento tanto na incidência como na mortalidade, quando comparadas a população em geral (ELLIOTT; ARNOLD; COCKINGS; EATON *et al.*, 2000).

Ainda no tocante à exposição ambiental, Nyqvist *et al.*, 2017 avaliaram a relação entre a incidência do número de casos de câncer em uma região de antigas fábricas de vidro e cristais na Suécia e as altas concentrações de cádmio no solo. Obtiveram um *odds ratio* de 1,45 (IC-1,13-1,86) para a ocorrência de câncer de próstata na região de mais alta concentração quando comparada as de menor contaminação do solo por esse metal (NYQVIST; HELMFRID; AUGUSTSSON; WINGREN, 2017).

Entre os estudos que analisaram a exposição dietética ao cádmio Elghany *et al.* (1990), por meio de questionários autorreferenciados, verificaram a dieta e sua relação com o desenvolvimento do câncer de próstata. Além disso, relacionaram esses dados com as principais ocupações e suas respectivas exposições. Quando verificados os grupos com maior ingestão de cádmio na dieta, o risco foi aumentado OR=1,4 (IC95% 1,0 – 2,1); entretanto, esse índice não sofreu grandes modificações para tumores agressivos OR=1,4 (IC95% 0,8-3,2). Para as ocupações, quando verificadas as que apontavam uma exposição ao cádmio, o risco relativo foi aumentado OR=1,3 (IC95% 0,6-2,7), para os tumores em geral e OR=1,5 (IC 95% 0,4-5,1) para os tumores mais agressivos (ELGHANY; SCHUMACHER; SLATTERY; WEST *et al.*, 1990)

Da mesma forma Sawada *et al.* (2012) e Eriksen *et al.* (2014) avaliaram a exposição dietética em uma coorte dinamarquesa, estimando essa exposição por questionários autorreferenciados aplicados à população em questão e não encontraram relação entre a maior ingestão de cádmio na dieta e a incidência de câncer de próstata (ERIKSEN\*; HALKJÆR; MELIKER; MCELROY *et al.*, 2014; SAWADA; IWASAKI; INOUE; TAKACHI *et al.*, 2012).

Em contrapartida, Julin *et al.* (2012) verificaram em uma coorte de homens suecos de 45 a 79 anos um maior risco de desenvolvimento do câncer de próstata diretamente relacionado a ingestão de cádmio na dieta (ERIKSEN; HALKJÆR; SØRENSEN; MELIKER *et al.*, 2014; JULIN; WOLK; BERGKVIST; BOTTAI *et al.*, 2012).

Armstrong *et al.* (1985) avaliaram o risco e a mortalidade de acordo com o nível de exposição (alta, média e baixa) no grupo caso e no grupo controle provenientes de três coortes de trabalhadores britânicos. Quando observados os resultados da média exposição em relação aos de baixa exposição foi verificado um *Odds Ratio* de 1,55 (IC95%0,49 - 4,93) e para os

trabalhadores submetidos à alta exposição OR = 1,35 (IC95% 0,31-5,91). De acordo com os autores, esse incremento no risco não foi estatisticamente significativo. Quanto à mortalidade, quando considerados toda a população analisada o SMR foi de 118 (IC95% 80-156) e nos subgrupos de acordo com a exposição a mortalidade foi maior do que o esperado para o grupo controle em todas as faixas: baixa exposição SMR=109 (IC95% 70-161); média exposição SMR=132 (IC95% 61-251); alta exposição SMR=154 (IC95% 42-394) (ARMSTRONG; KAZANTZIS, 1985).

Aronson et. al (1996) avaliaram o risco de câncer de próstata entre trabalhadores de diferentes plantas de fábricas da cidade de Montreal, entre 1979 e 1986, analisaram o risco por ocupação, incluindo atividades que demandavam exposição ao cádmio e seus compostos (fabricantes de moldes e ferramentas, joalheiros, instaladores de tubos e encanadores). Os resultados, quando ajustados para outros fatores de risco não apresentaram aumento em relação à população não exposta (grupo controle) – OR 0,83 (IC95% 0,28-2,48); pelo contrário, entre esses trabalhadores o risco ficou abaixo do esperado (ARONSON; SIEMIATYCKI; DEWAR; GÉRIN, 1996).

Armstrong et. al. (1983) avaliaram a mortalidade por câncer entre trabalhadores da província de Shipham na Inglaterra, em 05 tipos de indústrias: produção primária, ligas de cobre-cádmio, ligas de prata-cádmio, pigmentos e óxidos e estabilizadores, em uma região que reconhecidamente apresenta altas taxas de cádmio no solo; dividindo os grupos analisados em alta, média e baixa exposição. Não foram observadas alterações significativas na taxa de mortalidade (*SMR – Standard Mortality Ratio*), quando analisadas as mortes por câncer de próstata. Foi constatado um ligeiro aumento nesse índice para os trabalhadores submetidos à alta exposição (SMR=113 IC95% 72-170) (ARMSTRONG; KAZANTZIS, 1983).

Assim como Armstrong et. al (1983), Sorahan & Waterhouse (1983) avaliaram a mortalidade entre trabalhadores de uma indústria de baterias níquel cádmio, comparando-a aos índices esperados para a população da região estudada. Embora com um SMR aumentado em relação às expectativas, não encontraram diferenças significativas e capazes de esclarecer a carcinogenicidade do cádmio para a exposição ocupacional. Entretanto, os autores reforçam a necessidade de novos dados e pesquisas envolvendo a questão para que se esclareça a relação entre o cádmio e o câncer de próstata entre trabalhadores expostos.

Elinder et. al. (1985) avaliaram uma coorte de trabalhadores suecos em fábricas de baterias níquel-cádmio e observaram que entre os trabalhadores que morreram antes dos 80 anos a SMR foi de 108 para o câncer de próstata, ou seja, um pouco acima do esperado para a

população em geral. Os autores apontaram um aumento na mortalidade relacionado ao aumento no tempo de exposição. Assim, encontraram um SMR=125 para trabalhadores expostos por pelo menos 5 anos e período de latência de 10 anos e um SMR=148 entre expostos pelo mesmo período e de latência de 20 anos (ELINDER; KJELLSTRÖM; HOGSTEDT; ANDERSSON *et al.*, 1985).

Kazantzis *et. al* (1988) avaliaram a mortalidade entre trabalhadores expostos ao cádmio, por um tempo médio de 12 anos, e não observaram aumento na mortalidade por câncer de próstata. Em contrapartida Kjellstrom *et. al* (1979) avaliaram a incidência da doença e a mortalidade entre trabalhadores de fábricas de baterias níquel-cadmio e observaram tanto uma maior mortalidade pela doença como também uma maior ocorrência no grupo analisado (KAZANTZIS; LAM; SULLIVAN, 1988; KJELLSTRÖM; FRIBERG; RAHNSTER, 1979).

## 6 DISCUSSÃO

Os estudos incluídos que tinham como desfecho o câncer de mama apresentaram diversidade em relação à forma de biomonitorização, com análises realizadas a partir da coleta de amostras do cabelo, sangue, unhas e urina. Em relação às exposições foram encontrados estudos relacionados ao ambiente e à dieta. Contudo, não foram encontrados estudos relacionados à exposição ocupacional.

A partir das análises com biomonitorização por diferentes vias, os estudos sugerem a existência de uma relação entre a presença de cádmio e a ocorrência de câncer de mama. Entre as análises com biomonitorização 55% (n=27) apontam para esse resultado.

Quando verificadas amostras retiradas do cabelo dos participantes, todas as análises realizadas (n=3), apontaram que indivíduos doentes (grupo caso) apresentavam maior concentração de cádmio em relação aos indivíduos saudáveis (grupo controle). Tanto Pasha et. al (2010) como Wadhwa et. al (2015) realizaram sua análise em mulheres paquistanesas que apresentaram concentrações médias no grupo controle bastante similares (1,59 e 1,40 µg/g, respectivamente) e relativamente elevadas quando comparadas à média do grupo controle da população do estudo de Cihan et. al (2011) (0,175 µg/g). Essa elevação da concentração média nesses grupos demonstra que, mesmo em controles saudáveis, esses índices podem ser elevados; o que merece atenção quando se pretende traçar comparativos entre populações distintas e que algumas regiões podem ser mais suscetíveis à contaminação que outras.

A maior concentração de cádmio no grupo caso, também foi observada em cinco análises realizadas em amostras de sangue (n=11) e em sete análises do cádmio urinário (n=12). Apenas para o estudo que analisou amostras de unhas (n=1), não foi verificada uma maior concentração de cádmio no grupo caso. Para as amostras de urina (n=12), em um dos estudos foi encontrada uma maior concentração no grupo de controles saudáveis.

Para as análises realizadas que apresentaram como variável preditora a exposição dietética, 03 análises (n=8) indicaram que um maior consumo de cádmio está relacionado ao desenvolvimento de câncer de mama ou a uma maior mortalidade pela doença. Cabe salientar que todos os estudos envolvendo a exposição ao cádmio pela dieta foram baseados em questionários autorreferidos, ou seja, a presença de cádmio na dieta é estimada por itens previamente definidos e assinalados pelos participantes e não houve uma aferição da quantidade consumida e/ou a biomonitorização dessa população para a realização de análises conjuntas que pudessem comprovar a presença de cádmio no organismo, bem como o local de concentração. Quanto aos estudos que tiveram a exposição ambiental como variável preditora 05 análises

(n=8) sugerem que a presença de cádmio está relacionada a um maior risco ou mortalidade pela para a doença.

De maneira geral, entre todas as análises realizadas, tanto com a biomonitorização ou análise da exposição 53% (n=44) sugerem que o cádmio tem um papel relevante no desenvolvimento do câncer de mama, haja vista as maiores concentrações observadas nos grupos de pacientes e em populações expostas. Assim, ainda que evidenciada de maneira sutil, é possível perceber que a relação entre a exposição ao cádmio e o câncer de mama não pode ser negligenciada.

Para o câncer de próstata, as avaliações das concentrações de cádmio em amostras de sangue, cabelo, unhas e urina sugerem que não existe uma relação entre uma maior concentração de cádmio e a ocorrência ou mortalidade por câncer de próstata. Essa hipótese é sustentada por 53% das análises realizadas (n=13). Chen et. al (2019) chamam a atenção para o fato de que nos estágios mais avançados da doença os valores de cádmio apresentaram-se maior em relação ao grupo controle.

Em contrapartida, os estudos que avaliaram a exposição ocupacional e a mortalidade por câncer de próstata sugerem que existe um ligeiro aumento em relação a mortalidade por neoplasias de próstata entre os trabalhadores expostos ao cádmio. Cabe ressaltar que para as exposições ocupacionais podem estar presentes elementos de proteção individual ou coletiva que atenuem os efeitos dessa exposição; ainda assim, três análises realizadas (n=8) sugerem que a exposição ao cádmio pode estar relacionada a uma maior mortalidade por câncer de próstata.

O mesmo pode ser visto quando avaliada a mortalidade em decorrência da exposição ambiental; todas as análises realizadas em comunidades russas (n=5) sugerem o mesmo direcionamento, fortalecendo a hipótese de uma relação entre maiores taxas de mortalidade e maior contaminação. De maneira geral, quando avaliado o risco de desenvolvimento do câncer de próstata em decorrência de um maior consumo de cádmio na dieta, exposição ambiental ou ocupacional os estudos sugerem a existência de uma associação.

A produção científica em torno da carcinogênese de próstata e as exposições ao cádmio ainda é incipiente, haja vista a quantidade relativamente menor de estudos recuperados pelas buscas, quando comparados aos de câncer de mama, o que se contrapõem ao aumento do número de casos. Os escassos estudos longitudinais impedem a realização de análises mais aprofundadas que promovam um melhor entendimento dos fatores envolvidos nessa associação. Contudo, os achados dessa revisão demonstram que em 50% das análises observadas (n=30)

apontam para uma relação entre a exposição ao cádmio e o câncer de próstata.

Como visto nas seções anteriores, o cádmio não é classificado pela *Internacional Agency of Research on Cancer* (IARC) como carcinogênico comprovado para neoplasias hormônio-dependentes (mama, próstata, ovários e colo do útero); apresentando-se com evidências insuficientes para humanos. Entretanto, o tabaco, um dos principais vetores do cádmio em humanos, já é observado tanto para o câncer de mama, como para o câncer de próstata. A presença de limites para o cádmio em alimentos, também acende um alerta para a necessidade de conscientização da população em torno do consumo controlado e dos riscos envolvidos na ingestão de alguns itens. Assim como o controle para exposições ocupacionais ou ambientais.

Provavelmente o controle da contaminação ambiental e o reconhecimento de que a exposição humana a algumas substâncias pode trazer problemas irreversíveis e incalculáveis, seja um dos maiores desafios para os gestores públicos; dada a necessidade de conhecimento e disseminação da ciência, além do diálogo e engajamento de diferentes áreas (direito, política, saúde, educação etc.). Segundo Beck (2011) trata-se de despertar uma conscientização cotidiana e científica sobre os riscos na sociedade contemporânea, preocupada com a globalização dos lucros e, por vezes, negligenciando os efeitos colaterais latentes nela envolvidos.

Entretanto, Beck (2011) também chama a atenção para o fato de que a sociedade de risco, não é mais uma sociedade de classes e que, embora a desigualdade entre as capacidades de compensar ou contornar os riscos exista, o efeito bumerangue desses efeitos colaterais faz com que “cedo ou tarde os riscos da modernização alcancem aqueles que os produziram ou que lucraram com eles”. Dessa forma, não existem indivíduos ilesos na sociedade de risco, mas não é possível negligenciar a rapidez com que esses efeitos podem atingir os que tem menos artifícios para a compensação ou desvio dessas ameaças.

Assim, a criação de limites de tolerância pode não ser suficientes para a proteção contra essas ameaças “invisíveis”, mas que podem ser presumidas diante de hipóteses pautadas no conhecimento científico. Um exemplo de que esses limites podem atenuar, mas não se esgotam na regulamentação são os limites estabelecidos para a fabricação de tintas com chumbo. Apesar dos esforços para a erradicação das tintas com chumbo venha ocorrendo desde 1978, bem como a imposição de limites a sua utilização, de acordo com a ONU (Organizações das Nações Unidas) e a “Aliança Global para eliminar a tinta com chumbo”, ainda são encontrados produtos com valores superiores a 10.000 ppm, quando a legislação indica 90 partes por milhão (ppm) ou 600 ppm por peso de tinta seca (JACOBS, 2023; WHO, 2021).

Para o cádmio, a exposição alimentar pode ser um grande problema. Ainda que organismos internacionais como a Organização Mundial de Saúde (OMS) estabeleçam limites de tolerância para algumas categorias de alimentos, as disparidades entre os limites estabelecidos por diferentes países evidenciam que os esforços para que a saúde seja prioridade são distintos. Seriam os limites da regulação suficientes para evitar os efeitos crônicos dessa exposição?

O regulamento (UE) n.º 488/2014 da comissão de 12/05/2014 descreve as necessidades de estipulação de limites de tolerância para alimentos como chocolates, cereais, achocolatados e outros alimentos. Em relação ao cacau e seus derivados, o relatório reconhece que esse é um importante vetor de exposição ao cádmio. Entretanto, indica que para a definição dos limites de tolerância devem ser levados em conta os locais de produção e o teor de cacau do produto, uma vez que o cádmio pode apresentar-se em maior quantidade em alguns tipos de solo (EUROPEIA, 2014). Assim, ainda que consumidos pelas mesmas pessoas, os limites estabelecidos para esses produtos são distintos, de acordo com as variáveis apontadas.

Beck (2011) relata que “pode muito bem ser que os limites de tolerância evitem o pior, mas eles nem por isto deixam de ser um ‘álibi’ para envenenar um pouquinho a natureza e o ser humano”, e traz um questionamento de quanto seria o “pouquinho” que suportaríamos. Obviamente, que os limites para a ingestão diária também devem ser observados, mas não seria essa uma forma de transferir a responsabilidade pelos danos aos afetados? Será que os limites de tolerância estabelecidos se voltam à manutenção da saúde ou da produção e consumo?

Ao estipular uma regulação para fatores de risco, a bioacumulação e a capacidade de mimetismo com metais essenciais devem ser levadas em conta, assim como os efeitos a longo prazo dessas exposições. Diante dessa necessidade, ainda que de maneira sutil, os achados dessa revisão contribuem para a discussão sobre os fatores envolvidos na carcinogênese de mama e de próstata e a definição de limites toleráveis na exposição humana, apontando as concentrações observadas nos estudos incluídos com biomonitorização, e contribui para a construção de evidências da associação entre a exposição ao cádmio e o desenvolvimento dessas neoplasias.

As limitações encontradas foram relacionadas ao grande número de artigos transversais, que não estabelecem relação causal, apenas associações. Em contrapartida, houve um número pequeno de estudos em algumas variáveis (como por exemplo a biomonitorização por amostras do cabelo e de unhas), o que exige um maior cuidado na interpretação e generalização dos resultados. Além disso, não foi realizada a busca em literatura cinza o que poderia aumentar o número de estudos elegíveis.



## 7 CONCLUSÃO

Os resultados dessa revisão sistemática contribuem para a discussão sobre os fatores de risco envolvidos na carcinogênese de mama e de próstata e para a discussão sobre os limites toleráveis para a exposição humana, a partir dos dados obtidos.

A partir das análises realizadas é possível concluir que:

- A exposição ao cádmio pode estar relacionada a um maior risco de desenvolvimento do câncer de mama.
- A exposição ao cádmio indica um aumento nas taxas de mortalidade por câncer de próstata nas populações analisadas.

**BIBLIOGRAFIA<sup>12</sup>**

ABT, E.; ROBIN, L. P. Perspective on Cadmium and Lead in Cocoa and Chocolate. **J Agric Food Chem**, 68, n. 46, p. 13008-13015, Nov 18 2020.

ADAMS, S. V.; NEWCOMB, P. A.; SHAFER, M. M.; ATKINSON, C. *et al.* Urinary cadmium and mammographic density in premenopausal women. **Breast Cancer Res Treat**, 128, n. 3, p. 837-844, Aug 2011.

ADAMS, S. V.; NEWCOMB, P. A.; WHITE, E. Dietary cadmium and risk of invasive postmenopausal breast cancer in the VITAL cohort. **Cancer Causes & Control**, 23, n. 6, p. 845-854, Jun 2012. Article.

ADAMS, S. V.; QURAIHI, S. M.; SHAFER, M. M.; PASSARELLI, M. N. *et al.* Dietary cadmium exposure and risk of breast, endometrial, and ovarian cancer in the Women's Health Initiative. **Environ Health Perspect**, 122, n. 6, p. 594-600, Jun 2014.

ADAMS, S. V.; SHAFER, M. M.; BONNER, M. R.; LACROIX, A. Z. *et al.* Urinary Cadmium and Risk of Invasive Breast Cancer in the Women's Health Initiative. **American Journal of Epidemiology**, 183, n. 9, p. 815-823, May 2016. Article.

ALATISE, O. I.; SCHRAUZER, G. N. Lead exposure: a contributing cause of the current breast cancer epidemic in Nigerian women. **Biol Trace Elem Res**, 136, n. 2, p. 127-139, Aug 2010.

ALI, H.; KHAN, E.; ILAHI, I. Environmental Chemistry and Ecotoxicology of Hazardous Heavy Metals: Environmental Persistence, Toxicity, and Bioaccumulation. **Journal of Chemistry**, 2019, p. 6730305, 2019/03/05 2019.

ALLOWAY, B. J. **Heavy metals in soils**. New York: Springer, Dordrecht, 1990. 339 p. 978-94-007-4470-7.

ALSHEBLY, S. A. K.; HUSSAIN, H. H.; TRIER, S. H.; KADHIM, B. A., 2019, **Serum levels of lead, cadmium and silver in patients with breast cancer compared with healthy females in Iraq**. AIP Publishing.

ALVINAIR, M. Doenças da Próstata. *In: Tratado de Geriatria e Gerontologia* 4ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 2016. cap. 66.

AMADOU, A.; PRAUD, D.; COUDON, T.; DANJOU, A. M. N. *et al.* Chronic long-term exposure to cadmium air pollution and breast cancer risk in the French E3N cohort. **Int J Cancer**, 146, n. 2, p. 341-351, Jan 15 2020.

ARINOLA, O. G. A. C.-D., M. A. Micronutrient levels in the plasma of Nigerian females with breast cancer. **African Journal of Biotechnology**, 7(11), p. 1620-1623, 2008.

ARMSTRONG, B. G.; KAZANTZIS, G. The mortality of cadmium workers. **Lancet**, 1, n. 8339, p. 1425-1427, Jun 25 1983.

---

<sup>12</sup> De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023 (2002).

ARONSON, K. J.; SIEMIATYCKI, J.; DEWAR, R.; GÉRIN, M. Occupational risk factors for prostate cancer: results from a case-control study in Montréal, Québec, Canada. **Am J Epidemiol**, 143, n. 4, p. 363-373, Feb 15 1996.

AROOJ, B.; AHMED, S.; SALEEM, M.; KHURSHID, R. *et al.* Serum trace elements in diagnosis of breast malignancy. **J Ayub Med Coll Abbottabad**, 24, n. 2, p. 62-64, Apr-Jun 2012.

ASAAD, J. I.; AL-MAMOORI, A.; SHUKRI, H.; GHLEM, H. A.-A. Microelements levels of Iron, Manganese, Zinc, Copper, Lead, Cadmium, and Nickel in the serum samples of Iraq prostate cancer patients. **International Journal of PharmTech Research**, 9, n. 9, p. 341-346, 2016.

AUTHORITY, E. F. S. Cadmium dietary exposure in the European population. **EFSA Journal**, 10, n. 1, p. 2551, 2012.

BALALI-MOOD, M.; NASERI, K.; TAHERGORABI, Z.; KHAZDAIR, M. R. *et al.* Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. **Front Pharmacol**, 12, p. 643972, 2021.

BECK, U. **Sociedade de Risco. Rumo a uma outra modernidade** 2ª edição ed. São Paulo: 2011. 384 p.

BENDERLI CIHAN, Y.; SÖZEN, S.; OZTÜRK YILDIRIM, S. Trace elements and heavy metals in hair of stage III breast cancer patients. **Biol Trace Elem Res**, 144, n. 1-3, p. 360-379, Dec 2011.

BEYERSMANN, D. Effects of carcinogenic metals on gene expression. **Toxicol Lett**, 127, n. 1-3, p. 63-68, Feb 28 2002.

BIOMONITORING, C. H. **Assessment values of the HBM Commission**. German, 2023. Disponível em: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/kommission-human-biomonitoring/beurteilungswerte-der-hbm-kommission>. Acesso em: 22/10/2023.

BRITO-MARCELINO, A.; DUARTE-TAVARES, R. J.; MARCELINO, K. B.; SILVA-NETO, J. A. Breast cancer and occupational exposures: an integrative review of the literature. **Rev Bras Med Trab**, 18, n. 4, p. 488-496, Mar 3 2021.

CALDEIRA, I. D. S. **Papel da nova citocina FAM3B/PANDER na progressão tumoral em câncer de mama**. 2016. Dissertação de Mestrado (Mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

CANCER., I.-I. A. F. R. O. **List of classification by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC monographs volumes 1-133**. Lyon, 05 May 2023. Disponível em: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>.

CARLSSON, S. V.; MURATA, K.; DANILA, D. C.; LILJA, H. Chapter 5 - PSA: role in screening and monitoring patients with prostate cancer. *In*: RAMANATHAN, L. V.; FLEISHER, M., *et al* (Ed.). **Cancer Biomarkers**: Elsevier, 2022. p. 131-172.

CHEN, Y. C.; PU, Y. S.; WU, H. C.; WU, T. T. *et al.* Cadmium burden and the risk and phenotype of prostate cancer. **BMC Cancer**, 9, p. 429, Dec 10 2009.

CORTI, M.; LORENZETTI, S.; UBALDI, A.; ZILLI, R. *et al.* Endocrine Disruptors and Prostate Cancer. **Int J Mol Sci**, 23, n. 3, Jan 21 2022.

DAI, H.; ZHANG, H.; WANG, H.; NIU, J. *et al.* The Effect of Smoking Habits on Blood Cadmium and Lead Levels in Residents Living Near a Mining and Smelting Area in Northwest China: a Cross-Sectional Study. **Biol Trace Elem Res**, 201, n. 3, p. 1101-1111, Mar 2023.

DARABOS, C.; GRUSSING, E. D.; CRICCO, M. E.; CLARK, K. A. *et al.* A bipartite network approach to inferring interactions between environmental exposures and human diseases. **Pac Symp Biocomput**, p. 171-182, 2015.

DASGUPTA, P.; KULKARNI, P.; BHAT, N. S.; MAJID, S. *et al.* Activation of the Erk/MAPK signaling pathway is a driver for cadmium induced prostate cancer. **Toxicol Appl Pharmacol**, 401, p. 115102, Aug 15 2020.

DAVEY, J. C.; BODWELL, J. E.; GOSSE, J. A.; HAMILTON, J. W. Arsenic as an endocrine disruptor: effects of arsenic on estrogen receptor-mediated gene expression in vivo and in cell culture. **Toxicol Sci**, 98, n. 1, p. 75-86, Jul 2007.

DERMEVAL, D.; COELHO, J.; BITTENCOURT, I. I. Mapeamento sistemático e revisão sistemática da literatura em informática na educação. **JAQUES, Patrícia Augustin; SIQUEIRA, Sean; BITTENCOURT, Ig; PIMENTEL, Mariano.(Org.) Metodologia de Pesquisa Científica em Informática na Educação: Abordagem Quantitativa. Porto Alegre: SBC, 2020.**

DING, X.; JIANG, M.; JING, H.; SHENG, W. *et al.* Analysis of serum levels of 15 trace elements in breast cancer patients in Shandong, China. **Environ Sci Pollut Res Int**, 22, n. 10, p. 7930-7935, May 2015.

DUARTE, R. P. S.; PASQUAL, A. Avaliação do cádmio (Cd), chumbo (Pb), níquel (Ni) e zinco (Zn) em solos, plantas e cabelos humanos. *Energia na Agricultura. Botucatu. 15: 46 p. 2000.*

ELGHANY, N. A.; SCHUMACHER, M. C.; SLATTERY, M. L.; WEST, D. W. *et al.* Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. **Epidemiology**, 1, n. 2, p. 107-115, Mar 1990.

ELINDER, C. G.; KJELLSTRÖM, T.; HOGSTEDT, C.; ANDERSSON, K. *et al.* Cancer mortality of cadmium workers. **Br J Ind Med**, 42, n. 10, p. 651-655, Oct 1985.

ELLIOTT, P.; ARNOLD, R.; COCKINGS, S.; EATON, N. *et al.* Risk of mortality, cancer incidence, and stroke in a population potentially exposed to cadmium. **Occup Environ Med**, 57, n. 2, p. 94-97, Feb 2000.

ELSON, N. C.; LEWIS, J. D.; SHAUGHNESSY, E. A.; REYNA, C. Chapter 7 - Lessons from other fields of medicine, Part 1: Breast cancer. *In: ESPAY, A. J. (Ed.) Handbook of Clinical*

**Neurology**: Elsevier, 2023. v. 192, p. 101-118.

ERIKSEN, K. T.; HALKJÆR, J.; SØRENSEN, M.; MELIKER, J. R. *et al.* Dietary cadmium intake and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in Danish postmenopausal women: a prospective cohort study. **PLoS One**, 9, n. 6, p. e100815, 2014.

ERIKSEN, K. T.; MCELROY, J. A.; HARRINGTON, J. M.; LEVINE, K. E. *et al.* Urinary Cadmium and Breast Cancer: A Prospective Danish Cohort Study. **J Natl Cancer Inst**, 109, n. 2, Feb 2017.

ERIKSEN\*, K. T.; HALKJÆR, J.; MELIKER, J. R.; MCELROY, J. A. *et al.*, 2014, **Dietary Cadmium Intake and Risk of Prostate Cancer in Middle-Aged Danish Men**. 2370.

EUROPEIA, C. Regulamento (UE) N o 488/2014. **Jornal Oficial Da União Europeia**, L138, 75, 2014.

FLOREA, A. M.; BÜSSELBERG, D. Metals and breast cancer: risk factors or healing agents? **J Toxicol**, 2011, p. 159619, 2011.

FREITAS, M. B. D.; BRILHANTE, O. M.; ALMEIDA, L. M. D. Importância da análise de água para a saúde pública do Estado do Rio de Janeiro: enfoque para coliformes fecais, nitrato e alumínio. *Cadernos de Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 17 2001.

GALLAGHER, C. M.; CHEN, J. J.; KOVACH, J. S. Environmental cadmium and breast cancer risk. **Aging (Albany NY)**, 2, n. 11, p. 804-814, Nov 2010.

GARCÍA-ESQUINAS, E.; POLLAN, M.; TELLEZ-PLAZA, M.; FRANCESCONI, K. A. *et al.* Cadmium exposure and cancer mortality in a prospective cohort: the strong heart study. **Environ Health Perspect**, 122, n. 4, p. 363-370, Apr 2014.

GBD, G. B. O. D.-. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Global Burden of Disease Collaborative Network Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) 2019.

GIULIVO, M.; LOPEZ DE ALDA, M.; CAPRI, E.; BARCELÓ, D. Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. **Environ Res**, 151, p. 251-264, Nov 2016.

GLEASON, D. F. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. **Hum Pathol**, 23, n. 3, p. 273-279, Mar 1992.

GLOBOCAN. **Global Cancer Observatory**. France, 2020. Acesso em: 12/03/2023.

GRIONI, S.; AGNOLI, C.; KROGH, V.; PALA, V. *et al.* Dietary cadmium and risk of breast cancer subtypes defined by hormone receptor status: A prospective cohort study. **Int J Cancer**, 144, n. 9, p. 2153-2160, May 1 2019.

IARC. **List of classification by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC monographs volumes 1-133**. Lyon, 05 May 2023 2023. Disponível em:

<https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>.

ITOH, H.; IWASAKI, M.; SAWADA, N.; TAKACHI, R. *et al.* Dietary cadmium intake and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, 217, n. 1, p. 70-77, Jan 2014. Article.

JACOBS, D. E. Chapter 1 - Banning lead paint: the missed opportunity. *In*: JACOBS, D. E. (Ed.). **Fifty Years of Peeling Away the Lead Paint Problem**: Academic Press, 2023. p. 3-34.

JULIN, B.; WOLK, A.; BERGKVIST, L.; BOTTAI, M. *et al.* Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study. **Cancer Res**, 72, n. 6, p. 1459-1466, Mar 15 2012.

JÄRUP, L. Hazards of heavy metal contamination. **Br Med Bull**, 68, p. 167-182, 2003.

KABA, M.; PIRINCCI, N.; YUKSEL, M. B.; GECIT, I. *et al.* Serum levels of trace elements in patients with prostate cancer. **Asian Pac J Cancer Prev**, 15, n. 6, p. 2625-2629, 2014.

KABIR, E. R.; RAHMAN, M. S.; RAHMAN, I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. **Environ Toxicol Pharmacol**, 40, n. 1, p. 241-258, Jul 2015.

KARNAKIS, T.; COSTA, R. N.; SARAIVA, M. D. Câncer no Idoso. *In*: GUANABARA e KOOGAN (Ed.). **Tratado de Geriatria e Gerontologia**. 4 ed. Rio de Janeiro, 2016. cap. 104.

KAZANTZIS, G.; LAM, T. H.; SULLIVAN, K. R. Mortality of cadmium-exposed workers. A five-year update. **Scand J Work Environ Health**, 14, n. 4, p. 220-223, Aug 1988.

KJELLSTRÖM, T.; FRIBERG, L.; RAHNSTER, B. Mortality and cancer morbidity among cadmium-exposed workers. **Environ Health Perspect**, 28, p. 199-204, Feb 1979.

KLAUNIG J.E, K. L. M. Carcinogenicity. *In*: ELSEVIER (Ed.). **Comprehensive Toxicology**, 2018. v. 9, p. 233-254.

KOLLURU, V.; TYAGI, A.; CHANDRASEKARAN, B.; ANKEM, M. *et al.* Induction of endoplasmic reticulum stress might be responsible for defective autophagy in cadmium-induced prostate carcinogenesis. **Toxicol Appl Pharmacol**, 373, p. 62-68, Jun 15 2019.

KUNO, R.; ROQUETTI, M. H.; GOUVEIA, N. Conceitos e derivação de valores de referência para biomonitorização humana de contaminantes ambientais. **Rev Panam Salud Publica**; **27** (1), ene. 2010, 2010.

LESSA, J. P. **Marcadores de Apoptose no Câncer de Mama Metastático**. 2015. (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre.

LI, J.; BOSTICK, R. M.; WARD, K. C. Cadmium, sexually transmitted disease, and risk for prostate cancer. **Open Epidemiol J**, 2, p. 14-19, 2009.

LI, L.; ZHANG, M.; MEN, Y.; WANG, W. *et al.* Heavy metals interfere with plasma

metabolites, including lipids and amino acids, in patients with breast cancer. **Oncol Lett**, 19, n. 4, p. 2925-2933, Apr 2020.

LIM, J. T.; TAN, Y. Q.; VALERI, L.; LEE, J. *et al.* Association between serum heavy metals and prostate cancer risk - A multiple metal analysis. **Environment International**, 132, p. 10, Nov 2019. Article.

LIU, J.; GOYER, R. A.; WAALKES, M. P. **Efeitos tóxicos dos metais**. *In: Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull*. Porto Alegre: Artmed, 2012. cap. 23, p. 325-335.

MACEDO, S.; TEIXEIRA, E.; GASPAR, T. B.; BOAVENTURA, P. *et al.* Endocrine-disrupting chemicals and endocrine neoplasia: A forty-year systematic review. **Environ Res**, 218, p. 114869, Feb 01 2023.

MAGI-GALLUZZI, C. Chapter 57 - Genetics and genomics in prostate cancer. *In: ZHOU, M.; NETTO, G. J., et al (Ed.). Uro pathology (Second Edition)*. St. Louis (MO): Elsevier, 2023. p. 138-139.

MCELROY, J. A.; SHAFER, M. M.; TRENTHAM-DIETZ, A.; HAMPTON, J. M. *et al.* Cadmium exposure and breast cancer risk. **Jnci-Journal of the National Cancer Institute**, 98, n. 12, p. 869-873, Jun 2006. Article.

MEN, Y.; LI, L.; ZHANG, F.; KONG, X. *et al.* Evaluation of heavy metals and metabolites in the urine of patients with breast cancer. **Oncol Lett**, 19, n. 2, p. 1331-1337, Feb 2020.

MEZYNSKA, M.; BRZÓSKA, M. M. Environmental exposure to cadmium-a risk for health of the general population in industrialized countries and preventive strategies. **Environ Sci Pollut Res Int**, 25, n. 4, p. 3211-3232, Feb 2018.

MIRZAEYAN, P.; SHOKRZADEH, M.; SALEHZADEH, A.; AJAMIAN, F. Association of estrogen receptor 1 (ESR1) gene (rs2234693) polymorphism, ESR1 promoter methylation status, and serum heavy metals concentration, with breast cancer: A study on Iranian women population. **Meta Gene**, 26, p. 100802, 2020/12/01/ 2020.

NAGATA, C.; NAGAO, Y.; NAKAMURA, K.; WADA, K. *et al.* Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Japanese women. **Breast Cancer Res Treat**, 138, n. 1, p. 235-239, Feb 2013.

NORDBERG, G. F. Health hazards of environmental cadmium pollution. **Ambio**, p. 55-66, 1974.

NORDBERG, M.; NORDBERG, G. F. Cadmium. *In: Heavy Metals in the Environment*. New York: Bibudhendra Sarkar, 2002. cap. 8, p. 725.

NYQVIST, F.; HELMFRID, I.; AUGUSTSSON, A.; WINGREN, G. Increased Cancer Incidence in the Local Population Around Metal-Contaminated Glassworks Sites. **J Occup Environ Med**, 59, n. 5, p. e84-e90, May 2017.

O'BRIEN, K. M.; WHITE, A. J.; JACKSON, B. P.; KARAGAS, M. R. *et al.* Toenail-Based Metal Concentrations and Young-Onset Breast Cancer. **Am J Epidemiol**, 188, n. 4, p. 34-43,

11 01 2019.

O'CONNOR, R. J.; SCHNELLER, L. M.; CARUSO, R. V.; STEPHENS, W. E. *et al.* Toxic metal and nicotine content of cigarettes sold in China, 2009 and 2012. **Tobacco Control**, 24, n. Suppl 4, p. iv55-iv59, 2015.

OLYMPIO, K. P. K.; SALLES, F. J.; FERREIRA, A. P. S. D.; PEREIRA, E. C. *et al.* The human exposome unraveling the impact of environment on health: promise or reality? **Rev Saude Publica**, 53, p. 6, Jan 31 2019.

ORTEGA-GARCÍA, J. F.-I.-T. A. O. B.-T. A. J. G.-I.-C. A. J. A. L.-A. A. E. S.-N. A. J. A. Non-dietary environmental risk factors in prostate cancer. **Actas Urológicas Españolas (English Edition)**, 35, n. 5, p. 289-295, 2011.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, 372, p. n71, Mar 29 2021.

PAGE, M. J.; SHAMSEER, L.; TRICCO, A. C. Registration of systematic reviews in PROSPERO: 30,000 records and counting. **Syst Rev**, 7, n. 1, p. 32, Feb 20 2018.

PANDEY, N.; TIWARI, A. 8 - Human health risk assessment of heavy metals in different soils and sediments. *In*: KUMAR, V.; SHARMA, A., *et al* (Ed.). **Heavy Metals in the Environment**: Elsevier, 2021. p. 143-163.

PASCALICCHIO, Á. A. E. **Contaminação por metais pesados: saúde pública e medicina ortomolecular**. São Paulo: Annablume, 2002.

PASHA, Q.; MALIK, S. A.; SHAHEEN, N.; SHAH, M. H. Comparison of trace elements in the scalp hair of malignant and benign breast lesions versus healthy women. **Biol Trace Elem Res**, 134, n. 2, p. 160-173, May 2010.

PELLERIN, E.; CANEPARO, C.; CHABAUD, S.; BOLDUC, S. *et al.* Endocrine-disrupting effects of bisphenols on urological cancers. **Environ Res**, 195, p. 110485, Apr 2021.

PENG, L.; HUANG, Y. T.; ZHANG, J. W.; PENG, Y. H. *et al.* Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Chaoshan population of southeast China. **Environmental Science and Pollution Research**, 22, n. 24, p. 19870-19878, Dec 2015. Article.

PERES, F.; MOREIRA, J. C.; ORGANIZADORES. **É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente**. Rio de Janeiro: 2003. 384 p.

PERNAR, C. H.; EBOT, E. M.; WILSON, K. M.; MUCCI, L. A. The Epidemiology of Prostate Cancer. **Cold Spring Harb Perspect Med**, 8, n. 12, 12 03 2018.

PISCATOR, M. Role of cadmium in carcinogenesis with special reference to cancer of the prostate. **Environ Health Perspect**, 40, p. 107-120, Aug 1981.

PLATZ, E. A.; HELZLSOUER, K. J.; HOFFMAN, S. C.; MORRIS, J. S. *et al.* Prediagnostic toenail cadmium and zinc and subsequent prostate cancer risk. **Prostate**, 52, n. 4, p. 288-296,

Sep 01 2002.

QAYYUM, M. A.; SHAH, M. H. Comparative study of trace elements in blood, scalp hair and nails of prostate cancer patients in relation to healthy donors. **Biol Trace Elem Res**, 162, n. 1-3, p. 46-57, Dec 2014.

RAWLA, P. Epidemiology of Prostate Cancer. **World J Oncol**, 10, n. 2, p. 63-89, Apr 2019.

REILLY, R. Breast Cancer. *In*: ENNA, S. J. e BYLUND, D. B. (Ed.). **xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference**. New York: Elsevier, 2007. p. 1-9.

ROJAS-LIMA, E.; ROTHENBERG, S. J.; GAMBOA-LOIRA, B.; MÉRIDA-ORTEGA, Á. *et al.* Cadmium, Selenium and Breast Cancer Risk by Molecular Subtype Among Women from Northern Mexico. **Exposure and Health**, 13, n. 3, p. 419-429, 2021/09/01 2021.

RZYMSKI, P.; TOMCZYK, K.; PONIEDZIALEK, B.; OPALA, T. *et al.* Impact of heavy metals on the female reproductive system. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, 22, n. 2, p. 259-264, 2015. Review.

RZYMSKI, P.; TOMCZYK, K.; PONIEDZIALEK, B.; OPALA, T. *et al.* Impact of heavy metals on the female reproductive system. **Ann Agric Environ Med**, 22, n. 2, p. 259-264, 2015.

SALEH, F.; BEHBEHANI, A.; ASFAR, S.; KHAN, I. *et al.* Abnormal blood levels of trace elements and metals, DNA damage, and breast cancer in the state of Kuwait. **Biol Trace Elem Res**, 141, n. 1-3, p. 96-109, Jun 2011.

SAWADA, N.; IWASAKI, M.; INOUE, M.; TAKACHI, R. *et al.* Long-term dietary cadmium intake and cancer incidence. **Epidemiology**, 23, n. 3, p. 368-376, May 2012.

SCHAEFER, H. R.; DENNIS, S.; FITZPATRICK, S. Cadmium: Mitigation strategies to reduce dietary exposure. **J Food Sci**, 85, n. 2, p. 260-267, Feb 2020.

SCHRAUZER, G. N. Anticarcinogenic effects of selenium. **Cell Mol Life Sci**, 57, n. 13-14, p. 1864-1873, Dec 2000.

SHIBAMOTO, T.; BJELDANES, L. F. **Introdução à toxicologia de alimentos**. 2 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; WAGLE, N. S.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2023. **CA Cancer J Clin**, 73, n. 1, p. 17-48, Jan 2023.

SILVA, M. J. S. D.; BERGMANN, A.; SIQUEIRA, A. D. S. E.; CASADO, L. *et al.* Influência das Iniquidades Sociais e dos Cuidados de Saúde na Incidência e Mortalidade por Câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 64: 459-460 p. 2018.

SILVA, M. M.; SILVA, V. H. Envelhecimento: importante fator de risco para o câncer. *Arquivos Médicos do ABC*. 30 2005.

SILVA, P. M. D. **Papel da nova citocina PANDER/FAM3B na tumorigenicidade e invasividade de células**

**tumorais de próstata da linhagem DU145.** 2015. 71 f. (Mestrado) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

SILVA, W. J. M.; FERRARI, C. K. B. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*. Rio de Janeiro. 14 2011.

SRIVASTAVA, V.; HUYCKE, T. R.; PHONG, K. T.; GARTNER, Z. J. Organoid models for mammary gland dynamics and breast cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 66, p. 51-58, Oct 2020.

STRUMYLAITE, L.; BOGUSEVICIUS, A.; ABDRACHMANOVAS, O.; BARANAUSKIENE, D. *et al.* Cadmium concentration in biological media of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 125, n. 2, p. 511-517, Jan 2011.

STRUMYLAITE, L.; KREGZDYTE, R.; BOGUSEVICIUS, A.; POSKIENE, L. *et al.* Association between cadmium and breast cancer risk according to estrogen receptor and human epidermal growth factor receptor 2: epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat*, 145, n. 1, p. 225-232, May 2014.

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71, n. 3, p. 209-249, 05 2021.

TARHONSKA, K.; LESICKA, M.; JANASIK, B.; ROSZAK, J. *et al.* Cadmium and breast cancer - Current state and research gaps in the underlying mechanisms. *Toxicol Lett*, 361, p. 29-42, May 15 2022.

TOMAS KOLTAI AND STEPHAN, J. R. A. F. B. A. L. F. Chapter 2 - Introduction to prostate cancer metabolism and treatment with nonconventional drugs. *In: TOMAS KOLTAI AND STEPHAN, J. R. A. F. B. A. L. F. (Ed.). Prostate Cancer Metabolism: Academic Press, 2021. p. 13-35.*

VALIER, H. **A History of Prostate Cancer: Cancer, Men and Medicine.** UK: Palgrave Macmillan, 2016. 248 p. 978-1-137-56595-2.

VAN MAELE-FABRY, G.; LOMBAERT, N.; LISON, D. Dietary exposure to cadmium and risk of breast cancer in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*, 86, p. 1-13, Jan 2016.

VELLA, V.; MALAGUARNERA, R.; LAPPANO, R.; MAGGIOLINI, M. *et al.* Recent views of heavy metals as possible risk factors and potential preventive and therapeutic agents in prostate cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 457, n. C, p. 57-72, Dec 2017. Article.

VINCETI, M.; VENTURELLI, M.; SIGHINOLFI, C.; TREROTOLI, P. *et al.* Case-control study of toenail cadmium and prostate cancer risk in Italy. *Science of the Total Environment*, 373, n. 1, p. 77-81, 2007.

WAALKES, M. P. **Metal Carcinogenesis.** *In: BIBUDHENDRA e SARKAR (Ed.). Heavy Metals in the Environment.* New York, 2002. cap. 5, p. 725.

WADHWA, S. K.; KAZI, T. G.; AFRIDI, H. I.; TALPUR, F. N. *et al.* Interaction between carcinogenic and anti-carcinogenic trace elements in the scalp hair samples of different types of Pakistani female cancer patients. **Clinica Chimica Acta**, 439, p. 178-184, Jan 2015. Article.

WANG, R.; SANG, P.; GUO, Y.; JIN, P. *et al.* Cadmium in food: Source, distribution and removal. **Food Chemistry**, 405, p. 134666, 2023/03/30/ 2023.

WANG, S.; SHI, X. Molecular mechanisms of metal toxicity and carcinogenesis. **Mol Cell Biochem**, 222, n. 1-2, p. 3-9, Jun 2001.

WEI, X. L.; HE, J. R.; CEN, Y. L.; SU, Y. *et al.* Modified effect of urinary cadmium on breast cancer risk by selenium. **Clin Chim Acta**, 438, p. 80-85, Jan 1 2015.

WEI, Y.; ZHU, J. Blood levels of endocrine-disrupting metals and prevalent breast cancer among US women. **Med Oncol**, 37, n. 1, p. 1, Nov 8 2019.

WHITE, A. J.; O'BRIEN, K. M.; NIEHOFF, N. M.; CARROLL, R. *et al.* Metallic Air Pollutants and Breast Cancer Risk in a Nationwide Cohort Study. **Epidemiology**, 30, n. 1, p. 20-28, Jan 2019.

WHO, W. H. O., 2021. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/indicator-groups/legally-binding-controls-on-lead-paint>. Acesso em: 03/14.

WU, H. D.; CHOU, S. Y.; CHEN, D. R.; KUO, H. W. Differentiation of serum levels of trace elements in normal and malignant breast patients. **Biol Trace Elem Res**, 113, n. 1, p. 9-18, Oct 2006.

XU, J.; WISE, J. T. F.; WANG, L.; SCHUMANN, K. *et al.* Dual Roles of Oxidative Stress in Metal Carcinogenesis. **J Environ Pathol Toxicol Oncol**, 36, n. 4, p. 345-376, 2017.

YARI, H.; MOHSENI, M.; VARDI, R.; ALIZADEH, A. M. *et al.* Copper, Lead, Zinc and Cadmium levels in serum of prostate cancer patients by polarography in Iran. **J Chem Pharmaceut Res**, 7, n. 2, p. 403-408, 2015.

ZHU, Y.; COSTA, M. Metals and molecular carcinogenesis. **Carcinogenesis**, 41, n. 9, p. 1161-1172, 09 24 2020.

ZIMTA, A. A.; SCHITCU, V.; GURZAU, E.; STAVARU, C. *et al.* Biological and molecular modifications induced by cadmium and arsenic during breast and prostate cancer development. **Environmental Research**, 178, p. 15, Nov 2019. Review.

ÅKESSON, A.; BARREGARD, L.; BERGDAHL, I. A.; NORDBERG, G. F. *et al.* Non-Renal Effects and the Risk Assessment of Environmental Cadmium Exposure. **Environmental Health Perspectives**, 122, n. 5, p. 431-438, 2014.

Apêndice A – Estratégias de buscas utilizadas nas bases de dados para associações entre cádmio, câncer de mama ou de próstata

<b>PUBMED</b>
(((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR ("Breast Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Breast Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Neoplasm, Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Tumors"[Title/Abstract] OR "Breast Tumor"[Title/Abstract] OR "Tumor, Breast"[Title/Abstract] OR "Tumors, Breast"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer, Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer, Mammary"[Title/Abstract] OR "Cancers, Mammary"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancers"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Malignant Tumor of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumors"[Title/Abstract] OR "Cancer of Breast"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary Carcinoma, Human"[Title/Abstract] OR "Carcinoma, Human Mammary"[Title/Abstract] OR "Carcinomas, Human Mammary"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Mammary Carcinomas, Human"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Mammary Neoplasms, Human"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Neoplasm, Human Mammary"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Human Mammary"[Title/Abstract] OR "Mammary Neoplasm, Human"[Title/Abstract] OR "Breast Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Breast Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Carcinoma, Breast"[Title/Abstract] OR "Carcinomas, Breast"[Title/Abstract])) OR ((Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ("Prostatic Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Prostate"[Title/Abstract] OR "Neoplasm, Prostate"[Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Prostatic"[Title/Abstract] OR "Neoplasm, Prostatic"[Title/Abstract] OR "Prostatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Prostate Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer, Prostate"[Title/Abstract] OR "Cancers, Prostate"[Title/Abstract] OR "Prostate Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Prostate"[Title/Abstract] OR "Prostatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer, Prostatic"[Title/Abstract] OR "Cancers, Prostatic"[Title/Abstract] OR "Prostatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of Prostate"[Title/Abstract]))) AND ((Cadmium[MeSH Terms]) OR (Cadmium[Title/Abstract]))
<b>PUBMED - PMC</b>
(((Breast Neoplasms[MeSH Terms]) OR ("Breast Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Breast Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Neoplasm, Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Tumors"[Title/Abstract] OR "Breast Tumor"[Title/Abstract] OR "Tumor, Breast"[Title/Abstract] OR "Tumors, Breast"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer, Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer, Mammary"[Title/Abstract] OR "Cancers, Mammary"[Title/Abstract] OR "Mammary Cancers"[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasm of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Malignant Tumor of Breast"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumor"[Title/Abstract] OR "Breast Malignant Tumors"[Title/Abstract] OR "Cancer of Breast"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Breast"[Title/Abstract] OR "Mammary Carcinoma, Human"[Title/Abstract] OR "Carcinoma, Human Mammary"[Title/Abstract] OR "Carcinomas, Human Mammary"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Mammary Carcinomas, Human"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Mammary Neoplasms, Human"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Human Mammary Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Neoplasm, Human Mammary"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Human Mammary"[Title/Abstract] OR "Mammary Neoplasm, Human"[Title/Abstract] OR "Breast Carcinoma"[Title/Abstract] OR "Breast Carcinomas"[Title/Abstract] OR "Carcinoma, Breast"[Title/Abstract] OR "Carcinomas, Breast"[Title/Abstract])) OR ((Prostatic Neoplasms[MeSH Terms]) OR ("Prostatic Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Prostate"[Title/Abstract] OR "Neoplasm, Prostate"[Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Neoplasms, Prostatic"[Title/Abstract] OR "Neoplasm, Prostatic"[Title/Abstract] OR "Prostatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Prostate Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer, Prostate"[Title/Abstract] OR "Cancers, Prostate"[Title/Abstract] OR "Prostate Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Prostate"[Title/Abstract] OR "Prostatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Cancer, Prostatic"[Title/Abstract] OR "Cancers, Prostatic"[Title/Abstract] OR "Prostatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of Prostate"[Title/Abstract]))) AND ((Cadmium[MeSH Terms]) OR (Cadmium[Title/Abstract]))

*continua..*

*continuação***BVS/BIREME**

(( "Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" )) OR ( "Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" )) AND (cadmium)

**EMBASE**

('breast tumor'/exp OR 'breast tumor'/syn OR 'prostate tumor'/exp OR 'prostate tumor'/syn) AND ('cadmium'/exp OR 'cadmium'/syn) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

**SCOPUS**

( TITLE-ABS-KEY ( "Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast" ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( cadmium ) )

*continua..*

**WEB OF SCIENCE**

TÓPICO: ("Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast") OR TÓPICO: ("Prostatic Neoplasms" OR "Prostate Neoplasms" OR "Neoplasms, Prostate" OR "Neoplasm, Prostate" OR "Prostate Neoplasm" OR "Neoplasms, Prostatic" OR "Neoplasm, Prostatic" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Cancer" OR "Cancer, Prostate" OR "Cancers, Prostate" OR "Prostate Cancers" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostatic Cancer" OR "Cancer, Prostatic" OR "Cancers, Prostatic" OR "Prostatic Cancers" OR "Cancer of Prostate") Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos AND TÓPICO: (Cadmium)  
Índices=SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI Tempo estipulado=Todos os anos

**COCHRANE LIBRARY**

("Breast Neoplasms" OR "Breast Neoplasm" OR "Neoplasm, Breast" OR "Breast Tumors" OR "Breast Tumor" OR "Tumor, Breast" OR "Tumors, Breast" OR "Neoplasms, Breast" OR "Breast Cancer" OR "Cancer, Breast" OR "Mammary Cancer" OR "Cancer, Mammary" OR "Cancers, Mammary" OR "Mammary Cancers" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm" OR "Breast Malignant Neoplasms" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor" OR "Breast Malignant Tumors" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Mammary Carcinoma, Human" OR "Carcinoma, Human Mammary" OR "Carcinomas, Human Mammary" OR "Human Mammary Carcinomas" OR "Mammary Carcinomas, Human" OR "Human Mammary Carcinoma" OR "Mammary Neoplasms, Human" OR "Human Mammary Neoplasm" OR "Human Mammary Neoplasms" OR "Neoplasm, Human Mammary" OR "Neoplasms, Human Mammary" OR "Mammary Neoplasm, Human" OR "Breast Carcinoma" OR "Breast Carcinomas" OR "Carcinoma, Breast" OR "Carcinomas, Breast"):ti,ab,kw OR ("Prostatic Neoplasms" OR "Prostate Neoplasms" OR "Neoplasms, Prostate" OR "Neoplasm, Prostate" OR "Prostate Neoplasm" OR "Neoplasms, Prostatic" OR "Neoplasm, Prostatic" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Cancer" OR "Cancer, Prostate" OR "Cancers, Prostate" OR "Prostate Cancers" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostatic Cancer" OR "Cancer, Prostatic" OR "Cancers, Prostatic" OR "Prostatic Cancers" OR "Cancer of Prostate"):ti,ab,kw AND (Cadmium):ti,ab,kw

**GOOGLE ACADÊMICO**

Câncer de mama:  
allintitle: (cadmium AND breast cancer)  
Câncer de próstata:  
allintitle: (cadmium AND prostate cancer)

Fonte: Elaborada pela própria autora.



## Apêndice C – Avaliação da qualidade dos estudos de coorte incluídos

Escola de New Castle Ottawa - Estudos de Coorte	Armstrong et. al, 1983	Elinder et. al, 1985	Elliott et. al, 2000	Eriksen et. al, 2015	Garcia-Esquinas et al., 2014	Julin et. al, 2012	Kazantzis et. al, 1988	Kjellstrom et. al, 1979	Nyqvist et. al, 2017	Sawada et. al, 2017	Sorahan & Waterhouse, 1983	Adams et. al	Adams et. al	Adams et. al, 2016	Amadou et. al	Elliott et. al	Eriksen et. al, 2014	Eriksen et. al, 2016	Garcia-Esquinas et al, 2014	Grioni et. al	Julin et. al	Nyqvist et. al	Sawada et. al	Wei. Et. al	White. Et. al
<b>Seleção (4)</b>																									
<b>Representatividade da coorte exposta</b>																									
verdadeiramente representativa da média (1)	1					1								1		1				1					
um pouco representativa da média (1)		1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1				1		1		1	1	1	1	1
selecionado de usuários (0)																		0							
sem descrição (0)																									
<b>Seleção da Coorte não exposta</b>																									
da mesma comunidade da coorte exposta (1)															1			1							1
selecionada de forma diferente (0)																									
sem descrição de derivação da coorte não exposta (0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Determinação da exposição</b>																									
registro seguro (ex.: registros cirúrgicos) (1)		1			1		1	1			1		1		1		1	1	1	1				1	1
entrevistas estruturadas (1)				1		1				1		1	1	1			1		1	1	1		1	1	1
auto relato escrito (0)	0								0						0							0			
sem descrição (0)			0																						
<b>Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo.</b>																									
sim (1)				1	1					1			1	1	1		1	1	1	1			1	1	1
não (0)	0	0	0			0	0	0	0		0	0				0				0	0	0		0	0
<b>Comparabilidade (2)</b>																									
<b>Comparabilidade da coorte baseada no desenho e análise</b>																									
controles do estudo para _____ (1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
controle do estudo para qualquer fator adicional (1)					1				1				1		0				1	1	1	1			
<b>Desfecho (3)</b>																									
<b>Determinação do desfecho</b>																									
avaliação cega independente (1)																									
registro acoplado (1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1		1	1		1	1	1	1	1	1	1	1
auto relato (0)												1		0			0								
sem descrição (0)																									
<b>O seguimento foi suficiente para a ocorrência do desfecho</b>																									
sim (1)		1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1
não (0)	0										0					0									
<b>Adequação de acompanhamento da coortes</b>																									
seguimento completo – todos os indivíduos (1)																									
perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número - descrição fornecida das perdas (1)				1	1					1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1		1	1	
perdas de seguimento - sem descrição fornecida das perdas (0)								0	0													0			0
nenhuma declaração (0)	0	0	0			0	0																		
<b>Escore Total</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>6</b>

## Anexo A – PRISMA Check list

Section and Topic	Item #	Checklist item	Reported on page
<b>TITLE</b>			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	01
<b>ABSTRACT</b>			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	08
<b>INTRODUCTION</b>			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	12
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	13
<b>METHODS</b>			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	43
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	45
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	93
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	46
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	46
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	48
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	48
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	47
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	48
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	53
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	53
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	53
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	53
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	53
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	53
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	52
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	47

<b>RESULTS</b>			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	50
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	50
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	53
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	47
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	67
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	68
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	68
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	70
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	70
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	47
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	70
<b>DISCUSSION</b>			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	77
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	78
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	81
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	79
<b>OTHER INFORMATION</b>			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	44
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	--
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	98
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	--
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	--
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	--

## Anexo B – Escala de New-castle Ottawa para estudios caso controle

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

#### **Selection**

- 1) Is the case definition adequate?
  - a) yes, with independent validation \*
  - b) yes, eg record linkage or based on self reports
  - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
  - a) consecutive or obviously representative series of cases \*
  - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
  - a) community controls \*
  - b) hospital controls
  - c) no description
- 4) Definition of Controls
  - a) no history of disease (endpoint) \*
  - b) no description of source

#### **Comparability**

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (Select the most important factor.) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### **Exposure**

- 1) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview where blind to case/control status \*
  - c) interview not blinded to case/control status
  - d) written self report or medical record only
  - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
  - a) yes \*
  - b) no
- 3) Non-Response rate
  - a) same rate for both groups \*
  - b) non respondents described
  - c) rate different and no designation

## Anexo C – Escala de New-castle Ottawa para estudios de coorte

### NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

#### **Selection**

- 1) Representativeness of the exposed cohort
  - a) truly representative of the average \_\_\_\_\_ (describe) in the community \*
  - b) somewhat representative of the average \_\_\_\_\_ in the community \*
  - c) selected group of users eg nurses, volunteers
  - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
  - a) drawn from the same community as the exposed cohort \*
  - b) drawn from a different source
  - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
  - a) secure record (eg surgical records) \*
  - b) structured interview \*
  - c) written self report
  - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
  - a) yes \*
  - b) no

#### **Comparability**

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
  - a) study controls for \_\_\_\_\_ (select the most important factor) \*
  - b) study controls for any additional factor \* (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

#### **Outcome**

- 1) Assessment of outcome
  - a) independent blind assessment \*
  - b) record linkage \*
  - c) self report
  - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
  - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) \*
  - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
  - a) complete follow up - all subjects accounted for \*
  - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > \_\_\_\_ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) \*
  - c) follow up rate < \_\_\_\_ % (select an adequate %) and no description of those lost
  - d) no statement