

# CONSEQUÊNCIAS DA EXPOSIÇÃO AOS DISRUPTORES ENDÓCRINOS AO ORGANISMO HUMANO E A ATUAÇÃO DOS XENOESTROGÊNIOS NO SURGIMENTO DE NEOPLASIAS



Bráulio Brandão Rodrigues,  
Felipe Sousa Rodrigues,  
Felipe Zibetti Pereira,  
Larissa Amorim Silva,  
Leonardo Queiroz Lopes,  
Mirian Paiva Silva.

Artigo Original

Centro Universitário de Anápolis (UniEvangelista)  
Email: brandaobbr@gmail.com

## Resumo

*Este estudo tem como objetivo discutir o impacto dos disruptores endócrinos ao organismo humano e a atuação dos xenoestrogênios no surgimento de neoplasias. Trata-se de uma revisão de literatura, utilizando artigos nas bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS, em inglês, espanhol e português, dos últimos 5 anos. Esta revisão possibilitou sistematizar informações sobre a associação entre a exposição aos xenoestrogênios e alterações em processos fisiológicos, hormonais, reprodutores e no desenvolvimento de neoplasias. Essas substâncias atuam alterando a homeostase endócrina, aumentando níveis de estrogênio circulante e, juntamente com a predisposição genética, representam um fator de risco considerável para o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres. Por outro lado, há efeitos significativos na redução de linfomas de células T em análises experimentais e também em células B humanas. Por conseguinte, é imperativo que os xenoestrogênios continuem sendo alvo de pesquisas, para esclarecimento dos efeitos deletérios sobre o organismo humano.*

**Palavras-chave:** xenoestrogenos; fitoestrógenos; desreguladores endócrinos, câncer.

## Abstract

*This study aims to discuss the impact of endocrine disruptors on the human body and the role of xenoestrogens in the development of neoplasias. It is a literature review, using articles in the PUBMED, SCIELO and LILACS databases, in English, Spanish and Portuguese, of the last 5 years. This review made it possible to systematize information about the association between exposure to xenoestrogens and changes in physiological, hormonal, reproductive and neoplastic development processes. These substances act by altering endocrine homeostasis, increasing levels of circulating estrogen and, together with genetic predisposition, represent a considerable risk factor for the development of breast cancer in women. On the other hand, there are significant effects on the reduction of T-cell lymphomas in experimental analyzes and also in human B cells. It is therefore imperative that xenoestrogens continue to be the subject of research to clarify the deleterious effects on the human organism.*

**Key words:** Autistic disorder; diagnosis; therapy.

## Introdução

Há algum tempo a temática ambiental direcionou a atenção de estudiosos para análise do impacto à saúde, induzido pela liberação antropogênica de substâncias químicas na natureza e decorrente das atividades de múltiplos setores agrários e industriais<sup>1</sup>. Os químicos dispostos de forma irregular e desordenada são considerados contaminantes orgânicos emer-

gentes. Aqueles com capacidade de alterar o funcionamento do sistema endócrino de indivíduos expostos foram designados como produtos químicos de desregulação endócrina ou, simplesmente, disruptores endócrinos<sup>2</sup>. Em resultado do trabalho de agências de saúde internacionais, multiplicidade de interferentes endócrinos com características moleculares distintas tem sido reconhecida. São substâncias e com-

postos produzidos naturalmente pelo organismo ou provenientes da confecção fabril de produtos sintéticos, farmacêuticos, cosméticos ou pesticidas<sup>2</sup>. Além disso, somam-se ao rol de interferentes químicos ao organismo humano, os hormônios estrogênicos naturais ou sintéticos encontrados em redes hídricas e sedimentos, além de subprodutos da degradação desses compostos, que em conjunto foram denominados de xenoestrogênios<sup>3</sup>. A maior parte dos disruptores hormonais que chega às estações de tratamento de efluentes é despejada nos corpos d'água superficiais, em consequência da incapacidade dos processos convencionais em removê-los completamente<sup>4</sup>. A despeito de baixas concentrações, têm o potencial de causar danos ao ecossistema, qualidade de vida e funcionamento biológico<sup>5</sup>. Ademais, independente de altas concentrações, a mistura resultante da interação entre diferentes disruptores no ambiente é deletéria ao organismo e também se associa ao risco para algumas doenças, em especial ao câncer<sup>6</sup>. Quanto à exposição, danos metabólicos e morfológicos incluem alterações tireoidianas, pancreáticas, diminuição da espermatogênese, anormalidades do sistema reprodutor e aumento da incidência de neoplasias malignas de próstata, vagina e mama<sup>4</sup>. Nesse contexto, os xenoestrogênios atuam como fatores de transcrição induzindo a expressão nucleotídica. Podem também alterar a síntese hormonal e metabólica através do recrutamento de ativadores ou repressores proteicos<sup>7</sup>. Por fim, têm a capacidade de influenciar a expressão gênica por modificações epigenéticas e transmitir à progênie, afetando o processo de adoecimento de diversas maneiras não convencionais<sup>1</sup>. No modelo de várias etapas do processo carcinogênico, acredita-se que atuam como iniciadores da neoplasia, promotores tumorais ou ambos. Dessa forma, além da predisposição genética, por exemplo aos genes BRCA1 e BRCA2 no câncer de mama, a presença de xenoestrogênios representaria fator de risco adicional ao surgimento da neoplasia mamária<sup>3</sup>. Dentre o grupo de estrogênios sintéticos detectados no meio ambiente encontra-se o bisfenol A (BPA), monômero produzido em larga escala mundial, utilizado na fabricação de plásticos e resinas epoxídicas<sup>2</sup>. No câncer de mama, apresenta afinidade para diferentes proteínas envolvidas na patogênese da doença<sup>8</sup>. A atuação em receptores hormonais, modificação

da matriz extracelular e alterações progressivas do desenvolvimento epitelial, tornam o BPA um carcinogênico direto da estrutura mamária. A glândula torna-se sensível a insultos de outros cancerígenos e em alguns casos o monômero é suficiente para induzir o aparecimento tumoral<sup>9</sup>. Visto que o crescimento industrial impacta de forma negativa o meio ambiente por meio da emissão de poluentes e, tendo em vista a proximidade e dependência humana aos recursos naturais, que são contaminados de forma constante e progressiva pelos produtos químicos de desregulação hormonal, a perspectiva de analisar o risco dos interferentes endócrinos à saúde humana adquire proeminência. Dado o exposto, este artigo objetivou realizar uma revisão da literatura contemplando o impacto dos disruptores endócrinos ao organismo humano e a atuação dos xenoestrogênios no surgimento de neoplasias, notadamente ao câncer de mama.

### **Metodologia**

O presente estudo refere-se a uma pesquisa exploratória de caráter bibliográfico, com abordagem qualitativa. Para as referências, foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PUBMED, SCIELO e LILACS, utilizando as palavras-chave xenoestrogens; phytoestrogens; endocrine disruptors and cancer, para selecionar artigos publicados em inglês, espanhol e português, no período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018. Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas. Foram incluídos estudos de caso-controle, seccionais e de coorte. Além disso, adicionados trabalhos apresentados em período anterior ao acima determinado, em função da importância dos mesmos para o entendimento do tema, assim como pesquisas complementares em livros-textos, monografias, dissertação, teses e trabalhos disponíveis online. Notou-se uma vasta produção científica acerca do tema. De um total de 349, foram selecionados 29 artigos considerados de grande impacto segundo os critérios: artigos sistematicamente citados pelos demais artigos e autores (alto grau de impacto), artigos que incluem discussões conceituais sobre a temática e artigos de revisão bibliográfica. Realizou-se uma análise crítica dos estudos, considerando a metodologia empregada, as características da população e os tratamentos realizados.

## Discussão

O transtorno do espectro autista apresenta etioOs desreguladores endócrinos (DE) representados pelos xenoestrogênios, podem ser encontrados nas águas superficiais e subterrâneas, quando contaminadas pelo descarte inapropriado na natureza<sup>4</sup>. Essas substâncias aumentam a incidência de doenças não transmissíveis na vida humana. Entre as principais enfermidades apresentadas tem-se a obesidade, diabetes, doenças da tireoide e alguns tipos de câncer. Vários xenoestrógenos como pesticidas, bisfenol A, ftalatos, dioxinas e fitoestrogênios são potencialmente prejudiciais a homeostase do sistema reprodutor feminino. Estes ocasionam desarranjos hormonais a partir da ligação aos receptores hormonais e fatores de transcrição, assim como alterando a expressão de enzimas intrínsecas ao processo de síntese e catabolismo de esteroides. Essas modificações, dependendo do ciclo de vida e tempo de exposição, influem no aumento da incidência de puberdade precoce, síndrome dos ovários policísticos, falência ovariana prematura e cânceres de endométrio, ovários e mama<sup>2,4</sup>. O Bisfenol A (BPA) é o principal xenoestrogênio atualmente, apesar de sua proibição<sup>4</sup>, podendo causar alterações no organismo humano mesmo em concentrações toxicologicamente baixas<sup>10</sup>. A exposição a esse composto, especialmente no período intrauterino, predispõe a um maior risco para baixo peso ao nascer, à obesidade infantil e na vida adulta. Entre os mecanismos já elucidados para o aumento da obesidade, evidencia-se: alterações funcionais nos adipócitos, expressão de genes da adipogênese, aumento da gordura visceral e da produção de glicocorticoides elevando os índices de síndrome metabólica e, alterações no controle da fome e saciedade<sup>4</sup>. Além disso, provoca redução da fertilidade, alterações renais, prostáticas e ovarianas, predispondo ao aumento da incidência de câncer também na infância<sup>1</sup>. Ademais a seu efeito endócrino, o BPA apresenta influência no sistema imunológico, alterando a homeostase da produção e liberação de citocinas compreendidas no processo de resposta imune<sup>11</sup>. Os DE atuam nos efeitos protetores desencadeados pelo estradiol contra o crescimento de células oncológicas no cólon, favorecendo o desenvolvimento de neoplasias. Apesar desse mecanismo ainda não ser bem elucidado, tem-se que períodos de exposição superior a 20 anos quadruplicam a chance de de-

envolver essa neoplasia<sup>12</sup>. O xenoestrogênio apresenta um potencial pró-inflamatório a partir da intensa estimulação de desintegrinas e metaloproteinases transmembrana como ADAM10 e ADAM17. Essas substâncias são enzimas conversoras do Fator de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ ), as quais são incumbidas pela degradação proteica de diversos receptores e ligantes acoplados a membrana celular, atuando principalmente sobre o Fator Transformador de Crescimento (TGF- $\alpha$ ) e o Fator de Crescimento Epidérmico da Heparina (HB-EGF)<sup>11</sup>. Em contrapartida a essas alterações, os desreguladores hormonais como o BPA e genisteína (fitoestrogênio) apresentaram efeitos na redução de linfomas de células T em ratos enxertados e também em células B humanas em vitro. Ambas substâncias promovem supressão do crescimento do linfoma a partir da limitação da proliferação celular e, a genisteína ainda apresenta efeito na indução do apoptose. Com isso, apesar do potencial carcinogênico e dos danos ao sistema reprodutivo, esses agentes tóxicos expressaram um potencial antiproliferativo sobre os linfomas humanos. A longo prazo, estes DE podem ser utilizados na suplementação dietética de pacientes com possíveis malignidades linfoides<sup>13</sup>. Os fitoestrógenos, encontrados em plantas, demonstraram efeitos benéficos no controle de doenças neurodegenerativas e câncer. Essas substâncias in vivo atuam de maneiras distintas em cada tecido, podendo ter função de estrogênio fraco ou até mesmo antiestrogênica. Tais alterações ocorrem através do recrutamento de cofatores, regulação e expressão gênica, além de estímulo e inibição do crescimento celular, na dependência do sítio tecidual envolvido<sup>14</sup>. O fitoestrógeno 3-3'diindolilmetano (DIM) foi capaz de desempenhar atividade quimiopreventiva e antiproliferativa tumoral em comparação a outros xenoestrogênios. Assim, podem ser empregados na terapia de doenças e em combinação a terapias hormonais empregadas<sup>15</sup>. O maior desafio para sua utilização no tratamento de doenças é a redução de efeitos adversos, como a estimulação da proliferação celular (em especial de células tumorais) sem diminuir seus efeitos protetores, como o controle da diferenciação celular, neuroproteção, atividade antioxidante e aumento da reabsorção óssea. Os DE podem se comportar como Moduladores Sintéticos Seletivos do Receptor do Estrogênio (SERMs), atuando como agonistas ou antagonistas do estrogênio na de-

pendência do sítio orgânico analisado<sup>14</sup>. Dessa forma, podem ser utilizados na terapêutica de algumas patologias associadas ao estrogênio, como câncer de mama, doenças cerebrovasculares, osteoporose e sintomas da menopausa. Há evidências sobre o efeito na síntese de andrógenos, estrógenos e supressão tumoral do câncer de próstata, associado ao uso de isoflavonas, um disruptor endócrino. O mesmo ocorre com o uso de fitoestrógenos, na prevenção de neoplasias responsivas ao estrogênio (RE) positivas, a exemplo da neoplasia epitelial de ovário<sup>14,16</sup>. O efeito agonista desses DE pode estar relacionado às características antitumorais contra câncer de mama com características RE positiva. Além disso, essas substâncias possuem habilidade de inibir o proteossoma, uma protease dependente de ATP e vital para as células oncogênicas do câncer de mama, causando apoptose nas células oncogênicas do câncer de próstata<sup>14,17</sup>. Essas substâncias apresentam atributos toxicológicos complexos, atuam tanto direta como indiretamente no desenvolvimento de câncer, além de suas interações com outros compostos<sup>3</sup>. Há uma dificuldade em discorrer com precisão acerca dos efeitos diretos das moléculas dos DE, em especial os xenoestrogênios, no desenvolvimento do câncer. No entanto, foi identificado que o tempo de exposição e dosagem, assim como as características da célula alvo, participam desse processo<sup>7</sup>. Dessa forma, muitos aspectos acerca dos mecanismos de ação dos DE ainda não foram elucidados, o que dificulta o monitoramento e o desenvolvimento de medidas a fim de combater sua intoxicação no organismo humano. Atualmente, existe uma necessidade de desenvolver os biomarcadores específicos para detecção dos efeitos dos disruptores nos tecidos-alvo, principalmente aqueles relacionados a mutações e progressão do câncer. Contudo, a intensa disseminação desses poluentes no meio ambiente em decorrência do seu descarte inapropriado na natureza e consumo de produtos com tais substâncias, caracterizam um problema de saúde e ambiental, que avança com os anos. Isso promove o aumento da exposição a esses tóxicos, resultando numa maior incidência de câncer nos últimos anos e uma herança tóxica para a geração atual e seus descendentes<sup>3</sup>. O câncer de mama, como vários dos demais tipos de câncer, ocorre por duas vertentes: a genética (ou hereditária) e a esporádica (influência hormonal, principalmente). No

Brasil, a estimativa de incidência do câncer de mama é de 59.700 casos para o ano de 2019, com um risco estimado em cerca de 56 casos a cada 100 mil mulheres. A taxa de novos casos tem aumentado na maioria das regiões do mundo<sup>18</sup>. Em 2016, ocorreram 16.254 óbitos por neoplasia maligna de mama no Brasil<sup>19</sup>. Alguns estudos recentes elucidaram melhor o perfil genético e confirmaram a existência de muitas formas histológicas, com diferenças clínicas e biológicas. A maioria delas possuem receptor estrogênico positivo (RE), o qual imprime uma assinatura genética que por sua vez é coordenada por genes que estão sob o controle do estrogênio<sup>3,7,14,20</sup>. Contudo, foi notado que neoplasias malignas RE-negativas e positivas mostram importantes diferenças no que tange ao perfil do paciente, características patológicas, respostas terapêuticas e sobrevida. A herança de um ou mais genes é a causa primária de cerca de 12% dos carcinomas mamários. A chance de se ter uma variante hereditária aumenta quanto mais parentes de primeiro grau afetados, quando as mulheres são acometidas antes da menopausa e/ou têm vários cânceres, ou existem familiares com outros cânceres específicos. Em certas famílias, o risco aumentado é resultado de uma única mutação em genes que têm alta penetrância<sup>22</sup>. Mutações em BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por grande parte desses cânceres e em torno de 3% de todos os cânceres de mama. A penetrância oscila entre 30% e 90%, a depender da mutação específica presente<sup>23</sup>. Há outros genes implicados na patogênese, mas muito menos frequentes, sendo responsáveis, juntos, por menos de 10% dos tipos hereditários. A síndrome de Li-Fraumeni (mutações germinativas no p53) e as síndromes Li-Fraumeni variantes (mutações no CHEK2), juntas, são responsáveis por cerca de 8% dos cânceres de mama oriundos de um só gene. Outros três genes supressores, PTEN (síndrome de Cowden), LKBI/STK11 (síndrome de Peutz-Jeghers) e ATM (ataxia telangiectasia), são alterados em menos de 1% de todos os CA de mama. Outros estudos estão em busca pelo gene "BRCA3" e outras associações extensas de genomas (EAEG), embora até agora sem resultados muito significativos<sup>23</sup>. A grande parcela dos genes mutantes que predispõem ao câncer de mama são genes da classe dos supressores tumorais. No que se refere à relação entre a genética e os tipos esporádicos, com exceção do p53, mutações presentes nos cânceres



res hereditários são incomuns nesses tipos de cânceres. Todavia, uma expressão diminuta do BRCA1 e CHEK2 pode ser encontrada comumente nos esporádicos, sobretudo nos “triplo-negativos” e cânceres basal-símile, que consistem num grande subgrupo dos triplo-negativos e têm um perfil que leva a uma semelhança com cânceres hereditários originados dos portadores BRCA1. Isso leva a crer que a maneira pela qual esses genes participam na patogênese dos tipos esporádicos é desorganizada e ainda não muito bem elucidada<sup>21,22</sup>. Os cânceres de mama esporádicos, que sofrem influência de fatores hormonais (sexo, idade da menarca e menopausa, história reprodutiva, amamentação e estrogênios exógenos), ocorre em pós-menopausadas e são RE-positivos. Por sua vez, a exposição a estrogênio aumenta o número de células alvo, estimulando o crescimento das mamas durante a puberdade, ciclos menstruais e gravidez. Essa mesma exposição também norteia ciclos de proliferação que colocam células em risco para dano do DNA<sup>24,25</sup>. Além do exposto, o estrogênio pode interagir com um papel mais direto na patogênese tumoral. Seus metabólitos tanto podem causar mutações quanto gerar radicais livres causadores de dano no DNA em células, aumento da fosforilação de proteíno-quinases e ativação de fatores de transcrição, tais como AP-1, NRF1, E2F e CREB, que são a base do câncer por estrogênios<sup>3,21</sup>. Genes envolvidos na síntese e processamento do estrogênio no organismo também podem aumentar o risco de câncer de mama, como por exemplo os análogos dos alelos citocromo P-450, que mostrou-se alterar o metabolismo do tamoxifeno em algumas mulheres<sup>26</sup>. Os estrogênios têm sido acusados de serem potentes mitógenos, visto que aumentam a proliferação celular por meio da progressão do ciclo da fase G1 para a S, ao passo que também causam instabilidade no DNA e diminuem a apoptose. Efeitos carcinogênicos e proliferativos semelhantes dos xenoestrogênios também foram relatados nos cânceres de mama e ovário, dependentes de hormônio<sup>7</sup>. Atualmente há uma concentração de pesquisas sobre os mecanismos não genômicos rápidos pelos quais as células mamárias neoplásicas superexpressam o receptor de estrogênio ER- $\alpha$ 36. Isso porque o mesmo induz resistência medicamentosa aos fármacos utilizados para tratamento, além de mediar os xenoestrogênios, induzindo diferentes respostas em outros ER, desempenhan-

do então papel vital para o desenvolvimento e progressão do CA de mama<sup>27</sup>. Em relação ao fator ambiental Bisfenol A (BPA), que é comumente encontrado em plásticos e resinas epóxi, é um dos principais fatores predisponentes relacionado ao desenvolvimento do câncer de mama<sup>7,28</sup>. Esse monômero de policarbonato funciona como agonista dos receptores de estrôgenio, podendo modificar negativamente a função de vários receptores hormonais nucleares<sup>29</sup>. Todavia, existem novas sugestões sobre como o mecanismo de como os xenoestrogênios BPA e Nonifenol podem afetar a saúde, uma vez que ativam processos pró-inflamatórios e estimulam inadequadamente células via ativação de iRhoms/ADAM17 ou ADAM/1011. A desregulação endócrina fortifica a associação do BPA com o aumento da incidência de câncer de mama. Vale ressaltar também, que esse xenoestrogênio e o Dietilestilbestrol podem induzir a expressão do HOTAIR (gene chave no silenciamento e regulado pelo estradiol) em células de câncer de mama (MCF-7) em cultura laboratorial e também em glândulas mamárias de ratos<sup>30,31</sup>.

### Conclusão

Esta revisão de artigos científicos possibilitou sistematizar informações que corroboram com a associação entre a exposição aos xenoestrogênios e alterações em processos fisiológicos, hormonais, reprodutores e até mesmo no desenvolvimento de neoplasias. Esta sugere que a exposição alimentar ou intrauterina aos estrogênios naturais ou sintéticos ambientais, aumenta a incidência de doenças não transmissíveis. Entre as principais patologias, sobressaem a obesidade, diabetes, doenças da tireoide e patologias do sistema reprodutor feminino. A bioacumulação dos xenoestrógenos em tecidos humanos está relacionada, principalmente, a presença de embalagens de produtos alimentícios, água e a sua consequente contaminação alimentar, principalmente após aquecimento de recipientes. Ressalta-se que esses compostos estão presentes e amplamente distribuídos em todos os segmentos sociais, geográficos e etários. Os DE atuam alterando a homeostase endócrina, aumentando níveis de estrogênio circulante e, juntamente com a predisposição genética, representam um fator de risco considerável para o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres. Por outro lado, entre outras neoplasias, determinados compostos da classe

dos fitoestrogênios apresentaram efeitos significativos na redução de linfomas de células T em análises experimentais e também em células B humanas em meios de cultura. Vale ressaltar que esses agentes expressam um papel antiproliferativo sobre os linfomas humanos que devem ser melhor elucidados a fim de serem usados em pacientes com possíveis malignidades linfoides. Apesar de grandes avanços científicos na última década, é necessário a realização de novos estudos clínicos, envolvendo novas populações, assim como resultados mais consistentes. Ainda, existem várias vertentes a serem esclarecidas e as descrições de efeitos adversos relacionados à exposição a longo prazo ainda são escassas. Por conseguinte, é importante que os xenoestrogênios continuem sendo alvo de pesquisas, para esclarecimento dos efeitos deletérios sobre o organismo humano. Além disso, é necessário a divulgação de informações a população, com o objetivo de reduzir e até mesmo prevenir a exposição aos materiais citados, assim como a substituição desses, a fim de evitar a contaminação e a interação entre químicos e o complexo funcionamento hormonal humano.

## Referências

1. Modonesi C, Oddone E, Panizza C, Gatta G. Childhood cancer and environmental integrity: a commentary and a proposal. *Revista de Saúde Pública*. 2017;51(29):01-05.
2. Costa EMF, Spritzer PM, Hohl A, Bachega TASS. Effects of endocrine disruptors in the development of the female reproductive tract. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2014;58(2):153-161.
3. Arvelo F, Sojo F, Cotte C. Contaminación, disruptores endocrinos y cáncer. *Investigación Clínica*. 2016;57(1):77-92.
4. Pontelli RCN, Nunes AA, Oliveira SVWB. Impact on human health of endocrine disruptors present in environmental water bodies: is there an association with obesity? *Ciência e saúde coletiva*. 2016;21(3):753-766.
5. Dairkee SH, Luciani-Torres G, Moore DH, Jaffee IM, Goodson WH. A Ternary Mixture of Common Chemicals Perturbs Benign Human Breast Epithelial Cells More Than the Same Chemicals Do Individually. *Toxicological Sciences*. 2018;165(1):131-144.
6. Pastor-Barriuso R, Fernández MF, Castaño-Vinyals G, Whelan D, Pérez-Gómez B, Liorca Javier et al. Total Effective Xenoestrogen Burden in Serum Samples and Risk for Breast Cancer in a Population-Based Multicase-Control Study in Spain. *Environmental Health Perspectives*. 2016;124(10):1575-1582.
7. Dogan S, Simsek T. Possible relationship between endocrine disrupting chemicals and hormone dependent gynecologic cancers. *Medical Hypotheses*. 2016;92:84-87.
8. Montes-Grajales D, Martínez-Romero E, Olivero-Verbel J. Phytoestrogens and Mycoestrogens Interacting with Breast Cancer Proteins. *Steroids*. 2018;134:9-15.
9. Paulose T, Speroni L, Sonnenschein C, Soto AM. Estrogens in the wrong place at the wrong time: fetal BPA exposure and mammary cancer. *Reproductive Toxicology*. 2015;54:58-65.
10. Pan S, Yuan C, Tagmount A, Rudel RA, Ackerman JM, Yaswen P et al. Parabens and human epidermal growth factor receptor ligand cross-talk in breast cancer cells. *Environmental health perspectives*. 2015; 124(5), 563-569.
11. Urriola Muñoz P, Li X, Maretzky T, McIlwain DR, Mak TW, Reyes JG et al. The xenoestrogens bisphenol A and nonylphenol differentially regulate metalloprotease-mediated shedding of EGFR ligands. *Journal of cellular physiology*. 2018; 233(3), 2247-2256.
12. Marino M. Xenoestrogens challenge 17β-estradiol protective effects in colon cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2014; 6(3), 67.
13. Yakimchuk K, Revanna CB, Huang D, Inzunza J, Okret S. Suppression of lymphoma growth by the xenoestrogens bisphenol A and genistein. *Endocrine connections*. 2018.
14. Lecomte S, Demay F, Ferrière F, Pakdel F. Phytochemicals targeting estrogen receptors: beneficial rather than adverse effects? *International journal of molecular sciences*. 2017; 18(7), 1381.
15. Lee GA, Choi KC, Hwang KA. Treatment with phytoestrogens reversed triclosan and bisphenol A-induced anti-apoptosis in breast cancer cells. *Biomolecules & therapeutics*. 2018; 26(5), 503.
16. Torres EI, Herzberg AZ. Mecanismos moleculares de los fitoestrogénos y su relación con el cáncer. *Revista de Educación Bioquímica*. 2018; v. 36, n. 4, p. 101-110.
17. Amaral PA, Silva MJB. Proteína αKlotho: da associação in vitro com o ERβ ao perfil antitumoral no soro de pacientes com câncer de mama [Dissertação na internet]. Uberlândia (Brasil): Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas; 2018 [Citado 10 jan. 2019.]. Disponível em: <http://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/21880/3/ProteinaKlothoAssociacao.pdf>
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro. 2017. Acesso em: 20 dez. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sistema de informações sobre mortalidade. Brasília, DF, 2019. Acesso em: 11 jan. 2019. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def>.
20. Costa, AHL. Análise energética in silico da interação do ER? com estrogênios relacionados a neoplasma mamária: estradiol e dietilestilbestrol [Dissertação na internet]. Natal (Brasil): Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Mestrado em Bioinformática. 2018. [Citado 15 jan. 2019]. Disponível em: [https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/26016/1/An%C3%A1liseEnerg%C3%A9ticaSilico\\_Costa\\_2018.pdf](https://repositorio.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/26016/1/An%C3%A1liseEnerg%C3%A9ticaSilico_Costa_2018.pdf)
21. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England Journal of medicine*. 2006; 354(3), 270-282.
22. Bradbury AR, Olopade OI. Genetic susceptibility to breast cancer. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2007; 8(3), 255-267.
23. Garcia-Closas M, Hall P, Nevanlinna H, Pooley K, Morrison J, Richesson DA et al. Heterogeneity of breast cancer associations with five susceptibility loci by clinical and pathological characteristics. 2008; *PLoS genetics*, 4(4).
24. Araújo PB, Pereira-Campinho DS, Silva DM, Gonçalves DN, Mendonça FS, Souza FA et al. Influence of mammary neoplasm on the serum concentration of hormones and on the expression of estrogen and progesterone receptors in bitches. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2018; 38(5), 949-956.
25. Leite ADM, Macedo AVS, Jorge AJL, Martins WDA. Antiplatelet Therapy in Breast Cancer Patients Using Hormonal Therapy: Myths, Evidence and Potentialities—Systematic Review. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2018; 111(2), 205-212.

26. Desta Z, Flockhart DA. Germline pharmacogenetics of tamoxifen response: have we learned enough? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007; 25(33), 5147.
27. Liu J, Xu Z, Ma X, Huang B, Pan X. Role of ER- $\alpha$ 36 in breast cancer by typical xenoestrogens. *Tumor Biology*. 2015; 36(10), 7355-7364.
28. Kazemi S, Feizi F, Aghapour F, Joorsaraee GA, Moghadamnia AA. Histopathology and histomorphometric investigation of bisphenol a and nonylphenol on the male rat reproductive system. *North American journal of medical sciences*. 2016; 8(5), 215.
29. Moriyama K, Tagami T, Akamizu T, Usui T, Saijo M, Kanamoto N et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(11), 5185-5190.
30. Bhan A, Hussain I, Ansari KI, Bobzean SA, Perrotti LI, Mandal SS. Bisphenol-A and diethylstilbestrol exposure induces the expression of breast cancer associated long noncoding RNA HOTAIR in vitro and in vivo. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014; 141, 160-170.
31. Michałowicz J. Bisphenol A—sources, toxicity and biotransformation. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2014; 37(2), 738-758.