

Evidências dos efeitos dos agrotóxicos na carcinogênese

Evidence of pesticides effects in carcinogenesis

Natália Machado de Miranda¹, Bárbara Sarmiento da Silva¹, Maria Rita Macedo Cuervo²,
Alessandra Campani Pizzato³

RESUMO

Objetivo: Revisar as evidências dos efeitos dos agrotóxicos na carcinogênese. **Método:** Foi realizada uma pesquisa exploratória do tipo revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed e Embase, nos últimos cinco anos. Realizou-se o cruzamento com os termos indexados: "neoplasms AND pesticides". A pesquisa limitou-se a estudos do tipo ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e metanálises, nos idiomas inglês, português e espanhol. Os dados foram analisados segundo Gil através de quatro leituras: exploratória, seletiva, analítica e interpretativa. **Resultados:** Pela leitura exploratória, foram encontrados um total de 65 artigos, sendo esses 37 na base de dados PubMed e 28 no Embase. Pela leitura seletiva e analítica foram excluídos 45 artigos, sendo a leitura interpretativa foi realizada com 20 estudos, sendo eles organizados em três categorias: consumo de alimentos com agrotóxicos (de cultura tradicional), consumo oral de agrotóxico concentrado e exposição à agrotóxicos. **Conclusão:** A maioria dos estudos apontam associação entre a carcinogênese e a exposição a agrotóxicos, seguido do consumo de alimentos com agrotóxicos, indicando que a população mais vulnerável a esses agentes químicos são os agricultores e suas famílias, pois estão em contato direto.

Palavras-chave: neoplasias; exposição ambiental; pesticidas.

ABSTRACT

Aim: To review the evidence of pesticide effect in carcinogenesis. **Methods:** A literature review was performed from Pubmed and Embase database in the last 5 years with the index terms: "neoplasms OR cancer AND pesticides". The research was limited to clinical trials, randomized clinical trials and meta-analysis published in English, Portuguese and Spanish. The data was analysed according to Gil through four different readings: exploratory, selective, analytic and interpretative. **Results:** Sixty-five studies were found in the exploratory reading, including 37 in Pubmed and 28 in Embase database. Forty-five studies were excluded in the selective and analytic reading. The interpretative reading were performed with 20 studies that were organized in 3 categories: consumption of food with pesticide (conventional), oral consumption of pesticides and exposition to pesticides. **Conclusion:** Most studies show an association between carcinogenesis and exposure to pesticides, followed by the consumption of foods with pesticides, indicating that the most vulnerable to these chemicals population are farmers and their families, since they are in direct contact.

Keywords: neoplasms; environmental exposure; pesticides.

¹Acadêmico de Nutrição da Faculdade de Enfermagem, Nutrição e Fisioterapia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul- FAENFI/PUCRS.

²Nutricionista e Bióloga. Mestre em Saúde coletiva pela Universidade Luterana do Brasil- ULBRA. Doutoranda em Psicologia pela PUCRS. Professora do curso de Graduação em Nutrição - FAENFI/PUCRS

³Nutricionista. Doutora em Ciências Médicas: Nefrologia/UFRGS. Professora Adjunta do curso de Graduação em Nutrição - FAENFI/PUCRS.

INTRODUÇÃO

O câncer é um problema de saúde pública, sendo responsável por 8,5 milhões de mortes por ano, com previsão de aumento para 22 milhões nas próximas duas décadas. O crescimento e envelhecimento da população nos países em desenvolvimento, somado a falta de detecção precoce e acesso ao tratamento, resultam na forma desproporcional com que estes países são afetados pelo câncer em relação ao mundo. Mais de 60% do total de casos ocorrem na África, Ásia, América Central e América do Sul, representando 70% das mortes no mundo¹. Esta distribuição resulta da exposição a um grande número de diferentes fatores de risco ambientais (agentes químicos, físicos e biológicos) e de exposição a outros fatores².

De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais². Alguns deles são bem conhecidos, como o efeito carcinogênico do cigarro aos pulmões e a excessiva exposição ao sol, que pode causar câncer de pele. Outro fator ambiental que merece destaque é o consumo crônico de agrotóxicos vinculados à alimentação³. Esses ingredientes ativos, com elevado grau de toxicidade aguda comprovada, causam problemas neurológicos, reprodutivos, desregulação hormonal e câncer⁴.

É sabido que a maioria dos aditivos químicos utilizados nas lavouras possui algum efeito deletério a saúde humana e ambiental, porém o apelo para sua utilização é o combate a fome mundial, já que é apontado que os agrotóxicos garantem melhor aproveitamento das colheitas.⁵ Contudo, a utilização dos aditivos se depara com um contrassenso, uma vez que a tecnologia de produção de alimentos evolui, a fome persiste. Para os autores do documento da United, as tragédias da fome e de desnutrição não podem ser atribuídas a deficiência de produção de alimentos^{4,5}. Este fato está relacionado com a insegurança alimentar e nutricional, que pode ser proveniente do uso excessivo e algumas vezes irregular de agrotóxicos^{6,7}.

O uso de agrotóxicos nos alimentos, principalmente no Brasil, aumentou de forma expressiva, sendo indicado que, nos últimos dez anos o mercado mundial de agrotóxicos cresceu 93% enquanto que no Brasil cresceu 190%.⁸ A quantidade de herbicidas, fungicidas

e inseticidas, utilizados nas lavouras, representa uma média de 12 litros por hectare, com uma estimativa de exposição média ambiental, ocupacional e alimentar de 4,5 litros de agrotóxicos por habitante⁹, fatores esses que estão relacionados ao desenvolvimento do câncer^{10,11,12,13}.

Visto a elevada exposição e consumo de agrotóxicos pela população e a crescente prevalência de câncer a nível mundial, delineou-se o presente estudo com o objetivo de revisar as evidências dos efeitos da exposição e/ou consumo de agrotóxicos na carcinogênese.

MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa exploratória do tipo revisão bibliográfica que buscou responder a seguinte questão norteadora: quais as evidências dos efeitos da exposição e/ou consumo de agrotóxicos na carcinogênese?

A busca dos artigos publicados foi efetuada nas bases de dados PubMed e Embase, nos últimos cinco anos. Realizou-se o cruzamento com os termos indexados conforme segue: “neoplasms AND pesticides”. A pesquisa limitou-se a estudos do tipo ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e metanálises, nos idiomas inglês, português e espanhol.

Os dados foram analisados segundo Gil (2004)¹⁴ através de quatro leituras: exploratória, seletiva, analítica e interpretativa. Pela leitura exploratória foi analisado em que medida o material consultado interessava a pesquisa, consistindo na leitura do material bibliográfico. A leitura seletiva foi baseada na seleção do material pesquisado e o que de fato interessava para ao estudo, de acordo com os objetivos propostos para evitar a leitura de textos que não contribuíam para a solução do problema em questão. A leitura analítica teve como finalidade ordenar e resumir as informações expressas nos textos e verificar se estavam de acordo com os propósitos do projeto, sendo realizada a leitura integral do artigo selecionado para verificação geral do conteúdo; identificação, hierarquização e sintetização das ideias. Enfim, foi realizada a leitura interpretativa, a última etapa do processo de leitura das fontes bibliográficas, relacionando o que cada autor afirmava com as

questões propostas neste estudo, sendo os achados organizados em unidades de conteúdo.

RESULTADOS

Pela leitura exploratória, foram encontrados um total de 65 artigos, sendo esses 37 na base de dados PubMed e 28 no Embase. Após realizada leitura seletiva, identificou-se dois estudos duplicados e um total de 30 artigos foram excluídos pelos seguintes critérios: dez por serem estudos de revisão de literatura, quatro por serem de outros idiomas e dezesseis por não se adequarem com o propósito da pesquisa. Na leitura analítica, foram excluídos mais treze estudos por não se adequarem ao foco do estudo. Por fim, a leitura interpretativa foi realizada com 20 estudos, sendo eles organizados em três categorias, conforme descrito no quadro 1. O Quadro sinóptico com as características dos estudos selecionados na revisão estão apresentadas no quadro 2.

Quadro 1 - Resultados organizados em tipo de contato e sistemas corporais envolvidos.

1 Consumo de alimentos com agrotóxicos (de cultura tradicional)	1.1 Sistema Imunológico 1.2 Sistema Endócrino 1.3 Sistema Reprodutor Masculino 1.4 Sistema Digestório 1.5 Sistema Urinário 1.6 Sistema Respiratório
2 Consumo oral de agrotóxico concentrado	2.1 Sistema Imunológico
3 Exposição à agrotóxicos	3.1 Sistema Digestório 3.2 Sistema Reprodutor Masculino 3.3 Sistema Imunológico 3.4 Sistema Nervoso Central 3.5 Sistema Endócrino 3.6 Sistema Tegumentar 3.7 Sistema Respiratório 3.8 Sistema Urinário

1 Consumo de alimentos de cultura tradicional com agrotóxicos

Foram identificados estudos relacionados ao consumo de alimentos com agrotóxicos na carcinogênese, sendo esses vinculados a neoplasias do sistema imunológico¹⁵, reprodutor masculino¹⁶, sistema digestório¹⁵, sistema urinário¹⁶, sistema respiratório¹⁵ e sistema endócrino^{15,16}.

1.1 Sistema Imunológico

O estudo de Fantini e colaboradores¹⁵ analisou a mortalidade e morbidade da população que vive na área do Vale do Rio Sacco, região fortemente poluída por agrotóxicos de resíduos industriais. Observou-se que a mortalidade por cancer é maior nos homens em comparação as mulheres, bem como os tipos de neoplasias encontradas são de laringe, pulmão, pleura e mieloma. Referente aos casos de morbidade, observou-se um aumento de hospitalizações provocadas por cancer de laringe e mieloma entre o sexo masculino.

1.2 Sistema Endócrino

Fantini e colaboradores¹⁵ também investigaram concentrações de agrotóxicos armazenados no corpo de seres humanos por biomonitoramento, realizado com populações que vivem em quatro áreas do Vale do Rio do Sacco. Mediram a quantidade sérica de: α , β e γ -HCH, HCB p, p'-DDT e p, p'-DDE, 6 congêneres NDLP-CB e 12 DL-PCB, PCDD e PCDF, e metais pesados (Cd, Hg, Pb). O biomonitoramento apontou elevada concentração média de β -HCH, pesticida isômero de HCH, com níveis mais elevados na população que vive ao longo do rio. É provável que esse resultado se deva ao consumo de água e alimentos da região. Esses dados indicam que alguns agrotóxicos têm a capacidade de armazenarem-se no tecido adiposo humano através do consumo de alimentos, havendo ligação entre a concentração desses agrotóxicos no corpo e o elevado risco de cancer.

Por outro lado, Lo e colaboradores¹⁶ analisaram o impacto de dois agrotóxicos, Clordano e Dieldrin, na contaminação da água de poço no norte de Stamford-USA, visto a relato de casos de câncer na região. Notaram maior frequência de câncer de próstata, bexiga e tireóide quando comparado a outras regiões do país. Contudo, esses achados não foram estatisticamente significativos, devido ao provável número limitado de poços contaminados.

Quadro 2 – Quadro sinóptico com as características dos estudos selecionados na revisão.

Referencia	Pais de origem	Tipo de estudo	População e amostra	Coleta de Dados	Principais achados
Fantini et al. ¹⁵	Itália	Estudo Epidemiológico	População que vive numa área com resíduos de poluentes industriais.	As análises de mortalidade e morbidade foram realizadas entre 1998-2007 (2003-2007 índices de internações) entre os indivíduos da Região Lazio. O estudo de biomonitoramento foi realizado em uma amostra da população que vive em 4 áreas do Vale do Rio Sacco com diferentes níveis de exposição e os seguintes poluentes orgânicos persistentes foram medidos no sangue (α , β e γ -HCH, HCB p, p'-DDT e p, p'- DDE, 6 congêneres NDL-PCB e 12 DL-PCB, PCDD e PCDF), e metais pesados (Cd, Hg, Pb).	Elevada concentração de β -HCH no tecido adiposo humano dos indivíduos. Principal mortalidade por câncer estômago, laringe, pulmão, pleura e mieloma nos homens.
Lo et al. ¹⁶	USA	Caso-controle	População que vive no norte de Stamford.	Os dados demográficos de cidades vizinhas e norte de Stamford foram obtidos a partir de 2000 nos Censo Report. Canaã, Wilton, Weston, e Darien são cidades com demografia suficientemente similares para permitir a comparação da incidência de câncer com o norte Stamford. Os dados foram fornecidos pela Secretaria Tumor Connecticut relação ao número de diferentes tipos de câncer diagnosticados por ano de 1998 a 2007.	A incidência média anual dos diferentes tipos de câncer de primários em cada comunidade foi: próstata, bexiga e tireóide.
Petrovová et al. ¹⁷	Londres	Estudo Experimental	Ratos	36 coelhos (18 fêmeas e 18 machos), os animais foram divididos entre controle e experimental. O grupo experimental recebeu bendiocarbe (96% Bendiocarbe, Bayer) oralmente em uma dose de 5mg / kg por dia, enquanto que o controle recebeu apenas ração.	Os resultados confirmam um efeito supressor do bendiocarbe sobre o estado funcional dos linfócitos e fagócitos em coelhos sob condições in vivo.
Salerno et al. ¹⁸	Itália	Estudo Ecológico	Diagnósticos de câncer entre a população da província de Vercelli.	Foram considerados todos os novos casos registrados de câncer entre a população da província de Vercelli, durante o período de quatro anos. Dividindo os casos entre agricultores e não agricultores	Os agricultores apresentaram um maior risco para o desenvolvimento de tumores: colorretal, sistema digestivo, linfoma, melanoma, mieloma, pâncreas, pulmão e rim em comparação com os não agricultores.
Lo et al. ¹⁹	Egito	Caso-controle	421 pacientes com câncer colorretal.	421 pacientes com carcinoma colorretal e 439 controles baseados em hospitais do Egito durante 2001-2005. Modelos de regressão logística foram calculados para avaliar os fatores de risco do carcinoma colorretal. Elaboraram um questionário com: características demográficas, consumo de tabaco, exposições ocupacionais ao longo da vida, histórico médico e reprodutivo e histórico de câncer na família.	Exposições agrícolas e industriais foram associadas com risco aumentado de carcinoma colorretal.

(continuação quadro 2)

Meyer et al. ²⁰	Brasil	Caso-controle	Agricultores	Com base em certidões de óbito foi estimada a magnitude da associação entre trabalho agrícola e morte por câncer de esôfago na região sul do Brasil durante 1996-2005.	Agricultores apresentam mais riscos de morrer por câncer de esôfago que trabalhadores não agrícolas.
Schmeisser et al. ²¹	Alemanha, Dinamarca, França, Espanha, Suécia, Itália, EUA	Caso-controle	104 homens com idades entre 35-70 anos, diagnosticados em 1995-1997.	104 casos, com idades entre 35-70, diagnosticados em 1995-1997, foram amostrados por sistemas de comunicação ativos de hospitais. 1.401 controles foram amostras aleatórias da população masculina em geral. Informações sobre fatores de ocupação foram obtidas por meio de questionários. As exposições foram quantificadas em relação ao tempo, métodos de aplicação e uso de equipamentos de proteção individual.	Não descarta que a exposição a pesticidas representa um fator de risco ocupacional para o carcinoma das vias biliares extra-hepáticas, mas não houve indicação de uma associação forte.
Ragin et al. ²²	EUA	Meta-análise	Homens com exposição a pesticidas	Foi realizada uma meta-análise a partir da base de dados PubMed. Identificaram-se estudos de caso-controle (3.978 casos e 7.393 controles) que avaliaram a agricultura como uma exposição ocupacional por questionário ou entrevista e câncer de próstata.	A exposição a pesticidas na agricultura está associada a um risco aumentado de câncer de próstata.
Koutros et al. ²³	EUA	Coorte	776 aplicadores de pesticidas.	776 casos e 1.444 controles. Avaliou-se a interação entre o uso de pesticidas, as variantes 8q24 e o risco de câncer de próstata.	Observou-se uma interação significativa entre variantes no cromossomo 8q24, uso de agrotóxicos, e risco de câncer de próstata.
Schmeisser et al. ²⁴	Alemanha	Caso-controle	188 casos/Trabalhadores do sexo masculino em uma das seis unidades de produção de automóveis.	O estudo envolveu 188 casos de câncer de células germinativas, identificados através de recuperação de ativos em 38 hospitais e 1.000 controles, pareados individualmente por ano de nascimento.	Não foram observados maiores riscos para trabalhar na agricultura, pecuária ou com exposição a pesticidas e a desinfetantes.
Zakerinia et al. ²⁵	Irã	Caso-controle	Indivíduos com diferentes profissões diagnosticados com Linfoma.	200 indivíduos diagnosticados com linfoma foram avaliados, entre 2007 e 2008 em um determinado hospital no sul do Irã. Outros 200 indivíduos, grupo controle, foram emparelhados por sexo, idade, e localização no centro do Irã.	Risco de linfoma foi maior para a exposição a pesticidas, entre eles, o risco de inseticida foi confirmado.
Carozza et al. ²⁶	EUA	Caso-controle	Crianças que vivem em área agrícola	2.053 crianças (0 a 8 anos) diagnosticadas com câncer e presentes no Registro de Câncer Texas.	Leucemia foi o tipo de câncer mais comum entre os cânceres observados
Bailey et al. ²⁷	Austrália	Meta-análise	Crianças com idade inferior a 15 anos.	Os dados de 388 casos e 870 controles pareados por frequência foram analisados por meio de regressão logística não condicional.	Risco aumentado associados com tratamentos de controle de pragas profissional e leucemia linfoblástica aguda.
Jones et al. ²⁸	USA	Coorte	Mulheres que vivem em área agrícola	Foram analisados dados de 37.099 mulheres com idades entre 55-69 anos, de Iowa, que relatou sua localização residência, fazenda rural e tamanho da cidade. A regressão de Cox foi utilizada para estimar as taxas de risco (HR) e intervalos de 95% de confiança (IC) em análises multivariadas de risco de câncer tanto em relação ao local de residência e área plantada de culturas.	Risco de Leucemia foi maior entre mulheres que vivem em fazendas em comparação a mulheres de grandes cidades.

(continuação quadro 2)

Perrotta et al. ²⁹	Itália	Caso-controle	1.959 casos/Profissões com risco específico (exposição a pesticidas)	Investigaram-se o risco ocupacional de mieloma múltiplo em 1.959 casos e 6.192 através da partilha de riscos específicos de estudo usando de efeitos aleatórios meta-análise.	Exposição a pesticidas tem sido relacionada à mieloma múltiplo em muitos estudos anteriores, e a prevalência de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) foi aumentada em participantes da coorte Agrícola expostas a pesticidas, embora apenas 11% dos casos evoluem para mieloma múltiplo.
Cocco et al. ³⁰	República Checa, França, Alemanha, Itália, Irlanda e Espanha.	Caso-controle	2.348 casos/Trabalhadores Agrícolas.	2.348 casos de linfoma incidente e 2462 controles participaram do estudo de caso-controle EPILYMPH em seis países europeus em 1998-2003. Foram feitas perguntas específicas sobre o tipo de colheita, o tamanho da propriedade, pragas a ser tratadas, tipo e horário do uso de agrotóxicos.	Risco de linfoma geral, e linfoma de células B não foi elevado, e risco de leucemia linfocítica crônica foi elevada entre aqueles que nunca expostos a inorgânico e de pesticidas orgânicos.
Miranda-Filho et al. ³¹	Brasil	Caso-controle	Agricultores	2.040 certidões de óbito de homens do Estado do Rio de Janeiro, que morreram entre 1996 e 2005 com cancer de cérebro como causa básica da morte.	Agricultores apresentaram mais riscos de terem cancer de cérebro que trabalhadores não agrícolas
Moore et al. ³²	EUA	Meta-análise.	1.426 casos/ país com exposição ocupacional a pesticidas.	Pesquisaram-se estudos publicados até outubro de 2009, sobre a exposição paterna a pesticidas e neuroblastoma na infância usando bancos de dados online e extraídas estimativas de risco relativo para a associação. A meta-análise incluiu sete estudos de caso-controle e dois estudos de coorte com um total de 1.426 casos.	Não se obteve uma associação significativa entre a exposição ocupacional paterna a pesticidas e neuroblastoma na infância.
Yu et al. ³³	USA	Estudo Experimental	Sete seres humanos programados para cirurgia, tanto de neoplasias benignas quanto malignas.	Sete seres humanos programados para cirurgia, tanto de neoplasias benignas quanto malignas. Quatro indivíduos (três homens e uma mulher) apresentaram carcinoma de células renais, um homem apresentou um cisto renal benigno, outro homem possuía um tumor no intestino delgado benigno e, por fim, um homem que apresentava câncer de próstata. Um cirurgião obteve as amostras de gordura de todos durante uma laparotomia, retirando 5g ou mais de gordura subcutânea.	Encontraram níveis médios de pesticidas seleccionados em soro e em vários tecidos adiposos.
Wang et al. ³⁴	China	Estudo Experimental	Tecido adiposo de homens e mulheres que vivem em região agrícola.	633 amostras de tecido adiposo humano provenientes de operações abdominais de pacientes que viviam em três regiões agrícolas da China.	Observaram níveis elevados dos pesticidas DDT e HCH no tecido adiposo dos pacientes.

1.3 Sistema Reprodutor Masculino

No mesmo estudo¹⁶ que analisaram poços contaminados por agrotóxicos em Stamford- USA, observaram uma quantidade elevada de câncer de próstata quando comparado a outras regiões dos Estados Unidos. Porém, visto ao pequeno tamanho amostral do estudo, os resultados não foram significativos.

1.4 Sistema Digestório

Fantini e colaboradores¹⁵ também observaram um número elevado de casos de neoplasias do sistema digestório na população que vive na área do Vale do Rio Sacco, poluída por agrotóxicos de resíduos industriais, mais precisamente no estômago e laringe, estando associadas a mortalidade em homens, já na morbidade apenas o câncer de laringe destacou-se entre o sexo masculino.

1.5 Sistema Urinário

Lo e colaboradores¹⁶ apresentaram que, em uma determinada região dos Estados Unidos, Stamford, apresenta uma quantidade elevada de neoplasia da bexiga, quando comparado a outras regiões do país. Porém o estudo não apresenta muita relevância, como foi discutido anteriormente.

1.6 Sistema Respiratório

Neoplasias do sistema respiratório mostraram-se presentes no estudo de Fantini e colaboradores¹⁵, no qual analisaram a mortalidade e morbidade da população que vive na área do Vale do Rio Sacco, poluída por agrotóxicos de resíduos industriais. Câncer na laringe, pleura e pulmão, afetaram principalmente os homens na mortalidade, já na morbidade apenas o câncer de laringe destacou-se entre o sexo masculino.

2 Consumo oral de agrotóxico concentrado

Foi identificado apenas um estudo administrando doses concentradas de agrotóxico via oral, ou seja, sem apresentar-se intrinsecamente nos alimentos.

2.1 Sistema Imunológico

Petrovová e colaboradores¹⁷ analisaram a reação do tecido linfóide (linfonodos da parede do intestino

delgado e placas de Peyer) de coelhos após a administração do Bendiocarb, via oral, na dose de 5mg/kg. Não observaram um resultado significativo sobre possíveis alterações da estrutura e função do intestino delgado dos coelhos, porém os resultados confirmaram um efeito supressor do Bendiocarb sobre o estado funcional dos linfócitos e fagócitos. A redução da atividade imunológica a longo prazo pode evoluir para um aumento da suscetibilidade a doenças infecciosas e até mesmo neoplasias.

3 Exposição à Agrotóxicos

A maioria dos estudos selecionados estavam relacionados a exposição aos agrotóxicos na carcinogênese, sendo esses vinculados a neoplasias do sistema digestório^{18,19,20,21}, sistema reprodutor masculino^{22,23,24}, sistema imunológico^{18,25,26,27,28,29,30}, sistema nervoso central^{26,31,32}, sistema tegumentar¹⁸, sistema respiratório¹⁸, sistema urinário¹⁸ e sistema endócrino^{33,34}.

3.1 Sistema Digestório

A pesquisa de Salerno e colaboradores¹⁸ avaliou o risco de câncer entre agricultores da província de Vercelli, Itália, considerando todos os novos casos de cânceres, tanto de agricultores como não agricultores, num período de quatro anos. Observaram que os agricultores possuem mais risco para desenvolvimento de neoplasias, como: leucemia, câncer colorretal, linfoma, melanoma, mieloma, câncer de pâncreas, câncer de pulmão e câncer de rins, sem apresentar os órgãos envolvidos dentro do sistema digestório. Outro estudo¹⁹ que avaliou informações detalhadas do estilo de vida de 421 pacientes diagnosticadas com cancer colorretal, também observou que o risco deste câncer está vinculado a exposição de agrotóxicos.

Meyer e colaboradores²⁰ observaram, com base em certidões de óbito de agricultores, a magnitude da associação entre trabalho agrícola e morte por câncer de esôfago na região sul do Brasil durante os anos de 1996-2005. Os resultados sugerem que os trabalhadores agrícolas possuem maior risco de morrer por cancer de esôfago que os não agrícolas.

Um estudo de caso-controle multicêntrico²¹ avaliou a associação entre a exposição ocupacional aos

agrotóxicos e o carcinoma das vias biliares extra-hepáticas em homens diagnosticados entre os anos de 1995-1997. Observaram que existe um fator de risco ocupacional para carcinoma das vias biliares extra-hepáticas, porém o estudo não apresentou resultados significativos devido a possíveis vieses, onde as estimativas podem ter sido influenciadas por uma falta de avaliação da exposição exata aos agrotóxicos.

3.2 Sistema Reprodutor Masculino

Uma recente meta-análise²² avaliou a associação entre o câncer de próstata e a exposição a agrotóxicos, sugerindo que a agricultura é um fator de risco aumentado para o câncer de próstata. Koutros e colaboradores²³ também observaram uma interação significativa entre a exposição a agrotóxico e o risco de câncer de próstata, através de variações no cromossomo 8q24, sendo os inseticidas, particularmente os organofosforados, os que mais apresentam risco a saúde, embora o mecanismo biológico seja incerto. Contudo, outro estudo²⁴ com trabalhadores automotivos da agricultura não apresentou maiores riscos de câncer de células germinativas com essa população exposta aos agrotóxicos.

3.3 Sistema imunológico

O estudo de Zakerinia e colaboradores²⁵ analisou a relação entre a exposição a agrotóxicos e a ocorrência de neoplasia linfóide em pacientes diagnosticados com linfoma num hospital do Irã, durante um ano. Foi observado que o risco de linfoma foi maior para aqueles expostos a agrotóxicos, incluindo inseticidas.

A pesquisa de Carozza e colaboradores²⁶ avaliou crianças menores de quinze anos com diagnóstico de cancer, nascidas em uma região agrícola dos Estado Unidos, com o objetivo avaliar relações entre a exposição de pesticidas agrícolas e o risco de cancer infantil. Contudo, não foi obtido um resultado significativo, devido o padrão aumentado para cancer de células germinativas. Neoplasias do tipo leucemias, sistema nervoso central e sistema nervoso simpático foram mais comuns na amostra. Já o estudo de Bailey e colaboradores²⁷ analisou o risco de leucemia

linfoblástica aguda vinculada a exposição nos tratamentos de controle de pragas em crianças. Observaram evidências com risco aumentado, quando associados aos tratamentos de controle de pragas, principalmente quando a criança tinha entre dois e três anos, ou se o tratamento foi feito antes ou durante a gravidez. O uso de pesticidas residenciais durante períodos suscetíveis está associado com o risco de leucemia linfoblástica aguda na infância. Mostrando-nos que a interação dos pesticidas à saúde pode ocorrer não necessariamente nos alimentos ou nas lavouras, mas também dentro das casas.

Jones e colaboradores²⁸ também observou uma maior incidência de leucemias vinculadas a exposição de agrotóxicos. Foram analisados dados de uma coorte de 37.099 mulheres com idades entre 55-69 anos, de uma região agrícola dos Estado Unidos, identificando incidentes de cânceres entre 1986 -2009, através da ligação com o Registro de Câncer de Iowa. Observaram que as mulheres de Iowa possuem maior risco de desenvolver leucemia mielóide aguda que as mulheres que vivem nas grandes cidades. Além desses, o estudo de Salerno e colaboradores¹⁸ também observou alta incidência de leucemia em pessoas expostas a pesticidas.

Perrotta e colaboradores²⁹ observaram o aumento da prevalência de gamopatia monoclonal de significado indeterminado relacionado a exposição a pesticidas, porém apenas 11% dos casos evoluem para mieloma múltiplo, sendo necessário mais estudos de caso-controle de mieloma múltiplo. O estudo de Cocco e colaboradores³⁰, também observou a necessidade de mais estudos para o risco de linfoma e a exposição ocupacional aos agrotóxicos, pois os resultados fornecem suporte limitado para a hipótese de um aumento no risco de subtipos de linfoma associados à exposição a agrotóxicos.

3.4 Sistema Nervoso Central

A pesquisa de Miranda e colaboradores³¹ investigou a mortalidade por câncer de cérebro entre trabalhadores rurais do estado do Rio de Janeiro, Brasil. Com base nas certidões de óbito de homens que faleceram entre 1996 e 2005. Observaram que trabalhadores agrícolas apresentam mais estimativas de morrerem por câncer

cerebral que homens não agrícolas, sugerindo assim a relação entre a morte desses trabalhadores com o câncer cerebral. No estudo de Carozza e colaboradores²⁶ também concluiu-se que dentre os cânceres do sistema nervoso central o mais comum é o de cérebro, a partir crianças diagnosticadas com câncer e expostas à agrotóxicos. Já o estudo de Moore e colaboradores³² procurou possível associação paterna à agrotóxicos e o risco de neuroblastoma nas crianças, mas não obteve resultados que suportem essa associação.

3.5 Sistema Endócrino

Yu e colaboradores³³ analisaram o acúmulo de agrotóxico de sete indivíduos submetidos a cirurgias eletivas para o manejo de tumores benignos e malignos. O estudo observou níveis de agrotóxicos PCB e clorados tanto no sangue quanto no tecido adiposo, variados entre os indivíduos, sugerindo diferentes graus de exposição aos agrotóxicos, sem apontar relação direta entre agrotóxicos e câncer.

Outro estudo experimental³⁴ também avaliou níveis de acumulação de alguns agrotóxicos em amostras de tecido adiposo humano no sudeste da China, utilizaram amostras de pacientes que fizeram operação abdominal entre abril de 2008 e junho de 2009. Dois agrotóxicos, DDT e HCH, estavam com concentrações elevadas no tecido adiposo humano, e o acúmulo dos mesmos tinha alta relação com a idade dos pacientes operados. Outra observação importante é que a concentração de agrotóxicos no tecido adiposo está associada a mortalidade por tumores malignos.

3.6 Sistema Tegumentar

O estudo ecológico de Salerno e colaboradores¹⁸, citado anteriormente observou que os agricultores de uma região da Itália (Província de Vercelli) apresentam mais chances de apresentarem melanoma que pessoas não agrícolas. Neste caso pode acontecer um viés, já que os agricultores acabam sendo mais expostos ao sol que trabalhadores não agrícolas, assim não apresentando necessariamente ligação com a exposição à agrotóxico.

3.7 Sistema Respiratório

Salerno e colaboradores¹⁸ observaram um elevado risco de câncer de pulmão em agricultores da província de Vercelli, Itália, em comparação com trabalhadores não agrícolas.

3.8 Sistema Urinário

No mesmo estudo ecológico¹⁸ também concluiu que os agricultores de Vercelli apresentam um elevado risco de serem diagnosticados com câncer renal, em comparação a trabalhadores não agrícolas. Com tantas relações entre a exposição de agrotóxicos e o câncer analisamos que deverá existir uma conscientização e um incentivo aos agricultores a utilizarem EPI's para protegerem a própria saúde e de suas famílias.

Considerações Finais

A maioria dos estudos apontam associação entre a carcinogênese e a exposição a agrotóxicos, seguido do consumo de alimentos com agrotóxicos, indicando que a população mais vulnerável a esses agentes químicos são os agricultores e suas famílias, pois estão em contato direto.

REFERÊNCIAS

1. International Agency for Research on Cancer. Global battle against cancer won't be won with treatment alone Effective prevention measures urgently needed to prevent cancer crisis. World Health Organization, 2014.
2. Guerra M R, Gallo C V M, Mendonça G A S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista Brasileira de Cancerologia. 2005 Maio 20.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório Final do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos (PARA) ANVISA, 2010.
4. United Nations Conference on Trade and Development. Wake up before it is too late: Make agriculture truly sustainable now for food security in a changing climate. UNCTD, 2013
5. International Assessment of Agricultural Knowledge, Science and Technology for Development. Agriculture at a Crossroads. IAASTD, 2009, p. 3.
6. Bomvardi, L.M. A, Merlino, T; Mendonça, ML.intoxicação por agrotóxicos no Brasil e a violação dos direitos humanos. Relatório. São Paulo: Rede Social de Justiça e Direitos Humanos, 2011, p. 71-82.
7. ANVISA. UFPR. Seminário de mercado de agrotóxico e regulação. Portal ANVISA 2012.

8. Carneiro F F, Pignati W, Riggoto R M., Augusto L G S, Rizola A, Muller N M, Alexandre V P, Friedrich K, Mello M S C. Dossiê ABRASCO - Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. ABRASCO, 2012 p. 98.
9. P. S. Manhiani ,J. K. Northcutt ,I. Han , W. C. Bridges , T. R. Scott , and P. L. Dawson . Effect of stress on carnosine levels in brain, breast, and thigh of broilers. *Poultry Science* 2011; 90:23
10. Elias J E, Haas W, Faherty B K, Gygi S P. Comparative evaluation of mass spectrometry platforms used in large-scale proteomics investigations. *Nat Methods* 2005 2(9):667-75.
11. Silins I, Korhonen A, Stenius U. Evaluation of carcinogenic modes of action for pesticides in fruit on the Swedish market using a text-mining tool *Front Pharmacol.* 2014; 5: 145.
12. Weichenthal S, Mose C, Chan P. A Review of Pesticide Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study Cohort. *Environ Health Perspect* 2010; 118(8): 1117–1125.
13. Shukla; Yadav; Arora. Carcinogenic and cocarcinogenic potential of cypermethrin on mouse skin. *Cancer Lett*; 2002; Aug 8;182(1):33-41.
14. Gil, AC. Como delinear uma pesquisa bibliográfica In: Gil, AC. Como elaborar projetos de pesquisa. São Paulo: Atlas; 2002.p. 59-85.
15. Fantini F, Porta D, Fano V, De Felip E, Senofonte O, Abballe A, D'Illo S, Ingelido AM, Mat aloni F, Narduzzi S, Blasetti F, Forastiere F. Epidemiologic studies on the health status of the population living in the Sacco River Valley. *Epidemiologia e prevenzione*2012;36:5.
16. Lo AM, Tsai WY, Lo KM. The Impact of Chlordane and Dieldrin Contamination of Well Water on Cancer Rates in North Stamford, Connecticut. *Connecticut medicine* 2011 75:9
17. Petrovova E, Mazensky D, Luptakova L, Holovska K, Spalek ova E, Massanyi P, Haladova E, Toth T. Alterations in the rabbit lymphoid tissue after bendiocarb administration. *Journal of environmental science and health. Part. B, Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes* 2010 45:7.
18. Salerno C, Sacco S, Panella M, Berchiolla P, Vanhaecht K, Palin LA. Cancer risk among farmers in the Province of Vercelli (Italy) from 2002 to 2005: an ecological study. *Annali di igiene : medicina preventiva e di comunità* 2014 26:3
19. Lo AC, Soliman AS, Khaled HM, Aboelyazid A, Greenson JK. Lifestyle, occupational, and reproductive factors and risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 2010 May;53(5):830-7.
20. Meyer A, Alexandre PCB, de Rezende Chrisman J, Markowitz SB, Koifman RJ, Koifman S. Esophageal cancer among Brazilian agricultural workers: Case-control study based on death certificates. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2011 214:2.
21. Schmeisser N, Kaerlev L, Bourdon-Raverdy N, Ganry O, Llopis-González A, Guénel P, Hardell L, Merletti F, Zambon P, Morales-Suárez-Varela M, Olsen J, Olsson H, Vyberg M, Ahrens W. Occupational exposure to pesticides and bile tract carcinoma in men: results from a European multicenter case-control study. *Cancer Causes Control.* 2010 Sep;21(9):1493-502
22. Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, Ferguson TS, Patrick AL, Tulloch-Reid MK, Taioli E. Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. *Am J Mens Health.* 2013 Mar;7(2):102-9.
23. Koutros S, Beane Freeman LE, Berndt SI, Andreotti G, Lubin JH, Sandler DP, Hoppin JA, Yu K, Li Q, Burdette LA, Yuenger J, Yeager M, Alavanja MC. Pesticide use modifies the association between genetic variants on chromosome 8q24 and prostate cancer. *Cancer Res.* 2010 Nov 15;70(22):9224-33
24. Schmeisser N, Behrens T, Mester B, Gottlieb A, Langner I, Ahrens W. Local cluster of germ cell cancer in a cohort of male automotive workers in Germany not explained by previous or concurrent activities and exposures in farming and forestry. *Cancer Epidemiol.* 2011 Feb;35(1):73-7
25. Zakerinia M, Namdari M, Amirghofran S. The Relationship between Exposure to Pesticides and the Occurrence of Lymphoid Neoplasm. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2012 14:6
26. Carozza SE, Li B, Wang Q, Horel S, Cooper S. Agricultural pesticides and risk of childhood cancers. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2009 212:2
27. Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, Smibert E, Milne E; Aus-ALL Consortium. Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer.* 2011 Oct 1;129(7):1678-88.
28. Jones RR, Yu CL, Nuckols JR, Cerhan JR, Airola M, Ross J A, Robien K, Ward MH. Farm residence and lymphohematopoietic cancers in the Iowa Women's Health. *Environmental Research* 2014 133
29. Perrotta C, Kleefeld S, Staines A, Tewari P, De Roos AJ, Baris D, Birmann B, Chiu B, Cozen W, Becker N, Foretova L, Maynadié M, Nieters A, de Sanjosé S, Miligi L, Seniori Costantini A, Purdue M, Spinelli J, Cocco P. Multiple myeloma and occupation: a pooled analysis by the International Multiple Myeloma Consortium. *Cancer Epidemiol.* 2013 Jun;37(3):300-5.
30. Cocco P, Satta G, Dubois S, Pili C, Pilleri M, Zucca M, t Mannelje AM, Becker N, Benavente Y, de Sanjosé S, Foretova L, Staines A, Maynadié M, Nieters A, Brennan P, Miligi L, Ennas MG, Boffetta P. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. *Occup Environ Med.* 2013 Feb;70(2):91-8
31. Miranda-Filho AL, Monteiro GTR., Meyer A. Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: A population-based case-control study, 1996-2005. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2012 215:5
32. Moore A, Enquobahrie DA. Paternal occupational exposure to pesticides and risk of neuroblastoma among children: a meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2011 Nov;22(11):1529-36.
33. Yu GW, Laseter J, Mylander C. Persistent Organic Pollutants in Serum and Several Different Fat Compartments in Humans. *Journal of Environmental and Public Health* 2011.
34. Wang N, Shi L, Kong D, Cai D, Cao Y, Liu Y, Pang G, Yu R. Accumulation levels and characteristics of some pesticides in human adipose tissue samples from Southeast China. *Chemosphere* 2011 84:7.

Endereço para correspondência:

Alessandra Campani Pizzato
 Av. Ipiranga, 6681 – Partenon
 Porto Alegre – RS - CEP: 90619-900
 Telefone: (51) 3320.3646
 E-mail: Alessandra.pizzato@puccrs.br