

Uso de agrotóxicos e mortalidade por câncer em regiões de monoculturas

Use of pesticides and cancer mortality in monoculture regions

Lidiane Silva Dutra¹, Aldo Pacheco Ferreira¹, Marco Aurélio Pereira Horta¹, Paulo Roberto Palhares²

DOI: 10.1590/0103-1104202012706

RESUMO O uso de agrotóxicos na agricultura brasileira é um problema de saúde pública, dadas as contaminações no ambiente, em alimentos e as intoxicações resultantes do uso dessas substâncias. O objetivo deste artigo é investigar a distribuição espacial das áreas plantadas de lavouras e as taxas de mortalidade de alguns tipos de câncer: mama, colo do útero e próstata. Escolheram-se quatro estados brasileiros que possuem grande produção de *commodities* agrícolas a serem estudadas. Trata-se de um estudo ecológico de análise espacial conduzido com dados e informações do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, por meio do qual elaboraram-se taxas de mortalidade para os referidos tipos de câncer, cujos óbitos tenham ocorrido entre 1996 e 2016. Há indícios de que existe correspondência entre as áreas de maior estimativa de uso de agrotóxicos Disruptores Endócrinos e o aumento das taxas de mortalidade pelos diferentes tipos de câncer.

PALAVRAS-CHAVE Agroquímicos. Exposição ambiental. Neoplasias da mama. Neoplasias do colo do útero. Neoplasias da próstata.

ABSTRACT *The use of agrochemicals in Brazilian agriculture is a public health problem, given the contamination of the environment, food and the poisoning resulting from the use of these substances. The objective of this article is to investigate the spatial distribution of planted crops area and mortality rates of some types of cancer: breast, cervix and prostate. Four Brazilian states were chosen that have large production of agricultural commodities to be studied. This is an ecological study of spatial analysis conducted with data and information from the Mortality Information System (SIM) of the Ministry of Health, and mortality rates were calculated for those types of cancer whose deaths occurred between 1996 and 2016. There are indications that there is a correspondence between the areas of higher estimation of the use of agrochemical Endocrine Disruptors and the increase of mortality rates by different types of cancer.*

KEYWORDS *Agrochemicals. Environmental exposure. Breast neoplasm. Cervical neoplasm. Prostate neoplasm.*

¹Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
lidianesdutra@gmail.com

²Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) – Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Introdução

Os efeitos toxicológicos dos poluentes ambientais podem desempenhar um papel importante na etiologia de várias doenças em humanos. A exposição a poluentes pode desencadear efeitos no polimorfismo genético, sendo que tais interações podem ser determinantes para o desenvolvimento do câncer, promovendo o início da enfermidade¹. O câncer é uma doença complexa que relaciona uma sequência de genes e interações ambientais, sendo que os poluentes ambientais podem aumentar o risco de sua ocorrência². Os seres humanos estão expostos a muitos carcinógenos ambientais, e o aumento da prevalência de câncer tem sido parcialmente atribuído à exposição a esses agentes carcinogênicos³. Sabe-se que as influências combinadas de fatores genéticos e ambientais podem interferir no processo da doença².

O uso intensivo de agrotóxicos gera diversos impactos sociais, ambientais e à saúde, os quais não são incorporados pela cadeia produtiva, podendo-se destacar a ocorrência de doenças e mortes que poderiam ser evitadas, entre elas o câncer. Embora seus efeitos na agricultura sejam bem conhecidos, seus potenciais efeitos adversos sobre a saúde humana permanecem sob investigação, uma vez que os ingredientes ativos de cada substância química podem apresentar diferentes propriedades carcinogênicas ou mutagênicas⁴.

Nas últimas duas décadas, têm sido observadas em estudos epidemiológicos associações entre a exposição a agrotóxicos e alguns tipos de câncer^{5,6}. Vários agrotóxicos agem como Disruptores Endócrinos (DE), ocasionando distúrbios relacionados à reprodução humana por interferirem na síntese, transporte, armazenamento, ligação e atividade de hormônios naturais, sendo que podem estar associados ao risco de câncer⁷⁻⁹.

Os agrotóxicos podem ser encontrados em diversos ambientes, tais como: locais de trabalho, casas, escolas, nos alimentos e na comunidade em geral. Estão presentes nas águas, áreas de lazer, no ar, o que expõe o ser

humano ao contato direto com essas substâncias em diversas situações. Neste contexto, é importante ressaltar que a população brasileira se encontra em situação de vulnerabilidade, uma vez que o Brasil se destaca atualmente por ocupar o lugar de maior consumidor de agrotóxicos no mundo, o que decorre, especialmente, do modelo agroexportador adotado pela economia brasileira¹⁰.

Dentre os resultantes da contaminação causada por agrotóxicos, têm-se os efeitos associados à exposição crônica a ingredientes ativos desses produtos, tais como infertilidade, impotência, abortos, malformações, neurotoxicidade, desregulação hormonal, efeitos sobre o sistema imunológico e diversos tipos de câncer. Corroboram esses dados a situação atual do Brasil, em que o câncer vem ganhando relevância pelo perfil epidemiológico, implicando desafio aos profissionais da área da saúde e aos serviços de saúde. Faz-se necessário conhecer a situação dessa doença e seus fatores de risco, no intuito de estabelecer prioridades e alocar recursos de forma direcionada para a modificação positiva desse cenário na população brasileira¹¹.

Desse modo, o objetivo deste estudo foi o de analisar a distribuição espacial da produção, bem como o volume e a utilização de agrotóxicos em lavouras nos estados do Mato Grosso, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo, associando a distribuição entre as áreas destinadas ao plantio de *commodities* e as taxas de mortalidade para os cânceres de mama, útero e próstata.

Material e métodos

Amostragem

Trata-se de estudo ecológico exploratório e quantitativo que incluiu dados secundários disponibilizados pelo Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM), do Ministério da Saúde. Elaboraram-se taxas brutas de mortalidade referentes ao câncer de mama, colo do

útero e próstata para três períodos: 1996-1998 (1º período); 2005-2007 (2º período) e 2014-2016 (3º período). As taxas foram calculadas utilizando-se os triênios para que possíveis discrepâncias nos valores anuais fossem minimizadas. As taxas foram calculadas para todos os municípios dos estados escolhidos. Optou-se por iniciar a série temporal em 1996 a fim de evitar diferenças no padrão de codificação das doenças, uma vez que a Classificação Internacional de Doenças – 10 (CID-10) iniciou nova codificação nesse ano. Para busca no SIM, foram utilizados os seguintes códigos: C50 para o câncer de mama; C53, C54 e C55 para o câncer de útero e C61 para o câncer de próstata. Os dados populacionais foram captados dos censos de 2000 (utilizado para o 1º período) e 2010 (utilizado para o 2º e 3º período), sendo ambos fornecidos pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Por se tratar de uma doença que necessita de um grande período de exposição para ser desencadeada, os dados referentes à exposição do 1º período foram comparados com as taxas do 2º período, ou seja, os dados de plantação e exposição referentes ao triênio 1996-1998 foram relacionados às taxas de câncer de 2005-2007. O mesmo foi feito para o 2º período de exposição (2005-2007) e as taxas de câncer do 3º período (2014-2016).

Escolheram-se alguns estados para serem analisados, cujas produções de *commodities* fossem as mais significativas no contexto nacional, sendo eles: Mato Grosso (MT), Paraná (PR), Rio Grande do Sul (RS) e São Paulo (SP). Selecionaram-se quatro tipos de cultivo, principais *commodities* agrícolas brasileiras que correspondem à maior parte da produção agrícola do País, sendo eles: algodão, cana-de-açúcar, milho e soja, que correspondem a mais de 70% da área plantada do País¹². Devido à ausência de dados sólidos sobre o uso de agrotóxicos, foram utilizados dados de área destinada ao plantio de lavouras obtidos por meio do Sistema de Recuperação Automática do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE-Sidra) – Produção Agrícola Municipal

(PAM)¹². Como mencionado anteriormente, não há dados sistematizados no País sobre o consumo de agrotóxicos. Desse modo foi feita uma estimativa da exposição multiplicando-se essas áreas destinadas ao plantio de lavouras temporárias e a quantidade recomendada para aplicação do agrotóxico em cada tipo de cultura.

Escolheram-se para quantificação agrotóxicos sabidamente reconhecidos como DE. A identificação dos agrotóxicos que apresentam essas propriedades foi baseada na pesquisa de Mnif e colaboradores⁹, resultando num total de 25 agrotóxicos. Analisaram-se as bulas dos agrotóxicos com os ingredientes ativos selecionados, sendo eles: 2,4 D; Acefato; Atrazina; Captana; Carbendazin; Carbofurano; Cipermetrina; Ciproconazol; Clorotalonil; Clorpirifós; Dimetoato; Diuron; Endosulfan; Epoxiconazol; Flutriafol; Glifosato; Malationa; Metolacoloro; Metomil; Metribuzin; Permetrina; Simazina; Tebuconazol; Tebutiurrom e Triflurallina. Como há grande variação nas quantidades indicadas para o uso dos agrotóxicos em cada tipo de plantio, foram verificadas no mínimo três e no máximo dez bulas para cada ingrediente ativo. Posteriormente, foi feita uma média com os valores encontrados.

Além dos agrotóxicos, foram considerados na quantificação seus derivados e associações com outros compostos. As bulas foram obtidas por meio do sistema on-line Agrofit, do Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (Mapa)¹³, que permite a busca dos agrotóxicos de diversas maneiras: marca, nome comercial, cultura, ingrediente ativo, classificação toxicológica e classificação ambiental. As consultas foram realizadas utilizando sempre o nome do ingrediente ativo¹³. O resultado dessas estimativas de consumo de agrotóxicos e os dados sobre área destinada ao plantio foram utilizados para estabelecer a distribuição espacial em cada um dos municípios dos estados.

Os dados sobre área destinada ao plantio também foram utilizados para elaborar um ranking decrescente, indicando os municípios do estado com maior produção de grãos, e,

provavelmente, maior consumo de agrotóxicos. Por meio do *ranking*, foram escolhidos dez por cento dos municípios de cada estado para serem analisados mais profundamente. Os estados são compostos por 141 (MT), 645 (SP), 399 (PR) e 496 (RS) municípios, dos quais foram escolhidos para análise 15 (MT), 66 (SP), 40 (PR) e 50 (RS), em ordem decrescente no ranking. Além disto, as áreas de cultivo foram divididas em quatro quartis, classificados em relação às estimativas de uso de agrotóxicos DE em: muito alto, alto, moderado e baixo.

Análises estatísticas

Com isso, foram calculadas taxas de mortalidade para cada câncer estudado, por sexo, faixa etária, ano de óbito e município, referentes ao período de 1996 a 2016, por 100.000 habitantes, para esse conjunto de municípios de cada estado analisado. As taxas foram corrigidas com emprego do método de correção da Organização Mundial da Saúde. Os fatores de correção foram calculados para cada faixa etária, ano e sexo. Posteriormente, as taxas foram padronizadas pelo método direto, utilizando como padrão a população Mundial. Essas taxas foram calculadas tanto para o conjunto dos municípios analisados como para o estado. Os dados referentes ao estado como um todo excluíram os dados já avaliados pelo conjunto dos municípios.

Após a elaboração das taxas, foi feita a análise da tendência por meio da estimativa da variação anual percentual – Annual Percentage Change (APC) – da taxa de mortalidade pelos tipos de câncer estudados entre os anos de 1996 e 2016 empregando a regressão de Poisson¹⁴. Calcularam-se taxas anuais de mortalidade, consideradas como variáveis dependentes (y), sendo os anos do período de estudo as variáveis independentes (x).

Os municípios analisados no estado de MT foram Brasnorte, Campo Novo do Parecis, Campo Verde, Campos de Júlio, Diamantino, Ipiranga do Norte, Itiquira, Lucas do Rio Verde, Nova Mutum, Nova Ubiratã, Primavera

do Leste, Querência, Santa Rita do Trivelato, Sapezal e Sorriso.

Analisaram-se os municípios de Altair, Altinópolis, Araçatuba, Araraquara, Araras, Barretos, Batatais, Bebedouro, Boa Esperança do Sul, Cajuru, Cândido Mota, Casa Branca, Colômbia, Descalvado, Dois Córregos, Florínia, Guaíra, Guará, Guaraci, Guararapes, Guataparã, Ibirarema, Iepê, Igarapava, Ipuã, Itaberá, Itaí, Itapetininga, Itapeva, Itápolis, Ituverava, Jaboticabal, Jardinópolis, Jaú, Leme, Lençóis Paulista, Luís Antônio, Maracá, Miguelópolis, Morro Agudo, Novo Horizonte, Nuporanga, Olímpia, Palmital, Paraguaçu, Paulista, Paranapanema, Paulo de Faria, Pederneiras, Penápolis, Piracicaba, Pirassununga, Pitangueiras, Pontal, Quatá, Rancheira, Ribeirão Preto, Santa Cruz do Rio Pardo, Santo Antônio do Aracanguá, São Carlos, São Joaquim da Barra, São Manuel, Sertãozinho, Tarumã, Teodoro Sampaio, Valparaíso, no estado de SP.

Analisaram-se os municípios de Assis Chateaubriand, Cambé, Campina da Lagoa, Campo Mourão, Candói, Cascavel, Castro, Corbélia, Engenheiro Beltrão, Goioerê, Guaíra, Guarapuava, Juranda, Lapa, Londrina, Luiziana, Mamborê, Mangueirinha, Marechal Cândido Rondon, Marialva, Maringá, Nova Aurora, Palmeira, Palotina, Pinhão, Pitanga, Ponta Grossa, Primeiro de Maio, Prudentópolis, Santa Helena, Santa Mariana, São Jorge do Ivaí, São Miguel do Iguaçu, Sertaneja, Sertanópolis, Terra Roxa, Tibagi, Toledo, Tupãssi, Ubiratã, no estado do PR.

E analisaram-se os municípios de Ajuricaba, Boa Vista do Cadeado, Bossoroca, Cachoeira do Sul, Canguçu, Capão do Cipó, Carazinho, Catuípe, Chapada, Chiapetta, Condor, Coronel Bicaco, Coxilha, Cruz Alta, Dom Pedrito, Entre Ijuís, Espumoso, Eugênio de Castro, Fortaleza dos Valos, Giruá, Ibirubá, Ijuí, Jóia, Júlio de Castilhos, Lagoa Vermelha, Marau, Muitos Capões, Palmeira das Missões, Panambi, Passo Fundo, Pejuçara, Pontão, Rio Pardo, Ronda Alta, Santa Bárbara do Sul, Santa Maria, Santiago, Santo Ângelo, Santo Antônio das Missões,

Santo Augusto, São Borja, São Francisco de Assis, São Gabriel, São Luiz Gonzaga, São Miguel das Missões, São Sepé, Sertão, Três de Maio, Tupanciretã, Vacaria, do estado do RS.

Procedeu-se à análise de tendência com o programa Joinpoint, versão 4.6.0.0 – Surveillance Research, National Cancer Institute, USA, fornecido pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos, com acesso gratuito (<http://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>). Esse programa estima a APC de uma regressão linear segmentada, ou *joinpoint regression*, e identifica pontos de inflexão. Cada ponto de inflexão reflete as alterações no incremento ou no declínio das taxas de mortalidade. A técnica de Joinpoint utiliza as taxas log-transformadas para identificar os pontos de inflexão (Joinpoints) ao longo do período, capazes de descrever uma mudança significativa na tendência por meio da APC¹⁴. Como os fenômenos biológicos nem sempre se comportam de maneira uniforme, uma taxa pode apresentar mudanças no ritmo de variação ao longo do tempo. Quando ocorre essa situação, a análise de segmentos pode representar melhor o fenômeno observado. Os testes de significância para escolha do melhor modelo basearam-se no método de permutação de Monte Carlo, considerando $p < 0,05$ ¹⁴.

Considerando o longo tempo entre a exposição a agentes cancerígenos e o início dos sintomas clínicos¹⁵, foi avaliada a relação entre o consumo de agrotóxicos nos diferentes estados no ano de 1996 e as taxas de mortalidade pelos diferentes tipos de câncer anos em 2006 por meio do teste de correlação de Spearman, sendo significativa a $p < 0,05$. O indicador de autocorrelação local (Moran's Lisa) foi utilizado

para avaliar a dependência espacial nas taxas de câncer nos respectivos estados e mapeadas aquelas áreas significativas. Utilizaram-se os softwares Qgis (versão 3.8.2), Geoda e R Studio para as análises estatísticas.

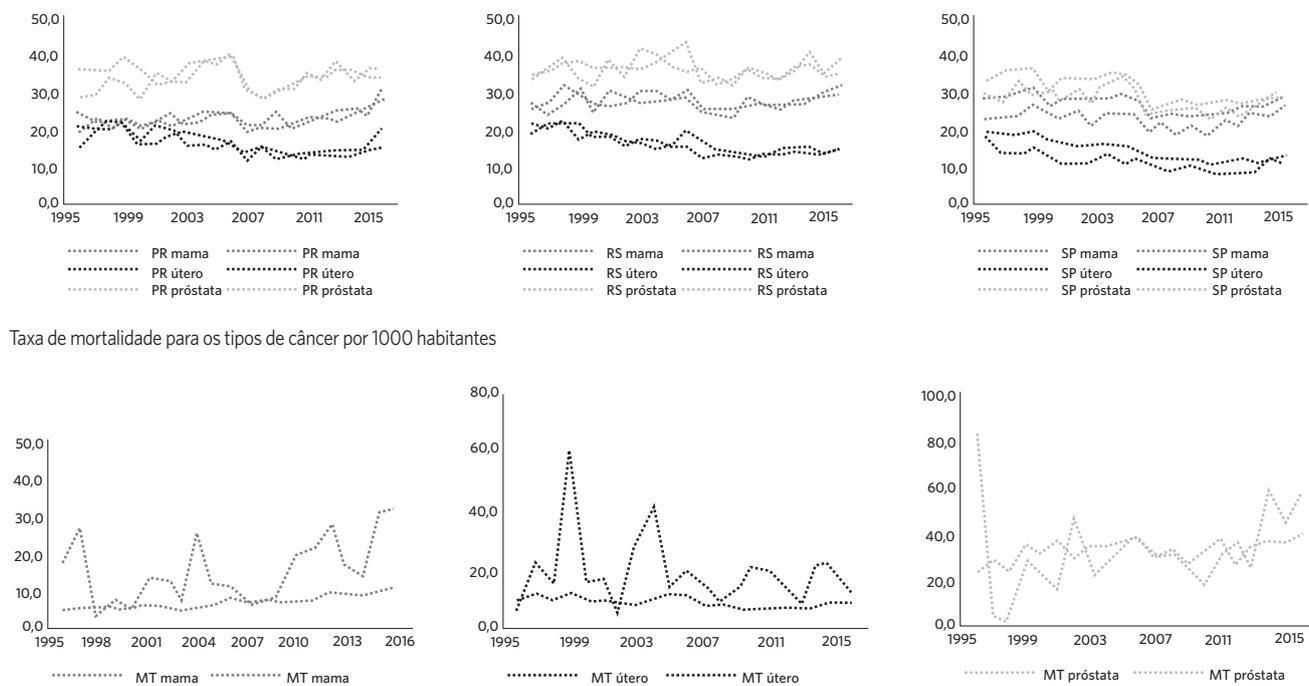
Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz, obedecendo à Resolução CNS n° 196/9624 e não implicando qualquer risco individual, uma vez que os dados coletados não apresentam informações pessoais. CAAE n° 71149417.1.0000.5240 – parecer n° 3.226.521.

Resultados

Em relação às taxas de mortalidade pelos tipos de câncer, o estado de Mato Grosso foi o que apresentou maiores variações entre as taxas dos municípios analisados e o restante do estado, principalmente para os cânceres de mama e útero. Em relação ao câncer de próstata, houve um crescimento das taxas de mortalidade dos municípios estudados após o ano de 2013. O estado de MT também apresentou as maiores taxas de mortalidade para todos os tipos de câncer analisados (32,6/100.000 mama₂₀₁₆; 59,4/100.000 útero₁₉₉₉; 82,3/100.000 próstata₁₉₉₆).

O estado de SP não apresentou interpolações entre as taxas dos municípios estudados e do estado, sendo que o estado apresentou taxas maiores para todos os tipos de câncer. Em geral, os estados do PR e RS apresentaram taxas de mortalidade bem próximas para os tipos de câncer, tanto para os municípios estudados como para o estado, intercalando entre quedas e incrementos para ambas as unidades de análise (*figura 1*).

Figura 1. Taxas de mortalidade padronizadas para os tipos de câncer para os estados de Mato Grosso, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo e os municípios selecionados para análise, por 100.000 habitantes, 1996 a 2016



Fonte: Elaboração própria.

Para o estado do PR, houve incremento na taxa de mortalidade dos municípios estudados para todos os tipos de câncer a partir do ano de 2012. Para o estado do Rio Grande do Sul, as taxas de mortalidade por câncer de mama tenderam a aumentar a partir do ano de 2010. As taxas referentes ao câncer de útero dos municípios estudados foram sempre maiores ou iguais às taxas do estado a partir do ano de 2006, ocorrendo o mesmo para o câncer de próstata, porém a partir do ano de 2010.

Os resultados obtidos na avaliação da série histórica de mortalidade pelos tipos de câncer nos estados entre 1996 e 2016 indicam

tendências variadas ao longo do tempo (*tabela 1*). No que diz respeito às análises de regressão joinpoint, o estado de MT e os municípios estudados apresentaram tendências de incremento nas taxas de câncer de mama e próstata, porém, sendo estatisticamente significativa somente para o estado: $APC_{estado} = 2,8^*(IC_{95\%} = 2,0; 3,7)^{1996-2016}$ e $APC_{estado} = 1,2^*(IC_{95\%} = 0,1; 2,4)^{1996-2016}$. As tendências para o câncer de útero não foram estatisticamente significativas para nenhuma das unidades de análise, mas apresentaram tendência de queda na maior parte do tempo para o estado e em todo o período para os municípios estudados (*tabela 1*).

Tabela 1. Análise de regressão joinpoint da tendência de mortalidade por câncer de mama, útero e próstata nos estados e municípios analisados, 1996 a 2016

Região	Período	APC	IC	p-valor
MT' mama	1996-2016	2.2	-1.7; 6.4	0.3
MT mama	1996-2016	2.8*	2.0; 3.7	0.0
MT' útero	1996-2016	-0.9	-5.2; 3.6	0.7
MT útero	1996-2006	0.0	-2.9; 3.0	1.0
	2006-2009	-12.1	-40.0; 28.9	0.5
	2009-2016	3.6	-1.6; 9.0	0.2
MT' Próstata	1996-2016	9.3	-0.7; 20.3	0.1
MT Próstata	1996-2016	1.2*	0.1; 2.4	0.0
SP' mama	1996-2016	-0.4	-1.1; 0.4	0.3
SP mama	1996-2005	-0.3	-1.2; 0.7	0.5
	2005-2008	-6.4	-15.7; 3.9	0.2
	2008-2016	1.9*	0.7; 3.1	0.0
SP' útero	1996-2013	-3.4*	-4.3; -2.4	0.0
	2013-2016	10.7	-3.8; 27.4	0.1
SP útero	1996-2011	-3.7*	-4.4; -3.1	0.0
	2011-2016	2.2	-1.2; 5.8	0.2
SP' Próstata	1996-2005	1.1	-0.8; 3.1	0.2
	2005-2008	-9.4	-26.7; 12.0	0.3
	2008-2016	1.7	-0.6; 4.1	0.1
SP Próstata	1996-2005	0.1	-1.1; 1.2	0.9
	2005-2008	-8.5	-19.4; 3.7	0.1
	2008-2016	1.1	-0.3; 2.5	0.1
PR' mama	1996-2016	0.6*	0.0; 1.2	0.0
PR mama	1996-2013	0.3	-0.5; 1.1	0.5
	2013-2016	7.9	-3.3; 20.4	0.2
PR' útero	1996-1999	11.1	-6.0; 31.3	0.2
	1999-2009	-5.7*	-8.5; -2.8	0.0
	2009-2016	5.1*	0.5; 9.9	0.0
PR Útero	1996-2014	-2.9*	-3.6; -2.1	0.0
	2014-2016	11.4	-12.1; 41.3	0.3
PR' Próstata	1996-2016	-0.3	-1.0; 0.5	0.5
PR Próstata	1996-2005	3.5*	1.7; 5.3	0.0
	2005-2008	-8.1	-24.2; 11.4	0.4
	2008-2016	2.2*	0.1; 4.4	0.0
RS' Mama	1996-2016	0.2	-0.5; 0.9	0.5
RS Mama	1996-2016	-0.1	-0.6; 0.4	0.6
RS' Útero	1996-2016	-2.1*	-2.8; -1.4	0.0
RS Útero	1996-2010	-3.8*	-4.7; -2.9	0.0
	2010-2016	1.8	-1.6; 5.3	0.3
RS' Próstata	1996-2016	0.1	-0.5; 0.7	0.7
RS Próstata	1996-2016	-0.3	-0.8; 0.2	0.3

Fonte: Elaboração própria.

(*) conjunto dos municípios analisados no estado.

Em relação ao câncer de mama, os municípios estudados e o estado de SP apresentaram tendências de queda na maior parte do período para o estado, e em todo o período para os municípios. O estado ainda apresentou um período de tendência estatisticamente significativa de incremento na taxa de mortalidade por esse tipo de câncer: $APC_{estado} = 1,9^*$ ($IC_{95\%} = 0,7; 3,1$)²⁰⁰⁸⁻²⁰¹⁶. Em relação ao câncer de útero, os municípios estudados e o estado apresentaram tendências de queda na maior parte do período, sendo ambas estatisticamente significativas e maiores para o estado: $APC_{municípios} = -3,4^*$ ($IC_{95\%} = -4,3; -2,4$)¹⁹⁹⁶⁻²⁰¹³; $APC_{estado} = -3,7^*$ ($IC_{95\%} = -4,4; -3,1$)¹⁹⁹⁶⁻²⁰¹¹. Ambos também apresentaram um período com tendência de incremento nas taxas, porém sem significância estatística. Em relação ao câncer de próstata, as tendências não foram estatisticamente significativas para nenhuma das unidades de análise, sendo que existiram períodos distintos com tendência de queda e incremento, mas sendo o incremento mais presente ao longo do tempo.

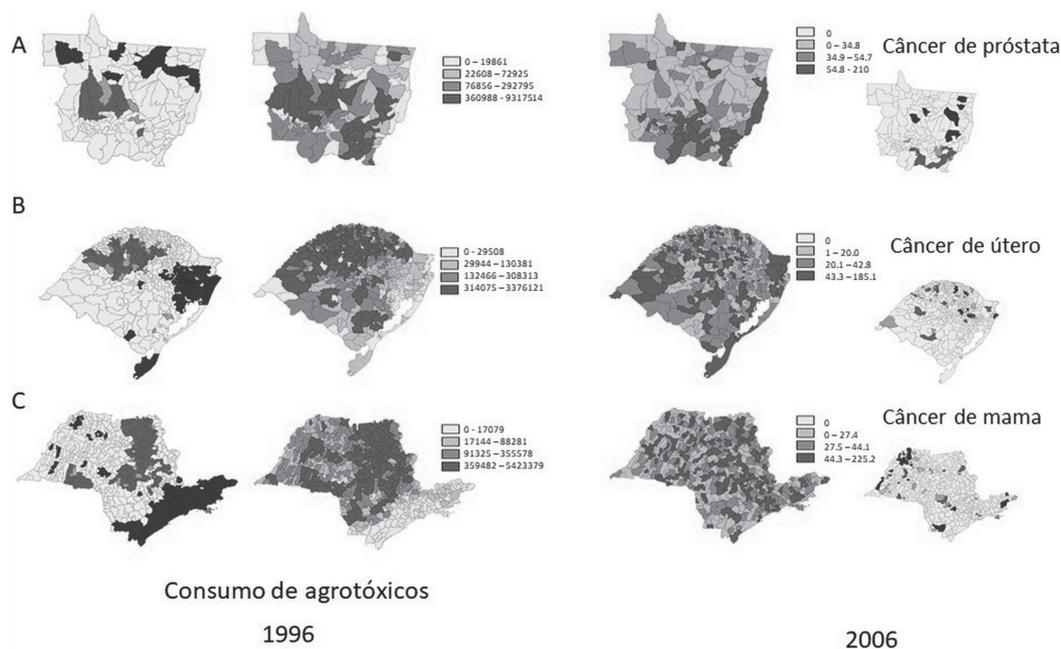
No que se refere ao estado do PR e seus municípios, para o câncer de mama, os municípios apresentaram uma tendência estatisticamente significativa de incremento de taxa, sendo que o mesmo não ocorreu para o estado: $APC_{municípios} = 0,6^*$ ($IC_{95\%} = 0,0; 1,2$)¹⁹⁹⁶⁻²⁰¹⁶. Para o câncer de útero, tanto o estado como os municípios estudados apresentaram períodos com tendências distintas, sendo que o período que apresentou incremento foi estatisticamente significativo apenas para os municípios: $APC_{municípios} = 5,1^*$ ($IC_{95\%} = 0,5; 9,9$)²⁰⁰⁹⁻²⁰¹⁶. O período que apresentou tendência de queda da taxa de mortalidade foi estatisticamente significativo tanto para o estado como para os

municípios estudados, porém com maior tendência de queda para os municípios: $APC_{estado} = -2,9^*$ ($IC_{95\%} = -3,6; -2,1$)¹⁹⁹⁶⁻²⁰¹⁴ e $APC_{municípios} = -5,7^*$ ($IC_{95\%} = -8,5; -2,8$)¹⁹⁹⁹⁻²⁰⁰⁹. No que se refere ao câncer de próstata, os municípios estudados apresentaram apenas uma tendência de queda, embora não estatisticamente significativa. O estado, por sua vez, apresentou dois períodos com tendências diferenciadas, sendo que o de queda não foi estatisticamente significativo, ao contrário do período de incremento: $APC_{estado} = 3,5^*$ ($IC_{95\%} = 1,7; 5,3$)¹⁹⁹⁶⁻²⁰⁰⁵ e $APC_{estado} = 2,2^*$ ($IC_{95\%} = 0,1; 4,4$)²⁰⁰⁸⁻²⁰¹⁶.

Em relação ao estado do Rio Grande do Sul, as taxas referentes ao câncer de mama e próstata apresentaram tendências diferentes para o estado e para os municípios estudados, sendo de queda para o estado e de incremento para os municípios, ambas sem significância estatística. Em relação ao câncer de útero, municípios estudados e estado apresentaram tendência de queda estatisticamente significativa, sendo maior para o estado, que também apresentou uma tendência de crescimento em outro período, porém sem significância estatística: $APC_{municípios} = -2,1^*$ ($IC_{95\%} = -2,8; -1,4$)¹⁹⁹⁶⁻²⁰¹⁶; $APC_{estado} = -3,8^*$ ($IC_{95\%} = -4,7; -2,9$)¹⁹⁹⁶⁻²⁰¹⁰.

A distribuição geográfica do consumo de agrotóxicos no ano de 1996 e as taxas de mortalidade para cada tipo de câncer em 2006 que melhor se correlacionaram com o consumo estão apresentadas na *figura 2*. O estado de MT apresentou uma elevada concentração de taxas de mortalidade no sul do estado e nos arredores dos municípios com maior estimativa de uso de agrotóxicos DE. Isso foi observado para os três cânceres analisados: mama, útero e próstata.

Figura 2. Distribuição do consumo de agrotóxicos e da taxa de mortalidade por câncer de mama, útero e próstata para o estado de Mato Grosso e seus respectivos mapas do indicador de autocorrelação espacial local (Moran's Lisa), 1996 e 2006



Fonte: Elaboração própria.

No estado do PR, houve maior concentração de taxas no norte e sudoeste do estado para todos os tipos de câncer. As áreas mencionadas apresentaram moderada e elevada estimativas de uso de agrotóxicos DE, respectivamente.

Já no estado do Rio Grande do Sul, as maiores concentrações de taxas de mortalidade foram encontradas no oeste e nordeste do estado. Essas regiões apresentaram moderada e alta estimativas de uso de agrotóxicos DE.

O estado de SP apresentou uma distribuição de taxas mais homogênea, podendo-se notar apenas uma menor concentração no sul e sudeste do estado, onde estão localizadas as áreas com menor estimativa de consumo de agrotóxicos DE, além do oeste do estado.

O padrão se repetiu para todos os tipos de câncer avaliados. Os mapas do indicador

local Lisa apresentados na *figura 2* revelam a existência de grupos de municípios com características similares em relação ao padrão de consumo de agrotóxicos e de taxas de mortalidade para os cânceres avaliados, formando os *clusters* e rejeitando a hipótese nula de que o território é espacialmente homogêneo. Em vermelho, estão aquelas regiões de elevados valores com municípios vizinhos similares, conhecidas como *hot spots*. Aqueles locais em azul são similares nos baixos valores, conhecidos como *cold spots*.

Os quatro estados analisados mostraram forte autocorrelação espacial, com pontos bem definidos de *hot spots* no consumo de agrotóxicos no ano de 1996. À exceção do estado do MT, os outros estados não mostraram *hot spots* bem definidos nas taxas de mortalidade por câncer.

Tabela 2. Valores do teste de correlação de Spearman aplicados para verificar a relação entre o consumo de agrotóxicos e as taxas de mortalidade de câncer

Estado	Tipo de Câncer	1996 - 2005	2005 - 2014
		Meca*	Meca**
Mato Grosso	Mama	0,25	0,11
	Útero	0,13	0,18
	Próstata	0,25	-0,12
Paraná	Mama	0,12	0,09
	Útero	0,04	0,09
	Próstata	-0,03	0,05
São Paulo	Mama	0,13	-0,09
	Útero	0,03	-0,02
	Próstata	0,04	0,01
Rio Grande do Sul	Mama	0,07	0,05
	Útero	0,17	0,07
	Próstata	0,14	0,13

Fonte: Elaboração própria.

*Cálculo realizado utilizando-se os dados de Média da Estimativa de Consumo de Agrotóxicos - Meca (1996-1998) e as taxas de mortalidade de câncer dos anos de 2005-2007;

**Cálculo realizado utilizando-se os dados de Média da Estimativa de Consumo de Agrotóxicos - Meca (2005-2007) e as taxas de mortalidade de câncer dos anos de 2014-2016.

A *tabela 2* apresenta os resultados da análise de correlação de Spearman, utilizando os dados de estimativa de consumo de agrotóxicos dos triênios de 1996-1998 e 2005-2007, relacionados às taxas de mortalidade dos triênios de 2005-2007 e 2014-2016, respectivamente. Para a primeira associação, 1996-2005, foram encontrados valores de correlação estatisticamente significativos para o câncer de mama nos estados de MT, PR, SP (0,25; 0,12; 0,13, respectivamente), sendo a maior associação presente no estado de MT. O mesmo ocorreu para o câncer de próstata, cuja maior associação foi vista para o estado de MT (0,25), mas sendo também significativa para o estado do RS (0,14). Em relação ao câncer de útero, apenas o estado do RS apresentou associação estatisticamente significativa (0,17).

Para a segunda associação, 2005-2014, nenhum dos estados analisados apresentou valores de correlação estatisticamente significativos para o câncer de mama. Os estados de MT e PR apresentaram associação

estatisticamente significativa para o câncer de útero (0,18; 0,09), respectivamente. Em relação ao câncer de próstata, apenas o estado do RS apresentou associação estatisticamente significativa (0,13).

Discussão

Utilizamos dados sobre a área destinada à produção de grãos e realizamos a estimativa de consumo baseado no quantitativo informado nas bulas dos agrotóxicos em vez da quantidade de agrotóxicos comercializada, que seria um indicador mais fidedigno da situação real da população dos estados e municípios analisados em relação à exposição a agrotóxicos. Nesse contexto, destaca-se a dificuldade para se trabalhar com informações relativas à comercialização de agrotóxicos tanto pela incompletude como pela restrição ao acesso a esses bancos de dados.

Os dados existentes atualmente sobre a vendas de agrotóxicos são compilados pelo

Instituto Brasileiro de Meio Ambiente e de Recursos Naturais Renováveis (Ibama), que emite anualmente, desde 2009, “boletins anuais de produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos no Brasil”¹⁶. Esse documento apresenta somente os dados brutos sobre a comercialização nos estados por princípios ativos. Porém, não existem dados sobre a comercialização nos municípios brasileiros e tampouco estão disponíveis dados sobre a utilização desses ingredientes ativos nas unidades da federação ou em seus municípios. Assim, os dados referentes à comercialização de agrotóxicos no País estão disponíveis apenas para os estados, sem considerar a distribuição para os municípios.

No Brasil, embora a lei obrigue a apresentação de receituário agrônomo, muitas vezes, a norma é burlada, decorrendo em uma imprecisão do real volume de agrotóxicos utilizados no País, podendo-se inferir que o volume de agrotóxicos comercializados oficialmente tende a ser menor que o real¹⁶. Apesar de não ser a melhor medida de exposição e um fator de limitação deste estudo, essa mensuração é um meio para a realização de tais pesquisas, uma vez que as informações de acesso público sobre comercialização de agrotóxicos são escassas e não informatizadas. Outros estudos brasileiros também utilizaram metodologias semelhantes¹⁸⁻²³.

O cultivo dos grãos analisados, i.e., algodão, cana-de-açúcar, milho e soja, é caracterizado pela utilização de extensas áreas de terras, mecanização do plantio e da colheita e pelo uso de agrotóxicos em grande quantidade. Tais características propiciam uma exposição ambiental que extrapola os limites da plantação, expondo não apenas trabalhadores rurais, mas também a população geral, residente próxima dessas lavouras ou consumidora de alimentos e água contaminados²⁴. Um estudo brasileiro realizado no município de Lucas do Rio Verde (MT) demonstrou que 88% das amostras de sangue de trabalhadores e de residentes do município estavam contaminadas por glifosato e que 61% das amostras de urina eram

positivas para, pelo menos, um tipo de inseticida organoclorado²⁵.

Quanto à contaminação por agrotóxicos, a população rural tende a ser mais atingida que a população urbana. No que se refere às populações brasileiras, um estudo divulgado recentemente pelo IBGE propõe nova metodologia para a reclassificação dos municípios entre rural e urbano. Pelos critérios atuais, o espaço urbano é determinado por lei municipal, sendo o rural definido por exclusão à área urbana. Ainda segundo o documento, os limites oficiais entre zona urbana e zona rural são, em grande parte, instrumentos definidos segundo objetivos fiscais que enquadram os domicílios sem considerar necessariamente as características territoriais e sociais do município e de seu entorno²⁶. Assim, ainda que boa parte dos brasileiros viva nas áreas predominantemente urbanas, o número de cidades com essas características seria de apenas 26% das 5.565 existentes.

Pelo levantamento realizado, o País teria mais municípios predominantemente rurais, que representariam 60,4% das cidades brasileiras, tendo esses espaços características relacionadas à matriz econômica brasileira, que é voltada para a produção de *commodities*²⁶. Em relação às áreas urbanas brasileiras, há a tendência atual de aumento do uso de agrotóxicos devido aos esforços de combater os surtos de doenças transmitidas por vetores, como é o caso da infecção pelo vírus Zika. Essa ação tem potencial de aumentar a exposição a pesticidas para toda a população. Considerando o exposto, grande parte da população brasileira estaria vulnerável à exposição aos agrotóxicos.

Em relação ao consumo de agrotóxicos no Brasil entre 2007 e 2013, a relação de comercialização de agrotóxicos por área plantada aumentou 1,59 vezes, passando de 10,32 quilos por hectare (kg/ha) para 16,44 kg/ha. Nesse período, o quantitativo de agrotóxicos comercializados no País passou de aproximadamente 643 milhões para 1,2 bilhão de quilos e a área plantada total aumentou de 62,33 milhões para 74,52 milhões de hectares. Isso representa

um aumento de 90,49% na comercialização de agrotóxicos e uma ampliação de 19,5% da área plantada²⁷.

Além do aumento quantitativo dessas substâncias, soma-se a relevância qualitativa em termos da periculosidade dos agrotóxicos utilizados no Brasil. Em MT, por exemplo, dentre os 50 agrotóxicos mais utilizados, encontram-se vinte para os quais há evidências epidemiológicas de que, além de atuarem como DE, são agentes mutagênicos e teratogênicos²⁵. Considerando a diversidade de compostos químicos utilizados na agricultura como agrotóxicos, possivelmente alguns deles estão relacionados ao desenvolvimento dos tipos de câncer estudados.

A associação entre exposição a agrotóxicos e taxas elevadas de doenças crônicas, dentre elas diferentes tipos de câncer, tem sido alvo de estudos nos últimos anos^{28,29}. No estudo ecológico realizado por Koifman et al.³⁰, ficou demonstrado, em alguns estados brasileiros, a correlação entre consumo de agrotóxicos, volume de agrotóxicos vendidos em 1985 e manifestações endócrinas na população exposta, que apareceram anos depois da exposição. Coeficientes de correlação moderados e elevados foram observados para a maioria dos indicadores dos desfechos analisados: infertilidade e câncer do testículo, mama, próstata e ovário.

Estudos que avaliaram a exposição a agrotóxicos Poluentes Orgânicos Persistentes (POP) e sua concentração no sangue de indivíduos expostos mostram que existe uma associação para os desfechos de câncer de próstata^{31,32}; câncer de colo do útero³³, câncer do colo do útero, do útero, da vagina e do ovário³⁴.

Num estudo caso-controlado realizado no Rio de Janeiro, procuraram-se informações epidemiológicas para formular hipóteses sobre o aumento das taxas de câncer de mama em mulheres jovens, com menos de 40 anos de idade. Entrevistaram-se 110 mulheres com idade entre 20 e 35 anos diagnosticadas com câncer de mama. As maiores associações de risco encontradas diziam respeito ao uso

residencial de agrotóxicos, OR = 5,62 (IC 95% 2,63-12); à realização de radiografias diagnósticas odontológicas, OR = 2,15 (IC 95% 1,22-3,77); e ao fato de morarem perto de um transformador de energia elétrica OR = 1,53 (95% 0,77-3,04), sendo o maior risco referente ao contato com agrotóxicos. Os resultados desse estudo destacaram a importância da contribuição de agentes ambientais para a carcinogênese da mama entre mulheres jovens³⁵.

No estudo mexicano de Polanco et al.³³, avaliou-se a exposição de mulheres a agrotóxicos POP provenientes do consumo de água contaminada. Avaliaram-se 18 municípios com altas taxas de mortalidade devido ao câncer do colo do útero, classificados em três áreas: pecuária, agricultura e metropolitana. Nas três regiões, foram encontrados resíduos de agrotóxicos no sangue das mulheres, diferindo-se, principalmente, o princípio ativo encontrado. O estudo demonstrou altos índices de agrotóxicos nas mulheres com câncer do colo do útero numa região com altas taxas de mortalidade pela doença³³.

No estudo de meta-análise realizado por Kabir et al.³⁶, foram avaliados artigos para identificar se havia risco para o câncer de próstata frente à exposição a agrotóxicos compostos de clorofenol, um grupo de agrotóxicos que apresenta dioxinas tóxicas em sua composição. Após combinações de análises estatísticas, o estudo concluiu que esses agrotóxicos são importantes fatores de risco para o câncer de próstata.

Em relação às taxas encontradas nos estados, é relevante observar que o envelhecimento é um importante fator para o desenvolvimento de câncer, e os estudos têm observado que o risco se eleva progressivamente com o aumento da idade³⁷. No entanto, a distribuição etária das faixas mais idosas é mais homogênea entre os estados, e não poderia, por si só, explicar as taxas mais elevadas de mortalidade em determinadas áreas geográficas. Tal fato sugere a coexistência de outros fatores, além do envelhecimento, influenciando o padrão observado.

Pode-se observar também que não houve homogeneidade nas distribuições das taxas para os diferentes tipos de câncer nos estados. Enquanto o estado do MT revelou padrões mais visíveis, o mesmo não ocorreu com o estado de SP, por exemplo. Parte dessa diferença pode ser explicada pelas iniquidades em saúde presentes nos estados brasileiros. O acesso a serviços de saúde para o rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer tem impacto favorável na sobrevida do paciente.

Citando como exemplo o câncer de mama, observam-se diferenças na sobrevida pela doença em regiões que apresentavam homogeneidade de atenção à saúde com relação aos protocolos clínicos de abordagem em oncologia, sendo a pior sobrevida relacionada a baixos marcadores de investigação diagnóstica, o que pode significar diagnóstico tardio ou classificação inadequada do tumor, resultando em tratamento tardio, inadequado ou não realizado³⁸.

Em relação ao acesso aos serviços de saúde, pode-se afirmar que a proporção da população feminina de 50 a 69 anos que relatou ter realizado sua última mamografia nos últimos dois anos foi maior no Sudeste (63,8%), seguida pelo Sul (55,1%), região Centro-Oeste (52,4%), região Nordeste (39,8%) e Norte (35,3%). Além disso, 62,8% das mulheres da região Norte e 59,9% da região Nordeste nunca haviam realizado uma mamografia³⁹. Esses dados demonstram as diferenças existentes no território brasileiro em relação ao acesso aos serviços de saúde e podem explicar a redução da mortalidade da doença em algumas regiões dos estados.

Outra questão a ser considerada é a limitação inerente à utilização de dados de mortalidade como medida de desfecho, que podem ser influenciados pelo acesso ao diagnóstico e tratamento e sobrevida da doença. As taxas de incidência refletiriam com mais acurácia o risco da doença, porém não se dispõe desses dados para o Brasil e seus estados. Além disso, a heterogeneidade da qualidade dos dados de mortalidade entre as regiões brasileiras pode

influenciar na generalização dos resultados observados. Visando a reduzir algumas dessas limitações, este estudo trabalhou com variáveis disponíveis em bancos de dados de abrangência nacional, rotineiramente utilizados em pesquisas e informações de mortalidade por câncer que têm sido consideradas mais fidedignas⁴⁰.

Alguns estudos brasileiros relacionaram a exposição a agrotóxicos e agravos referentes a desfechos relacionados ao câncer: aumento do risco para câncer de próstata^{23,41}, exposição materna e aumento da taxa de leucemia em crianças menores de dois anos⁴², bem como aumento da morbimortalidade por câncer infanto-juvenil no estado de MT⁴³. Aumento da morbimortalidade por neoplasias em municípios com maior consumo de agrotóxicos no estado do Ceará⁴⁴. Aumento da mortalidade por câncer cerebral numa região rural no estado do Rio de Janeiro⁴⁵.

Em relação às tendências apresentadas pelo joinpoint, apenas o estado do MT apresentou tendências de incremento nas taxas de câncer de mama e próstata, não sendo estatisticamente significativas as tendências observadas nos municípios. Por outro lado, o estado também apresentou maiores discrepâncias nas taxas apresentadas. Optou-se por estudar a mesma porcentagem de municípios nos estados. O pequeno número de municípios estudados, 15, pode ter contribuído para os dados apresentados em ambos os casos.

Neste estudo ecológico exploratório, foi possível observar a distribuição geográfica das taxas de mortalidade para os diferentes tipos de câncer nos estados analisados. Apesar de os padrões não serem tão aparentes, como é o caso do estado de SP, as análises de tendência ajudaram a fortalecer a hipótese que, em locais com maior produção de grãos e conseqüentemente maior uso de agrotóxicos, há também maiores concentrações de taxas de mortalidade.

Apesar dos obstáculos metodológicos que dificultam a elaboração de estudos sobre o assunto, é importante que sejam realizados

para alertar sobre problemas de saúde causados à população e propor novas soluções em razão da utilização maciça desses produtos químicos. Outro obstáculo é o controle efetivo da comercialização desses itens, que é muito pequena no cenário brasileiro. Os dados referentes ao uso de produtos não são sistematizados em bancos de dados informatizados para a grande maioria dos estados. Isso dificulta a mensuração do impacto da exposição sofrida pela população.

Além disso, há grandes investimentos fornecidos às indústrias de agrotóxicos no comércio brasileiro. Vários subsídios governamentais foram concedidos direta ou indiretamente a essas empresas, quer pela obtenção de crédito rural previsto àqueles que adotam esse modelo de agricultura quer pela isenção do imposto sobre o comércio de agrotóxicos, o que, conseqüentemente, aumenta o consumo dessas substâncias.

Outro agravante nesse contexto é a permissão que garante às empresas o direito de comercializar no Brasil produtos proibidos no estrangeiro, o que demonstra uma fraca política de monitoramento ambiental no consumo de agrotóxicos por parte do governo brasileiro. Através da ação do *lobby* exercido por essas empresas junto a parlamentares e gestores, há pressões políticas e econômicas intensas sobre órgãos reguladores brasileiros responsáveis pelas reavaliações desses produtos, gerando interferência nas decisões nacionais sobre a matéria.

Atualmente, o Projeto de Lei nº 6.299/2002 está sendo discutido no parlamento brasileiro, o que tornaria ainda mais fácil a comercialização de substâncias que já foram proscritas em outros países. Diversas entidades científicas e da sociedade civil enviaram notas de repúdio a tal projeto⁴⁶. A Organização das Nações Unidas (ONU) enviou especificamente uma carta ao governo brasileiro indicando que o projeto significa um enfraquecimento dos critérios de aprovação para a comercialização de pesticidas, constituindo-se em ameaça aos direitos humanos⁴⁷.

Conclusões

A motivação deste trabalho deveu-se à análise da distribuição espacial da produção, o quantitativo de uso, bem como a discriminação de agrotóxicos em lavouras nos estados do MT, PR, RS e SP. Associaram-se os impactos dessa prática com a exposição da população afeita a tais áreas, verificando-se, assim, as taxas de mortalidade para os cânceres de mama, útero e próstata.

Os dados advindos desta análise evidenciaram que a exposição ambiental tem aumentado ao longo do tempo e influenciado, significativamente, na taxa de mortalidade para os cânceres estudados na população dos estados analisados. Cabe destacar que pesquisas sobre o padrão de distribuição espacial da mortalidade têm implicações profundas para o direcionamento de políticas públicas. Primeiro, porque ajudam a entender como certos processos saúde ou doença ocorrem de forma diferente de acordo com as regiões e até que ponto áreas vizinhas ou geograficamente próximas estão relacionadas. Segundo, porque constituem uma aproximação para identificar regiões e grupos populacionais mais vulneráveis.

Este estudo contém algumas limitações próprias da metodologia empregada devidas à possível existência de um viés de agregação ou falácia ecológica. Em estudos ecológicos, a observação da existência de uma relação entre duas variáveis no nível agregado não implica, necessariamente, que essa relação se mantenha no nível individual. No entanto, os resultados encontrados nesta pesquisa exploratória fornecem expressiva fundamentação teórica para futuros estudos, de forma a comprovar a hipótese levantada. Nesse sentido, estudos epidemiológicos analíticos de coorte ou caso-controle serão importantes para encontrar evidências da associação entre a exposição a agrotóxicos e a ocorrência dos cânceres em grupos populacionais brasileiros.

Cabe destacar que, em relação ao contexto brasileiro, é necessário que haja o

aprimoramento do controle do uso de agrotóxicos, associado a uma avaliação rigorosa desses contaminantes no ambiente, incluindo alimentos, água potável, ar e solo. Considerando que, no País, o comércio de agrotóxicos tem apresentado crescimento exponencial nos últimos dez anos, o estabelecimento de ações de vigilância referente a tais produtos torna-se ainda mais essencial.

Colaboradores

Dutra LS (0000-0003-3350-1365)*, Ferreira AP (0000-0002-7122-5042)*, Horta MAP (0000-0003-4117-5379)* e Palhares PR (0000-0002-9016-007X)* contribuíram igualmente para a elaboração do manuscrito. ■

Referências

1. Brennan P. Gene-environment interaction and aetiology of cancer: what does it mean and how can we measure it? *Carcinogenesis*. 2002; 23(3):381-7.
2. Tabrez S, Priyadarshini M, Priyamvada S, et al. Gene-environment interactions in heavy metal and pesticide carcinogenesis. *Mutation Research – Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2014; (760):1-9.
3. Soffritti M, Belpoggi F, Esposti DD, et al. Consequences of exposure to carcinogens beginning during developmental life. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2008; 102(2):118-24.
4. Porto MF, Soares WL. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicos e saúde: um panorama da realidade agrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*. 2012; 37(125):17-31.
5. Seidler A, Hammer GP, Husmann G, et al. Cancer risk among residents of Rhineland-Palatinate wine-growing communities: a cancer-registry based ecological study. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2008; (3):12.
6. Gasnier C, Dumont C, Benachour N, et al. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*. 2009; 262(3):184-191.
7. Falconer IR, Chapman HF, Moore MR, et al. Endocrine-disrupting compounds: a review of their challenge to sustainable and safe water supply and water reuse. *Environmental Toxicology*. 2006; 21(2):181-191.
8. Mustafa AM. Endocrine disrupting chemicals (EDCs): it's impact on health. *Health and the Environmental Journal*. 2010; 1(1).
9. Mnif W, Hassine AIH, Bouaziz A, et al. Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2011; 8(6):2265-2303.
10. Gilden RC, Huffling K, Sattler B. Pesticides and Health Risks. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing*. 2010; 39(1):103-110.

*Orcid (Open Researcher and Contributor ID).

11. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. Posicionamento do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva Acerca dos Agrotóxicos [internet] 2015. [acesso em 2019 jul 3]. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/posicionamento_do_inca_sobre_os_agrotoxicos_06_abr_15.pdf.
12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Sistema IBGE de Recuperação Automática. Produção Agrícola Municipal. [internet]. 2019. [acesso em 2019 fev 14]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/home/ipp/brasil>.
13. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) [internet]. 2019. [acesso em 2019 jul 3]. Disponível em: http://agrofit.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons.
14. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, et al. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*. 2000; 19(3):335-351.
15. Brasil. Instituto Nacional de Câncer. A situação do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2006.
16. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Boletins anuais de produção, importação, exportação e vendas de agrotóxicos no Brasil [internet]. 2019 [acesso em 2019 jul 3]. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/relatorios/quimicos-e-biologicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>.
17. Londres F. Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida. 2. ed. Rio de Janeiro: Rede Brasileira de Justiça Ambiental; Articulação Nacional de Agroecologia; 2012.
18. De Siqueira MT, Braga C, Cabral-Filho JE, et al. Correlation between pesticide use in agriculture and adverse birth outcomes in Brazil: an ecological study. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2010; 84(6):647-651.
19. Cremonese C, Freire C, De Camargo AM, et al. Pesticide consumption, central nervous system and cardiovascular congenital malformations in the South and Southeast region of Brazil. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2014; 27(3):474-486.
20. McKinnish T, Rees DI, Langlois PH. Seasonality in birth defects, agricultural production and urban location. *Economics & Human Biology*. 2014; 15(C):120-8.
21. Oliveira NP, Moi GP, Atanaka-Santos M, et al. Congenital defects in the cities with high use of pesticides in the state of Mato Grosso. *Ciênc. Saúde Colet*. 2014; 19(10):4123-4130.
22. Markel TA, Proctor C, Ying J, et al. Environmental pesticides increase the risk of developing hypertrophic pyloric stenosis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015; 50(8):1283-1288.
23. Silva JFS, Silva AMC, Lima-Luz L, et al. Correlação entre produção agrícola, variáveis clínicas-demográficas e câncer de próstata: um estudo ecológico. *Ciênc. Saúde Colet*. 2015; 20(9):2805-2812.
24. Carneiro FF, Pignati WA, Rigotto RM, et al. Dossiê ABRASCO: Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: ABRASCO; 2012. (Parte 1 – Agrotóxicos, Segurança Alimentar e Saúde).
25. Belo MSSP, Pignati W, Dores EFGC, et al. Uso de agrotóxicos na produção de soja do estado do Mato Grosso: um estudo preliminar de riscos ocupacionais e ambientais. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*. 2012; 37(125):78-88.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Classificação e Caracterização dos espaços rurais e urbanos do Brasil: uma primeira aproximação. Rio de Janeiro: IBGE; 2017.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Nacional Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos. [internet]. 2019 [acesso em 2019 jul 3]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/agrotoxicos_otica_sistema_unico_saude_v1_t.1.pdf.
28. Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides and human

- chronic diseases: Evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2013; 268(2):157-177.
29. Weichenthal S, Moase C, Chan P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study cohort. *Environmental health perspectives*. 2010; 118(8):1117-1125.
 30. Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2002; (03):18.
 31. Lim J-E, Nam C, Yang J, et al. Serum persistent organic pollutants (POPs) and prostate cancer risk: A case-cohort study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2017; 220(5):849-856.
 32. Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, et al. Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2003; 157(9):800-814.
 33. Polanco Rodríguez ÁG, Riba López MI, DelValls Casillas TÁ, et al. Monitoring of organochlorine pesticides in blood of women with uterine cervix cancer. *Environmental Pollution*. 2017; 220(Pt B):853-862.
 34. Mathur V, John PJ, Soni I, et al. Blood levels of organochlorine pesticide residues and risk of reproductive tract cancer among women from Jaipur, India. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2008; (617):387-394.
 35. Ortega Jacome GP, Koifman RJ, Rego Monteiro GT, et al. Environmental exposure and breast cancer among young women in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*. 2010; 73(13-14):858-865.
 36. Kabir A, Zendehdel R, Tayefeh-Rahimian R. Dioxin Exposure in the Manufacture of Pesticide Production as a Risk Factor for Death from Prostate Cancer: A Meta-analysis. *Iranian Journal of Public Health*. 2018; 47(2):148-155.
 37. Franceschi S, La Vecchia C. Cancer epidemiology in the elderly. *Crit. Critical Reviews in Oncology / Hematology*. 2001; 39(3):219-226.
 38. Guerra MR, Silva GA, Nogueira MC, et al. Sobrevida por câncer de mama e iniquidade em saúde. *Cad. Saúde Pública*. 2015; (31):1673-84.
 39. Brasil. Ministério da Saúde. Indicadores de cobertura [internet]. 2011 [acesso em 2019 jul 3]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabnet.exe?idb2011/f2301.def>.
 40. Nunes J, Koifman RJ, Mattos IE, et al. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2004; (20):1262-8.
 41. Cypriano AS, Alves G, Ornellas AA, et al. Relationship between XPD, RAD51, and APEX1 DNA repair genotypes and prostate cancer risk in the male population of Rio de Janeiro, Brazil. *Genetics and Molecular Biology*. 2017; 12(40):751-8.
 42. Ferreira JD, Couto AC, Pombo-de-Oliveira MS, et al. In Utero Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children 2 Years of Age. *Environmental Health Perspectives*. 2013; 121(2):269-275.
 43. Curvo HRM, Pignati WA, Pignatti MG. Morbidity and mortality from cancer children and adolescents associated with the agricultural use of pesticides in the state of Mato Grosso, Brazil. *Cadernos Saúde Coletiva*. 2013; 21(1):10-17.
 44. Rigotto RM, Silva AMC, Ferreira MJM, et al. Trends of chronic health effects associated to pesticide use in fruit farming regions in the state of Ceará, Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2013; 16(3):763-773.
 45. Filho ALM, Koifman RJ, Koifman S, et al. Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-period-cohort study, 1996–2010. *BMC Cancer*. 2014; (14):320.
 46. Associação Brasileira de Saúde Coletiva. [internet]

2018. [acesso em 2019 jun 07] Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/saude-da-populacao/sbpc-posiciona-se-contralei-do-veneno-em-tramitacao-na-camara-dos-deputados/34318/>.

nications/OL-BRA-5-2018.pdf.

Recebido em 06/02/2020
Aprovado em 21/09/2020
Conflito de interesses: inexistente
Suporte financeiro: inexistente

47. Office of the High Commissioner for Human Rights. Comments on legislation and policy [internet] 2018. [acesso em 2019 jun 7]. Disponível em: <https://www.ohchr.org/Documents/Issues/ToxicWastes/Commu->