

O uso de agrotóxicos e o desenvolvimento do câncer em agricultores: uma revisão de escopo

The use of pesticides and the development of cancer in farmers: A scoping review

Fernanda Meire Cioato¹, Nilva Lúcia Rech Stedile¹, João Ignacio Pires Lucas¹

DOI: 10.1590/2358-289820251449298P

RESUMO Diante da problemática que envolve a complexa relação entre o uso de agrotóxicos e o aparecimento de câncer, diversos estudos vêm sendo desenvolvidos no mundo em busca de evidências que a comprovem. Objetivou-se analisar a relação entre a utilização de agrotóxicos e o aparecimento de câncer em agricultores, segundo a bibliografia especializada. Trata-se de uma revisão de escopo. A busca foi realizada em três bases de dados, e os artigos foram analisados por dois pesquisadores e um terceiro, para as discordâncias. Foi testado o valor de Kappa de Cohen para avaliar concordância quanto aos dados extraídos dos estudos. Um total de 29 bibliografias compuseram a amostra. Os estudos foram provenientes de cinco continentes. Pesquisas de caso-controle e coorte dominaram o cenário da revisão, utilizando estatística inferencial com diferentes tipos de testes estatísticos. Uma variedade de tipologias de câncer foi estudada, e grande parte dos artigos apontou para uma predisposição ao câncer, remetendo a biomarcadores para previsão precoce dessa doença crônica. Conclui-se que ser agricultor e estar exposto aos agrotóxicos conferem um maior risco de desenvolvimento de câncer em relação aos não expostos.

PALAVRAS-CHAVE Agroquímicos. Neoplasias. Agricultores. Risco à saúde humana. Saúde ambiental.

ABSTRACT Giving the problem that involves the complex relationship between the use of pesticides and the onset of cancer, several studies have been developed around the world searching for evidence to prove it. The objective is to analyze the relationship between the use of pesticides and the onset of cancer in farmers, according to specialized literature. It is a scoping review. The search was carried out in three databases, and the articles were analyzed by two researchers and a third, for dealing with disagreements. Cohen's Kappa value was tested to assess agreement regarding the data extracted from the studies. A total of 29 bibliographies made up the sample. The studies came from five continents. Case-control and cohort research dominated the review landscape, using inferential statistics with different types of statistical tests. A variety of cancer types were studied, and most of the articles pointed to a predisposition to cancer, referring to biomarkers for early prediction of this chronic disease. In conclusion, being a farmer and being exposed to pesticides confers a greater risk of developing cancer compared to those who are not exposed.

KEYWORDS Pesticides. Neoplasms. Farmers. Health risk. Environmental health.

¹Universidade de Caxias do Sul (UCS) – Caxias do Sul (RS), Brasil.
fmcioato@ucs.br



Introdução

Agrotóxicos são produtos, conforme a Lei nº 14.785, cuja finalidade é modificar a composição da flora ou da fauna, com o objetivo de protegê-las da interferência prejudicial de seres vivos considerados nocivos¹. São utilizados para manter o controle ou eliminar insetos, larvas, ervas daninhas e outras pragas que podem afetar as plantações^{2,3}, no entanto, seus efeitos não são seletivos e afetam de forma geral a flora e a fauna.

O uso dos agrotóxicos cresceu 93% em âmbito mundial nos últimos anos, sendo que, no Brasil, o aumento correspondeu a 190%⁴. O Brasil é considerado um dos maiores produtores agropecuários do mundo e o segundo país que mais exporta esses produtos⁵. No ano de 2008, subiu ao *ranking* de maior consumidor de agrotóxicos do mundo⁵, mantendo essa posição a partir de então. Seu uso exacerbado eleva os riscos à saúde pública, à saúde ocupacional e ambiental.

Estudo mapeou o uso de agrotóxicos no Brasil, demonstrando que, enquanto o consumo de agrotóxicos no mundo, entre 2000 e 2010, aumentou 100%, no Brasil, atingiu 200%; e que de 2012 a 2014 foram aplicados cerca de 8,33 kg por hectare, sendo o glifosato o mais consumido em todas as regiões brasileiras⁶.

Os agrotóxicos são classificados com base em sua finalidade, no grupo químico e na toxicidade. Após a exposição aos agrotóxicos, pode haver uma intoxicação, a qual, pelo tempo de aparecimento dos sintomas, pode ser: i) aguda, resultante da exposição a concentrações de um ou mais agentes tóxicos capazes de causar danos em até 24 horas; ii) crônica, resultante de uma exposição continuada a doses relativamente baixas de um ou mais produtos, cujos sintomas podem aparecer semanas, meses, anos ou gerações após a sua utilização^{5,7}.

Entre os danos crônicos decorrentes da exposição estão diferentes tipos de câncer⁸. O câncer aparece em decorrência

do crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes ou órgãos a distância. Como dividem-se rapidamente, as células cancerosas tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, formando tumores, que podem se espalhar para outras regiões do corpo⁸.

O potencial para desenvolvimento do câncer, apesar do grande número de variáveis a serem consideradas (tipos de substâncias e suas associações, manejo, uso de Equipamentos de Proteção Individual – EPI, fatores genéticos, entre outros), é reconhecido pelo Ministério da Saúde⁹ e por diferentes autores^{2,5,10}. Alguns desses estudos buscam evidências que indiquem a relação entre tipos específicos de agrotóxicos e as mutações genéticas^{11,12} ou o potencial cancerígeno de determinados tipos de produtos^{13,14}; outros, ainda, pesquisam a relação entre o uso de agrotóxicos e coeficientes de morbidade e mortalidade por câncer^{15,16}. Importante ressaltar que a probabilidade se apresenta aumentada quando esses agricultores não utilizam adequadamente os EPI¹⁷.

Diante das evidências apresentadas, o objetivo desta revisão é analisar a relação entre a utilização de agrotóxicos e o aparecimento de câncer em agricultores, segundo a bibliografia especializada.

Material e métodos

Foi realizada uma revisão de escopo^{18–20}, seguindo a abordagem PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews)²¹. O protocolo do estudo para a revisão do escopo foi registrado na plataforma Open Science Framework (OSF), no dia 22 de agosto de 2022²².

Crerios de inclusão

Utilizou-se como critérios de inclusão para a seleção dos artigos: artigos originais; de

pesquisa aplicada; publicados na íntegra, de 2012 a 2021; com acesso aberto; nos idiomas inglês e português; que abordassem a relação entre o uso de agrotóxicos e o aparecimento de câncer na população de agricultores. Foram excluídas revisões sistemáticas; editoriais; relatos de experiência; anais; teses e dissertações; manuais e documentos governamentais; estudos com outros tipos de trabalhadores que não agrícolas ou que tratassem do câncer em animais; e, ainda, os que focam em danos agudos ou outros danos crônicos que não o câncer. Optou-se por incluir na análise artigos originais, publicados em revista e submetidos a revisão por pares, por serem os que diretamente buscam contribuir para a construção de respostas quanto aos efeitos dos agrotóxicos na saúde dos agricultores.

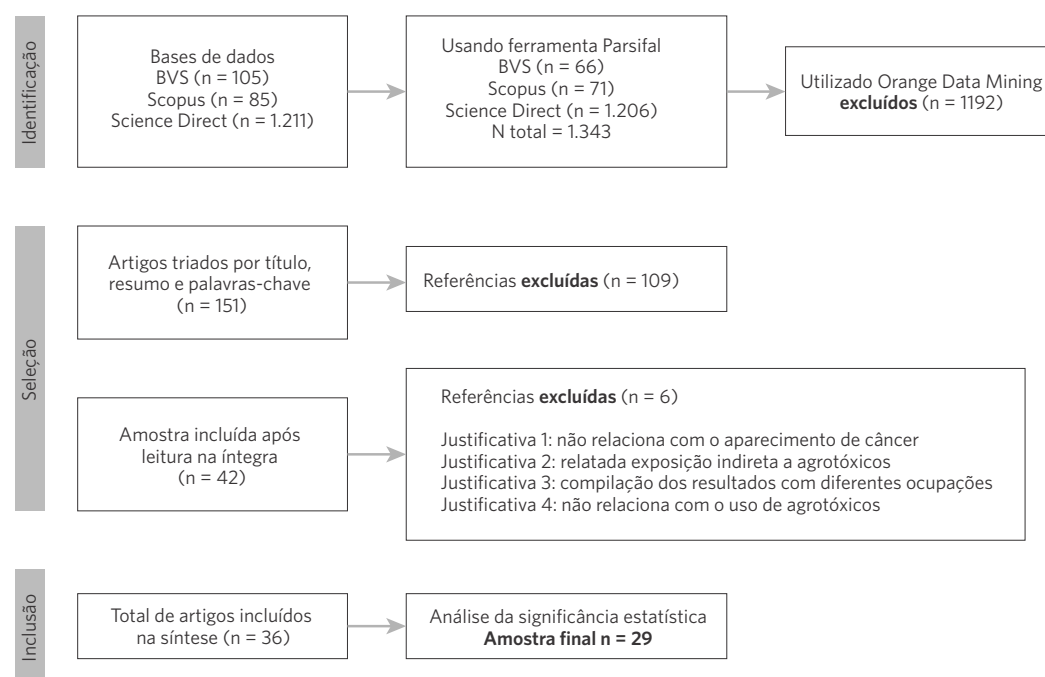
Esquema de busca

A busca foi desenvolvida nas bases de dados BVS, Scopus e Science Direct, a partir do acesso CAFE do Portal de Periódicos da Capes, empregando as palavras-chave indexadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e com expressões booleanas, em 14/07/2021: “agrotóxicos OR *agrochemicals* OR *pesticides*”, AND “câncer”, AND “agricultores OR *farmers*”. “

Seleção dos estudos

A *figura 1* apresenta os resultados das buscas, as inclusões e exclusões dos artigos que tratam da relação entre câncer e uso de agrotóxicos, com as respectivas justificativas.

Figura 1. Fluxograma representativo da seleção dos artigos



Fonte: elaboração própria com base em PRISMA-ScR²¹.

A busca dos artigos nas bases de dados obteve 1.401 referências. Com a utilização das ferramentas Parsifal e Orange Data Mining, a busca resultou em 1192 estudos. Após a triagem (Kappa 0,774, $p = < 0,01$) e a leitura dos artigos na íntegra (Kappa 0,627), com base nos critérios definidos para este estudo, um total de 36 bibliografias foram pré-selecionadas, compondo a amostra final 29 artigos, que traziam em seus resultados significância estatística para a relação entre o aparecimento do câncer em agricultores e o uso de agrotóxicos.

Como estratégia de triagem dos artigos, foi utilizada, na primeira fase, a plataforma Orange Data Mining para a ‘mineração de texto’, com descritores atribuídos, a partir da análise dos títulos, resumos e palavras-chave. A seleção dos estudos nas fases de triagem e elegibilidade foi realizada por dois pesquisadores *experts* na temática e um terceiro revisor em caso de discordâncias.

Como parâmetro para a avaliação – critérios de inclusão/exclusão e seleção dos artigos pelos pesquisadores –, foi aplicado o teste de Kappa de Cohen, para a verificação das concordâncias entre os avaliadores^{23,24}. Foi considerado valor Kappa satisfatório entre 0,6 e 0,8²⁵.

Análise dos dados

Após extração dos dados de interesse, esses foram organizados em quadros e tratados por análise temática. A análise temática é composta por três etapas: a) pré-análise, que se subdivide em leitura flutuante, constituição do corpus e formulação e reformulação de hipóteses e objetivos; b) exploração do material; e c) tratamento dos resultados obtidos e interpretação²⁶.

O estudo faz parte do projeto de pesquisa ‘O uso de agrotóxicos na agricultura familiar e suas implicações à saúde dos agricultores e à saúde ambiental’, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, Parecer nº 3.481.277 (CAAE 17010519.1.0000.5341).

Resultados

As características referentes aos estudos, como autores e ano, título, país de origem, periódico e qualis estão descritos no *quadro 1*, somente para os estudos que apresentaram significância estatística para a associação entre os agrotóxicos e o câncer 81% ($n = 29$).

Quadro 1. Descrição dos artigos que compõem a revisão de escopo

Autor, ano	Título	País	Periódico	Qualis
A1 Miranda-Filho AL, Monteiro GT, Meyer A. (2012) ²⁷	Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based case-control study	Brasil	International journal of hygiene and environmental health	A1
A2 Boccolini P de MM, Asmus CIRF, Chrisman J de R, Câmara V de M, Markowitz SB, Meyer A. (2014) ²⁸	Stomach cancer mortality among agricultural workers: results from a death certificate-based case-control study	Brasil	Cadernos de Saúde Coletiva	B1
A3 Amr S, Dawson R, Saleh DA, et al. (2015) ²⁹	Pesticides, gene polymorphisms, and bladder cancer among Egyptian agricultural workers	Egito	Archives of environmental & occupational health	B1

Quadro 1. Descrição dos artigos que compõem a revisão de escopo

Autor, ano	Título	País	Periódico	Qualis
A4 Andreotti G, Hoppin JA, Hou L, et al. (2015) ³⁰	Pesticide Use and Relative Leukocyte Telomere Length in the Agricultural Health Study	Estados Unidos	PloS One	-
A5 Gómez-Martín A, Al-takroni B, Lozano-Panigua D, et al. (2015) ³¹	Increased N7-methyldeoxyguanosine DNA adducts after occupational exposure to pesticides and influence of genetic polymorphisms of paraoxonase-1 and glutathione S-transferase M1 and T1	Espanha	Environmental and molecular mutagenesis	A2
A6 Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, et al. (2015) ³²	Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis	Estados Unidos	Occupational and environmental medicine	A1
A7 Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, et al. (2016) ³³	Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort	França	Scandinavian journal of work, environment & health	A2
A8 Presutti R, Harris SA, Kachuri L, et al. (2016) ³⁴	Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project	Estados Unidos	International journal of cancer	A1
A9 Salerno C, Carcagnì A, Sacco S, et al. (2016) ³⁵	An Italian population-based case-control study on the association between farming and cancer: Are pesticides a plausible risk factor?	Itália	Archives of environmental & occupational health	B1
A10 Bonner MR, Freeman LE, Hoppin JA, et al. (2017) ³⁶	Occupational Exposure to Pesticides and the Incidence of Lung Cancer in the Agricultural Health Study	Estados Unidos	Environmental health perspectives	A1
A11 Fallahi P, Foddìs R, Cristaudo A, Antonelli A. (2017) ³⁷	High risk of brain tumors in farmers: a mini-review of the literature, and report of the results of a case control study	Itália	La Clinica terapeutica	-
A12 Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS, Tjepkema M, Peters PA, Demers PA. (2017) ³⁸	Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC)	Canadá	BMC cancer	A3
A13 Lemarchand C, Tual S, Levêque-Morlais N, et al. (2017) ³⁹	Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011)	França	Cancer epidemiology	A2
A14 Rusiecki JA, Beane Freeman LE, Bonner MR, et al. (2017) ⁴⁰	High pesticide exposure events and DNA methylation among pesticide applicators in the agricultural health study	Estados Unidos	Environmental and molecular mutagenesis	A2
A15 Ahluwalia M, Kaur A. (2018) ⁴¹	Modulatory role of GSTT1 and GSTM1 in Punjabi agricultural workers exposed to pesticides	Índia	Environmental science and pollution research international	A2
A16 Benedetti D, Lopes Alderete B, de Souza CT, et al. (2018) ⁴²	DNA damage and epigenetic alteration in soybean farmers exposed to complex mixture of pesticides	Brasil	Mutagenesis	A2

Quadro 1. Descrição dos artigos que compõem a revisão de escopo

Autor, ano	Título	País	Periódico	Qualis
A17 Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, et al. (2018) ⁴³	Lung cancer risk and occupational exposures in crop farming: results from the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) cohort	França	Occupational and environmental medicine	A1
A18 Jacobsen-Pereira CH, Dos Santos CR, Troina Maraslis F, et al. (2018) ⁴⁴	Markers of genotoxicity and oxidative stress in farmers exposed to pesticides	Brasil	Ecotoxicology and environmental safety	A1
A19 Tomiazzi JS, Judai MA, Nai GA, Pereira DR, Antunes PA, Favareto APA. (2018) ⁴⁵	Evaluation of genotoxic effects in Brazilian agricultural workers exposed to pesticides and cigarette smoke using machine-learning algorithms	Brasil	Environmental science and pollution research international	A2
A20 Ch R, Singh AK, Pathak MK, et al. (2019) ⁴⁶	Saliva and urine metabolic profiling reveals altered amino acid and energy metabolism in male farmers exposed to pesticides in Madhya Pradesh State, India	Índia	Chemosphere	A1
A21 Mills PK, Dodge JL, Bush J, Thompson Y, Shah P. (2019) ⁴⁷	Agricultural Exposures and Breast Cancer Among Latina in the San Joaquin Valley of California	Estados Unidos	Journal of occupational and environmental medicine	A2
A22 Ordoñez-Beltrán V, Frías-Moreno MN, Parra-Acosta H, Martínez-Tapia ME. (2019) ⁴⁸	Estudio sobre el uso de plaguicidas y su posible relación con daños a la salud	México	Revista de toxicología	-
A23 Piel C, Pouchieu C, Carles C, et al. (2019) ⁴⁹	Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN	França	Environment international	A1
A24 Saad-Hussein A, Beshir S, Taha MM, et al. (2019) ⁵⁰	Early prediction of liver carcinogenicity due to occupational exposure to pesticides	Egito	Mutation research. Genetic toxicology and environmental mutagenesis	A3
A25 Cepeda S, Forero-Castro M, Cárdenas-Nieto D, Martínez-Agüero M, Rondón-Lagos M. (2020) ⁵¹	Chromosomal Instability in Farmers Exposed to Pesticides: High Prevalence of Clonal and Non-Clonal Chromosomal Alterations	Colômbia	Risk management and healthcare policy	-
A26 Hutter HP, Poteser M, Lemmerer K, et al. (2020) ⁵²	Indicators of Genotoxicity in Farmers and Laborers of Ecological and Conventional Banana Plantations in Ecuador	Equador	International journal of environmental research and public health	A1
A27 Jacobsen-Pereira CH, Cardoso CC, Gehlen TC, Regina Dos Santos C, Santos-Silva MC. (2020) ⁵³	Immune response of Brazilian farmers exposed to multiple pesticides	Brasil	Ecotoxicology and environmental safety	A1

Quadro 1. Descrição dos artigos que compõem a revisão de escopo

Autor, ano	Título	País	Periódico	Qualis
A28 Pardo LA, Beane Freeman LE, Lerro CC, et al. (2020) ⁵⁴	Pesticide exposure and risk of aggressive prostate cancer among private pesticide applicators	Estados Unidos	Environmental health	A1
A29 Salazar-Flores J, Pacheco-Moisés FP, Ortiz GG, et al. (2020) ⁵⁵	Occupational exposure to organophosphorus and carbamates in farmers in La Cienega, Jalisco, Mexico: oxidative stress and membrane fluidity markers	México	Journal of occupational medicine and toxicology	-

Fonte: elaboração própria, 2024.

Foi identificada uma distribuição geográfica das publicações que abrange quase a totalidade dos continentes. A maioria dos estudos concentra-se no continente americano (22, sendo $n = 12$ na América do Norte e $n = 10$ na América do Sul). Vale destacar os Estados Unidos da América ($n = 9$) e o Brasil ($n = 8$), por concentrarem maior número de artigos publicados. No continente europeu, a França teve maior número ($n = 4$). Com menor destaque, as publicações nos continentes africano e asiático. Não houve publicações na Oceania. Essa distribuição sugere que o uso de agrotóxicos e seus efeitos sobre a saúde

é uma preocupação que merece atenção em nível global.

Os trabalhos selecionados para a pesquisa estão distribuídos em periódicos científicos internacionais e nacionais. Os 29 artigos são provenientes de 24 periódicos diferentes, sendo também 24 artigos publicados em periódicos inseridos no sistema Qualis/Capes, com métricas de impacto significativas, e a maioria publicada em revistas A1 e A2.

As características referentes a aspectos metodológicos, como delineamento, participantes e análises estatísticas usadas, estão descritas no quadro 2.

Quadro 2. Delineamentos, participantes e principais estatísticas presentes nos estudos selecionados

Art.	Delineamento	Número de participantes	Análises estatísticas usadas
A1	Estudo de caso-controle baseado em atestados de óbito de homens, maiores de 18 anos, residentes no RJ	2.040 casos de óbitos de homens por câncer, 4.140 controles aleatórios. Do total de 6.180 óbitos, 233 eram ligados a agricultura, sendo 95 grupos casos e 138 controles	Estatística descritiva, estatística inferencial com teste de qui-quadrado e razão de chance (odds ratio) e teste de Hosmer-Lemeshow
A2	Caso-controle, com análise de atestados de óbito de agricultores expostos a agrotóxicos e mortalidade por câncer de estômago	Casos 11.766 (câncer de estômago) e controles 11.557 (qualquer outro diagnóstico)	Estatística inferencial, com teste de qui-quadrado, razão de chance (odds ratio) e regressão logística
A3	Estudo de caso-controle multicêntrico com amostras de sangue processadas para extração de DNA	953 casos e 881 controles. Genotipagem para 419 casos e 358 controles	Estatística descritiva, estatística inferencial qui-quadrado, teste t de Student e razão de chance (odds ratio)

Quadro 2. Delineamentos, participantes e principais estatísticas presentes nos estudos selecionados

Art.	Delineamento	Número de participantes	Análises estatísticas usadas
A4	Estudo populacional prospectivo de coorte na AHS em aplicadores de pesticidas, com: 1) medida dos telômeros no DNA leucocitário; 2) questionário autoadministrado; 3) comparação entre células bucais e de sangue, cálculo do RTL	568 participantes livres de câncer e 40 comparações de sangue	Estatística inferencial, com o uso de regressão linear multivariada, correlação de Spearman
A5	Estudo de coorte prospectivo longitudinal, para alterações no nível de DNA de linfócitos N7-MedGels entre exposições de nível baixo e alto na pulverização. As amostras de sangue foram coletadas para cada período da safra	39 trabalhadores	Estatística inferencial, com teste de correlação de Pearson e teste t de Student
A6	Coorte prospectiva	22.830 agricultores ou aplicadores de pesticidas	Estatística inferencial com regressão de Poisson, correlação de Spearman e testes de Wald
A7	Estudo prospectivo de coorte, que buscou dados sobre exposições agrícolas ao longo da vida em questionário de inscrição da AGRICAN	Entre 181.842 cadastrados, 81.961 foram identificados após aplicação de critérios de exclusão e 1496 foram selecionados por apresentar câncer de próstata	Estatística inferencial, com razões de risco e regressão de cox
A8	Três estudos de caso-controle, de base populacional, nos Estados Unidos e no Canadá	547 casos de mieloma múltiplo e 2.700 controles, totalizando 3247 participantes	Estatística descritiva, estatística inferencial, com regressão logística e razão de chance (odds ratio)
A9	Estudo de caso-controle de base populacional	241 (casos), 1.240 (controles), totalizando 1.481	Estatística inferencial, com teste exato de Fisher, razão de chance (odds ratio), regressão logística múltipla e teste t
A10	Estudo populacional, com dados atualizados por questionário de acompanhamento	546 casos de câncer de pulmão	Estatística inferencial, com regressão de cox
A11	Estudo de caso-controle de pacientes recrutados no dep. de Neurocirurgia da Univ. do Hospital de Pisa, na Itália	174 casos e 522 controles, totalizando 696 participantes	Estatística descritiva, estatística inferencial, com qui-quadrado, razão de chance (odds ratio) e regressão logística
A12	Estudo de coorte	70.570 agricultores, sendo 9515 com incidência de câncer	Estatística inferencial, com razões de risco e regressões de cox
A13	Estudo prospectivo de coorte	11.065 com incidência de câncer de 181.842 inscritos na coorte	Estatística inferencial, com qui-quadrado e regressão de Poisson
A14	Coorte prospectivo, de base populacional, de aplicadores de Iowa e Carolina do Norte, com exame laboratorial de DNA e resposta a questionário	596 aplicadores	Estatística inferencial, com teste t de Student, teste Wilcoxon Rank Sum, regressão linear e regressão logística, com técnica de bootstrapping e coeficientes de correlação intraclasse
A15	Estudo de caso-controle com coleta de sangue para exames laboratoriais	513 indivíduos (250 trabalhadores agrícolas e 263 não expostos ocupacionalmente)	Estatística descritiva, estatística inferencial, com teste t de Student, qui-quadrado e razão de chance (odds ratio)

Quadro 2. Delineamentos, participantes e principais estatísticas presentes nos estudos selecionados

Art.	Delineamento	Número de participantes	Análises estatísticas usadas
A16	Coorte prospectiva, com resposta a questionário e entrevista face a face. Amostras de sangue, urina e células bucais foram coletadas	Trabalhadores rurais (n = 137) expostos a diferentes tipos de pesticidas comparados com um grupo não exposto (controle; n = 83), totalizando 220 participantes	Estatística inferencial, com teste t de Student (teste Welch), correlação de Pearson e testes não paramétricos de Mann-Whitney e correlação de Spearman
A17	Estudo de coorte, com agricultores cadastrados no seguro saúde (AGRICAN)	897 casos de câncer de pulmão	Estatística inferencial, com regressão de cox e teste de Wald
A18	Coorte retrospectivo, caso-controle, análise de sangue	41 homens e 9 mulheres (grupo caso) e 75 do grupo controle, totalizando 115 participantes	Estatística inferencial, com testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, one-way ANOVA e correlações de Spearman
A19	Estudo de caso-controle, observacional, prospectivo e transversal realizado com material coletado de células da mucosa oral, para análise citogenética	60 agricultores e 60 controles, totalizando 120 participantes	Estatística inferencial, com teste ANOVA, teste Wilcoxon, regressão linear, teste post-hoc de Tukey e teste exato de Fisher
A20	Estudo de caso-controle, com coleta de urina e amostras de saliva e resposta a um questionário	51 aplicadores de pesticidas e 52 controles, totalizando 103 participantes	Estatística inferencial, com análise estatística multivariada, com escala de Pareto, PLS-D e teste t não pareado
A21	Estudo epidemiológico de caso-controle. Tanto os casos quanto os controles preencheram um questionário detalhado	101 pacientes e 88 controles, totalizando 189 participantes	Estatística descritiva, estatística inferencial, com teste t de Student, qui-quadrado, razão de chance (odds ratio) e regressão logística
A22	Estudo descritivo	58 agricultores	Estatística descritiva, estatística inferencial, com Correlação de Pearson
A23	Coorte, prospectivo, realizado por meio do banco de dados da AGRICAN	57.847 agricultores expostos a fungicidas e herbicidas	Estatística inferencial, com razões de risco, regressão de cox, análises univariadas, retrógrada, multivariada e análise de sensibilidade
A24	Pesquisa de campo, caso-controle, realizada pela coleta de sangue e pesquisa laboratorial de vários biomarcadores tumorais	50 pesquisadores urbanos expostos e 50 não expostos e 50 pulverizadores rurais expostos ocupacionalmente a agrotóxicos e 50 não expostos, totalizando 200 participantes	Estatística inferencial, com teste ANOVA, análise multivariada e correlação de Pearson
A25	Estudo de caso-controle, laboratorial, para verificação de frequência de alterações cromossômicas (CAs) e o nível de instabilidade cromossômica (NIC) em linfócitos do sangue periférico (PBLs)	5 agricultores expostos ocupacionalmente a pesticidas e 5 indivíduos não expostos	Estatística inferencial, com teste t de Student, teste exato de Fisher, teste de Wilcoxon e Teste Shapiro-Wilk
A26	Estudo comparativo, com aplicação de questionário e coleta de células bucais em trabalhadores da agricultura convencional e ecológica	34 da agricultura convencional e 37 da ecológica, totalizando 71 agricultores	Estatística descritiva, estatística inferencial, com correlação de Poisson e qui-quadrado
A27	Estudo de caso-controle, com coleta de amostras de sangue periférico. Também foi aplicado questionário aos agricultores	43 agricultores e 30 controles, totalizando 73 participantes	Estatística inferencial, com teste de Mann-Whitney

Quadro 2. Delineamentos, participantes e principais estatísticas presentes nos estudos selecionados

Art.	Delineamento	Número de participantes	Análises estatísticas usadas
A28	Estudo epidemiológico de coorte, com dados do banco da AHS e aplicação de questionário em três fases	734 casos de câncer de próstata agressivo entre agricultores	Estatística inferencial, com regressão de cox, razões de risco, correlação de Pearson, regressão logística, teste de Wald, teste de razão de verossimilhança e regressão logística multivariada
A29	Estudo transversal de caso-controle	113 expostos e 93 grupos-controle, totalizando 216 participantes	Estatística descritiva, estatística inferencial, com teste t de Student, teste ANOVA e teste post-hoc de Tukey

Fonte: elaboração própria, 2024.

Pesquisas de caso-controle e coorte dominaram o cenário da revisão. Houve um número diversificado de participantes em cada estudo, de fontes e formas de coleta de dados, o que mostra diversidade no número e nos tipos de metodologias utilizadas, tornando complexa a análise dos estudos em conjunto.

Quanto aos testes estatísticos, foram utilizados diferentes e diversificados tipos de testes, especialmente para dados quantitativos. A maioria dos estudos usou estatística descritiva e inferencial. Os objetivos e as conclusões dos estudos estão apresentados no *quadro 3*.

Quadro 3. Objetivos e conclusões apresentadas nos estudos selecionados

Art	Objetivo	Conclusões
A1	Estimar o risco de mortalidade por câncer cerebral em trabalhadores agrícolas expostos a agrotóxicos no estado do Rio de Janeiro, Brasil.	Observou-se associação estatisticamente significativa entre mortalidade por câncer cerebral e atividade agrícola em trabalhadores rurais do sexo masculino, com 18 anos ou mais. Além disso, o risco de mortalidade por câncer cerebral foi de maior magnitude para aqueles trabalhadores que residiam em regiões de uso mais intenso de agrotóxicos.
A2	Investigar o risco de morte por câncer de estômago em trabalhadores agrícolas residentes no estado do Rio de Janeiro.	Trabalhadores agrícolas tiveram um risco significativamente maior de morte por câncer de estômago do que os não agrícolas. Esse risco em trabalhadores agrícolas pode estar associado a exposição a agrotóxicos.
A3	Examinar as associações entre risco de câncer de bexiga e exposição a pesticidas entre agricultores do sexo masculino, e potenciais interações entre exposições e polimorfismo genético de NQO1 e SOD2.	Trabalhadores agrícolas do sexo masculino no Egito têm maior risco do que outros homens de desenvolver câncer de bexiga, associado à exposição a pesticidas. É possível a contribuição de origens genéticas suscetíveis.
A4	Examinar o uso cumulativo e mais recente de pesticidas com o comprimento relativo dos telômeros (RTL) medido no DNA do sangue de participantes do Agricultural Health Study (AHS).	Os achados sugerem que o uso cumulativo e mais recente de certos pesticidas pode estar ligado a alterações no RTL, que pode ser um potencial intermediário em certas doenças. A associação mais forte foi para 2,4-D e TL mais curto, que foi significativamente limítrofe após a contabilização de comparações múltiplas.
A5	Avaliar danos ao DNA em trabalhadores agrícolas intensivos expostos a pesticidas, determinando os níveis de N7-metildesoxi-guanosina (N7-MedG).	Em trabalhadores de agricultura intensiva, a maior exposição a pesticidas aumentou os níveis de alquilação do DNA, demonstrando genotoxicidade. Indivíduos expostos e com genótipos metabólicos suscetíveis herdados (particularmente, genótipo nulo para GSTM1 e PON1 192 Ralelo) parecem ter risco aumentado para dano genotóxico ao DNA.

Quadro 3. Objetivos e conclusões apresentadas nos estudos selecionados

Art	Objetivo	Conclusões
A6	Avaliar o risco de tumor sólido na AHS sobre exposição a diazinon.	A avaliação atualizada do diazinon fornece evidências adicionais de uma associação com o risco de câncer de pulmão.
A7	Identificar fatores de risco ocupacional para câncer de próstata em agricultores, com foco em tarefas específicas.	A análise sugere que o risco de câncer de próstata é aumentado em várias atividades agrícolas (criação de bovinos e suínos, pastagens e fruticultura) e para algumas tarefas, incluindo o uso de pesticidas.
A8	Investigar associações entre o uso de pesticidas e o risco de câncer hematológico.	Neste grande estudo norte-americano sobre MM e uso de pesticidas, observaram-se aumentos significativos no risco de MM para o uso de carbaril, captan e DDT.
A9	Investigar a associação entre a agricultura (um substituto por exposição a pesticidas) e câncer na área suburbana de Vercelli (Nordeste da Itália).	O estudo de caso-controle de base populacional mostrou que agricultores, em comparação a não agricultores, têm chance maior de desenvolver vários tipos de câncer, sugerindo associação plausível entre a exposição a pesticidas e ocorrência da doença.
A10	Avaliar o uso de 43 pesticidas e 654 casos de câncer de pulmão após 10 anos de acompanhamento adicional no AHS.	As análises fornecem evidências adicionais para uma associação entre o uso de pendimetalina, dieldrin e paration e risco de câncer de pulmão. Encontrou-se uma associação entre o clorimuron etílico e o câncer de pulmão. A exposição prolongada a um baixo nível de misturas de pesticidas pode ser crítica para o desenvolvimento de câncer.
A11	Investigar o impacto do trabalho agrícola na morbidade do câncer (tumores cerebrais malignos) na população agrícola.	Observou-se uma relação significativa entre tumor cerebral e atividade agrícola na Itália.
A12	Análise sistemática da incidência de câncer por subgrupo ocupacional de agricultores.	A exposição a pesticidas pode ter contribuído para o aumento dos riscos de câncer hematopoiético, enquanto o aumento dos riscos de câncer de lábio e melanoma pode ser atribuído à exposição ao sol.
A13	Comparar a incidência de câncer na coorte (em geral, por sexo, por trabalho na fazenda, situação ocupacional e uso de pesticidas) com a população em geral.	Encontrou-se um aumento na incidência de câncer de próstata, melanoma e mieloma múltiplo (MM). O risco foi maior no sexo masculino, em trabalhadores rurais para câncer de próstata e lábio, em trabalhadoras agrícolas para melanoma e para MM. A incidência de MM e melanoma foi maior entre homens e mulheres usuários de pesticidas.
A14	Avaliar a associação entre eventos de exposição a pesticidas (HPEEs) excepcionalmente altos e DNAm entre aplicadores de pesticidas no Agricultural Health Study (AHS).	HPEEs não específicos podem contribuir para o aumento de DNAm em GSTp1 e, em alguns grupos, redução de DNAm em MGMT e LINE-1. Os impactos dessas alterações no desenvolvimento da doença não são claros, mas o DNAm do promotor GSTp1 elevado e a subsequente inativação do gene têm sido consistentemente associados ao Câncer de próstata.
A15	Determinar a distribuição de frequência de GSTT1 e GSTM1 em trabalhadores agrícolas em Punjab, Índia, e investigar sua contribuição para a suscetibilidade os danos genéticos, fatores de risco ambiental, predisposição ao câncer e risco de doenças futuras.	A ausência de ambas as cópias do GSTM1 pode levar a uma atividade conjugal diminuída. Consequentemente, o acúmulo resultante de pesticidas ou seus produtos intermediários pode ser um fator de risco potencial para danos citogenéticos aumentados, vários tipos de câncer, distúrbios reprodutivos e outros efeitos adversos à saúde.
A16	Avaliar os efeitos genéticos e epigenéticos em sojicultores expostos a agrotóxicos e sua relação com mecanismos de estresse oxidativo.	Há interferência da mistura de pesticidas em diferentes processos de regulação celular (sinalização, comunicação e diferenciação celular, ciclos mitóticos e apoptose, organização de mitocôndrias e cromatina). A exposição dos sojicultores pode estar associada a indução de dano ao DNA, observado no sangue periférico e nas células bucais. MN. Os dados indicam que a instabilidade genética persistente associada à hipermetilação do DNA, após exposição prolongada a um baixo nível de misturas de pesticidas, pode ser crítica para efeitos adversos à saúde, como o câncer.

Quadro 3. Objetivos e conclusões apresentadas nos estudos selecionados

Art	Objetivo	Conclusões
A17	Avaliar as associações entre várias culturas e tarefas relacionadas e o risco de câncer de pulmão, em geral e por subtipos histológicos.	Os resultados sugerem associações entre o câncer de pulmão e várias tarefas relacionadas à colheita, mesmo que não possamos descartar alguns achados casuais devido a comparações múltiplas.
A18	Investigar a relação entre a exposição ocupacional a diversos agrotóxicos e a presença de danos no DNA e estresse oxidativo.	Os indivíduos expostos a agrotóxicos estão mais sujeitos a danos genéticos e, consequentemente, mais susceptíveis a doenças decorrentes desses danos.
A19	Avaliar os efeitos genotóxicos em trabalhadores rurais expostos à fumaça de cigarro e/ou a agrotóxicos e identificar possíveis padrões de classificação nos grupos de exposição.	A exposição de trabalhadores agrícolas brasileiros a agrotóxicos e/ou tabaco aumentou anormalidades nucleares em células epiteliais orais esfoliadas. No entanto, a exposição concomitante a esses xenobióticos não levou a um efeito aditivo ou potencializador. Esse potencial genotóxico é alarmante, indica risco aumentado de câncer bucal.
A20	Usar a metabolômica baseada em espectrometria de massa para investigar as perturbações metabólicas induzidas pelos pesticidas nas amostras de urina e saliva de agricultores de Madhya Pradesh, na Índia.	Sugere-se que o estresse oxidativo devido à complexa exposição a pesticidas causa distúrbios no metabolismo de aminoácidos e energia.
A21	Avaliar o papel do trabalho agrícola, exposição a pesticidas e idade na primeira exposição ao trabalho agrícola no risco de câncer de mama entre mulheres hispânicas na Califórnia Central.	O trabalho agrícola pode estar associado ao aumento do risco de câncer de mama em trabalhadoras agrícolas hispânicas.
A22	Analisar a frequência de uso e o conhecimento sobre efeitos negativos da aplicação de pesticidas e sua relação com danos à saúde dos habitantes de Ejido Guadalupe Victoria, de Nuevo Casas Grandes.	Há uma grande incidência de casos de câncer, principalmente em pessoas adultas, que manipulam esse tipo de produto (praguicida) em toda a sua vida.
A23	Avaliar associações entre exposições potenciais a herbicidas e fungicidas carbamato e a incidência de tumores do SNC, em geral e por subtipo histológico.	Embora algumas associações precisem ser corroboradas em estudos posteriores e devam ser interpretadas cautelosamente, esses achados fornecem evidências adicionais de carcinogenicidade para vários fungicidas carbamato e herbicidas.
A24	Estimar novos biomarcadores para a previsão precoce de malignidade hepática devido à exposição ocupacional a pesticidas em dois grupos de trabalhadores com padrão socioeconômico diferente.	Houve um aumento significativo no dano ao DNA, com encurtamento do comprimento dos telômeros e variação na atividade da enzima telomerase, sendo a maioria desses danos relacionados aos níveis elevados de BuChE. Além disso, os resultados ilustraram que indivíduos expostos a pesticidas com genótipo GSTT1 foram sugeridos como mais suscetíveis a hepatotoxicidade e carcinogenicidade.
A25	Avaliar NIC (nível de instabilidade cromossômica) em agricultores expostos a pesticidas no departamento de Cundinamarca, Colômbia.	Identificou variantes cromossômicas (CVs) e CAs não relatadas anteriormente em agricultores expostos a pesticidas. Sugere um efeito deletério dos agrotóxicos nos cromossomos, bem como a associação entre eles com um aumento significativo da NIC.
A26	Investigar a saúde ocupacional dos trabalhadores da agricultura convencional e ecológica.	Os agricultores convencionais expostos a pesticidas em plantações de banana manifestam um nível aumentado de danos genotóxicos e citotóxicos agudos, considerados como um indicador de maior risco de desenvolver câncer.
A27	Investigar a relação entre a exposição ocupacional a agrotóxicos e o perfil imunológico de 43 agricultores expostos a misturas de agrotóxicos há pelo menos 15 anos.	O constante estímulo antigênico durante a exposição a pesticidas pode favorecer o recrutamento de células dendríticas e macrófagos na pele e aparelho respiratório. Nos órgãos linfoides secundários, as células CD4T e B estão sofrendo exaustão proliferativa, com consequente depleção de todas as subpopulações B maduras. Resulta em queda da imunidade humoral devido à sua ação citotóxica.

Quadro 3. Objetivos e conclusões apresentadas nos estudos selecionados

Art	Objetivo	Conclusões
A28	Avaliar associações entre o CaP agressivo e o uso de 39 pesticidas adicionais não considerados anteriormente, adicionando 13 anos de tempo de acompanhamento e 811 casos adicionais de CaP agressivo.	Encontrou-se um risco significativamente elevado de CaP agressivo entre os usuários do inseticida OP dimetoato e uma associação inversa entre o uso do herbicida triclopir.
A29	Determinar os marcadores dos níveis de estresse oxidativo (GSH, GSSG, grupos carbonila, metabólitos do óxido nítrico e peróxidos lipídicos), bem como a alteração da fluidez da membrana mitocondrial causada pela exposição ocupacional a organofosforados e carbamatos em agricultores.	A exposição a OPs e carbamatos mostrou aumento nos níveis de carbonila, NO 2-/NO 3 -, lipoperoxidação e alta fluidez da membrana mitocondrial e diminuição na concentração de GSH e GSSG em agricultores expostos/não expostos. Ao avaliar os grupos A, B, C e D por anos de exposição, observou-se leve aumento nos marcadores oxidativos e na fluidez de membrana naqueles com mais de 21 anos de uso (C e D). Os resultados mostram níveis aumentados de estresse oxidativo em agricultores expostos, particularmente, nos níveis de fluidez da membrana (3x vezes em contraste com o grupo não exposto).

Fonte: elaboração própria, 2024.

Com relação aos objetivos dos estudos apresentados nas bibliografias, a maioria remete a: 1) biomarcadores para previsão precoce de câncer (estudos de caso-controle e ensaios clínicos); e 2) associações de risco (dados sociodemográficos, uso de agrotóxicos, tipos de pesticidas, exposição aos produtos, frequência e duração da exposição e tarefas agrícolas).

Grande parte dos artigos aponta para uma predisposição ao câncer ($n = 14$), sendo eles estudos epidemiológicos, analíticos de caso-controle e experimentais, por meio de ensaios clínicos. Utilizam análises laboratoriais para verificar danos genéticos^{30,40-42,44,45,52} e/ou estresse oxidativo^{42,44,45,52,55}, além de distúrbios metabólicos⁴⁶ e perfil imunológico⁵³, todos fatores contributivos ao desenvolvimento de câncer.

Outros estudos estão direcionados a tipos específicos de câncer, como o de mama⁴⁷, próstata^{33,40}, sistema nervoso central^{27,37,49}, pulmão^{32,36,43}, além de risco ou incidência para qualquer tipo de câncer^{38,39,41,48,52}.

Existe uma diversidade de agrotóxicos utilizados pelos agricultores, com resultados associados à utilização de produtos de maneira isolada ou combinada. Evidenciou-se a utilização de diferentes tipos de agrotóxicos com câncer de pulmão^{32,36}, hematológico³⁴, mama⁴⁷ e próstata⁵⁴.

Discussão

É importante ressaltar as coortes: Agricultural Health Study (AHS), dos EUA, de aplicadores de agrotóxicos licenciados, inscritos entre 1993 e 1997; e a AGRICulture and CANcer (AGRICAN), da França, de afiliados ao esquema de seguro de saúde agrícola, inscritos de 2005 a 2007, das quais decorreram vários estudos desta revisão. Os estudos de coorte são os mais capazes de levantar hipóteses etiológicas, fornecendo medidas de incidência e de risco, e, em sua maioria, baseiam-se em grupos expostos a um fator de risco presumido como causa de doença a ser detectada futuramente⁵⁶. Constituem-se, neste contexto, como fatores preditivos que, se controlados, podem retardar ou mesmo evitar o aparecimento de uma doença.

O Brasil se destaca por seu grande mercado agrícola. A estimativa de abril de 2023 para a safra brasileira de cereais, leguminosas e oleaginosas alcançou 302,1 milhões de toneladas, o que corresponde a um acréscimo de 14,8% em relação a 2022, crescimento de 39,0 milhões de toneladas. O arroz, o milho e a soja são os três principais produtos desse grupo, que, juntos, correspondem a 92,3% da estimativa de produção e ocupam 87,3% da área

prevista para a colheita⁵⁷. A soja é o cultivo com maior uso de agrotóxicos e representou 55,69% das vendas totais de agrotóxicos⁵⁸. A quantidade de hectares cultivados e as grandes monoculturas são responsáveis pelo consumo da maior parte de agrotóxicos utilizados no País, o que justifica o expressivo número de estudos desenvolvidos e o alerta produzido pela Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco)⁵ com relação ao uso cumulativo e gradualmente aumentado de agrotóxicos e seus consequentes riscos, entre os quais, o desenvolvimento de diferentes tipos de câncer.

Percebe-se que a maioria dos estudos apresentou significância estatística para a associação entre os agrotóxicos e o câncer, 81% (n = 29). O número predominante de artigos que validam a existência dessa relação aponta para o risco aumentado de câncer aos que são expostos a esses produtos.

Nos artigos analisados, a associação entre desenvolvimento de câncer e uso de agrotóxicos destacou fatores como sexo masculino^{27-29,38,39}, ser trabalhador agrícola^{28,35,37-39}, frequência e duração da exposição aos agrotóxicos^{29,30,31,43}, tipos específicos de pesticidas^{32,34,36,47,54} e o uso de agrotóxicos^{33,47,48,52} como variáveis que predis põem o aparecimento dessa doença. A grande maioria dos estudos apontou a exposição aos agrotóxicos^{35,40-42,44-46,49-53,55} como causa ou fator determinante para danos celulares contributivos ao aparecimento de câncer.

Assim, ser agricultor confere um risco mais elevado de aparecimento de câncer em comparação a trabalhadores não agrícolas^{28,37}, ou seja, quanto maior a exposição, maior o risco²⁹. Vários dos estudos que confirmam a relação entre a exposição a agrotóxicos e o risco de desenvolver um câncer indicam que este é aumentado quando os agricultores não utilizam os equipamentos de proteção individual recomendados em cada país^{33,42,44,47,48,52,53}. O número de estudos que apresentam o não uso desses equipamentos de proteção como um dos determinantes do surgimento do câncer permite afirmar que se trata de um

comportamento a ser modificado em todo o mundo (independentemente do grau de desenvolvimento), por meio de ações educativas e de suporte tecnológico adequadas e eficazes.

Além da exposição aos agrotóxicos, as atividades profissionais desenvolvidas pelos agricultores em cada fase de plantio, como o preparo da calda, a aplicação, a pulverização, a colheita^{33,37}, além do estilo de vida^{30,31,33,36,39,45,51,54} e das características do ambiente, podem ser fatores que aumentam o risco para a doença^{27,28}. Outros estudos, em menor número, não perceberam diferença na incidência de câncer entre agricultores e a população em geral^{38,39}.

Vários autores concluem que a exposição aos agrotóxicos aumenta a chance de desenvolvimento de câncer^{29,32-34,49} ou os apresenta como principal indutor de tumores³⁷. Nesse sentido, pesquisas devem ser desenvolvidas com o propósito de produzir substâncias cada vez menos agressivas ao ambiente e aos seres vivos em geral, além de produzir protocolos internacionais que proibam agrotóxicos extremamente tóxicos de serem usados em todo o mundo⁵.

Importante destacar que 12 entre os 29 estudos analisados realizaram ajustes para os fatores de risco ao aparecimento de câncer. Isso é importante para aumentar a qualidade da evidência e atesta a preocupação dos pesquisadores com a precisão dos dados apresentados. Assim, pela complexidade do tema em questão, o ajuste de variáveis permite análises que reforçaram a evidência entre a exposição ocupacional e o aparecimento da doença^{28,29,49}. Os ajustes mais utilizados foram para dados sociodemográficos: idade, sexo, etnia, escolaridade; hábitos de tabagismo e etilismo; e histórico familiar de câncer.

Ressalta-se que o câncer de pele, como melanoma, não melanoma e câncer de lábio, foram evidenciados em três dos estudos^{35,38,39}, mas não foram considerados nesta análise, devido à grande relação com a exposição solar³⁸, o que pode resultar em um outro viés de análise, comprometendo os resultados obtidos nos referidos estudos.

Conclusões

A relação entre a utilização de agrotóxicos e o aparecimento de câncer tem sido objeto de estudo de diversas pesquisas em diferentes continentes na última década. Para o presente estudo, foram selecionados 36 artigos, dos quais, 81% (n = 29) obtiveram significância estatística dessa relação, o que demonstra como possível o nexo causa e efeito, sobretudo com os ajustes para os fatores de confusão.

Assim, o conjunto de dados desta revisão de escopo mostra que ser agricultor e estar exposto aos agrotóxicos confere um maior risco de desenvolvimento de câncer em relação a indivíduos não expostos.

São diferentes os tipos de câncer que foram relatados, em especial, câncer de pulmão, hematopoiético e o de próstata. É importante evidenciar, também, que os agricultores utilizaram uma variedade de produtos e combinações de compostos.

Além das tipologias de câncer evidenciadas, 14 (48%) estudos apontaram biomarcadores para a previsão precoce de câncer. Diante disso, há comprovações das diferenciações (ou comprometimento celular) que os produtos podem provocar no organismo humano, especialmente com relação ao metabolismo celular, como danos no DNA e estresse oxidativo.

Pesquisas de caso-controle e coorte dominaram o cenário da revisão, utilizando estatística inferencial com diversos e diferentes tipos de testes estatísticos. Houve um número diversificado de participantes em cada estudo.

Importante enfatizar que é de competência dos profissionais de saúde relacionar os variados fatores de risco que envolvem a condição de saúde dos usuários, como o ofício de ser agricultor. Os profissionais devem estar aptos a identificar, analisar e implementar medidas que minimizem riscos com base nas evidências encontradas e nos conhecimentos da prática profissional, bem como diagnosticar precocemente e oferecer tratamento adequado a essa população.

Diante da problemática que envolve a saúde pública pela utilização incorreta dos agrotóxicos, Políticas Públicas precisam ser implementadas a fim de que haja controle e garantia da segurança na manipulação dos produtos pelos agricultores, tendo em vista que, segundo a literatura, é estabelecida a relação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer.

Colaboradores

Cioato FM (0000-0003-1184-7947)* e Stedile NLR (0000-0001-6658-5353)* contribuíram para aquisição, análise e interpretação de dados para o trabalho, revisão crítica quanto ao conteúdo intelectual importante e aprovação final do manuscrito. Lucas JIP (0000-0002-6307-1338)* contribuiu para garantir que questões relacionadas com precisão ou integridade de qualquer parte do trabalho fossem adequadamente investigadas e resolvidas e aprovação final do manuscrito. ■

*Orcid (Open Researcher and Contributor ID).

Referências

1. Presidência da República (BR). Lei nº 14.785, de 27 de dezembro de 2023. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem, a rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e das embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, de produtos de controle ambiental, de seus produtos técnicos e afins; revoga as Leis nºs 7.802, de 11 de julho de 1989, e 9.974, de 6 de junho de 2000, e partes de anexos das Leis nºs 6.938, de 31 de agosto de 1981, e 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Diário Oficial da União, Brasília, DF. 2023 dez 28; Edição 246; Seção I:28.
2. Kim KH, Kabir E, Jahan SA. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ.* 2017;575:525-535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.09.009>
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2021 [acesso em 2024 jan 31]. 293 p. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//ambiente_trabalho_e_cancer_-_aspectos_epidemiologicos_toxicologicos_e_regulatorios.pdf
4. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (PR). Superintendência de Atenção à Saúde. Linha Guia da Atenção às Populações Expostas aos Agrotóxicos [Internet]. 1. ed. Curitiba: Sesa; 2018 [acesso em 2022 out 14]. Disponível em: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2020-04/linhaguiagrotoxicos.pdf.
5. Carneiro FF, Augusto LGS, Rigotto ARM, et al. Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde [Internet]. Rio de Janeiro, São Paulo: Expressão Popular; 2015 [acesso em 2024 fev 1]. 628 p. Disponível em: <https://abrasco.org.br/download/dossie-abrasco-um-alerta-sobre-os-impactos-dos-agrotoxicos-na-saude/>
6. Bombardi LM. Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia [Internet]. São Paulo: FFLCH – USP; 2017 [acesso em 2024 fev 1]. 296 p. Disponível em: <https://conexaoagua.mpf.br/arquivos/agrotoxicos/05-larissa-bombardi-atlas-agrotoxico-2017.pdf>
7. Londres F. Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida [Internet]. Rio de Janeiro: AS-PTA – Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa; 2011 [acesso em 2024 jan 14]. 191 p. Disponível em: <https://br.boell.org/sites/default/files/agrotoxicos-no-brasil-mobile.pdf>
8. Ministério da Saúde (BR); Instituto Nacional do Câncer. O que é câncer? [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2022 [acesso em 2024 jan 24]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/o-que-e-cancer#>
9. Ministério da Saúde (BR); Instituto Nacional do Câncer. Agrotóxico [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2023 [acesso em 2024 jan 24]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/causas-e-prevencao-do-cancer/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxico>.
10. Sarpa M, Friedrich K. Exposição a agrotóxicos e desenvolvimento de câncer no contexto da saúde coletiva: o papel da agroecologia como suporte às políticas públicas de prevenção do câncer. *Saúde debate.* 2022;46(esp2):407-425. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-11042022E227>
11. Bellei TT, Stedile NLR. Relação entre risco de câncer e trabalho na agricultura: uma análise a partir dos dados do Instituto Nacional do Câncer. *Rev Sul-Bras Enferm.* 2020;32:26-35.
12. Pluth TB, Zanini LAG, Battisti IDE. Pesticide exposure and cancer: an integrative literature review. *Saúde debate.* 2019;43(122):906-924. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912220>

13. Friedrich K, Silveira GR, Amazonas JC, et al. Situação regulatória internacional de agrotóxicos com uso autorizado no Brasil: potencial de danos sobre a saúde e impactos ambientais. *Cad Saúde Pública*. 2021;37(4):e00061820. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00061820>
14. Costa VIB, Mello MSC, Friedrich K. Exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e o linfoma não Hodgkin. *Saúde debate*. 2017;41(112):49-62. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104201711205>
15. Pluth TB, Zanini LAG, Battisti IDE, et al. Epidemiological profile of cancer patients from an area with high pesticide use. *Saúde debate*. 2020;44(127):1005-1017. DOI: <https://doi.org/10.1590/0103-1104202012705>
16. Silva AMC, Soares MR, Silva NA, et al. Environmental and occupational exposure among cancer patients in Mato Grosso, Brazil. *Rev Bras Epidemiol*. 2022;25:e220018. DOI: <https://doi.org/10.1590/1980-549720220018.supl.1>
17. Brust RS, Oliveira LPM, Silva ACSS, et al. Epidemiological profile of farmworkers from the state of Rio de Janeiro. *Rev Bras Enferm*. 2019;72:122-128. DOI: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2017-0555>
18. Cordeiro L, Soares CB. Revisão de escopo: potencialidades para a síntese de metodologias utilizadas em pesquisa primária qualitativa [Internet]. BIS. 2019 [acesso em 2024 jan 31];20(2):37-43. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1021863>
19. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, et al. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol*. 2018;18(1):143. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
20. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, et al. A scoping review on the conduct and reporting of scoping reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2016;16:15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12874-016-0116-4>
21. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>
22. Lucas JIP, Stedile NLR, Cioato FM. Protocolo de Revisão de Escopo. OSF. 2024. DOI: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/8RC4Z>
23. Kottner J, Audigé L, Brorson S, et al. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(1):96-106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.03.002>
24. McHugh ML. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(3):276-282.
25. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-174
26. Minayo MCS. O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde. 13. ed. São Paulo: Hucitec; 2013. 269 p.
27. Miranda-Filho AL, Monteiro GT, Meyer A. Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based case-control study, 1996-2005. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215(5):496-501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2011.10.007>
28. Boccolini PMM, Asmus CIRE, Chrisman JR, et al. Stomach cancer mortality among agricultural workers: results from a death certificate-based case-control study. *Cad Saúde Colet*. 2014;22(1):86-92. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-462X201400010013>
29. Amr S, Dawson R, Saleh DA, et al. Pesticides, gene polymorphisms, and bladder cancer among Egyptian agricultural workers. *Arch Environ Occup Health*. 2015;70(1):19-26. DOI: <https://doi.org/10.1080/19338244.2013.853646>
30. Andreotti G, Hoppin JA, Hou L, et al. Pesticide Use and Relative Leukocyte Telomere Length in the Agricultural Health Study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133382. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133382>

31. Gómez-Martín A, Altakroni B, Lozano-Paniagua D, et al. Increased N7-methyldeoxyguanosine DNA adducts after occupational exposure to pesticides and influence of genetic polymorphisms of paraoxonase-1 and glutathione S-transferase M1 and T1. *Environ Mol Mutagen*. 2015;56(5):437-445. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.21929>
32. Jones RR, Barone-Adesi F, Koutros S, et al. Incidence of solid tumours among pesticide applicators exposed to the organophosphate insecticide diazinon in the Agricultural Health Study: an updated analysis. *Occup Environ Med*. 2015;72(7):496-503. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102728>
33. Lemarchand C, Tual S, Levêque-Morlais N, et al. Cancer incidence in the AGRICAN cohort study (2005-2011). *Cancer Epidemiol*. 2017;49:175-185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.06.003>
34. Presutti R, Harris SA, Kachuri L, et al. Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project. *Int J Cancer*. 2016;139(8):1703-1714. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.30218>
35. Salerno C, Carcagnì A, Sacco S, et al. An Italian population-based case-control study on the association between farming and cancer: Are pesticides a plausible risk factor?. *Arch Environ Occup Health*. 2016;71(3):147-156. DOI: <https://doi.org/10.1080/1938244.2015.1027808>
36. Bonner MR, Freeman LE, Hoppin JA, et al. Occupational Exposure to Pesticides and the Incidence of Lung Cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2017;125(4):544-551. DOI: <https://doi.org/10.1289/EHP456>
37. Fallahi P, Foddìs R, Cristaudo A, et al. High risk of brain tumors in farmers: a mini-review of the literature, and report of the results of a case control study. *Clin Ter*. 2017;168(5):e290-e292. DOI: <https://doi.org/10.7417/T.2017.2022>
38. Kachuri L, Harris MA, MacLeod JS, et al. Cancer risks in a population-based study of 70,570 agricultural workers: results from the Canadian census health and Environment cohort (CanCHEC). *BMC Cancer*. 2017;17(1):343. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3346-x>
39. Lemarchand C, Tual S, Boulanger M, et al. Prostate cancer risk among French farmers in the AGRICAN cohort. *Scand J Work Environ Health*. 2016;42(2):144-152. DOI: <https://doi.org/10.5271/sjweh.3552>
40. Rusiecki JA, Beane Freeman LE, Bonner MR, et al. High pesticide exposure events and DNA methylation among pesticide applicators in the agricultural health study. *Environ Mol Mutagen*. 2017;58(1):19-29. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.22067>
41. Ahluwalia M, Kaur A. Modulatory role of GSTT1 and GSTM1 in Punjabi agricultural workers exposed to pesticides. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(12):11981-11986. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1459-7>
42. Benedetti D, Lopes Alderete B, Souza CT, et al. DNA damage and epigenetic alteration in soybean farmers exposed to complex mixture of pesticides. *Mutagenesis*. 2018;33(1):87-95. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/gex035>
43. Boulanger M, Tual S, Lemarchand C, et al. Lung cancer risk and occupational exposures in crop farming: results from the AGRICulture and CANcer (AGRICAN) cohort. *Occup Environ Med*. 2018;75(11):776-785. DOI: <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104976>
44. Jacobsen-Pereira CH, Santos CR, Maraslis FT, et al. Markers of genotoxicity and oxidative stress in farmers exposed to pesticides. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2018;148:177-183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.10.004>
45. Tomiazzi JS, Judai MA, Nai GA, et al. Evaluation of genotoxic effects in Brazilian agricultural workers exposed to pesticides and cigarette smoke using machine-learning algorithms. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(2):1259-1269. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-0496-y>

46. Ch R, Singh AK, Pathak MK, et al. Saliva and urine metabolic profiling reveals altered amino acid and energy metabolism in male farmers exposed to pesticides in Madhya Pradesh State, India. *Chemosphere*. 2019;226:636-644. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.03.157>
47. Mills PK, Dodge JL, Bush J, et al. Agricultural Exposures and Breast Cancer Among Latina in the San Joaquin Valley of California. *J Occup Environ Med*. 2019;61(7):552-558. DOI: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001598>
48. Ordoñez-Beltrán V, Frías-Moreno MN, Parra-Acosta H, et al. Estudio sobre el uso de plaguicidas y su posible relación con daños a la salud. *Rev Toxicol* [Internet]. 2019 [acesso em 2024 fev 1];36(2):148-153. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7180172>
49. Piel C, Pouchieu C, Carles C, et al. Agricultural exposures to carbamate herbicides and fungicides and central nervous system tumour incidence in the cohort AGRICAN. *Environ Int*. 2019;130:104876. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.070>
50. Saad-Hussein A, Beshir S, Taha MM, et al. Early prediction of liver carcinogenicity due to occupational exposure to pesticides. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2019;838:46-53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.12.004>
51. Cepeda S, Forero-Castro M, Cárdenas-Nieto D, et al. Chromosomal instability in farmers exposed to pesticides: High prevalence of clonal and non-clonal chromosomal alterations. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:97-110. DOI: <https://doi.org/10.2147/RMHP.S230953>
52. Hutter HP, Poteser M, Lemmerer K, et al. Indicators of genotoxicity in farmers and laborers of ecological and conventional banana plantations in Ecuador. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(4):1435. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17041435>
53. Jacobsen-Pereira CH, Cardoso CC, Gehlen TC, et al. Immune response of Brazilian farmers exposed to multiple pesticides. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2020;202:110912. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110912>
54. Pardo LA, Beane Freeman LE, Lerro CC, et al. Pesticide exposure and risk of aggressive prostate cancer among private pesticide applicators. *Environ Health*. 2020;19(1):30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12940-020-00583-0>
55. Salazar-Flores J, Pacheco-Moisés FP, Ortiz GG, et al. Occupational exposure to organophosphorus and carbamates in farmers in La Cienega, Jalisco, Mexico: oxidative stress and membrane fluidity markers. *J Occup Med Toxicol*. 2020;15:32. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12995-020-00283-y>
56. Madalosso G, Alexandre LBSP. A aplicação da metodologia de pesquisa epidemiológica. In: Alexandre LBSP. *Epidemiologia aplicada nos serviços de saúde*. São Paulo: Martinari; 2012. p. 89-112.
57. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Levantamento Sistemático da Produção Agrícola Estatística da Produção Agrícola [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2023 [acesso em 2023 maio 12]. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/2415/epag_2023_abr.pdf
58. Carbonar A, Andrade A, Lenat A, et al. Impactos do aumento de impostos de defensivos agrícolas [Internet]. Estudo realizado para o Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal – SINDI-VEG. Brasília, DF: Barral M Jorge Consultores Associados; 2017 [acesso em 2023 ago 11]. 160 p. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/416339142/evento-206-3>

Recebido em 21/02/2024

Aprovado em 02/01/2025

Conflito de interesses: inexistente

Suporte financeiro: não houve

Editora responsável: Maria Lucia Frizon Rizzotto