JOÃO FRANCISCO SANTOS DA SILVA

CÂNCER DE PRÓSTATA E EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS NO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL

CAMPO GRANDE, MS
2015

JOÃO FRANCISCO SANTOS DA SILVA

CÂNCER DE PRÓSTATA E EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS NO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL

.

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.
Orientador: Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos.

Coorientadora: Profa. Dra. Inês Echenique Mattos.

CAMPO GRANDE, MS
2015

FOLHA DE APROVAÇÃO

JOÃO FRANCISCO SANTOS DA SILVA

CÂNCER DE PRÓSTATA E EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS NO ESTADO DE MATO GROSSO DO SUL

Tese apresentada ao Programa de Pós Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Doutor.
Orientadores: Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos.
Coorientadora: Profa. Dra. Inês Echenique Mattos

RESULTADO - APROVADO.

Campo Grande, 14 de Abril de 2015.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Ricardo Dutra Aydos
UFMS/FAMED

_____

Profa. Dra. Alexandra Maria Almeida Carvalho
UFMS/FAMED

_____

Prof. Dr. André Alonso Domingos
UFMS/FAMED

_____

Prof. Dr. Cleber Nascimento do Carmo
FIOCRUZ/ENSP

_____

Profa. Dra. Livia Maria Santiago
UFRJ/Faculdade de Medicina

DEDICATÓRIA

Eu dedico esse trabalho a todos os participantes da pesquisa, que mesmo num momento de sofrimento físico e emocional, paciente e generosamente, doaram seu tempo, em entrevistas, muitas vezes cansativas e que não lhes traziam qualquer benefício pessoal direto. O discernimento e a cooperação destas pessoas fizeram toda a diferença para o êxito deste estudo.

AGRADECIMENTOS

Agora, ao completar mais esta etapa de minha vida acadêmica, olho para trás, e constato que em nenhum momento estive sozinho ou desacompanhado nesta jornada. Nestes quatro anos, ocorreram alguns felizes encontros e muitas amizades antigas foram fortalecidas. Então, são muitos os agradecimentos. Agradeço:

Ao professor Ricardo Aydos, que desde nosso primeiro encontro, depositou confiança em minha proposta de pesquisa e me deu a oportunidade de realizá-la sob sua orientação. Acessível e bem humorado, conseguiu deixar menos árida a rotina do doutorado.

À professora Inês, que começou como minha orientadora no mestrado, e seguimos com uma grande amizade. Generosa e sempre disponível para ensinar, com quem aprendi e ainda aprendo muitas coisas, além de epidemiologia.

À Daniele, à Lívia e ao Laércio, queridos amigos que me receberam de braços abertos em suas casas e que juntos já vivemos algumas boas histórias. E que venham outras mais.

Ao Cleber e ao Ageu, parceiros mais recentes, sempre solícitos e pacientes, que muito contribuíram com seus conhecimentos para a qualidade de minha pesquisa.

À Giselle, à Emiliana e ao Wagner, mais que colegas de trabalho, amigos compreensivos, que compreenderam e muito me ajudaram na difícil conciliação da rotina diária do trabalho com a de estudo e pesquisa acadêmica.

À Ana Paula, pela sua grande ajuda em selecionar auxiliares de pesquisa, entre seus alunos e ex-alunos do curso de enfermagem. Jovens que trabalharam com competência, dedicação e profissionalismo e que possibilitaram a execução do projeto. Trabalhar com eles foi uma experiência muito gratificante.

Aos funcionários e médicos do Hospital do Câncer e do Hospital Regional, que desinteressadamente colaboraram para a viabilidade deste projeto.

À Chris, pessoa muito especial em minha vida, grande parceira e com quem tenho dividido inúmeros bons momentos.

À minha família, que sempre me apoiou incondicionalmente: Cacilda, minha mãe, meus irmãos Roberval, Fernando e Amilcar e ao Lucas, meu filho, e grande amigo.

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim.”

(Chico Xavier)

RESUMO

SILVA, João F. S. Câncer de Próstata e Exposição a Agrotóxicos no Estado de Mato Grosso do Sul. Campo Grande; 2015. [Tese – Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul].

Introdução: Investigações sobre a associação entre câncer de próstata e exposições ambientais e/ou ocupacionais a agrotóxicos tem evidenciado seu possível papel na etiologia do tumor, embora os resultados desses estudos ainda sejam inconsistentes, não possibilitando o estabelecimento de uma relação causal. Destaca-se que na região Centro-Oeste do Brasil tem sido apontada a contaminação ambiental e humana por diversos agrotóxicos.
Objetivo: Esta tese teve como objetivo analisar fatores associados à incidência e mortalidade por câncer de próstata em residentes em Mato Grosso do Sul.
Material e métodos: a tese foi elaborada em formato de quatro artigos. No primeiro realizou-se uma revisão da literatura para examinar as evidências da associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scielo e Lilacs, utilizando os descritores "agrotóxicos" e "câncer de próstata" (*"pesticides" and "prostate cancer"*), tendo como data limite 28.08.12.. No segundo artigo analisou-se a tendência da mortalidade por câncer de próstata na região Centro-Oeste no período de 1980-2011, utilizando modelos de regressão polinomiais. No terceiro artigo explorou-se correlações entre variáveis relativas à produção agrícola, ao uso de serviços de saúde e sociodemográficas e as taxas de mortalidade por câncer de próstata entre 2005-2009, nos estados brasileiros, por meio de análise espacial univariada e múltipla. O quarto artigo é um estudo caso-controle de base hospitalar, que analisou a associação entre câncer de próstata e exposições ambiental e ocupacional a agrotóxicos em homens residentes em Mato Grosso do Sul. Eram elegíveis para o estudo os indivíduos que realizaram biópsia de próstata ou outros procedimentos diagnósticos ambulatoriais, no período de março de 2012 a janeiro de 2014, ficando a população de estudo constituída por 316 casos incidentes de câncer de próstata e 326 controles. Informações socioeconômicas, de hábitos de vida, nutricionais, de consumo alimentar e sobre exposições ocupacionais e ambientais a agrotóxicos foram coletadas por meio de entrevista. Na análise estatística utilizou-se a técnica de regressão logística para estimar odds ratios (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC).
Resultados: Entre os 46 artigos observacionais analíticos incluídos na revisão sistemática, em 31 foi observada associação positiva entre câncer de próstata e a exposição a agrotóxicos ou trabalho em atividades relacionadas à agricultura Na região Centro-Oeste a taxa média quadrienal de mortalidade por este câncer passou de 7,65/100.00 no período 1980-83, para 14,36/100.000 no último quadriênio, sendo superior à média brasileira. Na análise de regressão linear espacial múltipla, a variável toneladas de soja produzidas apresentou associação com a taxa de mortalidade por câncer de próstata (p = 0,030). As variáveis "local de residência na zona rural a partir de 20 anos" [OR: 5,08 (1,95-13,19)], "casa próxima à plantação" [OR: 2,05 (1,18-3,05)], "história familiar de câncer de próstata" [OR: 2,24 (1,39-3,61)], "índice de massa corporal" [OR: 0,96 (0,92-1,00)] e "história de tabagismo" [OR: 0,56 (0,38-3,61) mostraram associação com câncer de próstata mesmo após ajustamento por idade e pelas demais variáveis que permaneceram no modelo final.
Conclusões: A literatura científica aponta para a existência de maior risco para câncer de próstata entre indivíduos expostos a agrotóxicos ou que exercem atividades ligadas à agricultura. Considerados em seu conjunto, os resultados dos diferentes estudos que compõem esta tese evidenciam uma possível associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata em homens residentes em Mato Grosso do Sul.

Palavras-chave: Câncer de próstata, agrotóxicos, mortalidade, epidemiologia, revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Investigations about the association between prostate cancer and environmental and/or occupational exposure to pesticides have revealed a possible role of these agents on tumor etiology, but their results are not consistent, in order to permit the establishment of a casual association. A series of studies conducted on Brazil's Midwest region have shown environmental and human contamination by several pesticides.
Objective: This thesis aims to analyze factors associated to prostate cancer incidence and mortality of residents of Mato Grosso do Sul.
Material and Methods: The thesis was elaborated in a four articles format. The first one is a literature review to examine the evidences of an association between pesticides exposure and prostate cancer. The bibliographic research was conducted on MEDLINE/PubMed, SCielo and Lilacs databases, using "pesticides" and "prostate cancer" as descriptors, with 08.28.12 as the deadline. On the second article, the trends of mortality from prostate cancer in the Midwest region of Brazil were analyzed for the period 1980-2011. On the third article, the correlations between mortality rates for prostate cancer (2005-2009) and variables related to agricultural production, to the use of health services and socio-demographic information among the Brazilian states were explored, through univariate and multivariate spatial analysis. The fourth article is a hospital- based case-control study, that analyzed the association between prostate cancer and environmental and occupational exposures to pesticides on men living in Mato Grosso do Sul (MS). Individuals residing in MS who had performed prostate biopsy or other outpatient diagnostic procedure of high-complexity on the period of March 2012 to January 201 were eligible for the study. The study population consisted of 316 cases and 326 controls. Data, collected through interviews, included socioeconomic information and life style, nutritional and food consumption variables, besides occupational and environmental exposures to pesticides. The statistical analysis consisted of the estimation of odds ratios (OR) and 95% confidence intervals thorough logistic regression technic.
Results: Among the 46 observational analytical studies included in this sistematic review, in 31 of them a positive association between prostate cancer and pesticide exposure or working activities related to agriculture was demonstrated. The four-year average rate of prostate cancer mortality went from 7.65/100000 on the period 1980-83 to 1 4.36/100000 on the last quadrennial of the study, which is above the Brazilian average. In this analysis, the variable tons of produced soybeans presented association with the rates of mortality from prostate cancer ($p = 0.030$). The variables "living on the countryside from the age of 20" [OR 5.08 (1.95-13.19)] and "home next to a plantation" [OR 2.05 (1.18-3.05)], "prostate cancer family [OR: 2,24 (1,39-3,61)], "body mass index" [OR: 0,96 (0,92-1,00)] e "smoking history" [OR: 0,56 (0,38-3,61) were associated with prostate cancer even after the adjustment by age and by other variables that remained on the final model.
Conclusions: The scientific literature suggests that there is a high risk of developing prostate cancer among individuals exposed to pesticides or with work activities related to agriculture. Considered on their whole, the results of the four studies that composed this thesis show a possible association between pesticide exposure and prostate cancer in men living in Mato Grosso do Sul.

Keywords: Prostate cancer, pesticides, mortality, epidemiology, systematic review.

LISTA DE TABELAS

Capítulo III

Tabela 1: Matriz de correlação entre as taxas de mortalidade por câncer de próstata e variáveis selecionadas nos diferentes blocos da análise 73

Tabela 2 : Modelo final da análise de regressão múltipla espacial 74

Capítulo IV

Tabela 1: Distribuição de casos e controles segundo variáveis sociodemográficas, de estilo de vida, relacionadas à exposição ocupacional a agrotóxicos, história familiar de câncer de próstata, índice de massa corpórea (IMC) local de residência e macrorregião de saúde, Campo Grande/MS, 2012-2014. 93

Tabela 2 : Variáveis biológicas, socioeconômicas, nutricionais, de hábitos de vida e de exposição a agrotóxicos associadas ao câncer de próstata - Odds ratios (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC), para câncer de próstata. 95

Tabela 3: Modelo final da análise múltipla da associação entre covariáveis do estudo e câncer de próstata: Odds ratios (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95% 96

LISTA DE FIGURAS

Capítulo I

Figura 1	Estratégia de busca e seleção dos artigos da revisão sistemática	37
Quadro 1:	Caracterização dos artigos revisados – estudos caso-controle	37
Quadro 2:	Caracterização dos artigos revisados – estudos de coorte	40

Capítulo III

Figura 1	Distribuição espacial de taxas médias de mortalidade por câncer de próstata* (1000.000 homens) nos estados brasileiros segundo Tercis, 2005-2009.	72

Capítulo IV

Quadro 1	Distribuição dos agrotóxicos segundo classe e frequência de relato de uso no local do trabalho a partir dos 20 anos de idade.	97

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AHS	Agricultural Health Study Cohort
CID	Classificação Internacional das Doenças
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DDT	Dicloro-difenil-tricloretano
IARC	International Agency for Research on Cancer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Mesh	Medical Subject Headings
OR	Odds Ratio
PIB	Produto Interno Bruto
PSA	Prostate Specific Antigen
RR	Risco Relativo
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINITOX	Sistema Nacional de Informações Toxicológicas
SPSS	Statistical Package for Social Science for Windows

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 14
.....
Introdução 15
Objetivo Geral 18
Objetivos Específicos 18

CAPÍTULO I 21

Artigo Revisão sistemática da literatura sobre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata 22

CAPÍTULO II 44

Artigo Tendência de mortalidade por câncer de próstata nos estados da região Centro-Oeste do Brasil, 1980-2011 45

CAPÍTULO III 57

Artigo Produção agrícola e mortalidade por câncer de próstata no Brasil: um estudo ecológico 58

CAPÍTULO IV 75

Artigo Associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata: um estudo caso-controle em Mato Grosso do Sul 76

CAPÍTULO V 98

Discussão e Considerações Finais 99

APÊNDICES 102

ANEXOS..... 118

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A ideia inicial para realização desta tese de doutorado sobre exposições ambientais e câncer de próstata em Mato Grosso do Sul, surgiu em 2010. Naquele ano estava concluindo minha dissertação de mestrado, na qual desenvolvi um estudo epidemiológico de base populacional e analisei a distribuição e a tendência de mortalidade por câncer em Corumbá, Mato Grosso do Sul, no período de 1980-2006. O estudo mostrou, entre outros achados, que as taxas de mortalidade por câncer de próstata em Corumbá elevaram-se ao longo do período de estudo, passando de 10/100.000 no primeiro quinquênio, para 17,2/100.000 homens no último quinquênio (SILVA e MATTOS, 2010). Destacou-se ainda, a elevada magnitude da mortalidade por câncer de próstata encontrada no estudo, superior à média nacional estimada para 2008, que era de 16,3/100.000 homens (WHO/GLOBOCAM, 2014).

Tais resultados motivaram o interesse em investigar, de forma mais aprofundada, os fatores envolvidos na etiologia do câncer de próstata em Mato Grosso do Sul, buscando contribuir para o maior conhecimento sobre essa neoplasia na atualidade.

Os possíveis fatores de risco associados ao câncer de próstata, tanto constitucionais, quanto ambientais e de hábitos de vida, tem sido investigados em diversos estudos, porém ainda não existem evidências conclusivas sobre o papel de cada um deles na carcinogênese prostática (ORSINI et al, 2009; FREEMAN, 2010; ALEXANDER et al, 2010; FERRÍS-i-TORTAJADA et al, 2011). Contudo, os achados de estudos epidemiológicos recentes apontam para uma associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata (GASNIER et al, 2009; KUMAR et al, 2010; ALAVANJA et al, 2013).

O estímulo hormonal excessivo pode influenciar o crescimento e a função de um determinado órgão alvo, levando ao desenvolvimento de uma neoplasia. O câncer de próstata é hormônio-dependente, sendo que modelos experimentais indicam ser necessária a presença de androgênio para a indução da doença e que a estimulação androgênica excessiva por um período prolongado poderia promover ou iniciar o processo de carcinogênese prostática (COCCO, 2002; PARENT et al, 2009). Sabe-se que certos agrotóxicos (fungicidas, herbicidas e inseticidas) e outras substâncias químicas industriais, como produtos sintéticos e alguns metais pesados tem o potencial de interferir no sistema endócrino de animais e de seres humanos, agindo como disruptores endócrinos (SANTAMARTA, 2001; FREEMAN, 2010). Em consequência de sua ação como disruptores endócrinos, os agrotóxicos tem sido associados a vários problemas de saúde, principalmente distúrbios relacionados à reprodução

humana, infertilidade masculina, câncer de mama, câncer de próstata e outros tumores do trato reprodutivo, além de anormalidades do desenvolvimento sexual (BAKER et al, 2001; SANTAMARTA, 2001; FREEMAN, 2010).

As principais exposições a agrotóxicos ocorrem em circunstâncias ocupacionais, principalmente no setor agropecuário, assim como no transporte, comercialização e produção destes produtos. Entretanto, outros grupos populacionais estão expostos por meio de contaminação alimentar e ambiental, como é o caso das famílias dos agricultores, e da população circunvizinha a uma unidade produtiva e da população em geral, que se alimenta do que é produzido no campo (SILVA et al, 2005). A economia baseada no agronegócio e o elevado consumo de agrotóxicos (RECENA e CALDAS; BRASIL/IBGE, 2014), fazem com que a população de Mato Grosso do Sul esteja exposta a várias substâncias nocivas a saúde humana.

Nos últimos anos, estudos realizados em Mato Grosso do Sul e em alguns municípios da região Centro-Oeste do Brasil, tem sido apontada a existência de contaminação ambiental e humana por diversos produtos utilizados na agropecuária. São referidas a contaminação de águas de poços artesianos, rios, córregos e água da chuva, que atingiria não somente áreas próximas do local de plantio, mas também, os centros urbanos e a contaminação de alimentos, inclusive do leite de vaca (VIEIRA e GALDINO, 2005; AVANCINI et al, 2012; MOREIRA et al, 2012). Contudo, na maioria dos estudos desenvolvidos sobre exposição a agrotóxicos e problemas relacionados à saúde em Mato Grosso do Sul, foram abordados efeitos causados principalmente pela intoxicação aguda, havendo poucas investigações nas quais se buscou relacionar a exposição a agrotóxicos com o câncer e outras doenças crônicas. Nesse sentido, deve ser dada atenção especial às exposições contínuas ou prolongadas aos agrotóxicos de uso agrícola, que apesar de se acreditar serem em número muito elevado, ainda são pouco conhecidas (BOCHNER, 2007).

A existência de uma significativa parcela da população exposta a agrotóxicos e a elevada incidência de câncer de próstata em Mato Grosso do Sul sinalizam a relevância do tema desta tese para a saúde pública.

A tese foi redigida em formato de artigos, que são apresentados em capítulos específicos. Apesar dos artigos estarem separados por capítulos, podendo ser lidos e analisados separadamente, eles seguem uma lógica metodológica, que visa o aprofundamento do tema de acordo com a sequência em que são apresentados na tese. Iniciou-se com a fundamentação teórica sobre o tema, sendo para isso, realizada uma revisão sistemática da literatura. Sequencialmente foram feitos dois estudos descritivos, um de série histórica e outro

de correlação, sendo que em ambos foram trabalhados dados de mortalidade por câncer de próstata. Por último, realizou-se um estudo observacional analítico (caso-controle) com casos incidentes de câncer de próstata, o que possibilitou analisar, em nível individual, a associação entre a exposição aos agrotóxicos e o desfecho estudado.

No capítulo I é apresentado o primeiro artigo da tese, que consiste em uma revisão sistemática da literatura. Inicialmente foi planejada e executada uma ampla revisão da literatura científica, com a finalidade de melhor conhecer o estado da arte do tema investigado. O objetivo do estudo foi examinar as evidências da associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata. Nesta etapa, foram selecionados e analisados estudos epidemiológico analíticos que investigaram a associação entre exposições a agrotóxicos e/ou a atividades relacionadas à agricultura. A fundamentação teórica, construída por meio da revisão de literatura, propiciou conhecer, entre outras coisas, alguns dos possíveis fatores de risco para câncer de próstata.

No capítulo II é apresentado o segundo artigo que integra esta tese. Trata-se de um estudo de tendência das taxas de mortalidade por câncer de próstata, nos estados da região Centro-Oeste, no período de 1980 a 2011. O objetivo deste estudo foi conhecer a distribuição da mortalidade da doença ao longo do tempo naquela região do país. No Brasil, séries históricas de incidência de câncer não são sistematicamente produzidas e disponibilizadas. Dessa forma, visando suprir a dificuldade de informações sobre incidência, em estudos de base populacional nos quais se busca analisar a distribuição de doenças ao longo do tempo, muitas vezes, se utiliza o banco de dados do Sistema de Informações Sobre Mortalidade (SIM), que possui cobertura nacional e disponibiliza série histórica iniciada em 1979. Este artigo foi publicado na Revista Brasileira de Epidemiologia e a formatação do seu texto segue as normas estabelecidas pela mesma.

No capítulo III encontra-se o terceiro artigo elaborado para a tese. Trata-se de um estudo ecológico que analisou a correlação das taxas de mortalidade por câncer de próstata com algumas variáveis sociodemográficas e agrícolas. Para este artigo, optou-se por trabalhar com bancos de dados nacionais, de livre acesso e que costumam ser amplamente utilizados em pesquisas na área de saúde. O emprego de tal metodologia viabilizou um acesso rápido e sem custos a um grande número de informações produzidas regionalmente. Também permitiu reconhecer particularidades locais sobre o tema, que, muitas vezes, diferem dos resultados encontrados em pesquisas internacionais que estão publicadas na literatura. Este artigo foi submetido à Revista Ciência & Saúde Coletiva e encontra-se em fase de avaliação por pares. Sendo que a formatação do seu texto segue as normas estabelecidas pela já referida revista.

No capítulo IV é apresentado o último artigo elaborado para a tese. É um estudo caso-controle de base hospitalar, cuja proposta norteadora foi analisar exposições individuais (ocupacionais e ambientais) a agrotóxicos e sua associação com câncer de próstata em homens residentes em Mato Grosso do Sul. A coleta de dados foi realizada entre março de 2012 e janeiro de 2014. A relevância deste estudo consiste no fato de ter-se trabalhado com dados locais, identificando características sociodemográficas e de estilo de vida, padrão de consumo alimentar e outras variáveis relacionadas à agropecuária, que poderiam estar associadas ao desenvolvimento de câncer de próstata no Estado.

Esta tese originou-se de uma parceria entre pesquisadores da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul e da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), que integram o grupo de pesquisa "Envelhecimento e câncer: aspectos epidemiológicos e abordagem interdisciplinar" da ENSP/FIOCRUZ, juntamente com pesquisadores de outras instituições. Este grupo de pesquisa, constituído por pesquisadores com diferentes formações, desenvolve estudos na área da epidemiologia do envelhecimento e do câncer. Em 2010, com o objetivo de estudar alguns fatores ambientais envolvidos na ocorrência e na mortalidade por câncer de próstata na população masculina de Mato Grosso do Sul, foi elaborado, por pesquisadores do grupo, o projeto de pesquisa intitulado: Câncer de próstata em Mato Grosso do Sul: exposições ambientais, atitudes e práticas de rastreamento. A proposta do projeto apresentada ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Cientifico e Tecnológico (CNPq), foi selecionada conforme as normas constantes no edital UNIVERSAL- CNPq Nº 14/2011, tendo recebido financiamento para sua execução, através do processo 471539/2011-2. A presente tese de doutorado, aqui apresentada, derivou do referido projeto.

OBJETIVO GERAL

Analisar fatores ambientais associados à incidência e mortalidade por câncer de próstata em residentes no estado de Mato Grosso do Sul.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1) Realizar uma revisão sistemática da literatura sobre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata, abrangendo artigos publicados em periódicos científicos nacionais e internacionais;

2) Descrever a tendência de mortalidade por câncer de próstata nos estados da região Centro-Oeste no período 1980-2011, assim como compará-la com as demais regiões geográficas e com o Brasil;

3) Explorar correlações entre variáveis relativas à produção agrícola, ao uso de serviços de saúde e sociodemográficas e de consumo alimentar e as taxas de mortalidade por câncer de próstata nos estados brasileiros, 2005-2009;

4) Estimar a associação entre exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e câncer de próstata em homens residentes no estado de Mato Grosso do Sul.

REFERÊNCIAS

Alavanja MCR, Ross MK, Bonner MR. Increased Cancer Burden Among Pesticide Applicators and Others Due to Pesticide Exposure. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2013; 63(2): 120-42.

Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Sceurman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. Nutrition Journal 2010, 9:50.

Avancini RM, Silva IS, Rosa AC, Sarcinelli PN, Mesquita SA. Organochlorine compounds in bovine milk from the state of Mato Grosso do Sul-Brazil. Chemosphere. 2013; 90 (9):2408-13.

Baker VA. Endocrine disrupters – testing strategies to assess human hazard. Toxicology in Vitro. 2009; 15: 413 419.

Bochner R. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas – SINITOX e as intoxicações humanas por agrotóxicos no Brasil. Ciência & Saúde Coletiva. 2007; 12(1): 73-89.

Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Instituto Brasileiro de Estatística e Geografia. IBGE (dados da internet). Disponível em: http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/protabl.asp? Acesso em 10 de outubro de 2010.

Cocco P. On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupacional and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. Cad. Saúde Pública. 2002; 18(2): 379-402.

Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Torneroc O, Ortega-García JA. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. Actas Urológicas Españolas 2011; 35(5): 282—288.

Freeman KS. Organochlorines and prostate cancer in Japan no Link in men without occupational exposures. Environmental Health Perspectives, 1181(5): 216, May. 2010.

Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon MC, Seralini GE. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. Toxicology. 2009; 262: 184-191.

Kumar V et al. CY1P1 polymorphism and organoclorine pesticides leves in the etiology of prostate cancer. Chemosphere. 2010; 81: 464-468.

Moreira JC et al. Contaminação de águas superficiais e de chuva por agrotóxicos em uma região do estado do Mato Grosso. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2012, vol.17, n.6, pp. 1557-1568. ISSN 1413-8123. http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000600019.

Orsini N, Bellocco R, Bottai M, Pagano M, Andersson SO, Johansson JE, E Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of lifetime physical activity and prostate cancer incidence and mortality. British Journal of Cancer (2009) 101, 1932 – 1938.

Parent ME, Désy M, Siemiatycki J. Does exposure to agricultural chemicals increase the risk of prostate cancer among farmers?McGill Journal of Medicine. 2009; 12(1): 70-77.

Recena MC, Caldas ED. Percepção de risco, atitudes e práticas no uso de agrotóxicos entre agricultores de Culturama, MS. Rev. Saúde Pública. 2008; 42(2).

Santamarta J. A ameaça dos disruptores endócrinos. Agroecol. e Desenv. Rur. Sustent. 2001; 2(3): 18-29.

Silva JM, Silva EM, Faria HP, Pinheiro TMM. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. Ciênc. saúde coletiva. 2005; 10(4): 891-903.

Silva JFS, Mattos IE. Padrão de distribuição do câncer em cidade da zona de fronteira: tendência da mortalidade por câncer em Corumbá, Mato Grosso do Sul, no período 1980-2006. Epidemiologia e Serviços Saúde. 2011; 20(1): 65-67.

Vieira LM, Galdino S. Agrotóxicos na Bacia do Alto Taquari e Potenciais Impactos no Pantanal. Comunicado Técnico, 50 – Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Corumbá. 2005. 1ª Edição: formato digital disponível em: www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/810965/1/COT50.pdf

World Health Organization. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Globocan 2012. Documento na internet. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/. Acesso em 18 de abril de 2014.

CAPÍTULO I

EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E CÂNCER DE PRÓSTATA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

RESUMO

Introdução: Investigações sobre a associação entre câncer de próstata e exposições ambientais e/ou ocupacionais a agrotóxicos tem evidenciado um possível papel na etiologia do tumor, relacionado à sua ação como disruptores endócrinos. Entretanto, os resultados desses estudos ainda são inconsistentes, não possibilitando o estabelecimento de uma relação causal.
Objetivo: Examinar a associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata com base em uma revisão sistemática da literatura científica.
Material e Métodos: Realizou-se estudo de revisão sistemática da literatura sobre a associação entre agrotóxicos e câncer de próstata. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scielo e Lilacs, utilizando os descritores "agrotóxicos" e "câncer de próstata" *("pesticides" and "prostate cancer"),* tendo com data limite 28.08.12. Foram incluídos nesta revisão, somente estudos observacionais analíticos. A avaliação da qualidade metodológica dos artigos integrantes desta revisão baseou-se nos critérios estabelecidos na escala de New Castle.
Resultados: Foram incluídos na revisão 46 artigos, publicados entre 1993 e 2012, todos no idioma inglês e que analisaram exposições a agrotóxicos e/ou a atividades relacionadas à agricultura. Na maioria dos estudos (31 artigos) foi observada associação positiva entre câncer de próstata e a exposição a agrotóxicos ou trabalho em atividades relacionadas à agricultura, com estimativas de risco que variaram entre 1,01 e 14,10.
Conclusão: O conjunto das estimativas de risco observadas nos artigos revisados aponta para a possível existência de maior risco para câncer de próstata entre indivíduos expostos a agrotóxicos ou que exercem atividades ligadas à agricultura.

Palavras-chave: Agrotóxicos; Câncer de próstata; Revisão sistemática.

ABSTRACT

Introduction: Investigations about the association between prostate cancer and environmental and/or occupational exposures to pesticides have revealed a possible role on the tumor etiology, related to their action as endocrine disruptors. Nevertheless, the results of these studies are still inconsistent and do not allow the establishment of a casual relationship.
Objective: To examine the association between pesticides exposure and prostate cancer based on a systematic review of the scientific literature.
Material and Methods: A systematic review study of the literature was conducted on the association between pesticides exposure and prostate cancer. The bibliographic search was conducted on MEDLINE/Pubmed, Scielo and Lilacs databases, using "prostate cancer" and "pesticides" as descriptors, with 08.28.12 as the deadline. Only analytic observational studies were included in this revision. The evaluation of the methodological quality of the articles that integrate this review was based on criteria established by the New Castle scale.
Results: This review included 46 articles, published between 1993 and 2012, all of them written in English and analyzing pesticides exposure and/or activities related to agriculture. In most articles (31 of them) it was observed a positive association between prostate cancer and pesticide exposure or working activities related to agriculture, with risk estimates varying between 1.01 and 14.10.
Conclusion: Overall, the risk estimates observed on the reviewed articles point to the possible occurrence of a high risk for prostate cancer among individuals exposed to pesticides or engaged in work activities related to agriculture.

Keywords: Pesticides; Prostate cancer; Systematic review

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o segundo mais incidente entre os homens e ainda uma importante causa de mortalidade em vários países do mundo (WHO/GLOBOCAN, 2012). Atualmente, sabe-se que o envelhecimento e a história familiar de câncer de próstata são dois fatores associados ao desenvolvimento desta doença (HAAS et al, 2008; BRANDT et al, 2009). Contudo, vários outros fatores, tanto constitucionais quanto ambientais e de hábitos de vida, tem sido investigados, embora ainda não existam evidências conclusivas sobre o papel de cada um deles na carcinogênese prostática (ORSINI et al, 2009; FREEMAN, 2010; ALEXANDER et al, 2010; FERRÍS-i-TORTAJADA et al, 2011).

Entre esses fatores, encontra-se a exposição a agrotóxicos (ALAVANJA et al, 2003; FRITSCHI et al, 2007; ARONSON et al, 2010; SAWADA et al, 2010). Essas substâncias químicas tem o potencial de interferir no sistema endócrino de animais e de seres humanos, agindo como disruptores endócrinos (SANTAMARTA, 2001) e, em consequência dessa ação, vem sendo associados a vários desfechos de saúde, entre eles, o câncer de próstata (BAKER et al, 2001; FREEMAN, 2010).

Nas últimas décadas, as investigações sobre a associação entre câncer de próstata e exposições ambientais e/ou ocupacionais a agrotóxicos aumentaram em frequência, e apesar de muitos estudos apontarem para um maior risco de câncer de próstata entre indivíduos expostos a essas substâncias, os resultados são ainda inconsistentes e não possibilitam o estabelecimento de uma relação causal (ACQUAVELLA et al, 1998; MAELY-FABRY & WILLEMS, 2004; BUDNIK et al, 2012). No presente estudo, buscou-se examinar a potencial associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata com base em uma revisão sistemática da literatura científica sobre o tema.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de revisão sistemática da literatura sobre o tema agrotóxicos e câncer de próstata.

A busca bibliográfica de artigos foi realizada nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, Scielo e Lilacs, utilizando os descritores “câncer de próstata” e “agrotóxicos” *(“prostate cancer”and “pesticides”).*

Buscou-se identificar todos os artigos publicados em periódicos científicos, cujos resumos estavam disponíveis em bases de dados eletrônicos, tendo com data limite 28.08.12.

Além disso, apesar de artigos de revisão da literatura não terem sido incluídos no presente estudo, foram identificadas todas as referências integrantes de outras revisões da literatura encontradas na busca bibliográfica, sendo os seus resumos procurados nas bases de dados, para sua inclusão individual na primeira etapa de análise.

Após a identificação de todos os artigos, iniciou-se a leitura dos títulos e resumos, para seleção daqueles que passariam para a etapa seguinte da revisão.

Os seguintes critérios de inclusão foram aplicados nessa primeira etapa da seleção:

- Artigos publicados nos idiomas português, inglês, espanhol, francês e italiano;
- Estudos cuja exposição de interesse fosse agrotóxicos;
- Estudos nos quais o câncer de próstata fosse um desfecho;
- Estudos que apresentassem estimativas de risco e seus respectivos intervalos de confiança.

Ainda nessa etapa, foram aplicados os seguintes critérios de exclusão:

- Estudos que não abordavam o tema pesquisado;
- Capítulos de livros, manuais técnicos, monografias, teses e dissertações;
- Estudos cuja metodologia não era pertinente ao escopo da revisão (ensaios clínicos, estudos descritivos, estudos de pesquisa básica);
- Estudos que incluíam sujeitos que também eram participantes de outros estudos mais completos e com período de seguimento mais longo;
- Estudos caso-controle que utilizaram como controles indivíduos com câncer ou com hiperplasia benigna da próstata;
- Estudos de revisão da literatura.

Após o término desta etapa, os artigos que permaneceram foram lidos em sua íntegra, sendo efetuada uma avaliação de qualidade, que teve como base a Escala de Avaliação de New-Castle, Otawa (Anexos A e B). Essa escala foi desenvolvida com vistas à avaliação da qualidade de estudos observacionais, buscando a incorporação de seus parâmetros na definição de inclusão/exclusão de artigos em revisões sistemáticas (WELLS et al, 2014).

A Escala de Avaliação de New-Castle (ENC) considera três principais aspectos: a seleção dos grupos de estudo; a comparabilidade dos grupos; e a apuração de qualquer exposição ou desfecho de interesse para o caso-controle ou estudos de coorte respectivamente.

Cada item da ENC recebe uma pontuação e a soma total do escore para cada artigo varia entre 1 e 9 pontos. De acordo com esses critérios, são considerados como tendo boa qualidade metodológica os artigos que recebem seis ou mais pontos na avaliação. Sempre que há discordância entre a pontuação atribuída pelos avaliadores, os artigos devem ser relidos e discutidos por ambos até a obtenção de consenso.

A avaliação de qualidade dos estudos foi realizada por dois avaliadores, independentes entre si, que utilizaram como referência os critérios definidos na ENC, sendo incluídos nesta revisão somente os artigos que receberam pontuação entre 6 e 9 pontos.

RESULTADOS

A estratégia de busca, seleção e análise de qualidade dos artigos encontra-se resumida na Figura 1.

Na busca realizada nas três bases de dados bibliográficos, foram identificadas 486 referências no levantamento inicial que continham a combinação dos dois termos Mesh explicitados na metodologia. Na base de dados Pubmed/Medline foram identificadas 259 referências, na Scopus 224 referências e na Lilacs, somente três. Deste total de referências, foram excluídas sete publicadas em idiomas não contemplados nos critérios de seleção estabelecidos previamente (cinco referências em idioma japonês e duas referências em idioma alemão), permanecendo 479 referências.

Entre essas 479 referências, observou-se 122 duplicatas, que foram excluídas. Além disso, 21 referências não possuíam resumos disponíveis. Após essas exclusões, restaram 336 artigos para a leitura dos resumos que se somaram a 121 artigos identificados pelas referências dos artigos de revisão sobre o tema, totalizando 458 artigos.

Após a leitura dos títulos e resumos, 378 artigos foram excluídos com base nos critérios de inclusão e exclusão aplicados, restando 79 artigos que foram lidos na íntegra. Nessa etapa, foi ainda necessário excluir 32 artigos que não atendiam aos critérios de seleção, mas cuja leitura dos respectivos resumos não havia possibilitado definir, de forma conclusiva essa questão, tornando-se, assim, necessário lê-los na íntegra. No final dessa etapa, restaram 47 artigos, que foram submetidos à avaliação de qualidade metodológica. Nesta análise final, um artigo foi excluído por não atingir a pontuação mínima, previamente definida na metodologia. Dessa forma, 46 artigos integram esta revisão sistemática.

Entre os artigos selecionados para a revisão sistemática, o mais antigo foi publicado em 1993 e o mais recente em 2012. Apenas dois dos artigos foram publicados entre 1993 e 2002. Os demais artigos tiveram suas publicações a partir de 2003, sendo 23 deles entre 2003 e 2007 e 21, entre 2008 e 2012. Todos os artigos, inclusos na presente revisão, foram publicados em idioma inglês.

A maior parte dos estudos foi realizada na América do Norte (39 artigos), vindo logo a seguir a Europa (3 artigos), Ásia (2 artigos), Oceania e América Central (1 artigo cada). Não foram encontrados artigos referentes a estudos realizados na América do Sul. Em relação aos países específicos nos quais os estudos foram desenvolvidos, destacaram-se os Estados Unidos (36 artigos), o Canadá (3 artigos) e a Itália (2 artigos).

Entre os periódicos, com maior frequência de artigos publicados, encontram-se *Environmental Health Perspectives* com doze, *Journal of Occupational and Environmental Medicine* (JOEM) com seis, *International Journal of Cancer* e *American Journal of Epidemiology* ambos com cinco artigos.

Quanto ao desenho dos estudos selecionados, observou-se que 16 eram caso-controle (Quadro1), enquanto que 30 estudos eram de coorte (Quadro 2).

Entre os 16 estudos caso-controle analisados nesta revisão, três deles consideraram como variável de exposição a ocupação em atividades relacionadas à agricultura, enquanto que os demais analisaram substâncias químicas como variável de exposição (Quadro 1). Em 13 deles, foi encontrada associação positiva entre exposição a agrotóxicos e/ou atividade relacionada ao uso destas substâncias e câncer de próstata. Nestes estudos, a estimativa de risco (odds ratio) variou entre 1,73 e 14,10 (Quadro 1).

Dos 30 estudos de coorte integrantes desta revisão (Quadro 2), vinte e sete artigos foram realizados com uma grande coorte composta por mais de 50.000 agricultores e aplicadores de agrotóxicos nos Estados Unidos, chamada de *Agricultural Health Study* (AHS). Nos estudos, efetuados com dados da AHS, foram analisadas possíveis associações entre exposição a agrotóxicos específicos e vários tipos de câncer. Nesse grupo de estudos se observou maior risco de desenvolvimento de câncer de próstata em indivíduos expostos ao inseticida organofosforados fonofos, ao herbicida butilato e ao inseticida organofosforado cumaphos, com riscos relativos de 1,83, 2,09 e 1,65 respectivamente (MAHAJAN et al, 2006; LYNCH et al, 2009; CHIRSTENSEN et al, 2010). Nos demais estudos dessa coorte de trabalhadores, em um deles encontrou-se associação negativa entre a exposição ao agrotóxico "metolachlor" e a ocorrência de câncer de próstata, sendo que, nos demais estudos não foram observadas associações, com significância estatística, entre a exposição às substâncias

analisadas e o câncer de próstata (Quadro 2). Dos outros três estudos de coorte desta revisão, em um estudo realizado na Holanda (BOERS et al, 2005), que analisou a exposição a agrotóxicos em geral, sem identificar substâncias específicas, encontrou-se associação negativa, com risco relativo de 0,60 (0,37-0,95). Em outro estudo, realizado na Itália (COCCO et al, 2005) , não se observou associação entre câncer de próstata e homens expostos ao DDT durante campanhas antimaláricas. E ainda, em um estudo no qual se investigou a associação entre câncer de próstata e a exposição ao TCDD (agente laranja), um agrotóxico utilizado como arma química durante a guerra do Vietnam, foi observado maior risco para doença entre os militares expostos, com risco relativo de 2,18 (1,27 – 3,76) (PAVUK et al, 2006).

Considerando o conjunto de estudos que integram esta revisão, em apenas dois deles não foi observada associação entre câncer de próstata e exposição a agrotóxicos ou às atividades relacionadas à agricultura (HOU et al, 2006; PARDUE et al, 2006), embora, muitos estudos, principalmente os de coorte, tenham encontrado associações sem significância estatística. Em 13 estudos encontrou-se associação negativa entre câncer de próstata e a exposição analisada, com medidas de associação que variaram entre 0,44 a 0,99. Contudo, na maior parte dos estudos, 31 artigos, foi observada associação positiva entre câncer de próstata e a exposição a agrotóxicos ou trabalho em atividades relacionadas à agricultura, sendo que o risco variou de 1,01 a 14,1.

DISCUSSÃO

Atividades relacionadas à agricultura propiciam exposição a inúmeras substâncias químicas que podem estar associadas a alguns tipos de câncer, inclusive o de próstata (KELLY-BYRNE et al, 1997; MAELY-FABRY & WILLEMS, 2003). Nesse sentido, um expressivo número de estudos ocupacionais tem investigado a associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata, principalmente em agricultores e trabalhadores em atividades afins (ALAVANJA et al, 2013). Uma revisão da literatura reuniu resultados de estudos epidemiológicos e levantamentos ocupacionais gerais de mortalidade e morbidade por câncer, entre os agricultores de países industrializados, ao redor do mundo. Estudos inclusos nessa revisão, a maioria referente a dados de mortalidade, foram realizados entre o final dos anos de mil novecentos e sessenta e início dos anos setenta (BLAIR et al, 1985). Considerando o conjunto desses artigos, os autores concluíram na sua análise que agricultores

apresentavam maior risco de desenvolver câncer de próstata, embora não tenham identificado associação com substâncias ou tipos específicos de agrotóxicos.

Na presente revisão sistemática, observou-se moderado aumento do risco de câncer de próstata associado à exposição a agrotóxicos. Outras revisões de literatura, anteriores a esta, encontraram resultados similares. Acquavella e colaboradores (1998), em uma revisão sistemática, com meta-análise, de 37 estudos, sobre exposição a agrotóxico e câncer, publicados entre 1963 e 1994, observaram que agricultores apresentavam risco aumentado para câncer de próstata: 1,07 (IC 95% 1,02-1,13) (ACQUAVELLA et al, 1998). Naquela revisão, foram analisados 30 estudos que apresentavam como desfecho o câncer de próstata, sendo que 11 eram estudos de coorte, 8 eram caso-controle e 11 utilizaram razão de mortalidade proporcional. Também, em outra revisão de literatura, com 22 artigos publicados entre 1995 e 2001, incluindo estudos de coorte, caso-controle, razão de mortalidade proporcional, razão de mortalidade padronizada e razão de incidência padronizada, os autores encontraram estimativa de risco de câncer de próstata em expostos a agrotóxicos de 1,13 (IC 95% 1,04-1,22) (MAELY-FABRY & WILLEMS, 2003). Entretanto, é importante considerar que o período de tempo abrangido pela presente revisão sistemática é distinto e, em particular, que foram incluídos somente estudos de coorte e caso-controle, metodologicamente mais sólidos do que os estudos que integraram as revisões sistemáticas anteriormente citadas, sendo necessária cautela na comparação dos resultados encontrados.

Os estudos caso-controle integrantes desta revisão apresentaram uma ampla variação das estimativas de risco. Tal fato pode estar relacionado à diversidade das populações estudadas, à forma como determinadas variáveis foram trabalhadas na análise estatística e à definição da exposição. Apenas três estudos caso-controle efetuaram ajustamento da medida de associação pela história familiar de câncer de próstata. Embora, a literatura aponte que filhos e irmãos de um indivíduo com câncer de próstata apresentam risco 2 a 3 vezes maior de desenvolver esta doença, comparados com homens que não tem história familiar (FERRÍ-i-TORTAJADA et al, 2011). Xu e colaboradores (2010) encontraram risco de câncer de próstata aumentado em mais de 14 vezes, em homens brancos, com 65 anos ou mais, expostos ao organoclorado trans-nonachor. Entretanto, os autores não ajustaram a medida de associação pela história familiar de câncer de próstata, que poderia ser um fator de confundimento no estudo. Estudos caso-controle, por avaliarem a exposição pregressa do indivíduo, podem ser mais suscetíveis a erros de classificação de exposição. A maioria dos estudos analisados classificou a exposição ocupacional ou a determinadas substâncias, com base nas respostas fornecidas pelos indivíduos. Nessas situações poderia ter ocorrido viés de

recordação, se casos e controles diferissem no que diz respeito à lembrança sobre a exposição a agrotóxicos no passado. Entretanto, em um estudo no qual se analisou a memória sobre utilização de agrotóxicos, comparando com a recordação de outras variáveis, como hábitos alimentares e consumo de álcool em uma coorte de trabalhadores e aplicadores de agrotóxicos nos Estados Unidos, não foram encontradas diferenças entre elas (BLAIR & SANDLER, 2002).

Na presente revisão, optou-se por não excluir estudos caso-controle que tivessem utilizado como controles indivíduos com qualquer tipo de câncer ou com hiperplasia benigna da próstata (HBP). Essa opção metodológica decorre do fato de que, embora a história natural das duas doenças pareça ser distinta, com a HBP desenvolvendo-se na zona transicional da glândula, e o câncer na zona periférica da próstata, ainda não há na uma definição clara e precisa sobre a relação entre HBP e câncer de próstata (SROUGI et al, 2008; ALCARAZ et al, 2009). As duas doenças possuem algumas características comuns, ambas são hormônio dependentes, sua incidência aumenta progressivamente com a idade e, com frequência, são encontradas no mesmo indivíduo (PIENTA, 1993). Estudos de necropsia sugerem que 83% dos casos de câncer de próstata se desenvolvem em homens com HBP. Neste sentido, um estudo realizado em Taiwan encontrou uma associação positiva entre câncer de próstata e HBP (HUNG et al, 2013). Em outro estudo caso-controle só foi encontrada associação com câncer de próstata e HBP, entre os indivíduos cujo diagnóstico dessa patologia antecedeu, em até no máximo seis meses, o do respectivo câncer (BUCKLEY et al, 2009)**.** Em uma revisão sistemática, com meta-análise de doze estudos caso-controle, publicados entre 1987 e 2007, que investigaram a associação entre câncer de próstata e exposição a agrotóxicos e/ou agricultura, foi observada estimativa de risco de 3,83, quando o grupo controle era constituído por portadores de hiperplasia benigna da próstata e, quando se excluía do estudo esses controles, a odds ratio caía para 1,38 (RAGIN et al, 2013).

Nesta revisão, foi observada a predominância de estudos realizados nos Estados Unidos, com maior frequência de publicações a partir de 2003. É possível que o elevado interesse pelo tema, se deva ao fato dos Estados Unidos ser um dos países com grande consumo de agrotóxicos, tendo uma importante parcela de sua população exposta ocupacional e/ou ambientalmente a essas substâncias. Estima-se que esse país tenha sido responsável pelo consumo de 22 % do total de agrotóxicos utilizados no mundo inteiro em 2005-2007 (US/EPA, 2007).

Entre os estudos de coorte analisados nesta revisão, a maior parte, 27 artigos, foi realizada por um grupo de pesquisadores que estudaram os efeitos à saúde humana da

exposição a agrotóxicos em uma coorte formada por mais de 50.000 agricultores e aplicadores de agrotóxicos nos Estados Unidos. Em 26 desses artigos, foram analisadas exposição a uma única substância, sendo que, em três estudos foram encontradas associações positivas entre câncer de próstata e exposições aos seguintes agrotóxicos: "fonofos", "butilato" e "coumaphos". Contudo, é possível que estes agricultores tenham sido expostos a outros agrotóxicos, tornando bastante difícil imputar esses achados exclusivamente aos produtos analisados. Isso se deve, ao fato que a exposição a um único agrotóxico é pouco frequente entre agricultores e aplicadores de agrotóxicos, e como há um grande número dessas substâncias, a maioria dos estudos não consegue identificar a contribuição de compostos específicos **(**VAN MAELE-FABRY et al, 2006).

A ampla variação nas estimativas de risco, observada nos estudos que integraram a presente revisão sistemática, pode estar relacionada à heterogeneidade das populações analisadas e à metodologia empregada em cada investigação. Observou-se uma diversidade nos critérios utilizados para determinação de exposição, incluindo desde indivíduos expostos ao uso de agrotóxicos em jardinagem nas horas de lazer (SHARPE, 2001), até militares expostos ao herbicida Agente Laranja durante a Guerra do Vietnam (PAVUK 2006). Da mesma forma, em outra revisão de literatura sobre o tema constatou-se que a exposição ocupacional costuma ser bastante heterogênea e dependente de vários fatores como tipo de lavoura cultivada, extensão da área de cultivo, tempo de exposição, utilização ou não de equipamentos de proteção individual, entre outros (ACQUAVELLA et al, 1998).

Uma limitação, comum às revisões sistemáticas, é a possibilidade de ocorrência de viés de publicação (HENNECKENS e BURING, 1987). Estudos, cujos resultados não sustentam a hipótese levantada, podem ter menor chance de serem publicados. A comparação dos resultados de artigos não publicados sobre o tema, com aqueles incluídos na revisão, seria um indicador para verificar este tipo de viés, porém é um procedimento de difícil realização (ACQUAVELLA et al, 1998). Contudo, como muitos dos artigos, inclusos na presente revisão, foram publicados, mesmo tendo encontrado associações entre câncer de próstata e exposição a agrotóxicos sem significância estatística, é provável que o viés de publicação tenha sido bastante reduzido.

As limitações metodológicas, observadas nos estudos epidemiológicos analisados nesta revisão, tornam difícil definir com maior precisão uma série de questões relacionadas à exposição individual, entre elas, o tempo, a quantidade e a intensidade dessa. Além disso, outros fatores, como o pouco detalhamento da exposição entre populações agrícolas, a utilização de medidas indiretas de exposição, o tipo de ocupação, o tempo de trabalho e o

tempo de seguimento demasiadamente curto para a ocorrência do desfecho, dificultam uma análise mais acurada dessa associação (BLAIR, 1995; BASSIL et al, 2007).

Na presente revisão de literatura, 31 artigos evidenciaram associação positiva entre exposição a agrotóxicos ou atividade ligada à agricultura e câncer de próstata, sendo que, em onze deles o risco encontrado foi superior ao dobro do da população não exposta.

O conjunto das medidas de risco evidenciadas nos artigos incluídos nesta revisão sistemática aponta para a possível existência de maio risco para câncer de próstata entre indivíduos expostos a agrotóxicos ou que exercem atividades ligadas à agricultura, embora em alguns estudos tenham sido observadas associações fracas, e algumas vezes, sem significância estatística.

REFERÊNCIAS

Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, Holden L. Cancer among farmers: A meta-analysis.1998. AEP; 8 (1): 64-74.

Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair. A Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural HealthStudy Cohort. Am J Epidemiol 2003; 157:800–814.

Alavanja MCR, Ross MK, Bonner MR. Increased Cancer Burden Among Pesticide Applicators and Others Due to Pesticide Exposure. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2013; 63(2): 120-42.

Alcaraz A, Hammerer P, Tubaro A, et al. Is there evidence of a relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? Findings of a literature review. Eur Urol 2009; 55(4): 864–875.

Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Sceurman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. Nutrition Journal. 2010; 9:50.

Aronson KJ, Wilson JWL, Hamel M, Diarsvitri W, Fan W, Woolcott C, et al. Plasma organochlorine levels and prostate risk. Journal of Exposure and Environmental Epidemiology. 2010; 20 (5): 434-445.

Baker VA. Endocrine disrupters – testing strategies to assess human hazard. Toxicology in Vitro. 2001;15: 413 419.

Hughes K, Barry KH, Koutros S, Lubin JH, Coble JB, Adesi FB, Freeman LEB, Sandler DP, Hoppin JA, Ma X, Zheng T, Alavanja MCR. Methyl bromide exposure and cancer risk in the Agricultural Health Study. Cancer Causes Control. 2012; 23:807–818.

Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides. Can Fam Physician. 2007; 53:1704-1711.

Blair A, Malker H. Cantor KP, Burmeister L, Wiklund K: Cancer among farmers. A review.Scand J Work Environ Health. 1985; 11:397-407.

Blair A, Zahm SH. Environ Health Perspect. 1995; 103(8): 205-208.

Blair A, Tarone R, Sandler D. Reability of reporting on life-style and agricultural factors by a sample of participants in the Agricultural Health Study from Iowa. Epidemiology. 2002;13: 94-9.

Bemmel DM, Visvanathan K, Freeman LEB, Coble J, Hoppin JA, Alavanja MCR. S-Ethyl-N,N-dipropylthiocarbamate Exposure and Cancer Incidence among Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study: A Prospective Cohort. Environ Health Perspect. 2008; 116:1541–1546.

Boers D, Zeegers MPA, Swaen GM, van den Brandt PA. The influence of occupational exposure to pesticides, poycyclic aromatic hydrocarbons, diesel exahaust, metal dust, metal fumes, and mineral oil on prostate cancer: a prospective cohort study. Occup Environ Med. 2005; 62: 531-537.

Bonner MR, Lee WJ, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, Alavanja MCR. Occupational Exposure to Carbofuran and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect. 2005; 113: 285–289.

Bonner MR, Coble J, Blair A, Freeman LEB, Jane A. Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MCR. Malathion Exposure and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. Am J Epidemiol. 2007; 166: 1023–1034.

Bonner MR, Brent A. Williams BA, Rusiecki JA, Blair A, Freeman LEB, Hoppin JA, Dosemeci M, Lubin J, Sandler DP, Alavanja MCR. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. Cancer Causes Control. 2010; 21: 871–877.

Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age at Diagnosis and Age at Death in Familial Prostate Cancer. The Oncologist 2009; 14:1209–1217.

Budnik LT, Kloth S, Velasco-Garrido M, Baur X. Prostate cancer and toxicity from critical use exemptions of methyl bromide: Environmental protetction helps protect against human health risks. Environmental Health. 2012; 11:5.

Buckley BS, Lapitan MCM, Simpson CR, Sheikh A. Risk of prostate cancer associated with benign prostate disease: a primary care case–control study. British Journal of GeneralPractice, November. 2011; e684-e691.

Christensen CH, Platz EA, Andreotti G, Blair A, Hoppin JÁ, Koutros S, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MCR. Coumaphos Exposure and Incident Cancer among Male Participants in the Agricultural Health Study (AHS). Environmental Health Perspectives. 2010; 1181(1): 92-96.

Cocco P, Fadda D, Billai B, et al. Cancer Res. 2005; 65 (20). Published online October 17, 2005.

Cockburn M, Mills P, Zhang X, Zadnick J, Goldberg D, Ritz B. Prostate Cancer and Ambient Pesticide Exposure in Agriculturally Intensive Areas in California. American Journal of Epidemiology. 2011; 173(11): 1280-1288.

De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MCR. Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect. 2005; 113: 49–54.

Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Torneroc O, Ortega-García JA. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. Actas Urológicas Españolas 2011; 35(5): 282—288.

Fleming LE, Gomez-Marı O, Zheng D, Ma F, Lee D. National Health Interview Survey Mortality Among US Farmers and Pesticide Applicators. American Journal of Industrial Medicine. 2003; 43: 227–233.

Franceschi S, Barbone F, Bidoli E, Guarneri D, Serraino D, Talamini R, La Vecchia C. Cancer risk in farmers: results from a multi-site case-control study in North-Eastern Italy. Int. J. Cancer. 1993; 53:740-745.

Freeman LEB, Bonner MR, Blair A, Jane A. Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, Dosemeci M, Lynch CF, Knott C, Alavanja MCR. Cancer Incidence among Male Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study Cohort Exposed to Diazinon. Am J Epidemiol. 2005; 162:1070–1079.

Freeman KS. Organochlorines and prostate cancer in Japan no Link in men without occupational exposures. Environmental Health Perspectives. 2010; 1181(5): 216.

Fritschi L, Glass DC, Tabrizi JS, Ambrosini GL. Occupational risk factors for prostate cancer and benign prostatic hyperplasia: a case-control study in Western Australia. Occup Environ Med. 2007; 64: 60-65.

GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acessado em 14 de abril de 2014.

Giri VN, Cassidy AE, Beebe-Dimmer J, Smith DC, Bock CH, Cooney KA. Association between agent orange and prostate cancer: a pilot case-control study. Urology. 2004; 63: 757–761.

Greenburg DL, Rusieck J, Koutros S, Dosemeci M, Patel R, Hines CJ, Hoppin JA, Alavanja MCR. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to captan in the Agricultural Health Study. Cancer Causes Control. 2008; 19:1401–1407.

Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang YC, Roza G. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. *Can J Urol*. 2008 February; 15(1): 3866–3871.

Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in Medicine. 1. Ed. Boston/Toronto: Little, Brown and Company, 1987.

Hou L, Lee WJ, Rusiecki J, Hoppin JA, Blair A, Bonner MR, Lubin JH, Samanic C, Sandler DP, Mustafa Dosemeci M, Alavanja MCR. Pendimethalin Exposure and Cancer Incidence Among Pesticide Applicators. Epidemiology. 2006; 17(3): 302–307.

Hung SC, Lai SW, Tsai PY, Chen PC, Wu HC, Lin WH, Sung FC. Synergistic interaction of benign prostatic hyperplasia and prostatitis on prostate cancer risk. British Journal of Cancer. 2013; 108: 1778-1783.

Kang D, Park SK, Freeman LB, Lynch CF, Knott CE, Sandler DP, Hoppin JA, Dosemeci M, Coble J, Lubina J, Blair A, Alavanja MCR. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to trifluralin in the Agricultural Health Study. Environmental Research. 2008; 107: 271–276.

Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA. Meta-Analyses of prostate cancer and farming. American Journal of Industrial Medicine. 1997. 31: 580-586.

Koutros S, Mahajan R, Zheng T, Hoppin JÁ, Ma X Cha, Lynch CF, Blair A, Alavanja MCR. Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. Cancer Causes Control. 2008; 19:59–65.

Koutros S, Lynch CF, Ma X, Lee WJ, Hoppin JA, Christensen CH, Andreotti G, Freeman LB, Jennifer A. Rusiecki JA, Hou L, Sandler DP, Alavanja MCR. Aromatic amine pesticide use and

human cancer risk: results from the U.S. Agricultural Health Study. Int J Cancer. 2009; 124(5): 1206–1212.

Lee WJ, Hoppin JA, Blair A, Lubin JH, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MCR. Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Alachlor in the Agricultural Health Study. Am J Epidemiol. 2004; 159:373–380.

Lee WJ, Blair A, Hoppin JA, Lubin JH, Jennifer A. Rusiecki JA, Sandler DP, Dosemeci M, Alavanja MCR. Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. Journal of the National Cancer Institute. 2004; 96 (23): 1781-1789.

Lee WJ, Alavanja MCR, Hoppin JA, Rusiecki JA, Kamel F, Blair A, Sandler DP. Mortality among Pesticide Applicators Exposed to Chlorpyrifos in the Agricultural Health Study. Environmental Health Perspectives. 2007; 115 (4): 528-534.

Lynch SM, Rusiecki JA, Blair A, Dosemeci M, Lubin J, Sandler D et al. Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Cyanazine in the Agricultural Health Study. Environmental Health Perspectives. 2006; 114 (8): 1248-1252.

Lynch SM, Mahajan R, Freeman LEB, Hoppin JÁ, Alavanja MCR. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). Environmental Research. 2009; 109: 860-868.

Mahajan R, Blair A, Lynch CF, Schroeder P, Hoppin JÁ, Sandler DP et al. Fonofos Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. Environmental Health Perspectives. 2006. 114(12): 1838-1842.

Mahajan R, Blair A, Coble J, Lynch CF, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MCR. Carbaryl exposure and incident cancer in the Agricultural Health Study. 2007; Int. J. Cancer: 121, 1799–1805.

Meyer TE, Coker AL, Sanderson M, Symanski E. A case–control study of farming and prostate cancer in African-American and Caucasian men. Occup Environ Med 2007; 64:155–160.

Mills PK, Yang R. Prostate Cancer Risk in California Farm Workers. JOEM. 2003; 45(3): 249-258.

Mozzachio AM, Rusiecki J, Hoppin JA, Mahajan R, Patel R, Beane-Freeman L, Alavanja MCR. Chlorothalonil exposure and cancer incidence among pesticide applicator participants in the agricultural health study. Environ Res. 2008; 108(3): 400–403.

Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, Je´gou B, Thome JP, Blanchet P. Chlordecone Exposure and Risk of Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2010; 28: 3457-3462.

Orsini N, Bellocco R, Bottai M, Pagano M, Andersson SO, Johansson JE, E Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of lifetime physical activity and prostate cancer incidence and mortality. British Journal of Cancer. 2009; 101, 1932 – 1938.

Purdue MP, Hoppin JA, Blair A, Dosemeci M, Alavanja MCR. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health StudyInt. J. Cancer. 2006; 120: 642–649.

Parent ME, Désy M, Siemiatycki J. Does exposure to agricultural chemicals increase the risk of prostate cancer among farmers? McGill Journal of Medicine. 2009; 12(1):70-77.

Pavuk M, Michalek JE, Ketchum NS. Prostate cancer in US Air Force veterans of the Vietnam war. Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology. 2006; 16: 184-190.

Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. Ann Intern Med. 1993; 118(10): 793–803.

Ragin C, Davis-Reyes B, Tadesse H, Daniels D, Bunker CH, Jackson M, Ferguson TS, Patrick AL, Tulloch-Reid MK, Taioli E. Farming, reported pesticide use, and prostate cancer. 2013; 7(2): 102-109.

Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Guo H, Reedy VE, Smith EM. Organochlorines and Risk of Prostate Cancer. JOEM. 2003; 45(7): 692-702.

Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MCR. Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Atrazine in the Agricultural Health Study. Journal of the National Cancer Institute. 2004; 96, (18): 1375-1382.

Rusiecki JA, Hou L, Lee WJ, Blair A, Dosemeci M, Lubin JH, et al. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to metolachlor in the Agricultural Health Study. Int. J. Cancer. 2006; 118: 3118-3123.

Rusiecki JA, Patel R, Koutros S, Freeman LB, Landgren O, Bonner MR, Coble J, Lubin J, Blair A, Hoppin JA, Alavanja MCR. Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Permethrin in the Agricultural Health Study. Environmental Health Perspectives. 2009; 117 (4): 581-586.

Samanic C, Rusiecki J, Dosemeci M, Hou L, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin J, Blair A, Alavanja MCR. Cancer Incidence among Pesticide Applicators Exposed to Dicamba in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect. 2006; 114:1521–1526.

Santamarta J. A ameaça dos disruptores endócrinos. Agroecol. e Desenv. Rur. Sustent. 2001; 2(3): 18-29.

Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Itoh H, Sasazuki S, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S. Plasma Organochlorines and Subsequent Risk of Prostate Cancer in Japanese Men: A Nested Case-Control Study. Environmental Health Perspectives. 2010; 118(5), 659-666. 10: 1015-1019.

Sharpe CR, Siemiatycki J, Parent ME. Activities and Exposures during Leisure and Prostate Cancer Risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2001; 10:855-860.

Srougi M, Ribeiro LA, Piovesan AC, Colombo JR, Nesrallah A. Doenças da próstata/ Prostate diseases. Rev Med. 2008; 87(3):166-77.

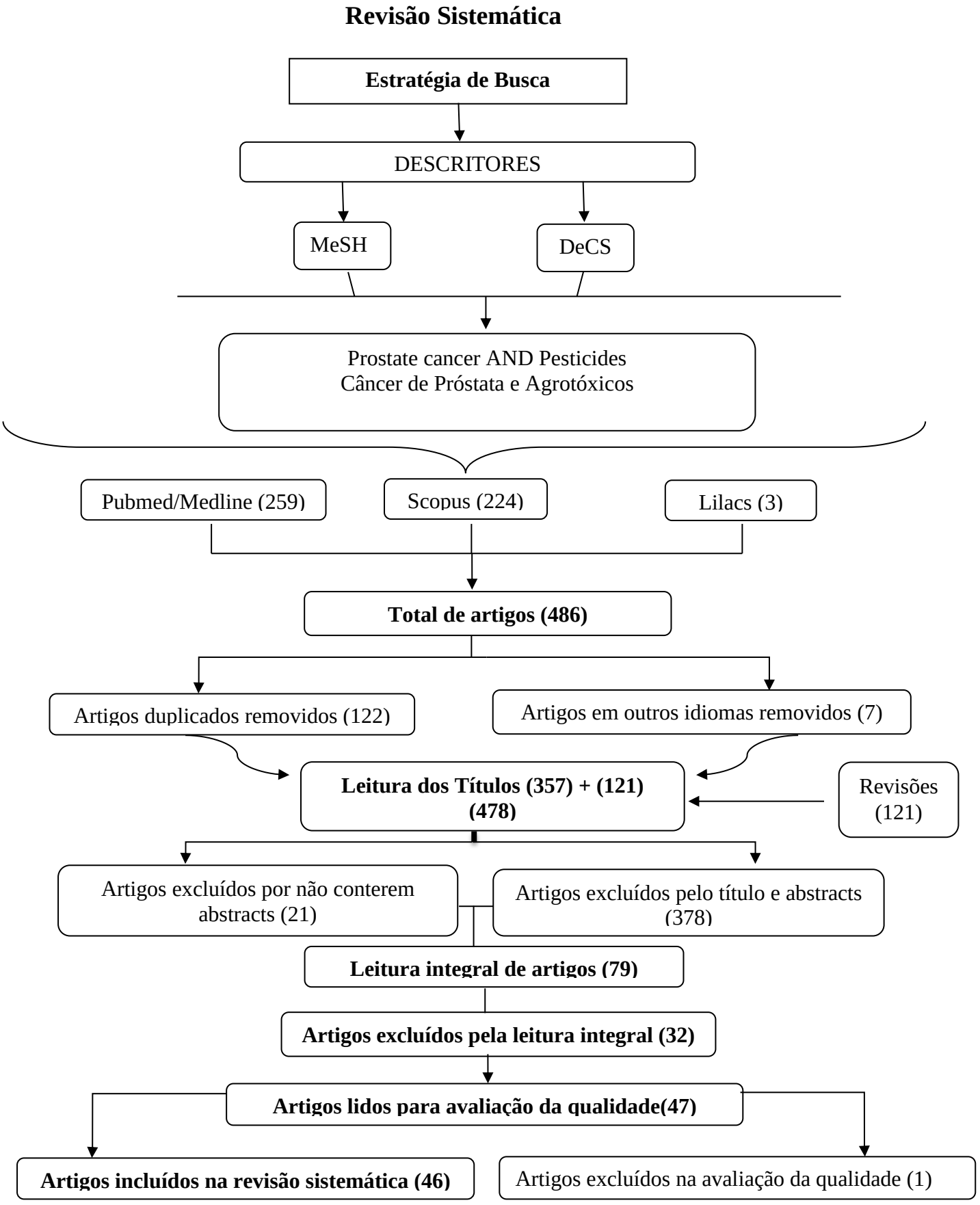
Subahir MN, Shah AS, Zainuddin Z M. Asian Pacific J Cancer Prev. 2009; 10: 1015- 1019.
US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs. Pesticide Industry Sales and Usage. 2006 and 2007 Market Estimates. Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2007. epa. gov/pesticides/pestsales/07pestsales/usage 2007_2.htm. Accessed November 27, 2012.

Van Maele-Fabry G, Willems JL. Prostate cancer among pesticide applicators: a meta-analysis. Int Arch Occup Environ Health. 2004; 77:559-570.

Word Health Organiztion. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Documento na internet. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp. Acessado em 22 de fevereiro de 2015.

Xu X, Dailley AB, Talbott EO, Ilacqua VA, Kearney G, Asal NR. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. Environmental Health Perspectives. 2010; 118(5): 60-66.

Figura 1. Estratégia de busca e seleção dos artigos da revisão sistemática



Quadro 1: Caracterização dos artigos revisados – estudos caso-controle

Nº	Autores, país e ano de publicação	População do estudo	N	Tipo de exposição	Resultados Odds ratio e IC 95 %	Variáveis de Ajustamento
1	Franceschi et al. Itália, (1993)	Homens atendidos em hospitais na região nordeste da Itália com menos de 80 anos de idade. 161 casos de câncer de próstata.	1669	Trabalho na agricultura	**Nascido em 1930 ou após:** OR: 3,0 (0,7-12)	Tabagismo, idade e etilismo.
2	Sharpe et al. Canadá, (2001)	Homens na região metropolitana de Montreal com 45 a 70 anos. 398 casos de câncer de próstata.	1140	Agrotóxicos ou Sprays para jardinagem utilizados em atividades não laborais	OR: 2,3 (1,3-4,2)	Idade, etnia, história familiar de câncer, índice de massa corpórea, tabagismo e etilismo.
3	Ritchie et al. EUA, (2003)	Homens recrutados em duas clínicas no Iowa com média de idade de 64,5 anos (47 a 85 anos). 58 casos de câncer de próstata.	157	Agrotóxicos organoclorados*	**Grupo de exposição média ao Oxiclordane** OR: 3,11 (1,27-7,63)	Idade, índice de massa corpórea, história de prostatíte.
4	Mills et al. EUA, (2003)	Coorte de agricultores residentes na Califórnia com média de idade de 70 anos. 222 casos de câncer de próstata	1332	16 agrotóxicos organoclorados**	**Simazina** OR: 2,16 (1,15-4,04)	Idade, data da afiliação no sindicato rural e duração da afiliação.
5	Alavanja et al. EUA, (2003)	Coorte de agricultores e aplicadores de agrotóxicos em Iowa e Carolina do Norte. 566 casos de câncer de próstata.	55332	50 agrotóxicos***	**Methyl bromida (nível V)** OR: 3,47 (1,37-8,76)	Idade e história familiar de câncer de câncer de próstata.
6	Fleming et al. EUA, (2003)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos com média de idade de 39,2 anos. 199 óbitos por câncer de próstata	238844	Trabalho na agricultura	OR: 1,3 (0,8-2,2)	Idade.
7	Giri et al. EUA, (2004)	Coorte de militares nascidos entre janeiro de 1935 e dezembro de 1953 que tinham idade para servir na guerra do Vietnam. 47 casos de câncer de próstata.	189	TCDD (Agente Laranja)	OR: 2,06 (0,81-5,23)	Raça e idade.
8	Meyer et al. EUA, (2007)	Homens residentes na Carolina do Sul com idade entre 65 e 79 anos. 405 casos de câncer de próstata.	797	Trabalho na agricultura	**Agricultores caucasianos** OR: 1,8 (1,3-2,7)	Idade e região.
9	Fritschi et al. Austrália, (2007).	Homens australianos entre 45 e 70 anos de idade. 606 casos de câncer de próstata.	1077	Exposição a fertilizantes sintéticos e naturais e agrotóxicos****	**Organofosfato**: OR: 0,69 (0,43-1,12) **Organoclorados:** OR: 0,76 (0,33-1,75)	Idade.

*B-BHC, p,p'-DDE, p,p'-DDT, Dieldrin, Heptachlor epoxide, Hexachlorobenzene, trans-nonachlor, Oxychlordane. **Chlorothalonil, Diazinon, Dichloropropene, Dichlorvos, Dicofol, Heptachlor, Lindane, Malathion, Mancozeb, Maneb, Methyl bromide, Propargite, Propoxur, Propyzamine, Simazine e Trifluralin .*** Alachlor, Atrazine, Butylate, Chlorimuron-ethyl, Cyanazine, Dicamba, 2,4-D£, EPTC£, Glyphosate, Imazethypyr, Metolachlor, Metribuzin, Paraquat, Pendimenthalin, Petroleum oil como herbicida, 2,4, T£, 2,4,5-TP£, Trifluralin, Aldicarb, Aldrin, Carbofuran, Carbaryl, Chlordane, Chlorpyrifos, Coumaphos, Dichlorvos, Diazinon, Dieldrin, DDT£, Diazinon, Dieldrin, DDT£, Fonofos, Heptachlor, Lindane, Malathion, Parathion, Permethrin (para lavoura), Permethrin (para animais), Phorate, Terbufos, Toxaphine, Trichlorofon, Beomyl, Captan, Chlorothanil, Maneb/macozeb, Metalaxyl, Ziram, Aluminum phosphide, Ethylene dibromide, Carbon tetrachloride/carbono disulfide e Methyl bromide.

Quadro 1: Caracterização dos artigos revisados – estudos caso-controle. Continuação

Nº	Autores, país e ano de publicação	População do estudo	N	Tipo de exposição	Resultados Odds ratio IC 95%	Variáveis de Ajustamento
10	Parent et al. Canadá,(2009)	Homens que trabalharam como agricultores quando jovens. A média de idade foi de 63 anos para os casos e 61 anos para os controles. 49 casos de câncer de próstata.	232	Agrotóxicos (não especificados) e várias outras substâncias químicas não relacionadas à agricultura.	**Nível substancial de exposição a Agrotóxicos:** OR: 2,3 (1,1-5,1)	Idade, etnia, educação e status do respondente.
11	Subahir et al. Malásia, (2009)	Homens atendidos em um Hospital Universitário com média de idade de 71,7 anos (50 a 86 anos). 56 casos de câncer de próstata.	112	Agrotóxicos (não especificados).	OR: 5,57 (1,74- 17,78)	Atividade física diária, história familiar de câncer, frequência de atividade sexual, consumo de vegetal, consumo de frutas, consumo de tomates, consumo de carne, exercício físico.
12	Xu et al. EUA, (2010)	Adultos norte americanos (1499 < 65 anos e 486>=65 anos). 58 casos de câncer de próstata.	1985	13 organoclorados*****	**BHCH:** OR: 3,36 (1,24-9,10) **Trans-nonachor:** OR: 14,1 (2,55-77,9) **Dieldrin:** OR:2,74 (1,01-7,49)	Idade, educação, tabagismo, status conjugal, raça, etnia.
13	Sawada et al. Japão, (2010)	Homens japoneses entre 40 a 69 anos. 201 casos de câncer de próstata.	14203	9 organoclorados******	**Nível plasmático de BHCH + alto quartil:** OR: 0,56 (0,30-1,01)	Tabagismo, etilismo, estado conjugal, consumo de chá verde, índice de massa corpórea, ingesta de misosoup.
14	Aronson et al. Canadá, (2010)	Homens entre 50-80 anos de idade que foram atendidos por um grupo de cinco urologistas em Ontario. 79 casos de câncer de próstata.	408	Agrotóxicos organoclorados*******	**Mirex Na concentração (5,6 a 10,0) apenas incluindo controles clínicos.** OR: 0,44 (0,23-0,85)	Idade, tabagismo, etilismo e atividade física**.**
15	Multigner et al. Guadalupe, (2010)	Homens residentes em Guadalupe com média de idade de 60,6 anos para os controles e de, 66,2 anos para os casos. 623 casos de câncer de próstata.	1294	Chlordecone	**Concentração plasmática de Chlordecone (+ alto tercil) no modelo multivariado.** OR: 1,77 (1,21-2,58)	Idade.
16	Cockburn et al. EUA, (2011)	Homens brancos de origem não latina, residentes na Califórnia. Controles acima de 65 anos e casos com idade entre 60-74 anos. 173 casos de câncer de próstata.	335	13 Agrotóxicos	**Grupo de 8 organoclorados (nível alta exposição)** OR: 2,03 (1,17-3,52) **Captan (nível alta exposição)** OR: 1,74 (1,01-3,13)	Idade, raça/etnia, uso de pesticida na residência.

****Organofosfatos, Organoclorados, Fenoxi herbicidas, Outros agrotóxicos, Fertilizantes sintéticos, Fertilizantes naturais. *****Hexachlorobenzene, *B*-HCH, *!*-HCH, p,p'-DDT, p,p'-DDT, Oxychlordane, trans-Nonachlor, Heptachlor epoxide, Mirex, Aldrin, Dieldrin, Endrin. *******o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE, trans-Nonachlor, cis-Nonachlor, Oxychlordane, HCB, Mirex, *B*HCH. ********p,p'*-DDE, *p,p'*-DDT, Trans-nonachlor, Oxychlordane, HC

Quadro 2: Caracterização dos artigos revisados – estudos de coorte

Nº	Autores, país e ano de publicação	População do estudo	N	Tipo de exposição	Resultados Risco relativo e IC 95%	Variáveis de Ajustamento
17	Lee et al. EUA, (2004)	~~A~~gricultores e aplicadores de agrotóxicos residentes na Carolina do Norte e Iowa. 571 casos de câncer de próstata.	47738	Alachlor	RR: 1,13 (0,91-1,41)	Idade, etilismo, tabagismo, etilismo, escolaridade, história familiar de câncer, ano do recrutamento, estado de residência e os 5 agrotóxicos mais correlacionados com Alachlor (atrazina, cianazina, metolachlor, trifuralina, 2,4-D).
18	Rusiecki et al. EUA, (2004)	~~A~~gricultores e aplicadores de agrotóxicos residentes na Carolina do Norte e Iowa. 554 casos de câncer de próstata.	52470	Atrazina	**Intensidade ponderal de exposição (+ alto quartil)** RR: 0,89 (0,63-1,25)	Idade, etilismo, tabagismo, etilismo, escolaridade, história familiar de câncer, ano do recrutamento, estado de residência e os 5 agrotóxicos mais correlacionados com atrazina
19	Lee et al. EUA, (2004)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos residentes na Carolina do Norte e Iowa. 820 casos de câncer de próstata.	52910	Chlorpyrifos	**Apenas aplicadores que responderam o questionário domiciliar** RR: 1,02 (0,50-2,06)	Idade, etilismo, tabagismo, etilismo, escolaridade, história familiar de câncer, ano do recrutamento, estado de residência e os 4 agrotóxicos mais correlacionados com Chlorpyrifos (alachlor, carbofuran, fonofos e trifuralina).
20	Cocco et al. Itália, (2005)	Aplicadores de antimaláricos na Sardenha entre 1946 e 1950. 49% tinham 30 anos ou menos de idade. Ocorreram 71 mortes por câncer de próstata	4552	DDT	**RR exposição média acumulada (+ alto quartil):** RR: 0,90 (0,40-1,90).	Idade, idade na primeira exposição e origem étnica
21	Boers et al. Holanda, (2005)	Homens holandeses entre 55 e 69 anos de idade. Ocorreram 1386 casos de câncer de próstata.	3711	Agrotóxicos	**Exposição a agrotóxicos** **3º Tercil:** RR: 0,60 (0,37-0,95)	Idade história de câncer de próstata em parente de primeiro grau, consumo de carnes, frutas, vegetais, etilismo, tabagismo, escolaridade, prática de atividade física.
22	Freeman et al. EUA, (2005)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos residentes na Carolina do Norte e Iowa. 413 casos de câncer de próstata.	2954	Diazinon	**Intensidade ponderal de exposição (+ alto quartil)** RR: 1,47 (0,85-2,40)	Idade, tabagismo, escolaridade, história familiar de câncer, estado de residência e total de dias de aplicação de algum agrotóxico.
23	Bonner et al. EUA, (2005)	Aplicadores de agrotóxicos residentes na Carolina do Norte e Iowa. 551 casos de câncer de próstata.	48586	Carbofuran	**Tempo de exposição em dias (+ alto quartil):** RR: 0,88 (0,53-1,47)	Idade, etilismo, tabagismo, etilismo, escolaridade, história familiar de câncer, ano do recrutamento, estado de residência e os 5 agrotóxicos mais correlacionados com Carbofuran (EPTC, fonofos, trichlorofon, Chlorpyrifos e permethrin).
24	De Roos et al. EUA, (2005)	Aagricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 825 casos de câncer de próstata.	52207	Glifosato	**Tempo de exposição em dias (+ alto tercil):** RR: 1,10 (0,90—1,30)	Idade, fatores demográficos, estilo de vida e outros agrotóxicos.

Quadro 2: Caracterização dos artigos revisados – estudos de coorte - continuação

Nº	Autores, país e ano de publicação	População do estudo	N	Tipo de exposição	Resultados	Variáveis de Ajustamento
25	Pavuk et al. EUA, (2006)	Militares veteranos da guerra do Vietnam. Ocorreram 81 casos de câncer de próstata.	2516	TCDD (Agente Laranja)	**Nível mais alto de TCDD sérico em militares que serviram > de 789 dias no Sudoeste asiático:** RR: 2,18 (1,27-3,76)	Idade, índice de massa corpórea na missão, ocupação, tabagismo
26	Pardue et al. EUA, (2006)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 472 casos de câncer de próstata.	21807	Aldrin, chlordane, DDT, Dieldrin, heptachlor, lindane, toxaphene.	**Foi analisado o grupo de 7 inseticidas juntos.** **Tempo de exposição em dias (+ alto quartil)** RR: 1,0 (0,70—1,40)	Idade no recrutamento e história familiar de câncer de próstata, estado de residência, nível de educação, tabagismo, etilismo, dias totais de aplicação de organoclorados na vida
27	Lynch et al. EUA, (2006)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 267 casos de câncer de próstata.	49013	Cyanazina	**Tempo de exposição em dias (+ alto tercil):** RR: 1,23 (0,87—1,70)	Idade no recrutamento e história familiar de câncer de próstata, estado de residência, escolaridade, tabagismo, etilismo, dias totais de aplicação de organoclorados na vida
28	Mahajan et al. EUA, (2006)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos : Carolina do Norte e Iowa. 149 casos de câncer de próstata com história familiar desta doença.	41151	Fonofos	**Somente homens com história familiar de câncer de próstata.** **Intensidade ponderal de exposição (+ alto tercil)** RR: 1,83 (1,12-3,00)	Idade
29	Rusiecki et al. EUA, (2006)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 299 casos de câncer de próstata.	49803	Metolachlor	**Tempo de exposição em dias (+ alto tercil)** RR: 0,59 (0,39—0,89)	Idade, etilismo, tabagismo, etilismo, escolaridade, história familiar de câncer, status de aplicador (privado ou comercial), estado de residência e os agrotóxicos mais correlacionados com o metolachlor.
30	Hou et al. EUA, (2006)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 561 casos de câncer de próstata.	34374	Pendimethalin	**Tempo de exposição em dias (tercil > metade)** **Grupo de referência não expostos** RR: 1,0 (0,50-2,10)	Idade, escolaridade, etilismo, tabagismo, história familiar de câncer, ano do recrutamento, estado de residência e 5 agrotóxicos mais correlacionados com o Pendimethalin.

Quadro 2: Caracterização dos artigos revisados – estudos de coorte - continuação

Nº	Autores, país e ano de publicação	População do estudo	N	Tipo de exposição	Resultados	Variáveis de Ajustamento
31	Samanic et al. EUA, (2006)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 694 casos de câncer de próstata.	41969	Dicamba	**Grupo referência não expostos** **Tempo de exposição em dias (+ alto tercil):** RR: 1,08 (0,81—1,46)	Idade, escolaridade, etilismo, tabagismo, história familiar de câncer, ano do recrutamento, estado de residência e tempo total de dias de aplicação de agrotóxicos.
32	Mahajan et al. EUA, (2006)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 401 casos de câncer de próstata.	21016	Forato	**Tempo de exposição em dias (+ alto quartil)** **Grupo de referência expostos com baixa exposição:** RR: 1,31 (0,72-2,37)	Idade, tabagismo, história familiar de câncer, ano do recrutamento, estado de residência, escolaridade, tipo de aplicador (comercial ou privado) e uso de aldicarb, ethylene dibromide, aldrin,2,4,5-TP e butilato.
33	Bonner et al. EUA, (2007)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos : Carolina do Norte e Iowa. 413 casos de câncer de próstata.	19200	Malathion	**Grupo referência não expostos** **Tempo de exposição em dias (+ alto tercil**): RR: 1,04 (0,79—1,37)	Idade, etilismo, tabagismo, escolaridade, história familiar de câncer de próstata, ano do recrutamento e estado de residência.
34	Mahajan et al. EUA, (2007)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 541 óbitos por câncer de próstata.	20077	Carbaril	**Intensidade de exposição à carbaril dias de uso por ano:** RR: 0,69 (0,47-1,03)	Idade, etilismo, tabagismo, história familiar de câncer, ano do recrutamento, estado de residência
35	Lee et al. EUA, (2007)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 57 óbitos por câncer de próstata.	53587	Chlorpyrifos	**Intensidade de exposição à Chlorpyrifos:** RR: 0,90 (0,46-1,74)	Idade no recrutamento, escolaridade etilismo, tabagismo, história familiar de câncer, estado de residência e 4 agrotóxicos mais correlacionados com o Chlorpyrifos (Alachlor, Carbofuran, fonofos, trifluralin)
36	Koutros et al. EUA, (2008)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 1180 casos de câncer de próstata.	48480	Dichlorvos	**Grupo referência não expostos** **Intensidade ponderal de exposição dias ao longo da vida (+ alto tercil):** RR: 0,99 (0,71-1,37)	Idade, ano do recrutamento, tipo de aplicador (comercial ou privado), chlordane, óleo de petróleo, história familiar de câncer de próstata, estado de residência, tabagismo.
37	Greenburg et al. EUA, (2008)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos : Carolina do Norte e Iowa. 1171 casos de câncer de próstata.	47718	Captan	**Grupo referência não expostos** **Intensidade ponderal de exposição dias ao longo da vida (+ alto tercil):** RR: 1,02 (0,73-1,44)	Idade, história familiar de câncer de próstata em parente de primeiro grau e ano do recrutamento
38	Bemmel et al. EUA, (2008)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 927 casos de câncer de próstata.	48378	S-Ethyl-N,N-dipropylthiocarbamato	**Tempo de exposição em dias (+ alto tercil):** RR: 1,17 (0,89—1,53)	Idade, raça, tabagismo, etilismo, tipo de aplicador (comercial ou privado), história de câncer de próstata, estado de residência e total de dias de uso de agrotóxicos.

Quadro 2: Caracterização dos artigos revisados – estudos de coorte - continuação

Nº	Autores, país e ano de publicação	População do estudo	N	Tipo de exposição	Resultados	Variáveis de Ajustamento
39	Mozzachio et al. EUA, (2008)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 1100 casos de câncer de próstata.	46625	Chlorothalonil	**Grupo referência não expostos** **Intensidade ponderal de exposição dias ao longo da vida (+ alto tercil):** RR: 0,79 (0,52-1,21)	Idade, tabagismo, estado de residência, história familiar de câncer, tipo de aplicador (comercial ou privado).
40	Kang et al. EUA, (2008)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 740 casos de câncer de próstata.	48834	Trifluralina	**Grupo referência expostos com baixa exposição** **Intensidade ponderal de exposição (+ alto tercil):** RR: 1,18 (0,89-1,57)	Idade no recrutamento, tabagismo, escolaridade, etilismo, estado de residência (Iowa/Carolina do Norte), história familiar de câncer em parentes de primeiro grau, tipo do aplicador (comercial/privado).
41	Lynch et al. EUA, (2009)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 543 casos de câncer de próstata.	18555	Butilato	**Grupo referência não expostos** **Grupo referência expostos com baixa exposição** **Tempo de exposição em dias (+ alto tercil):** RR: 2,09 (1,27—3,44)	Idade, escolaridade, raça, tabagismo, história familiar de câncer em parente de primeiro grau.
42	Koutros et al. EUA, (2009)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 1161 casos de câncer de próstata.	48106	Amina aromática	**Grupo referência não expostos** **Intensidade ponderal de exposição dias ao longo da vida (+ alto tercil):** RR: 1,06 (0,81-1,40)	Idade, ano do recrutamento, história familiar de câncer em parente de primeiro grau, tipo de aplicador (comercial/privado), uso dealachlor e carbofuran
43	Rusiecki et al. EUA, (2009)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 1032 casos de câncer de próstata.	47823	Permethrin	**Intensidade ponderal de exposição (+ alto tercil):** RR: 0,87 (0,65-1,16)	Idade, ano do recrutamento, raça, história familiar de câncer em parente de primeiro grau, tabagismo, estado de residência.
44	Bonner et al. EUA, (2010)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos : Carolina do Norte e Iowa. 1131 casos de câncer de próstata.	43522	Terbufos	**Grupo referência não expostos** **Intensidade ponderal de exposição (+ alto tercil):** RR: 1,21 (0,99-1,47)	Idade, ano do recrutamento, história familiar de câncer de próstata, estado de residência, escolaridade, tabagismo, etilismo, atrazina, 2,4-D, fonofos, Carbofuran e forato.
45	Christensen et al. EUA, (2010)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos : Carolina do Norte e Iowa. 1311 casos de câncer de próstata.	44133	Coumaphos	**Quem já usou coumaphos e com história familiar de câncer de próstata:** RR: 1,65 (1,13-2,38)	Idade
46	Barry et al. EUA, (2012)	Agricultores e aplicadores de agrotóxicos: Carolina do Norte e Iowa. 1851 casos de câncer de próstata.	53588	Brometo de metila	**Intensidade ponderal de exposição (+ alto tercil):** RR: 1,01 (0,72-1,41)	Idade, raça, etilismo, escolaridade, estado de residência, história familiar de câncer, 5 agrotóxicos mais altamente correlacionados ao brometo de metila (metalaxyl, ethylene dibromide, Carbaryl, aldicarb e maneb/mancozeb).

CAPÍTULO II

TENDÊNCIA DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE PRÓSTATA NOS ESTADOS DA REGIÃO CENTRO-OESTE DO BRASIL, 1980 – 2011.

(Artigo publicado na Revista Brasileira de Epidemiologia)

DOI: 10.1590/1809-4503201400020009

ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Tendência de mortalidade por câncer de próstata nos Estados da Região Centro-Oeste do Brasil, 1980 – 2011

Tendencies of mortality by prostate cancer in the states of the Central-West Region of Brazil, 1980 – 2011

João Francisco Santos da Silva[I], Inês Echenique Mattos[II], Ricardo Dutra Aydos[III]

RESUMO: Este estudo teve por objetivo analisar o padrão de mortalidade por câncer de próstata na Região Centro-Oeste, no período de 1980 – 2011. Foram calculadas as taxas de mortalidade quadrienais e anuais, padronizadas por idade pela população mundial. Modelos de regressão polinomiais foram estimados para análise da tendência nas Regiões brasileiras e Estados do Centro-Oeste. Em todo o Brasil observou-se aumento da magnitude das taxas no período estudado. Na Região Centro-Oeste, a taxa média quadrienal de mortalidade por este câncer passou de 7,65/100.00 no período de 1980 – 1983, para 14,36/100.000 no último quadriênio, sendo superior à média brasileira. Em Mato Grosso do Sul, a tendência foi crescente, porém não constante, enquanto em Mato Grosso se observou tendência de estabilidade no final do período, e em Goiás a tendência de incremento foi constante. Verificou-se correlação negativa e estatisticamente significativa entre as taxas de mortalidade por câncer de próstata e a proporção de óbitos por causas mal-definidas nos três Estados, porém não foram observadas correlações entre essas taxas e as razões de exames de Antígeno Prostático Específico (APE) realizados. Dificuldades de acesso à rede assistencial, melhor qualidade dos registros de óbitos com redução de mortes por causas mal-definidas e aumento da utilização de APE podem ter contribuído para o padrão de mortalidade observado na Região Centro-Oeste. São necessários outros estudos que investiguem essas relações, para a melhor compreensão do padrão de mortalidade por esta neoplasia na população dessa Região.

Palavras-chave: Câncer. Mortalidade. Tendência. Brasil. Próstata. Epidemiologia.

[I]Coordenadoria Estadual de Controle, Avaliação e Auditoria da Secretaria de Estado da Saúde – Campo Grande (MS), Brasil.
[II]Departamento de Epidemiologia da Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz – Campo Grande (MS), Brasil.
[III]Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul – Campo Grande (MS), Brasil.
Autor correspondente: João Francisco Santos da Silva. Avenida Afonso Pena, 3547, CEP: 79002-072, Campo Grande, MS, Brasil. E-mail: joaofranciscosilva4@gmail.com
Conflito de interesses: nada a declarar – **Fonte de financiamento:** nenhuma.

ABSTRACT: This study aimed at analyzing the pattern of prostate cancer mortality in the Central-West Region, in the period 1980 – 2011. The quadrennial and annual mortality rates, age-standardized by the world population, were calculated. Polynomial regression models were estimated to analyze trends of mortality in Brazilian regions and in the states of the Central-West Region. Throughout Brazil there was an increase in the magnitude of mortality rates during the study's period. In the Central-West Region, mortality rates from prostate cancer increased from 7.65/100,000 in the period 1980 – 1983, to 14.36/100,000 in the last four years, exceeding the national average. For Mato Grosso do Sul, an increased trend, although not constant, was observed for prostate mortality rates, while those rates showed stability for Mato Grosso and presented a constant trend of increment for Goiás along the studied period. There was a statistically significant negative correlation between mortality rates from prostate cancer and the proportional mortality from ill-defined causes of death in the three states, but no correlations were observed between these rates and the ratios of Prostate Specific Antigen (PSA) tests realized. Difficulties in the access to the health services network, better quality of death records with reduction of ill-defined causes and increased use of PSA may have contributed to the mortality pattern observed in the Central-West Region. Further studies are needed to investigate these relationships in order, to better understand the patterns of mortality from this cancer in the Central-West population.

Keywords: Neoplasms. Mortality. Trends. Brazil. Prostate. Epidemiology.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é o segundo mais incidente entre os homens e, ainda, uma importante causa de mortalidade na população masculina[1-7].

Pouco se conhece sobre o papel dos diferentes fatores de risco envolvidos no desenvolvimento do câncer de próstata e a sua etiologia ainda precisa ser esclarecida[8]. Contudo, diversos estudos têm procurado demonstrar uma associação entre carcinogênese prostática e história familiar[9], fatores ambientais, como exposição a agrotóxicos[10], e certos hábitos de vida, incluindo o sedentarismo[11] e o consumo alimentar de gorduras e de carne vermelha[12]. Estudos recentes evidenciaram associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata[9,13].

Sem considerar os tumores de pele não melanocíticos, o câncer de próstata é a neoplasia mais frequente no sexo masculino em todas as Regiões brasileiras e ao longo dos últimos anos tem se observado tendência de aumento da sua incidência[14]. Em relação à mortalidade por esse câncer, observa-se também tendência de crescimento, embora o Brasil ainda apresente uma das menores taxas na América Latina[2,6].

Em alguns países europeus e nos Estados Unidos, estudos epidemiológicos mostraram elevação da incidência de câncer de próstata, particularmente entre o final de 1980 e início de 1990, e um declínio da mortalidade a partir de meados de 1990[3,4]. Por outro lado, em países da África e da Ásia, as taxas de incidência ainda são baixas; entretanto, proporcionalmente, há mais homens que morrem em decorrência da doença nessas regiões do que em países mais desenvolvidos[8].

Há poucos estudos que abordam a tendência de mortalidade por câncer de próstata no Brasil. A maioria avalia o padrão de mortalidade por vários tipos de câncer, entre eles o de próstata, em determinadas localidades brasileiras[3,5-7]. Até onde se tem conhecimento, nenhum deles analisou especificamente o padrão de mortalidade por câncer de próstata na Região Centro-Oeste.

Em 2002, Wunsh e Moncau, analisando a evolução dos padrões de mortalidade nas cinco Regiões brasileiras no período de 1980 – 1995, verificaram que, na Região Centro-Oeste, o câncer de próstata representava a terceira causa de morte entre os homens e que a evolução ascendente das taxas de mortalidade tinha sido mais intensa do que a observada para o câncer de pulmão, que na época era a neoplasia de maior mortalidade na população masculina[4]. Em Corumbá, Mato Grosso do Sul, observou-se que, de 1980 a 2006, as taxas de mortalidade por câncer de próstata foram crescentes na maior parte do período. Naquela cidade, o câncer de próstata, que no início do período estudado ocupava a terceira colocação entre as causas de morte por neoplasias em homens, passou para primeira no período final[5].

As dimensões continentais do Brasil e a composição bastante heterogênea de sua população, em parte, contribuem para variações regionais das tendências de mortalidade pelos diversos tumores, entre eles, o de próstata[2,10,15]. Nesse sentido, estudos que analisem dados regionais podem ser úteis para melhor compreender o comportamento da doença em determinada população. Na Região Centro-Oeste, o padrão observado de altas taxas de mortalidade por este câncer e de tendência de incremento nos anos 1980 e 1990[4], ainda que, de modo geral, siga o comportamento observado para o país, desperta o interesse de realizar uma avaliação da mortalidade com dados atualizados e que abranjam um maior período de tempo, de forma a contribuir para um melhor entendimento do problema.

Diante do exposto, este estudo teve por objetivo descrever a tendência de mortalidade por câncer de próstata nos Estados da Região Centro-Oeste no período 1980 – 2011, assim como compará-la com as demais regiões geográficas e com o Brasil.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo descritivo com a série histórica de óbitos por câncer de próstata do período 1980 a 2011, referente ao Brasil, suas Regiões e aos Estados da Região Centro-Oeste.

Todos os óbitos que ocorreram na população residente na área de estudo, cuja causa básica era o câncer de próstata, foram selecionados no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (MS). Para o período de 1980–1995, foram considerados os óbitos codificados no capítulo II (Neoplasias) com o código 185 da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID) – 9ª Revisão. A partir de 1996, foram selecionados os óbitos com causa básica codificada como C61 no capítulo II da 10ª Revisão da CID.

A população residente no Brasil, nas regiões Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste e nos Estados desta Região, no período de estudo, foi obtida no *site* do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) e tem como base os censos populacionais

de 1980, 1991 e 2000, a recontagem de 1996 e as estimativas para os anos intercensitários, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Os dados de mortalidade por câncer de próstata foram analisados em 8 quadriênios (1980 – 1983, 1984 – 1987, 1988 – 1991, 1992 – 1995, 1996 – 1999, 2000 – 2003, 2004 – 2007 e 2008 – 2011) e agrupados nas seguintes faixas etárias: menores de 40 anos; 40 – 49 anos; 50 – 59 anos; 60 – 69 anos; 70 – 79 anos; e 80 e mais anos, com o objetivo de reduzir possíveis flutuações aleatórias, dada a baixa frequência do evento estudado. Para fins de comparação, as taxas de mortalidade foram padronizadas por idade, pelo método direto, utilizando-se como padrão a população mundial. Foi calculado o percentual de variação de mortalidade entre o primeiro e o último quadriênio, mediante a fórmula:

$$\frac{\text{(Proporção de mortalidade do quadriênio inicial – proporção de mortalidade do quadriênio final) x 100}}{\text{(Proporção de mortalidade do quadriênio inicial)}}$$

A mortalidade proporcional por causas mal-definidas da população masculina dos Estados da Região Centro-Oeste foi calculada para cada ano do período de estudo, para fins de comparação com a distribuição das taxas de mortalidade por câncer de próstata. Para a análise de correlação entre essas variáveis em cada Estado foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson (r), sendo considerados estatisticamente significativos os resultados que apresentaram valor $p \leq 0,05$.

O número anual de exames para dosagem do Antígeno Prostático Específico (APE) para o período de 2000 a 2009 foi obtido no DATASUS. Calculou-se uma razão de APE para cada Estado da Região Centro-Oeste, dividindo o número total de exames anuais realizados pelo número de indivíduos do sexo masculino com 50 anos ou mais na população desses Estados, no período correspondente. Utilizou-se o coeficiente de correlação de Pearson (r) para analisar relações entre a razão de APE e as taxas de mortalidade por câncer de próstata nos Estados, considerando como significância estatística $p \leq 0,05$.

Devido à variação da mortalidade por causas mal-definidas no período de estudo, decidiu-se corrigir os óbitos registrados como câncer de próstata com parte dos óbitos de causas mal-definidas em cada grupo, assim como de câncer de localização não especificada, de acordo com faixa etária e ano. Essas correções foram feitas, inicialmente, na mesma proporção dos óbitos por câncer, excluídas as causas mal-definidas e, posteriormente, na mesma proporção dos óbitos por câncer de próstata, excluídos os óbitos por câncer de localização não especificada. Partiu-se da suposição de que a distribuição das causas de óbito mal-definidas é semelhante à distribuição dos óbitos por causas definidas, o mesmo ocorrendo quanto à distribuição dos óbitos por câncer de localização não especificada. Este procedimento, adotado para todos os anos do período de estudo, pode ser resumido pela fórmula $Xc = X + M * X/(T - M)$, onde: X é o número de óbitos pela causa específica; M é o número de óbitos por causas mal-definidas; T é o número de óbitos por todas as causas; e Xc é o número corrigido de óbitos pela causa específica.

Após essas correções, para análise de tendência da mortalidade foram calculadas taxas anuais de mortalidade, padronizadas por idade pela população mundial, para o Brasil, cada Região brasileira e os Estados da Região Centro-Oeste. Foram utilizados modelos de regressão polinomiais, sendo a variável dependente (y) a taxa de mortalidade e a variável independente (x) o ano do período do estudo. Para evitar colinearidade, a variável tempo foi centralizada no ponto médio da série histórica. Foram testados modelos de primeira, segunda e terceira ordem e considerados como estatisticamente significativos aqueles que apresentaram $p \leq 0,05$[15,16].

A análise dos dados foi realizada com o auxílio do *software* SPSS *for Windows*, versão 17.0.

Esta pesquisa seguiu os princípios éticos presentes na Declaração de Helsinque. Os protocolos de pesquisa foram avaliados e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Brasil (Protocolo n° 2169 CAAE 0263.0.049.000-11, de 18 de agosto de 2011).

RESULTADOS

Na Tabela 1, pode-se observar o comportamento das taxas de mortalidade por câncer de próstata, ajustadas por idade, para o Brasil, as cinco Regiões brasileiras e os Estados da Região Centro-Oeste e a variação da proporção de mortalidade. De modo geral, pode-se observar o aumento da magnitude dessas taxas no período estudado. As taxas de mortalidade da Região Centro-Oeste, que, nos seis primeiros quadriênios analisados, correspondiam ao terceiro valor mais alto entre as Regiões brasileiras, passaram a ocupar o segundo lugar nos dois últimos quadriênios e sempre apresentaram valores superiores à média brasileira. Verifica-se o crescimento das taxas de mortalidade nos Estados da Região Centro-Oeste, sendo o maior valor do período observado em Mato Grosso do Sul, no quadriênio 2004 – 2007. O Estado de Mato Grosso apresentou variação na proporção de mortalidade, entre o primeiro e o último quadriênio, de 180,48%, enquanto no Brasil essa variação foi de 84,37%.

Na Figura 1, encontra-se a distribuição da mortalidade proporcional por causas mal-definidas e das taxas de mortalidade por câncer de próstata nos Estados da Região Centro-Oeste no período de estudo. Verificou-se a existência de correlação negativa e estatisticamente significativa entre essas taxas e a proporção de óbitos por causas mal-definidas nos três Estados. Entretanto, enquanto foram observadas correlações fortes entre as duas variáveis em Mato Grosso ($r = -0,882$; $p < 0,01$) e Goiás ($r = -0,770$; $p < 0,01$), a correlação foi moderada em Mato Grosso do Sul ($r = -0,586$; $p = 0,01$).

A comparação entre a razão de exames de PSA e as taxas de mortalidade por câncer de próstata se encontram na Figura 2. Nos três Estados foram observadas correlações fracas e sem significância estatística entre essas distribuições: Mato Grosso do Sul ($r = 0,224$; $p = 0,553$); Mato Grosso ($r = -0,175$; $p = 0,628$); e Goiás ($r = 0,137$; $p = 0,707$).

Na Tabela 2, são apresentados os resultados das análises de tendência. Embora com variações, observa-se tendência de incremento em todas as Regiões brasileiras. Em relação aos Estados da Região Centro-Oeste, verificou-se também tendência de crescimento das

Tabela 1. Taxas de mortalidade por câncer de próstata e percentual de variação de mortalidade no período de estudo no Brasil, nas Regiões brasileiras e em Estados da Região Centro-Oeste, 1980 – 2011.

Triênios	Taxas de mortalidade*								Variação (%)
	1980 – 1983	1984 – 1987	1988 – 1991	1992 – 1995	1996 – 1999	2000 – 2003	2004 – 2007	2008 – 2011	
Brasil	7,26	7,85	8,63	10,20	11,99	12,24	14,17	13,39	84,37
Sudeste	9,96	10,26	11,01	12,92	14,86	14,33	15,06	13,13	31,88
Sul	10,47	10,64	11,49	13,84	15,89	16,25	17,45	15,22	45,40
Nordeste	3,43	3,67	4,53	4,70	6,83	7,83	11,84	13,13	283,19
Norte	4,90	4,84	4,98	6,01	6,89	7,75	9,52	10,53	114,91
Centro-Oeste	7,65	8,17	9,11	10,47	13,83	13,99	15,27	14,36	87,67
Mato Grosso do Sul	8,24	8,02	12,05	12,42	14,05	14,88	18,01	14,38	74,43
Mato Grosso	4,74	5,23	7,07	7,06	12,12	14,84	16,12	13,28	180,48
Goiás	6,74	7,78	7,23	8,99	12,46	11,95	12,67	12,50	85,48

*Taxas de mortalidade quadrienais por 100.000 habitantes e padronizadas pela população mundial.

Tabela 2. Tendência das taxas de mortalidade* por câncer de próstata no Brasil, Regiões brasileiras e Estados da Região Centro-Oeste, 1980 – 2011.

Local	Modelo	R^2 (%)	Valor p	Tendência
Brasil	$y = 13,969 + 0,376x - 0,006x^2 - 0,001x^3$	90,7	< 0,001	Crescente, não constante
Região Sudeste	$y = 16,118 + 0,366x - 0,012x^2 - 0,001x^3$	80,6	< 0,001	Crescente, não constante
Região Sul	$y = 17,217 + 0,426x - 0,009x^2 - 0,001x^3$	79,1	< 0,001	Crescente, não constante
Região Nordeste	$y = 10,770 + 0,285x + 0,009x^2$	89,9	< 0,001	Crescente, na maior parte do período, porém estável no final
Região Norte	$y = 10,275 + 0,398x - 0,002x^3$	62,0	< 0,001	Crescente, na maior parte do período, porém estável no final
Região Centro-Oeste	$y = 15,304 + 0,435x + 0,13x^2 - 0,002x^3$	76,6	< 0,001	Crescente, não constante
Mato Grosso do Sul	$y = 16,573 + 0,515x - 0,0,18x^2 - 0,001x^3$	68,2	0,045	Crescente, não constante
Mato Grosso	$y = 13,416 + 0,816x - 0,003x^3$	76,7	0,002	Crescente, na maior parte do período, porém estável no final
Goiás	$y = 13,238 + 0,125x$	25,3	0,003	Crescente constante

*Taxas de mortalidade anuais (por 100.0000) ajustadas por causas mal-definidas e padronizadas por idade pela população mundial.

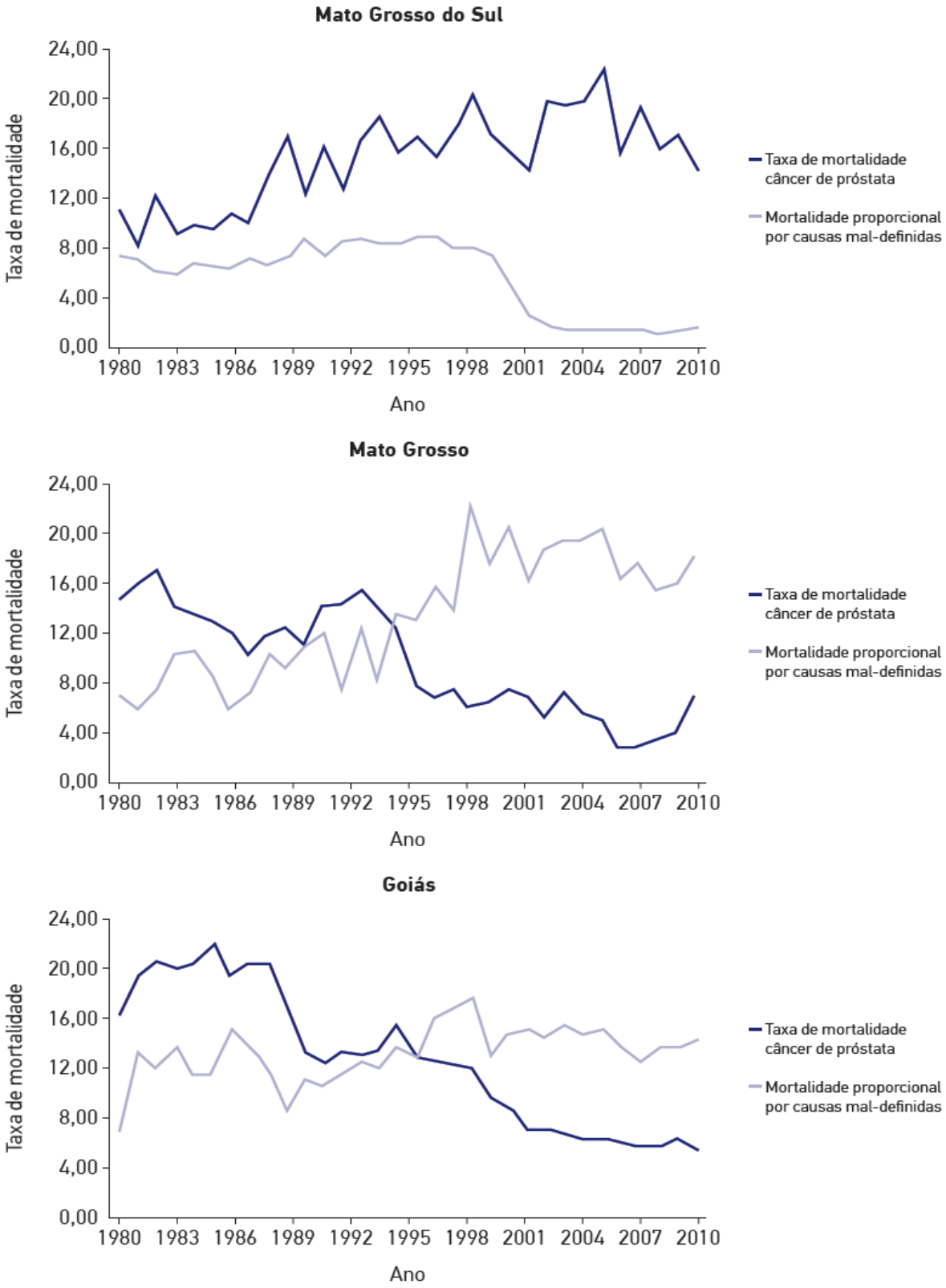


Figura 1. Distribuição das taxas de mortalidade por câncer de próstata e da mortalidade proporcional por causas mal-definidas nos Estados da Região Centro-Oeste, 1980 – 2009.

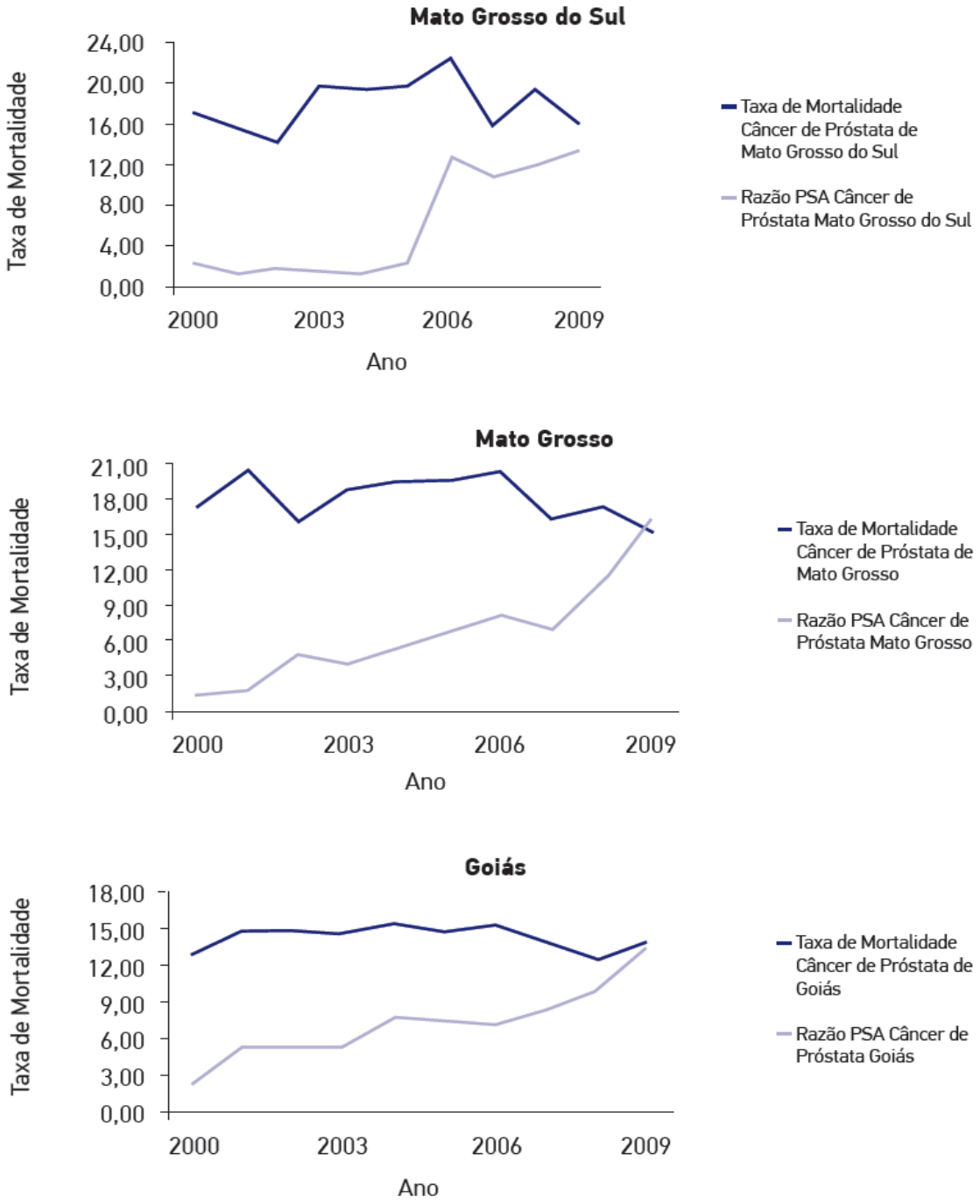


Figura 2. Distribuição das taxas de mortalidade por câncer de próstata e das razões de exames de PSA nos estados da Região Centro – Oeste, 2000-2009.

taxas de mortalidade por câncer de próstata no período de estudo. Em Mato Grosso do Sul, a tendência foi crescente, porém não constante, enquanto em Mato Grosso a distribuição dessas taxas mostrou uma tendência de estabilidade no final do período, e em Goiás a tendência de incremento foi constante.

DISCUSSÃO

A incidência e a mortalidade do câncer de próstata variam entre as regiões do mundo[3]. Nas últimas décadas, foi constatada tendência de crescimento moderado da mortalidade por câncer de próstata em todos os países da América Latina[2].

O câncer de próstata é uma doença de evolução muitas vezes lenta e alguns tumores de comportamento menos agressivo podem evoluir em um período de 15 a 20 anos, tempo durante o qual, apesar de a doença estar histologicamente presente, não apresenta manifestações clínicas importantes[3]. Homens com câncer de próstata, em geral, são de faixas etárias mais elevadas e podem apresentar outras comorbidades que dificultam a precisão da causa básica do óbito.

Os resultados observados neste estudo mostram que a mortalidade por câncer de próstata ainda está aumentando em todo o Brasil, porém de forma desigual entre as Regiões brasileiras. Enquanto no início dos anos 1980 o Sul e o Sudeste detinham taxas mais altas que o restante do Brasil, no final do período de estudo todas as Regiões brasileiras apresentavam padrões de mortalidade por câncer de próstata em patamares mais elevados e com valores um pouco mais próximos entre si.

Na Região Centro-Oeste, a mortalidade por câncer de próstata quase duplicou nos últimos 30 anos, tornando esta a segunda Região brasileira com maior taxa de mortalidade por esta neoplasia. Fatores geográficos e socioeconômicos, inerentes às diferentes Regiões do país, podem dificultar o acesso aos serviços especializados de atenção ao câncer e contribuir para que os intervalos de tempo para a realização do diagnóstico e do tratamento apresentem importante variação local[17].

Nesse sentido, as dificuldades de acesso ao diagnóstico e ao tratamento e a precariedade da rede assistencial de saúde, entre outros fatores, podem ter contribuído para o comportamento da mortalidade na Região Centro-Oeste observado neste estudo, com muitos casos sendo diagnosticados em estágios avançados, quando não há mais possibilidade de tratamento. Por outro lado, em países nos quais a incidência do câncer de próstata vem apresentando elevação nas últimas décadas, enquanto a mortalidade vem declinando, esse comportamento tem sido associado à melhora da sobrevida, ocasionada pelo diagnóstico e tratamento precoces e de melhor qualidade[2,18].

Em estudo realizado em 2001, analisando a assistência oncológica com base em estimativas de necessidade de unidades especializadas de oncologia, foi verificado que a atenção oncológica de alta complexidade na Região Centro-Oeste se apresentava deficitária devido à baixa utilização da sua capacidade instalada[19]. Da mesma forma, em estudo que estimou a cobertura de assistência de alta complexidade recebida pela população de Corumbá em Mato Grosso do Sul, o percentual estimado de cobertura de cirurgia variou entre 12,1 e 14,6%, o de radioterapia correspondeu a 24,3% e o de quimioterapia a 39,1%[20].

A maior proporção de óbitos por causas mal-definidas em idosos é um fenômeno relativamente comum em países em desenvolvimento, devido a dificuldades na precisa determinação da causa básica da morte[21]. Em estudo que analisou a tendência de óbitos por

causas mal-definidas entre 1979 e 2009 na Região Nordeste do Brasil, observou-se que a população na faixa etária acima de 60 anos possuía a mais alta proporção de mortes sem causa definida no início do período, e foi também a que apresentou maior redução proporcional das mesmas ao final do período de estudo[22].

Nas últimas décadas, a Região Centro-Oeste, seguindo uma tendência nacional, apresentou redução dos óbitos por causas mal-definidas[23]. No início dos anos 1980, Goiás e Mato Grosso apresentavam um percentual de óbitos por causas mal-definidas superior a 15%, o que, segundo classificação proposta por Chakiel, representa um nível de informação considerado como inadequado[24], enquanto Mato Grosso do Sul apresentou boa qualidade das informações constantes nas declarações de óbitos ao longo do período estudado. Ao final do período de estudo, os três Estados da Região Centro-Oeste apresentaram percentual de óbitos por causas mal-definidas inferior a 10%, considerado como um nível de informação adequado, com base naquela mesma classificação. Assim, é possível que o incremento da mortalidade por câncer de próstata observado em Mato Grosso e Goiás tivesse sido influenciado, em parte, pela melhora da qualidade das declarações de óbitos ao longo do período estudado, enquanto para Mato Grosso do Sul isso teria um efeito mais limitado.

Neste estudo foi observada uma correlação negativa entre as taxas de mortalidade por câncer de próstata e a proporção de causas mal-definidas. Como a qualidade dos dados de mortalidade ainda é muito heterogênea entre as Regiões brasileiras, isso poderia influenciar na generalização e validade de resultados de estudos de mortalidade[25]. Dessa forma, foi realizado o ajuste das taxas anuais de mortalidade por câncer de próstata pela proporção de causas mal-definidas, possibilitando uma melhor comparação dos resultados entre as diferentes regiões estudadas. As tendências de mortalidade, tanto baseadas nas taxas ajustadas pela proporção de causas mal-definidas quanto nas não ajustadas (resultados não apresentados), foram pouco divergentes e, em todas as regiões, mantiveram a tendência de incremento.

A disponibilidade e a utilização em larga escala do exame de dosagem do APE, iniciadas ainda no final dos anos de 1980 e início dos anos 1990 nos Estados Unidos e posteriormente na Europa, possibilitaram uma maior detecção de casos e, em parte, poderiam explicar o incremento da incidência de câncer de próstata verificada nas últimas décadas[8]. Em países que realizam o exame de APE há mais tempo e que o utilizam para rastreamento do câncer de próstata, não há consenso sobre os fatores que determinaram a tendência de declínio da mortalidade que vem sendo observada nos últimos anos[26]. Nos Estados Unidos, alguns pesquisadores consideram que a detecção precoce do câncer de próstata por meio do APE, em homens a partir de 50 anos, e a instituição de tratamento radical poderiam explicar o comportamento da mortalidade[27]. Contudo, nesse mesmo país, em uma revisão sistemática na qual foram analisados 6 ensaios controlados e randomizados, incluindo mais de 300 mil participantes, não foram encontradas evidências que sustentassem que o rastreamento somente com APE ou associado com toque retal tenha tido impacto na redução da mortalidade[28]. Da mesma forma, no Reino Unido e País de Gales verificou-se

que a tendência de redução da mortalidade por câncer de próstata em pacientes de 55 a 74 anos de idade antecedeu a instituição em larga escala do exame de APE, não podendo, portanto, ser explicada pela mesma[29].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Houve aumento das taxas de mortalidade por câncer de próstata em todas as Regiões brasileiras. A Região Centro-Oeste apresentou tendência de mortalidade crescente, com estabilização no final do período analisado.

O padrão de mortalidade observado neste estudo sugere que houve aumento no número de tumores de próstata diagnosticados, valor que pode ser decorrente tanto da elevação da incidência da doença quanto da melhora na precisão diagnóstica e na qualidade dos registros de óbitos.

Ainda não foi estabelecido se a realização rotineira de exame de APE pode influenciar na redução da mortalidade por câncer de próstata. Nesse sentido, os resultados encontrados no presente estudo não mostraram correlação entre a utilização clínica do APE e a tendência das taxas de mortalidade por câncer de próstata, observadas nos Estados da Região Centro-Oeste.

A melhora no diagnóstico desse câncer está relacionada, em parte, à maior cobertura da rede assistencial de saúde e à disponibilidade de recursos diagnósticos. Contudo, a rede assistencial, principalmente a pública, ainda apresenta problemas estruturais que geram dificuldades de acesso para a população e determinam demora no diagnóstico da doença e, consequentemente, no seu tratamento. Assim, embora o diagnóstico do câncer de próstata seja cada vez mais frequente e preciso, talvez ainda não seja efetuado em tempo hábil para possibilitar o tratamento adequado dos indivíduos, o que poderia explicar, em parte, a tendência de incremento da mortalidade observada neste estudo.

Considerando as especificidades da Região Centro-Oeste, no que diz respeito ao contexto sociodemográfico e econômico, são necessários outros estudos que aprofundem a investigação sobre o papel desses fatores em relação às tendências observadas. Nesse sentido, se faz também importante a investigação de fatores associados a um possível aumento da incidência do câncer de próstata na população dessa Região. Uma linha de investigação que tem se destacado na literatura em anos recentes consiste nas relações entre incidência de câncer de próstata e expansão da atividade agropecuária acompanhada do crescimento de consumo de agrotóxicos.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer 2010; 46(6): 765-81.
2. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, Vecchia C. La. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970–2000. Ann Oncology 2005; 16(3): 489-511.
3. Hallal CIA, Gotlieb DLS, Latorre MRDO. Evolução da mortalidade por neoplasias malignas no Rio Grande do Sul, 1979-1995. Rev Bras Epidemiol 2001; 4(3): 168-77.
4. Wunsch Filho V, Moncau EJ. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: Padrões regionais e tendências temporais. Rev Assoc Med Bras 2002; 48(3): 250-57.

5. Silva JFS, Mattos IE. Padrão de distribuição do câncer em cidade da zona de fronteira: tendência da mortalidade por câncer em Corumbá, Mato Grosso do Sul, no período 1980-2006. Epidemiol Serv Saúde 2011; 20(1): 65-7.
6. Fonseca LAM, Eluf-Neto J, Wunsch VF. Tendências da mortalidade por câncer nas capitais dos estados do Brasil, 1980-2004. Rev Assoc Med Bras 2010; 56(3): 309-12.
7. Lima AC, Silva AM, Kuwano AY, Rangel MRU, Macedo-Lima M. Trends in prostate cancer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city. Rev Assoc Med Bras 2013; 59(1): 15-20.
8. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang YC, Roza G. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. Can J Urol 2008; 15(1): 3866-71.
9. Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age at Diagnosis and Age at Death in Familial Prostate Cancer. Oncologist 2009; 14(12): 1209-17.
10. Freeman KS. Organochlorines and prostate cancer in Japan no Link in men without occupational exposures. Environ Health Perspec 2010; 1181(5): 216.
11. Orsini N, Bellocco R, Bottai M, Pagano M, Andersson SO, Johansson JE, et al. A prospective study of lifetime physical activity and prostate cancer incidence and mortality. Br J Cancer 2009; 101(11): 1932-38.
12. Alexander DD, Mink PJ, Cushing CA, Sceurman B. A review and meta-analysis of prospective studies of red and processed meat intake and prostate cancer. Nutr J 2010; 9: 50.
13. Xu X, Dailley AB, Talbott EO, Ilacqua VA, Kearney G, Asal NR. Associations of serum concentrations of organochlorine pesticides with breast cancer and prostate cancer in U.S. adults. Environ Health Perspec 2010; 118 (1): 60-6.
14. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: Inca; 2011.
15. Latorre MRSO. A mortalidade por câncer de estômago no Brasil: análise do período de 1977 a 1989. Cad Saúde Pública 1997; 13(1): 67-78.
16. Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. Rev Bras Epidemiol 2001; 4(3).
17. Wunsch Filho V, Antunes JLF, Boing AF, Lorenzi RL. Perspectivas da investigação sobre determinantes sociais em câncer. Physis 2008; 18(3): 427- 50.
18. Borràs JM, Marcos Gragera R, Torres A, Espinás JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer de próstata. Med Clin (Barc) 2008; 131(Suppl 1): 63-66.
19. Gadelha MIP. Planejamento da assistência oncológica: um exercício de estimativas. Rev Bras Cancerol 2002; 48(4): 533-43.
20. Silva JFS, Mattos IE. Avaliação da assistência oncológica de alta complexidade em um município da fronteira em Mato Grosso do Sul: uma proposta de cálculo de estimativas de cobertura. Cad Saúde Colet 2012; 20(3): 314-20.
21. Paes NA. Qualidade das estatísticas de óbitos por causas desconhecidas dos Estados brasileiros. Rev Saúde Pública 2007; 41(3): 436-45.
22. Martins Júnior DF, Costa TM, Lordelo MS, Felzemburg RDM. Tendência dos óbitos por causas mal definidas na região Nordeste do Brasil, 1979-2009. Rev Assoc Med Bras 2011; 57(3): 338-346.
23. Brasil.Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). A qualidade da informação sobre mortalidade no Brasil recente e avaliação do impacto das causas violentas no número de anos de vida perdidos [Internet]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatística/populacao/indic_sociosaude/2009/com_aquali.pdf. (Acessado em 13 de maio de 2012).
24. Chakiel J. "La investigacion sobre causas de muerte en America Latina. Revista Notas de Poblacion 1987; (44)1: 9-30, Santiago de Chile. CELADE.
25. Franca E, Abreu DX, Rao C, Lopez AD. Evaluation of cause-of-death statistics for Brazil, 2002–2004. Int J Epidemiol 2008; 37(4): 891-901.
26. Collin MC, Martin RM, Metcalfe C, David GD, Albertsen P, Neal D, et al. An ecological study of prostate cancer mortality in the USA and UK, 1975-2004: are divergent trends a consequence of treatment, screening or artefact? Lancet Oncol 2008; 9(5): 445-52.
27. Jemal A, Ward E, Thun M. Declining Death Rates Reflect Progress against Cancer [Internet]. Epidemiol Biomarkers & Prevention. 2010; 19: 1893-1907. PLos ONE, 2010 march; 5(3):e9584. Disponível em: www.plosone.org. (Acessado em:13 de maio de 2012)
28. Djulbegovic M, Beyth RJ, Neuberger MM, Stoffs TL, Vieweg J, Djulbegovic B, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and metaanalysisof randomised controlled trials. BMJ 2010; 341: c4543.
29. Hussain S, Gunnell D, Donovan J, McPhail S, Hamdy F, Neal D, et al. Secular trends in prostate cancer mortality, incidence and treatment: England and Wales, 1975-2004. BJU Int. 2008; 101(5): 547-55.

Recebido em: 24/06/2012
Versão final apresentada em: 21/08/2013
Aceito em: 13/11/2013

CAPÍTULO III

CORRELAÇÃO ENTRE PRODUÇÃO AGRÍCOLA, VARIÁVEIS CLÍNICAS-DEMOGRÁFICAS E CÂNCER DE PRÓSTATA: UM ESTUDO ECOLÓGICO.

CORRELATION BETWEEN AGRICULTURAL PRODUCTION, CLINICAL AND DEMOGRAPHIC VARIABLES AND PROSTATE CANCER: AN ECOLOGICAL STUDY.

(Este artigo foi aceito para publicação na revista Ciência & Saúde Coletiva, e encontra-se no prelo)

CORRELAÇÃO ENTRE PRODUÇÃO AGRÍCOLA, VARIÁVEIS AGRÍCOLA, VARIÁVEIS CLÍNICAS-DEMOGRÁFICAS E CÂNCER DE PRÓSTATA: UM ESTUDO ECOLÓGICO.

CORRELATION BETWEEN AGRICULTURAL PRODUCTION, CLINICAL AND DEMOGRAPHIC VARIABLES AND PROSTATE CANCER: AN ECOLOGICAL STUDY.

[1] SILVA, João Francisco Santos da.

[2] SILVA, Ageo Mário Cândido da.

[3] LIMA LUZ, Laércio.

[4] AYDOS, Ricardo Dutra.

[5] MATTOS, Inês Echenique.

[1,4] Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Faculdade de Medicina.
Cidade Universitária s/nº. CEP: 79080-190 - Campo Grande, MS – Brasil.
[2] Universidade Federal de Mato Grosso, Instituto de Saúde Coletiva.
Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367. Boa Esperança. CEP: 78060-900 – Cuiabá, MT – Brasil.
[3,5] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública.
R. Leopoldo Bulhões, 1480, 8º andar, sala 817. Manguinhos. Rio de Janeiro, RJ – Brasil.

Autor correspondente:
[1] João Francisco Santos da Silva.
R. Pernambuco, 470. Monte castelo. CEP: 79010-040 – Campo Grande, MS – Brasil.

Este artigo é parte integrante do projeto: "Câncer de próstata em Mato Grosso do Sul: exposições ambientais, atitudes e práticas de rastreamento". O projeto foi financiado pelo CNPQ. Processo nº 471539/2011-2.

RESUMO:

Fatores de risco para câncer de próstata são pouco conhecidos. O objetivo deste estudo foi explorar correlações entre variáveis relativas à produção agrícola, ao uso de serviços de saúde e sociodemográficas e as taxas de mortalidade por câncer de próstata entre 2005-2009, nos estados brasileiros. Foi efetuada análise univariada dos dados espaciais para investigação de autocorrelação espacial global das taxas de mortalidade por câncer de próstata nos estados brasileiros entre 2005-2009. Procedeu-se a análise bivariada da correlação entre variáveis sociodemográficas, de produção agrícola, de utilização de serviços de saúde e de hábitos alimentares e as taxas de mortalidade por câncer de próstata. As produções de soja e milho correlacionaram-se positivamente com mortalidade por câncer de próstata. Na análise de regressão linear espacial múltipla, as variáveis que apresentaram associação com a taxa de mortalidade por câncer de próstata foram toneladas de soja produzidas ($p = 0,030$), proporção da população com 80 anos e mais ($p < 0,001$) e consumo de bebidas ($p< 0,001$). Foi encontrada uma correlação positiva entre toneladas de soja plantada e mortalidade por câncer de próstata. Sendo possível à existência de uma relação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata.

Palavras-chave: Câncer de próstata, mortalidade, agrotóxicos.

ABSTRACT:

Risk factors involved in the etiology of prostate cancer are little known. The objective of this study was to explore correlations among variables related to agricultural production, use of health services, food consumption and socio-demographic characteristics and mortality rates from prostate cancer in Brazilian states. It was performed a univariate analysis of spatial data for investigation of global spatial autocorrelation in mortality rates from prostate cancer in Brazilian states, between 2005-2009. In bivariate analysis, we examined the correlation between socio-demographic indicators, data on agricultural production; variables related to the use of health services; dietary intake variables and mortality rates from prostate cancer. The production of soybeans and corn were positively correlated with mortality from prostate cancer. In multiple linear spatial regression, the variables that showed association with mortality rates from prostate cancer were tons of soybeans produced ($p = 0.030$), proportion of the population aged 80 and over ($p < 0.001$) and consumption of beverages ($p < 0.001$). A positive correlation between tons of soybeans planted and mortality from prostate cancer was identified, suggesting the possible existence of an association between pesticide exposure and prostate cancer.

Descriptors: Prostatic neoplasms, mortality, pesticides.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais frequente no sexo masculino em todas as regiões brasileiras[1]. As taxas de mortalidade por esse câncer no Brasil superam os valores observados em alguns países da América do Norte e da Europa[2]. A título de exemplo, o período 2005-2009, as taxas padronizadas de mortalidade por câncer de próstata nos Estados Unidos e na França correspondiam, respectivamente, a 9,8 e 10,0 mortes por 100.000 homens, enquanto as observadas na maioria dos estados brasileiros eram de valor superior[1,2]. Estudos epidemiológicos realizados no Brasil, tem evidenciado, a partir dos anos 80, tendência de crescimento dessas taxas em diferentes regiões geográficas[3,4,5,6]

Apesar da extensa atividade de pesquisa sobre os fatores envolvidos no processo de carcinogênese da próstata, ainda pouco se conhece, de forma conclusiva, sobre suas causas[7]. Idade avançada, história familiar, dieta alimentar rica em carne e obesidade são alguns dos fatores de risco que tem apresentado associações consistentes com o desenvolvimento desse câncer na literatura[8]. Por outro lado, hábitos alimentares como a ingestão de frutas e vegetais, que atuariam como fatores de proteção, tem apresentado associações inconsistentes[7].

Nas últimas duas décadas, tem sido observada associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata em estudos epidemiológicos[9,10]. Essas substâncias agem como disruptores endócrinos, ocasionando distúrbios relacionados à reprodução humana, infertilidade masculina, anormalidades do desenvolvimento sexual e ao surgimento de tumores hormônio-dependentes, como os cânceres de ovário, mama, próstata, testículos e tireóide[10]. Os agrotóxicos, utilizados na agricultura e em outras atividades econômicas, se dispersam pelo ar, água e solo, expondo, de maneira intensa, não somente os trabalhadores, mas também a população circunvizinha ao local de sua utilização[11,12]. Nesse sentido, pode-se vislumbrar que as consequências à saúde pública da exposição a esses agentes químicos seriam de grande magnitude.

Diante deste quadro, o presente estudo teve como objetivo realizar uma análise exploratória das relações entre variáveis sociodemográficas, variáveis relativas à agricultura, variáveis de consumo alimentar e variáveis relativas à utilização de serviços de saúde e taxas padronizadas de mortalidade por câncer de próstata com base em dados populacionais dos estados brasileiros.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo ecológico, de caráter exploratório, no qual foram incluídos dados populacionais de todos os estados brasileiros.

As variáveis independentes selecionadas para o estudo foram obtidas no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística[13] e encontram-se descritas a seguir.

As variáveis sociodemográficas analisadas foram: proporção de população de 60 anos, proporção de população de 80 anos, proporção de população de 60 sem instrução ou < 1 ano de estudo, proporção de população de 60 anos com renda domiciliar per capita abaixo 1/2 salário e proporção de população de 60 anos aposentada/pensionista e média do Produto Interno Bruto (PIB) agropecuário 2005-2009.

As variáveis relativas às atividades agrícolas foram: número estabelecimentos agropecuários, número estabelecimentos com lavouras permanentes, hectares plantados de lavouras permanentes, número estabelecimentos com lavouras temporárias, hectares plantados de lavouras temporárias, número de trabalhadores, número de estabelecimentos com plantação de milho, toneladas de milho produzidas, número estabelecimentos com plantação de soja, toneladas de soja produzidas, número de estabelecimentos com plantação de trigo, toneladas de trigo produzidas, toneladas de cana produzidas e número de estabelecimentos com plantação de cana.

As variáveis de consumo alimentar utilizadas foram: total kcal/dia per capita, cereais kcal/dia per capita, carnes kcal/dia per capita, laticínios kcal/dia per capita, frutas kcal/dia per capita, hortaliças kcal/dia per capita, óleos e gorduras kcal/dia per capita, açúcares kcal/dia per capita, bebidas alcoólicas kcal/dia per capita, alimentos preparados kcal/dia per capita.

As variáveis relativas à utilização de serviços de saúde foram: número de unidades de saúde, proporção da população que realizou consulta médica no último ano, proporção da população com cobertura de plano de saúde e proporção da população com internação no último ano.

Para obtenção dos dados relativos à variável dependente taxa de mortalidade por câncer de próstata, seguiram-se os seguintes procedimentos. Foram selecionados, no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, os óbitos com causa básica codificada como C61, no capítulo II da 10ª Revisão da CID, segundo distribuição por estado. A população residente nos estados no período de estudo foi obtida no site do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde e tem como base de cálculo o censo populacional de 2000 e as estimativas para os anos intercensitários da Fundação Instituto Brasileiro de

Geografia e Estatística. Com base nesses dados, calcularam-se as taxas de mortalidade por câncer de próstata para o período 2005-2009, padronizadas por idade, pelo método direto, utilizando-se como padrão a população mundial.

Os dados geográficos e espaciais, contemplando as variáveis latitude, longitude e localização da capital de cada estado, foram obtidos no site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)[13].

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para avaliar conjuntamente os indicadores associados à mortalidade por câncer de próstata, as variáveis do estudo foram agrupadas em quatro blocos: o primeiro foi constituído pelos indicadores sociodemográficos; o segundo, pelos dados de produção agrícola; no terceiro bloco foram incluídas variáveis relativas à utilização de serviços de saúde; o quarto bloco foi formado pelas variáveis de consumo alimentar.

Na análise bivariada analisou-se a correlação entre as variáveis distribuídas nos blocos descritos anteriormente e as taxas de mortalidade por câncer de próstata por meio do coeficiente de correlação de Pearson (r). Para essa análise, todas as variáveis foram padronizadas com média zero (0,0) e desvio padrão igual a um (1,0), devido às suas diferentes dimensões, o que prejudicaria à sua inclusão e interpretação no modelo.

Em cada bloco, as variáveis que apresentaram correlações estatisticamente significativas com a variável dependente foram selecionadas para serem testadas no modelo final por meio da análise de regressão múltipla espacial. Além disso, algumas variáveis dos mesmos blocos, que poderiam atuar como possíveis variáveis de confundimento, foram também testadas no modelo múltiplo, independentemente de terem apresentado associação com significância estatística.

Para inclusão ou retirada das variáveis no modelo múltiplo, foram utilizados os seguintes critérios:

1. Seleção de variável com maior correlação estatística;
2. Inclusão de variáveis que, analisadas conjuntamente, obtiveram maior F na análise de regressão simples;
3. Inclusão de variáveis que na correlação parcial, controlada pelas variáveis que já estavam no modelo, apresentaram correlação estatisticamente significante com a variável dependente.

O critério de exclusão das variáveis foi o valor de p maior ou igual a 0,05.

A qualidade do ajuste do modelo de regressão espacial é semelhante à do modelo de regressão múltipla tradicional, sendo verificada por meio da análise de resíduos e também com base no índice de Moran. Na verificação dos pressupostos da regressão linear, foram efetuadas análises gráficas entre resíduos padronizados, valores observados e preditos, além do diagnóstico de normalidade, por meio de gráficos Q-Q plot. Também foram aplicados os pós-testes de Breusch-Pagan e Koenker-Bassett para verificação de heterocedasticidade. Verificou, também, a não autocorrelação espacial dos resíduos quanto ao modelo final.

Finalmente, foi efetuada análise exploratória univariada dos dados espaciais para investigação de autocorrelação espacial global das taxas de mortalidade por câncer de próstata nos estados brasileiros, através do índice I de Moran, sob as suposições de normalidade e de randomização. A distribuição de valores do índice de Moran varia entre -1,0 e +1,0 e testa se áreas conectadas apresentam maior semelhança quanto ao indicador estudado, do que seria esperado num padrão aleatório.

As análises de dados foram efetuadas com os softwares Stata 11.0, SPSS 18.0 e GeoDa 0.95-i.

O projeto de pesquisa que originou este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul.

RESULTADOS

Quanto à análise bivariada, apresentada na Tabela 1, as produções de soja e milho e consumo de bebidas alcoólicas se correlacionaram positivamente com as taxas de mortalidade por câncer de próstata ($p < 0,05$). Notam-se também correlações negativas e estatisticamente significativas entre as variáveis cobertura de planos de saúde e proporção de habitantes que realizaram consulta médica e as referidas taxas de mortalidade.

Considerando-se os critérios estabelecidos, no bloco das variáveis sociodemográficas foram selecionadas para serem testadas no modelo múltiplo as variáveis: proporção de população de 60 anos; proporção de população de 80 anos; PIB agropecuário per capita. Quanto ao bloco das atividades agrícolas, foram analisadas no modelo múltiplo as variáveis: hectares plantados com lavouras permanentes; toneladas de milho produzidas e toneladas de soja produzidas. No bloco do consumo alimentar, foi selecionada a variável consumo de bebidas alcoólicas e no bloco de utilização de serviços de saúde, foram selecionadas:

proporção da população que realizou consulta médica no último ano e proporção da população coberta por plano de saúde.

No modelo final da análise de regressão múltipla espacial (Tabela 2), encontram-se as variáveis que apresentaram associação estatisticamente significativa com as taxas de mortalidade por câncer de próstata: toneladas de soja produzidas, toneladas de milho produzidas, proporção da população com 80 ou mais anos de idade e consumo de bebidas alcoólicas. Optou-se por manter a variável PIB agropecuário no modelo, pois essa possibilitou um melhor ajuste do modelo.

A Figura 1 apresenta a distribuição espacial das taxas de mortalidade por câncer de próstata. Observa-se uma distribuição heterogênea, caracterizando três grupamentos distintos, com elevada autocorrelação espacial (I= 0, 210; p-valor < 0,05 para 999 permutações). Todos os estados da região Sul, dois estados da região Centro-Oeste (Mato Grosso e Mato Grosso do Sul), Rio de Janeiro e Espírito Santo na região Sudeste e Pernambuco, Piauí e Sergipe na região Nordeste constituíram o grupo com as maiores taxas de mortalidade por esse câncer.

DISCUSSÃO

O envelhecimento é um importante fator para o desenvolvimento de câncer[14] e em estudos de necropsias tem sido observado que o risco de câncer de próstata eleva-se progressivamente com o aumento da idade[15]. No presente estudo apenas as proporções de população com 60 anos ou mais e com 80 anos ou mais apresentaram correlação estatisticamente significativa com as taxas de mortalidade de câncer de próstata. Contudo, 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 no padrão observado.

Em estudo ecológico realizado em três estados da região Sul e Sudeste do Brasil, com o objetivo de relacionar taxas de mortalidade por doenças do aparelho circulatório e indicadores socioeconômicos, abrangendo o período 1980-2008, verificou-se forte correlação entre a variação do PIB per capita e a redução de mortes, não apenas por doenças do aparelho cardiovascular, mas por todas as causas[16]. No presente estudo, o PIB agropecuário, embora mantido no modelo final com o objetivo de melhorar o ajuste, não apresentou correlação estatisticamente significativa com as taxas de mortalidade por câncer de próstata.

O acesso a serviços de saúde tanto para o rastreamento, quanto para o diagnóstico e o tratamento, tem um impacto favorável na sobrevida do paciente com câncer[17]. Nos Estados Unidos, a disponibilidade de acesso ao tratamento curativo tem levado à redução da mortalidade por câncer de próstata nas últimas décadas[18]. No presente estudo foi encontrada correlação negativa das taxas de mortalidade por esse câncer com os indicadores "proporção da população que realizou consultas médicas anuais" e "proporção da população coberta por plano de saúde", ambos relacionados ao acesso aos serviços. Embora, tais indicadores não sejam específicos para avaliar a qualidade de serviços de saúde, eles podem refletir parcialmente a cobertura da rede assistencial de saúde e o acesso à mesma. Dessa forma, a correlação negativa observada poderia ser explicada pela facilidade de acesso ao diagnóstico precoce do câncer e ao seu tratamento ainda em fase inicial, reduzindo a mortalidade pela doença. Tem sido demonstrado que a melhoria das estratégias de detecção, a redução da morbimortalidade relacionada à prostatectomia e a introdução de terapêuticas para o tratamento de tumores mais agressivos, tem ocasionado a melhora na sobrevida por esse câncer[15,19,20,21] .

Fatores da dieta são responsáveis por 30% dos casos de câncer nos países ocidentais, o que faz da alimentação a segunda principal causa passível de prevenção, após o fumo[22]. Pesquisas tem procurado estabelecer associações entre certos hábitos alimentares e o câncer de próstata, mas até o momento ainda não existem evidências solidamente estabelecidas[7,8]. Neste estudo, entre as variáveis alimentares avaliadas, somente o consumo de bebidas alcoólicas esteve relacionado às taxas de mortalidade por câncer de próstata. Em alguns estudos epidemiológicos foi encontrada associação positiva entre consumo de álcool e câncer de próstata, embora esta ainda não esteja definitivamente estabelecida[7,23].

Entre as variáveis agrícolas, foi possível estabelecer correlação positiva entre toneladas de soja e de milho produzidas e mortalidade por câncer de próstata. A soja é a monocultura que consome mais agrotóxicos no país, sendo responsável por cerca de 40% do volume total dessas substâncias utilizado no Brasil[11]. Ressalta-se que em algumas regiões brasileiras existe a prática da plantação do milho safrinha, que é aquele cultivado logo após a colheita da soja, fazendo com que, muitas vezes, a distribuição geográfica dessas duas culturas seja coincidente[24].

A associação entre exposição a agrotóxicos e câncer de próstata tem sido bastante estudada nos últimos anos[9,25]. Fungicidas, herbicidas e outros compostos utilizados na agricultura podem agir no organismo humano como disruptores endócrinos e como genotóxicos, produzindo vários efeitos nocivos à saúde[9,10,26]. Em um estudo de coorte com

mais de 50.000 trabalhadores agrícolas e aplicadores de agrotóxicos realizado na Carolina do Norte e em Iowa nos Estados Unidos, verificou-se que esses indivíduos experimentaram um pequeno, porém, estatisticamente significativo, excesso de câncer de próstata, quando comparados com a população geral daqueles dois estados[25]. Em um estudo ecológico foi demonstrada, 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, com efeitos diretos no aparecimento de câncer de próstata, entre outras condições de saúde[27].

Destaca-se, no modelo final da análise de regressão espacial múltipla, a correlação positiva entre toneladas de soja plantada e a mortalidade por câncer de próstata. O cultivo da soja é caracterizado pela utilização de extensas áreas de terras, mecanização do plantio e da colheita e pelo uso de agrotóxicos em grande quantidade[24]. Tais características propiciam uma exposição ambiental que extrapola os limites da plantação, expondo não apenas trabalhadores rurais, mas também a população geral, residente próxima destas lavouras e /ou consumidora de alimentos e água contaminados[12]. Em Lucas do Rio Verde, Mato Grosso, foi realizado um estudo no qual se detectou 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 organoclorado[24].

Neste estudo ecológico exploratório, foi possível observar a distribuição geográfica das taxas de mortalidade por câncer de próstata no país. Verificou-se que taxas de maior magnitude se apresentam em áreas de intensa atividade agrícola e consumidoras de grande volume de agrotóxicos. Essas áreas são produtoras de soja e milho (estados das regiões Sul e Centro-Oeste), de cana de açúcar (Pernambuco, Alagoas e Rio de Janeiro), de café (Espírito Santo) e de arroz e soja (Piauí.)[11,13,28].

A produção agrícola brasileira é dependente da utilização de agrotóxicos e de fertilizantes químicos, sendo que, nos últimos anos, o país tornou-se o maior consumidor mundial destes produtos[11]. Somente no ano de 2009, foram utilizados cerca de 3,7 litros de agrotóxicos por habitante e, em alguns estados, este consumo foi até dez vezes maior[12]. Em Mato Grosso, por exemplo, entre os cinquenta agrotóxicos mais utilizados, encontram-se vinte para os quais há evidências epidemiológicas de que, além de atuarem como disreguladores endócrinos, são agentes mutagênicos, e teratogênicos[24]. Considerando a diversidade de compostos químicos utilizados na agricultura como agrotóxicos, possivelmente, alguns deles podem estar relacionados ao desenvolvimento do câncer de próstata[10,25].

As consequências desta prática à saúde pública são de grande magnitude, pois envolvem não somente os trabalhadores em atividades com exposição direta aos agrotóxicos, mas também, toda a população que reside em áreas próximas às lavouras[11,29].

Este estudo apresenta algumas limitações próprias da metodologia empregada e seus resultados devem ser interpretados com cautela, devido a 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. Além disso, as variáveis utilizadas neste estudo são provenientes de várias fontes e podem apresentar diferenças quanto à qualidade. 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 reduzir algumas destas 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 tem sido consideradas mais fidedignas[30]. Além disso, é importante apontar que em estudos recentes tem sido demonstrada tendência de redução dos óbitos por causas mal definidas e melhor qualidade das informações constantes nas declarações de óbitos[31,32,33]. Destaca-se ainda, que em um estudo de tendência de mortalidade por câncer de próstata no período 1980 - 2011 nas regiões brasileiras, as taxas de mortalidade quando ajustadas pela proporção de causas mal definidas, foram pouco divergentes daquelas não ajustadas, indicando, indiretamente, que a qualidade das informações constantes nas declarações de óbito, era boa o suficiente para não influenciar nos resultados encontrados no estudo[6].

Por outro lado, destaca-se, ainda, a dificuldade para se trabalhar com informações relativas à comercialização de agrotóxicos, tanto por incompletude das mesmas, quanto pela restrição de acesso aos bancos de dados. No Brasil, embora por lei seja obrigatória à apresentação de receituário agronômico, muitas vezes a norma é burlada, decorrendo em uma imprecisão do real volume de agrotóxicos utilizados no país[34]. Uma vez que as informações de acesso público sobre comercialização de agrotóxicos são escassas, foi necessário trabalhar com informações relativas às áreas e toneladas de lavouras plantadas, ao invés de quantidade de agrotóxicos comercializada, que seria o indicador ideal.

A metodologia empregada possibilitou encontrar, no modelo final da análise, uma correlação positiva entre toneladas de soja plantada e mortalidade por câncer de próstata e, indiretamente, formular a hipótese da existência de uma relação entre exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento desse câncer.

Os resultados encontrados, nesta etapa exploratória de pesquisa, fornecem fundamentação teórica para futuros estudos que testem a hipótese levantada. Nesse sentido, estudos epidemiológicos analíticos de coorte ou caso-controle são necessários para investigar a associação entre exposição a agrotóxicos e ocorrência de câncer de próstata em grupos populacionais brasileiros.

REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Coordenação Geral de Ações Estratégicas. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: Inca, 2011.

2. Word Health Organiztion. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Documento na internet. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp. Acessado em 22 de setembro de 2013.

3. Wunsch Filho V, Moncau EJ. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: Padrões regionais e tendências temporais. Revista da Associação Médica Brasileira. 2002; 48(3): 250-257.

4. Silva JFS, Mattos IE. Padrão de distribuição do câncer em cidade da zona de fronteira: tendência da mortalidade por câncer em Corumbá, Mato Grosso do Sul, no período 1980-2006. Epidemiol. Serv. Saúde. 2011; 20(1):65-74.

5. Lima AC, Silva AM, Kuwano AY, Rangel MRU, Macedo-Lima M. Trends in prostate cancer incidence and mortality in a mid-sized Northeastern Brazilian city. Revista da Associação Médica Brasileira. 2013; 59(1): 15-20.

6. Silva JFS, Aydos RD, Mattos IE. Tendência de mortalidade por câncer de próstata nos Estados da Região Centro-Oeste do Brasil, 1980-2011. Rev Bras Epidemiol. 2014; 17(2): 395-406.

7. Platz EA, Giovannucci E, Liu Y, Willet WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. Int. J. Cancer. 2007; 121, 1571–1578.

8. Kamangar F; Graça MD; William FA.Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer in different geographic regions of the world. Journal of Clinical Oncology. 2006; 24(14): 2137-2150.

9. Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon MC, Seralini GE. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. Toxicology. 2009; (262): 184-191.

10. Kumar V et al. CY1P1 polymorphism and organoclorine pesticides leves in the etiology of prostate cancer. Chemosphere. 2010; (81): 464-468.

11. Carneiro, F F; Pignati, W; Rigotto, R M; Augusto, L G S. Rizollo, A; Muller, N M; Alexandre, V P. Friedrich, K; Mello, M S C. Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. 1ª Parte. 98p. ABRASCO, Rio de Janeiro, abril de 2012.

12. Moreira JC et al. Contaminação de águas superficiais e de chuva por agrotóxicos em uma região do estado do Mato Grosso. Ciênc. saúde coletiva [periódico na internet] 2012; 17(6): 1557-1568. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000600019.

13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: http://www.ibge.gov.br. Acessado em 22 de setembro de 2014.

14. Franceschi S, La Vecchia C. Cancer epidemiology in the elderly. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2001; (39): 219-226.

15. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang YC, Roza G. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. Can J Urol. 2008; 15(1): 3866–3871.

16. Soares *GP*, Brum *JD*, Moraes de Oliveira *GM*, Klein *CH*,Souza e Silva *NA*. Evolução de Indicadores Socioeconômicos e da Mortalidade Cardiovascular em três Estados do Brasil: Arq Bras Cardiol. 2013; 100(2): 147-156.

17. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Estudo da sobrevida de pacientes com câncer de mama atendidas no hospital da Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. Cad. Saúde Pública 2006; 22(10): 2219-2228.

18. Collin SM, Martin RM, Metcalfe C, Gunnell D, Albertsen P, Neal D, Hamdy F, Stephens P, Lane JA, Moore R, Donovan J. An ecological study of prostate cancer mortality in the USA and UK, 1975-2004: are divergent trends a consequence of treatment, screening or artefact? Lancet Oncol, 2008; 9(5): 445–452.

19. Hussain S, Gunnell D, Donovan J, McPhail S, Hamdy F, Neal D, Albertsen P, Verne J, Stephens P, Trotter C, Martin RM. Secular trends in prostate cancer mortality, incidence and treatment: England and Wales, 1975-2004. BJU Int. 2008; 101(5): 547–555.

20. Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N. Trends in cancer mortality in the elderly in Japan,1970–2007. Annals of Oncology Advance. 2010. 21(2): 389-396.

21. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer. 2010; 46:765-81.

22. Doenças crônico-degenerativas e obesidade: estratégia mundial sobre alimentação saudável, atividade física e saúde. /Organização Pan-Americana da Saúde. – Brasília, 2003. Disponível em: http://www.maeterra.com.br/site/biblioteca/Obesidade-OPAS.pdf. Acessado em 10 de outubro de 2014.

23. Watters JL, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Albanes D. Alcoholic Beverages and Prostate Cancer in a Prospective US Cohort Study. Epidemiol 2010; 773–780.

24. Belo MSSP, Pignati W, Dores EFGC, Peres F. Uso de agrotóxicos na produção de soja do Estado do Mato Grosso: um estudo preliminar de riscos ocupacionais e ambientais. Rev. bras. Saúde ocup. 2012; 37 (125): 78-88.

25. Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JÁ, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair A. Use of Agricultural Pesticides and Prostate Cancer Risk in the Agricultural Health Study Cohort. Am J Epidemiol. 2003; 157(9): 800-814.

26. Oliveira NP, Moi GP, Santos MA, Silva AMC, Pignati WA. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. Ciênc. saúde coletiva. 2014; 19(10): 4123-4130.

27. Koifman, Sérgio et al. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. Cad. Saúde Pública. 2002; 18 (2): 435-445.

28. Costa PFF, SILVA MS, Santos SL. O desenvolvimento (in) sustentável do agronegócio canavieiro. Ciênc. saúde coletiva. 2014; 19(10): 3971-3980.

29. Neves PDM, Bellini M. Intoxicações por agrotóxicos na mesorregião norte central paranaense. Brasil – 2002 a 2011. Ciênc. saúde coletiva. 2014; 18(11): 3147-3156.

30. Nunes J, Koifman RJ, Mattos IE, Monteiro GTR. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2004; 20(5): 1262-1268.

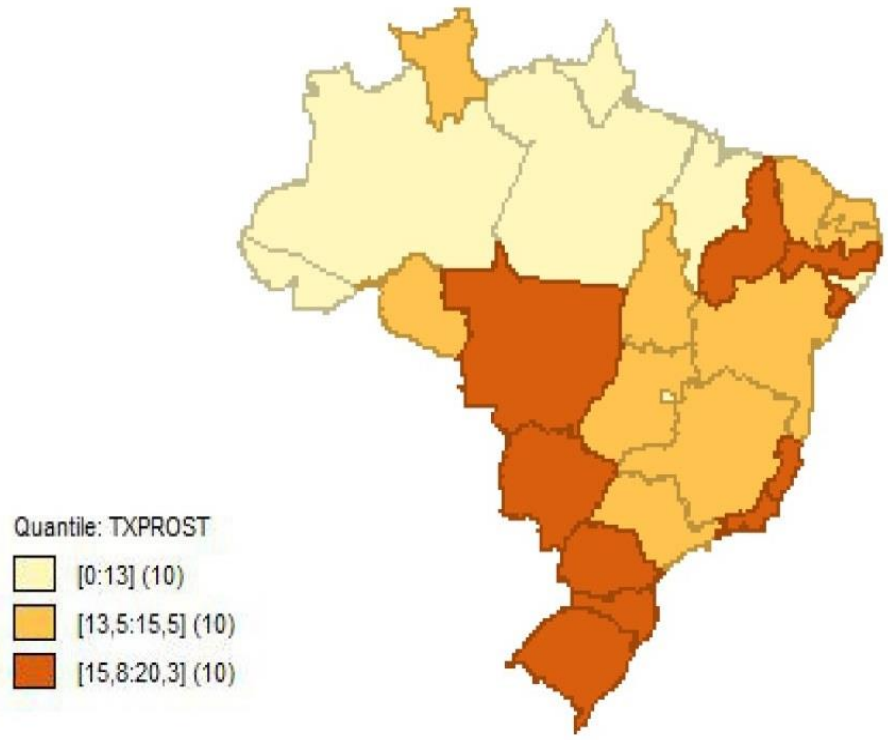
31. Chakiel J. La investigacion sobre causas de muerte en la America Latina. Santiago (CL): CELADE, 1987. Notas de Población, n. 44, p. 9-30.

32. Brasil/Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. A qualidade da informação sobre mortalidade no Brasil recente e avaliação do impacto das causas violentas no número de anos de vida perdidos. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatística/populacao/indic_sociosaude/2009/com_aquali.pdf. Acessado em maio de 2012.

33. Martins Júnior DF, Costa TM, Lordelo MS, Felzemburg RDM. Tendência dos óbitos por causas mal definidas na região Nordeste do Brasil, 1979-2009. Revista da Associação Médica Brasileira, 2011; 57(3): 338-346.

34. Londres F. Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida. – Rio de Janeiro: ASPTA – Assessoria e Serviços a Projetos em Agricultura Alternativa, 2011.

Figura 1: Distribuição espacial das taxas médias de mortalidade por câncer de próstata* (100.000 homens) nos estados brasileiros segundo tercis, 2005-2009.



*Taxas padronizadas por idade pela população mundial

Tabela 1: Matriz de correlação entre as taxas de mortalidade por câncer de próstata e variáveis selecionadas nos diferentes blocos da análise

	ZTXPROST	*ZPOP60*	*ZPOP80*	*ZPIB2*	*ZMILHO*	*ZTOTLAVPERM*	*ZSOJA*	*ZBEBIDAS*	*ZCONSMED*	*ZCOBERTPLAN*
ZTXPROST	1									
ZPOP60	0,10	1								
ZPOP80	0,34*	0,42*	1			**Variáveis sociodemográficas**				
ZPIB2	0,26	0,47*	0,23	1						
ZMILHO	0,37*	0,37*	-0,13	0,80*	1					
ZTOTLAVPERM	0,18	0,12	0,16	-0,08	0,06	1		**Variáveis de produção agrícola**		
ZSOJA	0,34*	0,37*	1,00	0,88*	-0,13	0,15	1			
ZBEBIDAS	0,39*	0,51*	0,89*	0,58*	0,13	0,17	0,89*	1	**Variáveis alimentares**	
ZCONSMED	-0,31*	0,54*	0,97*	0,41*	-0,01	0,21*	0,96*	0,91*	1	**Variáveis de atenção à saúde**
ZCOBERTPLAN	-0,35*	0,37*	1,00	0,63*	-0,15	0,16	0,97*	0,90*	0,96*	1

ZTXPROST: taxas anuais de mortalidade por câncer de próstata por 100.000 homens, padronizadas pela população mundial. ***ZPOP60***: proporção da população de 60 ou mais anos de idade; ***ZPOP80:*** proporção da população de 80 ou mais anos de idade; ***ZPIB2:*** média do Produto Interno Bruto agropecuário 2005-2009**;** ***ZMILHO****:* toneladas de milho produzidas; ***ZTOTLAVPERM:*** hectares plantados com lavouras permanentes; ***ZSOJA:*** toneladas de soja produzida; ***ZBEBIDAS:*** bebidas alcoólicas kcal/dia per capita**;** ***ZCONSMED:*** proporção da população que realizou consulta médica no último ano; ***ZCOBERTPLAN:*** proporção da população com cobertura de plano de saúde. * $p < 0,05$

Tabela 2 - Modelo final da análise de regressão múltipla espacial

Variáveis	***Coeficientes***	***Erro-padrão***	***t***	***p-valor***
Toneladas de soja produzidas	0,679	0,184	2,31	0,030
Toneladas de milho produzidas	-0,106	0,344	-1,37	0,018
Proporção da população com 80 nos e +	0,791	0,243	7,22	< 0,001
PIB agropecuário per capita	-0,091	0,435	-0,79	0,439
Consumo de bebidas alcoólicas	0,762	0,199	5,43	< 0,001

R^2 ajustado: 0,71; p valor < 0,001

CAPÍTULO IV

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E CÂNCER DE PRÓSTATA EM MATO GROSSO DO SUL: UM ESTUDO CASO-CONTROLE

RESUMO

Introdução: Estudos tem demonstrado associação entre câncer de próstata e exposições ambiental e ocupacional a agrotóxicos. Pesquisas realizadas na região Centro-Oeste do Brasil apontam a existência de contaminação ambiental e humana por diversos produtos utilizados na agropecuária. O objetivo deste estudo foi estimar a associação entre exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e câncer de próstata, em homens residentes em Mato Grosso do Sul (MS).
Metodologia: Foi realizado um estudo caso-controle de base hospitalar, em dois hospitais de Campo Grande, MS. Eram elegíveis para o estudo os indivíduos residentes em MS que realizaram biópsia de próstata ou outros procedimentos diagnósticos ambulatoriais, no período de março de 2012 a janeiro de 2014. A razão entre casos e controles foi de 1:1. Os controles foram pareados aos casos por frequência para idade (±5 anos) e macrorregião de residência. Foram coletadas, por meio de entrevistas, informações socioeconômicas, de hábitos de vida, nutricionais, de consumo alimentar e sobre exposições ocupacionais e ambientais a agrotóxicos. Na análise estatística foram estimadas odds ratio (OR), com intervalos de confiança de 95% (IC), ajustadas por idade e pelas variáveis que permaneceram no modelo final, utilizando a técnica de regressão logística. Todas as análises foram efetuadas no programa computacional SPSS, versão 21.
Resultados: A população de estudo ficou constituída por 316 casos incidentes de câncer de próstata e 326 controles. No modelo final permaneceram as seguintes variáveis: história familiar de câncer de próstata [OR 2,24 (1,39-3,61)]; histórico de tabagismo [OR 0,56 (0,38-0,84)]; índice de massa corporal [OR 0,96 (0,92-1,00)]; local de residência na zona rural a partir de 20 anos, [OR 5,08 (1,95-13,19)] e casa próxima à plantação [OR 2,05 (1,18-3,05)].
Conclusões: Os resultados do presente estudo sugerem que a exposição ambiental na idade adulta em áreas rurais ou próximas de locais onde são utilizados agrotóxicos aumenta o risco de desenvolver câncer de próstata.

Palavras-chave: epidemiologia, agrotóxicos e câncer de próstata.

ABSTRACT

Introduction: Studies have shown association between prostate cancer and environmental and occupational exposures to pesticides. Researches performed on Brazil's Midwest region indicates the existence of environmental and human contamination by several products that are used on agriculture. The goal of this study was to estimate the association between environmental and occupational exposure to pesticides and prostate cancer, on men living in Mata Grosso do Sul (MS).

Material and Methods: A hospital base case-control study was made on two hospitals located in Campo Grande, MS. They were eligible the individuals living in MS that had performed prostate biopsy or other outpatient diagnostic procedure on the period of March, 2012 to January, 2014. There were collected, through interviews, socioeconomic information, about life, nutritional and food consumption habits and about occupational and environmental exposures to pesticides. On the statistical analysis odds ratio (OR) were estimated, with confidence intervals of 95% (IC), adjusted by ages and by the variables that remain on the final model, using the logistic regression technic. All the analyzes were made on the SPSS computer program, version 21.

Results: The population study was constituted by 316 incident cases of prostate cancer and 326 controls. On the final model remained the following variables: prostate cancer family history [OR 2,24 (1,39-3,61)]; smoking history [OR 0,56 (0,38-0,84)]; body mass index[OR 0,96 (0,92-1,00)}; living on the countryside from the age of 20, [OR 5,08 (1,95-13,19)] and home next to a plantation [OR 2,05 (1,18-3,05)].

Conclusions: The results of this study suggest that the environmental exposure at the adult age on rural areas or next to places where pesticides are used increase the risk of developing prostate cancer.

Keywords: Epidemiology, pesticides and prostate cancer.

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é segunda neoplasia mais incidente e a sexta de maior mortalidade entre a população masculina no mundo (WHO/GLOBOCAN, 2012). Sua etiologia ainda não está completamente esclarecida e diversos fatores de risco tem sido investigados (FERRÍS-i-TORTAJADA et al, 2010). Acredita-se que o processo de carcinogênese da próstata seja multifatorial, envolvendo tanto fatores constitucionais, como idade, raça, genética, quanto hábitos de vida e exposições ambientais a diversas substâncias (ALAVANCHA et al, 2013; DOOLAN et al, 2014).

Estudos epidemiológicos tem demonstrado associação entre câncer de próstata e exposição ocupacional a agrotóxicos (MAHAJAN et al, 2006; LYNCH et al, 2009; CHIRSTENSEN et al, 2010). Um estudo que avaliou a interação entre variações genéticas e exposições ambientais, em uma coorte de agricultores e aplicadores de agrotóxicos nos Estados Unidos, encontrou interação entre o uso de alguns tipos de agrotóxicos e polimorfismos de nucleotídeo único em indivíduos com câncer de próstata (KOUTROS et al, 2013). A proximidade da residência a áreas de agricultura pode ocasionar exposição a inúmeras substâncias utilizadas nesta atividade. Contudo, em contraste com a expressiva quantidade de investigações sobre exposição ocupacional, poucos estudos tem analisado o papel das exposições ambientais na etiologia do câncer de próstata (ALAVANJA et al, 2013).

Mato Grosso do Sul possui intensa atividade agrícola, com elevado consumo de agrotóxicos (RECENA e CALDAS, 2008). Estudos realizados na região Centro-Oeste do Brasil apontam a existência de contaminação ambiental e humana por diversos produtos utilizados na agropecuária. Em 2005, a EMBRAPA divulgou um comunicado, indicando a existência de contaminação da Bacia do Alto Paraguai (BAP). Localizada nos estados de Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, a BAP exerce importante influência sobre os ecossistemas do rio Taquari e no Pantanal. A expansão da atividade agropecuária a partir dos anos setenta e o alto consumo de agrotóxicos seriam os responsáveis pela presença de grupos de princípios ativos usados na agricultura, como cloropirifós, ciclodienos e triazinas em sedimento e águas de rios que fluem para o Pantanal (VIEIRA e GALDINO, 2005). Uma pesquisa realizada em Lucas do Rio Verde e Campo Verde, no Mato Grosso, encontrou resíduos de agrotóxicos em amostras de águas superficiais, incluindo a de consumo humano. A contaminação de águas de poços artesianos, rios, córregos e água da chuva, atingia não somente áreas próximas do local de plantio, mas também, os centros urbanos destes

municípios (MOREIRA et al, 2012). Em Mato Grosso do Sul, um estudo observou que mais de 90 % das amostras de leite de vaca pasteurizado, analisadas em todas as microrregiões do estado, continham resíduos de agrotóxicos organoclorados. Dessas amostras, 50 % estavam contaminadas com aldrin/dieldrin e em 14 % delas o valor era superior aos valores de referência; 11 % das amostras continham heptachlor e em 30 % delas as concentrações encontradas excediam ao limite superior recomendado (AVANCINI et al, 2012).

O presente estudo teve como objetivo estimar a associação entre exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e câncer de próstata, em homens residentes em Mato Grosso do Sul no período de março de 2012 a janeiro de 2014.

MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo caso-controle de base hospitalar.

Eram elegíveis para o estudo, indivíduos residentes em Mato Grosso do Sul que realizaram biópsia de próstata ou outros procedimentos de média ou alta complexidade em serviços ambulatoriais de hospitais credenciados no Sistema Único de Saúde (SUS), situados em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, no período de março de 2012 a janeiro de 2014.

Os casos elegíveis para o estudo foram recrutados de forma consecutiva nos dois únicos hospitais, credenciados ao SUS, que realizavam biópsia de próstata no período do estudo, em Campo Grande. Um dos hospitais, participantes da pesquisa, atendia predominantemente pacientes com câncer, enquanto o outro era um Hospital Geral, que atendia várias especialidades médicas, além de oncologia.

Todos os indivíduos que compareceram para realizar biópsia de próstata, e que aceitaram participar da pesquisa, foram entrevistados consecutivamente, até atingir o número de casos estimados para o estudo. Os pacientes submetidos à biópsia de próstata eram entrevistados na mesma data, e momentos antes de realizarem o procedimento. Desta forma, o status de caso ainda era desconhecido tanto pelos indivíduos entrevistados, quanto pelos auxiliares de pesquisa que aplicavam as entrevistas. Os controles eram incluídos paralelamente aos casos no tempo, sendo também eram entrevistados de forma consecutiva. As entrevistas foram realizadas somente no ambulatório do Hospital Geral, no dia realização do exame complementar (tomografia, ecocardiograma, cateterismo cardíaco, endoscopia digestiva alta ou colonoscopia).

Foram considerados casos, os indivíduos com câncer de próstata diagnosticado no período de estudo e confirmado por exame histopatológico do material de biópsia. Foram incluídos neste estudo apenas casos incidentes de câncer de próstata, ou seja, indivíduos sem diagnóstico prévio da doença, cujo diagnóstico do câncer foi realizado por meio de exame histopatológico ou imunoistoquímico do tecido prostático biopsiado na data que foi realizada a entrevista. Foram excluídos os casos prevalentes de câncer de próstata (com diagnóstico anterior a data da entrevista) e indivíduos que não forneceram as informações mínimas necessárias para avaliar as exposições pesquisadas.

Os controles foram selecionados entre pacientes atendidos no Hospital Geral do estudo, e no mesmo período, para realização de outros procedimentos diagnósticos de média e alta complexidade, para doenças não relacionadas à exposição e ao desfecho em estudo. Foram excluídos do grupo controle os indivíduos que nas entrevistas não forneceram informações mínimas sobre as exposições pesquisadas, indivíduos que informaram já ter tido câncer de próstata ou outro tipo de câncer e aqueles cujos resultados dos exames foram suspeitos ou conclusivos para qualquer tipo de câncer.

A razão entre casos e controles foi de 1:1. Os controles foram pareados aos casos por frequência para idade (±5 anos) e macrorregião de residência (Campo Grande ou outra macrorregião). O tamanho da amostra de estudo foi estimado em 640 indivíduos, considerando erro alfa de 5% e poder do estudo de 80%.

Para a coleta de dados, construiu-se um questionário estruturado especificamente para o estudo, o qual foi testado previamente à sua utilização, para avaliação do seu desempenho (Apêndices B, C e D). Auxiliares de pesquisa, treinados e padronizados quanto à forma de apresentação das questões contempladas no questionário, compareciam nos ambulatórios dos hospitais, nos dias previamente marcados para realização de biópsias de próstata e dos demais exames (tomografia, ecocardiograma, cateterismo cardíaco, colonoscopia e endoscopia digestiva alta), e após a anuência em participar do estudo e assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A), os indivíduos eram entrevistados.

Neste estudo foram analisadas variáveis biológicas, socioeconômicas, nutricionais, de hábito de vida e de exposição ambiental e ocupacional.

A história familiar de câncer de próstata foi a variável biológica analisada, sendo consideradas duas categorias: ausência de história familiar e história familiar positiva quando havia relato deste câncer em algum parente de primeiro grau. Foi considerado como sendo parente de primeiro grau, apenas: pai, tio, irmão e avô.

Entre as variáveis socioeconômicas, analisou-se: renda familiar, nível de escolaridade e condição conjugal. A renda familiar foi estratificada em tercil: até 1,7 salário mínimo; de 1,8 a 2,2 salários mínimos e 2,3 salários mínimos ou mais. Foi utilizado como referência salarial, o valor do salário mínimo vigente em Mato Grosso do Sul em 2012 (R$ 728,00). A variável escolaridade foi categorizada em: sem escolaridade; primeiro grau incompleto; primeiro grau completo e segundo grau completo/ graduação/ superior. A condição conjugal foi categorizada em: casado/com companheira e divorciado/solteiro/viúvo.

As variáveis nutricionais incluíram o índice de massa corporal (IMC), calculado pela fórmula (Peso/Altura²) e analisado como variável contínua e as seguintes variáveis relativas ao consumo alimentar: consumo de gordura saturada, consumo de leite integral, consumo de feijão, consumo de frutas e consumo de verduras, legumes e saladas. Quanto ao consumo de gordura saturada, se considerou duas categorias, relato de consumo regular de carne vermelha com gordura ou frango com a pele versus relato de não consumir regularmente carne com gordura ou frango com pele. Considerou-se consumo regular aquele realizado em cinco ou mais dias da semana.

Quanto ao estilo de vida foram analisadas as variáveis tabagismo, consumo atual de bebidas alcoólicas, consumo pregresso de bebidas alcoólicas e atividade física. A variável tabagismo foi categorizada em: nunca fumou; ex-fumante e fumante atual, sendo considerados como ex-fumantes aqueles indivíduos que não fumavam no momento da entrevista, mas que, relataram já ter fumado em alguma época da vida. Quanto ao consumo atual e ao consumo pregresso de bebida alcóolica o entrevistado respondia sim ou não. A atividade física foi analisada como variável dicotômica, considerando como positiva quando o entrevistado relatou praticar algum tipo de atividade física ou esporte nos últimos três meses.

As variáveis de exposição ambiental analisadas foram o local de residência até os 19 anos e o local de residência a partir dos 20 anos. Ambas as variáveis foram classificadas em duas categorias: uma constituída por indivíduos que relataram ter residido somente na zona rural e outra pelos que relataram ter residido tanto na zona rural quanto na zona urbana no período da vida investigado. Outras variáveis analisadas foram: casa próxima a plantação até os 19 anos e casa próxima à plantação a partir dos 20 anos, tempo total de residência na zona rural, categorizada em: até 13 anos; de 14 a 25 anos; de 26 a 44 anos e 45 anos ou mais de residência na zona rural. Foi considerada, como residente em área rural, a população moradora em fazendas, sítios, chácaras ou propriedades rurais com outras denominações, enquanto que residentes em área urbana foram os indivíduos residentes em área urbanizada de cidade ou vila ou ainda em área urbana isolada e aglomerado rural de extensão urbana (IBGE,

2003). Em relação à residência em locais próximos à plantação, consideraram-se os indivíduos que relataram que suas casas ficavam até no máximo de 1000 metros de distância da área de plantação ou lavoura.

As variáveis de exposição ocupacional analisadas foram: utilização de agrotóxicos até os 19 anos e utilização de agrotóxicos a partir dos 20 anos (o entrevistado respondia sim ou não, se na propriedade ou local de trabalho era utilizado agrotóxico, naquele período da vida); manuseio de agrotóxicos em ocupação até os 19 anos e manuseio de agrotóxicos em ocupação a partir dos 20 anos (o entrevistado respondia sim ou não, se ajudava no manuseio do agrotóxico, naquele período da vida); tempo (em anos) que exerceu ocupação com exposição a agrotóxicos até os 19 anos; atividade com possível exposição a agrotóxicos, variável dicotômica (sim/não). Considerou-se que as seguintes atividades e ou ocupações acarretariam possível exposição: agricultura, criação de gado, dedetizador de produtos inseticidas, técnico de controle de zoonoses; relato de ter trabalhado alguma vez na vida com agrotóxicos, variável dicotômica (sim/não).

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise dos dados do estudo, a técnica estatística utilizada foi a regressão logística, pelo fato da variável resposta ser dicotômica. Devido à complexidade do tema abordado e dos inúmeros fatores a ele relacionados, as variáveis foram testadas em blocos ou níveis, ordenados teoricamente (FUCHS et al, 1997), referentes à plausibilidade de ocorrência de câncer de próstata, sendo a seleção das variáveis em cada bloco efetuada por meio do teste estatístico qui-quadrado, considerando nível de significância de 0,20. Esses blocos foram constituídos considerando características biológicas, socioeconômicas, de exposição ambiental ao longo da vida, de hábitos de vida e, por fim, da exposição ocupacional dos indivíduos.

Cada uma das variáveis foi testada em abordagem univariada, com o objetivo de auxiliar a observação de fatores intervenientes ou modificadores que poderiam influenciar o modelo final de predição. O efeito bruto de cada uma das variáveis explicativas sobre o desfecho câncer de próstata foi avaliado mediante análise de regressão logística univariada e a medida de risco utilizada foi a razão de chances (do inglês, *odds ratio* – OR), com intervalo de confiança de 95%.

Após a construção dos modelos univariados, procedeu-se à análise múltipla, que incluiu todas as variáveis selecionadas por meio da abordagem de níveis. A regra de passagem para o próximo nível considerou o resultado do teste de Wald ($p< 0.05$) (HOSMER & LEMESHOW, 1989). O primeiro nível investigado foi aquele das variáveis biológicas. As variáveis foram testadas de acordo com a seguinte configuração:

- Modelo 1 - modelo logístico para variáveis do nível biológico;
- Modelo 2 - modelo que inclui as variáveis significativas do Modelo 1 e todas as do bloco de variáveis socioeconômicas;
- Modelo 3 - modelo que incluiu as variáveis significativas do Modelo 2 e todas as do bloco de variáveis referentes à exposição ambiental ao longo da vida;
- Modelo 4 - modelo para as variáveis significativas até o bloco anterior mais as variáveis referentes a hábitos de vida;
- Modelo 5 - Finalmente, um modelo para as variáveis significativas na etapa anterior mais as variáveis referentes à exposição ocupacional.
- Todas as análises foram efetuadas no programa computacional SPSS, versão 21.

RESULTADOS

Foram elegíveis 1.236 indivíduos para serem entrevistados no estudo. Nove indivíduos (0,73%) se recusaram a participar da pesquisa e não foram incluídos na mesma. Entre os 839 indivíduos entrevistados antes de realizarem a biópsia, 6 (0,72%) foram excluídos por já terem diagnóstico anterior de câncer de próstata (casos prevalentes), 11 (1,31%) por não fornecerem informações mínimas necessárias para avaliação das exposições estudadas, 14 (1,67%) por não terem realizado a biópsia de próstata após a entrevista, ficando, portanto, sem confirmação diagnóstica e 492 (58,64%) porque o resultado da biópsia não confirmou o diagnóstico. Em relação aos resultados das biópsias de próstata que foram negativos para câncer, observou-se: prostatíte (146 casos), hiperplasia benigna da próstata (HBP) (32 casos) e ausência de doença específica (314 casos).

Entre os 397 indivíduos entrevistados como possíveis controles foram excluídos: 2 indivíduos que não forneceram informações mínimas sobre as exposições estudadas, 14 (3,52%) que informaram já ter tido câncer de próstata, 16 (4,03%) que tinham histórico de

câncer ou o resultado do exame realizado no dia da entrevista diagnosticou ou foi suspeito para algum tipo de neoplasia maligna, 32 (8,06%) que possuíam diagnóstico prévio ou suspeita de outras doenças da próstata (HBP, prostatíte ou aumento de volume prostático a esclarecer). Após as exclusões, a população de estudo ficou constituída por 642 indivíduos, sendo 316 casos e 326 controles.

A distribuição das características dos casos e controles segundo as variáveis do estudo se encontra na tabela 1. A média e a mediana de idade dos participantes corresponderam, ambas, a 70 anos. A maioria dos participantes residia na macrorregião de saúde de Campo Grande. Trata-se de uma população de baixa renda e escolaridade, sendo que 83,2 % dos casos e 80,8 % dos controles não completaram o primeiro grau e 74,1 % dos casos e 73,3 % dos controles tinham renda familiar inferior a 2,2 salários mínimos. Considerando os hábitos de vida, entre os casos houve um consumo maior de bebidas alcoólicas e de tabaco. A história familiar de câncer de próstata foi mais frequente no grupo de casos que no de controles. Até os 19 anos de idade, a maioria dos casos e dos controles residia exclusivamente na zona rural.

Na tabela 2 estão apresentadas as odds ratio brutas das análises do desfecho câncer de próstata e covariáveis. O tempo total de residência na zonal rural apresentou associação positiva com câncer de próstata que aumentava com o maior tempo de residência.

Na tabela 3 estão as odds ratio ajustadas por idade e pelas variáveis que permaneceram no modelo final. Observa-se que história familiar de câncer de próstata, local de residência a partir dos 20 anos de idade e casa próxima á plantação a partir dos 20 anos de idade apresentaram associação positiva com câncer de próstata. Sendo que tabagismo pregresso apresentou uma associação negativa com aquela neoplasia, com odds ratio ajustada de 0,56 (0,38 – 0,84). Enquanto que, o índice de massa corporal foi analisado de forma contínua, sendo que para cada ponto a mais no IMC, menor a associação com câncer de próstata e a odds ajustada foi de 0,96 (0,92 - 1,00).

Entre os 269 indivíduos que relataram exposição a agrotóxicos na fase de vida adulta, a maioria (203) foi exposta a um único composto, sendo que entre os demais indivíduos: 32, 24 e 3 deles foram expostos, respectivamente a dois, a três e a quatro ou mais tipos de agrotóxicos. No quadro 1 são apresentados os agrotóxicos por frequência de relato de utilização na idade adulta. De todos os agrotóxicos relatados, 62,34% eram inseticidas, sendo que destes, quase metade eram compostos organofosforados, vindo a seguir os inseticidas organoclorados. Os herbicidas foram o segundo grupo de agrotóxicos em frequência de

utilização. Não foi possível identificar o nome da substância ou a marca comercial em 11,66 % dos relatos de exposição a agrotóxicos

DISCUSSÃO

No presente estudo, foi observado que homens que residiram, quando adultos, em áreas rurais e ou próximas a locais onde era aplicado agrotóxico apresentaram um risco aumentado para câncer de próstata, chegando a ser cinco vezes maior do que naqueles residentes em áreas urbanas. Neste sentido, um estudo realizado na Califórnia encontrou que homens residentes em uma região de intensa atividade agrícola e que tiveram exposição à methil bromida, apresentaram um risco maior para câncer de próstata de 1,62, do que aqueles sem exposição ambiental (COCKBURN et al, 2011). Existem diversas vias possíveis de exposição a agrotóxicos, as quais variam de acordo com determinadas condições, tais como: se o indivíduo é um adulto ou uma criança; a localização da sua residência em relação ao local de aplicação do agrotóxico; a volatilidade do composto; sua persistência no ambiente, e as propriedades físicas destes produtos (ALAVANJA et al, 2013). Sendo que, além de agricultores, outros grupos populacionais podem ser expostos a agrotóxicos, através de contaminação alimentar e ambiental, como é o caso das famílias dos agricultores, e da população circunvizinha a uma unidade produtiva e a população em geral, que se alimenta do que é produzido no campo (SILVA et al, 2005; CRINNION, 2009). Exemplo disso é o que ocorreu em Lucas do Rio Verde, cidade localizada em uma região de intensa atividade agrícola no estado de Mato Grosso, onde um estudo detectou que 88% das amostras de sangue, não só de trabalhadores rurais, mas, também de residentes do município estavam contaminadas por glifosato e que 61% das amostras de urina eram positivas para pelo menos um tipo de inseticida organoclorado (BELO et al, 2012).

Crianças e adultos jovens também podem ser expostos a agrotóxicos, sendo que, além da exposição direta a essas substâncias pelo ar ou pela ingestão de alimentos e água contaminados, como ocorre com a população geral, pode haver contaminação de mãe para filho, através da amamentação (CRINNION, 2009). Neste estudo, casos e controles apresentaram similaridade quanto ao local de residência na infância/adolescência. Foi possível observar, também, que a maioria dos indivíduos (mais de 60 %) relatou ter residido exclusivamente em área rural, naquele período de suas vidas. Tal homogeneidade pode ter dificultado o encontro de resultados com significância estatística, na análise das variáveis

ligadas as exposições ambiental e ocupacional, nessa fase da vida, só aparecendo diferenças em relação à exposição na fase adulta. Ou, é possível também que somente a exposição mais tardia seja importante para o processo de carcinogênese de próstata, dado que é um tumor que aparece em idades mais avançadas. Segundo Araújo e colaboradores (2007), jovens começam a trabalhar em atividades agrícolas, ainda na idade escolar, já sendo expostos a agrotóxicos, seja durante a aplicação dos mesmos, ou segurando mangueiras ou transportando os produtos. Desta forma, possivelmente, boa parte da população deste estudo, sofreu algum tipo de exposição a agrotóxicos, ainda em fases mais jovens da vida. Mas, é difícil, e complexo estabelecer o nexo causal, entre exposições ocorridas em fases iniciais da vida e o diagnóstico de câncer de próstata no presente estudo**.**

Na análise univariada foi encontrada uma associação positiva entre tempo total de residência na zona rural e câncer de próstata. Homens que residiram em área rural de 26 a 44 anos apresentaram estimativa de risco de 1,56 (1,02-2,39), enquanto que para aqueles que residiram 45 anos ou mais, essa estimativa foi de 1,86 (1,18-2,94). Embora, essa associação não tenha permanecido na análise múltipla, ela sugere que exposições crônicas a agrotóxicos poderiam ter um efeito cumulativo e que ao longo do tempo, aumentaria o risco para o desenvolvimento do câncer de próstata. Doenças crônicas não transmissíveis, como os cânceres, podem se originar de inúmeras exposições a agentes químicos, físicos e biológicos aos quais os seres humanos estão diariamente expostos ao longo da vida (REIS e FILHO, 2006). Contudo, a dificuldade de estabelecer com precisão a data de inicio da doença e não apenas a do seu diagnóstico, impossibilita conhecer o tempo total de exposição a agrotóxicos que antecedeu o surgimento da doença. Isso se deve, ao fato do câncer de próstata possuir um crescimento bastante lento, uma célula pode levar de 4 a 10 anos para formar um tumor de 1 cm, podendo ser completamente assintomático nos estágios iniciais (TONON & SCHOFFEN, 2009), e sendo, geralmente, diagnosticado em adultos mais idosos, (FERRÍS-i-TORTAJADA, 2010). Neste sentido, um estudo que analisou autópsias de homens que morreram por outras causas, identificou que muitos deles eram portadores de neoplasia de próstata e que provavelmente não sabiam da existência da doença (HAAS et al, 2008). Sendo assim, homens, principalmente os mais jovens e assintomáticos ou oligossintomáticos, poderiam viver por um tempo indeterminado com a doença antes de a mesma ser diagnosticada, impossibilitando desta forma, a mensuração temporal de exposições que possam estar envolvidas na carcinogênese da próstata.

Foi observado um risco de câncer de próstata mais de duas vezes superior em indivíduos com história familiar da doença. Estes resultados estão de acordo com a literatura

que aponta que juntamente com a idade e raça, a história familiar é um importante fator de risco para câncer de próstata (ZEEGERS et al, 2003), e o risco desta doença seria maior em parentes de primeiro grau (BRANDT et al, 2009). Irmãos e filhos de indivíduos com câncer de próstata apresentariam um risco duas a três vezes maior de desenvolver a doença que o esperado para sua idade, etnia e local de residência (FERRÍS-i-TORTAJADA et al, 2010). Koutros e colaboradores encontraram um risco aumentado de câncer de próstata em agricultores e aplicadores de agrotóxicos que tinham história familiar da doença e que foram expostos a aldrin ou fonofos. Contudo, naqueles agricultores e aplicadores expostos ao mesmo agrotóxico, mas, sem história familiar da doença, não houve aumento no risco para câncer de próstata (KOUTROS et al, 2012). Porém, como apenas 10 a 20 % dos casos de câncer de próstata estão relacionados à hereditariedade (DANTAS et al, 2009), é provável que exista uma interação do componente genético com a exposição a alguns tipos de agrotóxicos que contribuiria para o maior risco de câncer de próstata (ALAVANJA et al, 2013).

No presente estudo, foi encontrada uma associação negativa entre câncer de próstata e indivíduos com história pregressa de tabagismo. Dessa mesma forma, um estudo caso-controle, realizado na Austrália, encontrou associação negativa, tanto entre tabagistas atuais, quanto entre indivíduos com história pregressa de tabagismo e que pararam de fumar entre 11 e 20 anos antes do desenvolvimento do câncer de próstata, sendo respectivamente de 0,76 (0,59-0,99) e 0,74 (0,56-0,97). Por outro lado, outros estudos epidemiológicos tem encontrado um aumento do risco de câncer de próstata em tabagistas (GIOVANUCCI et al, 1999; PLASKO et al, 2003). Uma possível explicação para esses achados seria a presença de cádmio nos cigarros, já que esse é considerado um potencial carcinogênico prostático. Um estudo caso controle encontrou em fumantes um nível sérico de cádmio três vezes maior do que em não fumantes (ANETOR et al, 2008). Entre os mecanismos, pelos quais o cádmio interferiria no processo de carcinogênese da próstata, estariam modificações no DNA celular e também, a indução de stress oxidativo (HSING, 2001; PIORIET & WESTON, 2002; HO et al, 2003). Entretanto, mesmo com pesquisas experimentais em ratos confirmando tais resultados, a relação entre tabagismo e câncer de próstata em humanos, ainda é incerta (GOYER et al, 2004). No presente estudo, não foi possível determinar a quantidade de cigarros consumidos, nem o tempo de duração do tabagismo e ainda o tempo de interrupção do hábito de fumar até a realização da entrevista, o que torna difícil a comparabilidade com outros estudos.

No atual estudo, foi encontrada uma discreta associação negativa entre câncer de próstata e o IMC. Apesar de, outros pesquisadores também terem observado associação

negativa entre obesidade e câncer de próstata (PORTER e STANFORD, 2005; WRIGHT et al, 2007), deve-se analisar tais resultados com cautela, pois eles podem de certa forma ser influenciados pelo estágio no qual a doença foi diagnosticada. Estudos de revisão de literatura, com meta-análise, apontam para uma discreta associação positiva entre obesidade e câncer de próstata (BERGSTROM et al, 2001; MACLNNIS & ENGLISH, 2006; RENEHAN et al, 2008). Porém, a obesidade teria um efeito nulo ou de discreta proteção para doença localizada, enquanto que, por outro lado, ela estaria associada com um maior risco para doença avançada (DISCACCIATI et al, 2012). Tais comportamentos decorrem que a obesidade está associada com níveis reduzidos de Antígeno Prostático Específico (PSA) (BANEZ et al, 2007). Como o exame de PSA muitas vezes é o indicativo para realização de biópsia de próstata, indivíduos obesos seriam mais propensos a não realização do diagnóstico de câncer de próstata e nestes casos a obesidade não atuaria como um fator de proteção, mas, na verdade seria um viés de diagnóstico. Provavelmente, os indivíduos obesos seriam diagnosticados mais tardiamente (ALLOT et al, 2013).

No presente estudo houve relato de exposição ambiental e ou ocupacional a diversos tipos de agrotóxicos, sendo que alguns indivíduos informaram terem sido expostos a mais de um tipo de composto químico. Apesar de, possivelmente, haver alguma imprecisão na recordação de todas as substâncias a que foram expostos os entrevistados, os relatos são compatíveis com as informações disponíveis sobre utilização de agrotóxico em algumas regiões de Mato Grosso do Sul. Entre os municípios que compõem a Bacia do Alto Taquari, São Gabriel do Oeste foi o com maior consumo de agrotóxicos, entre 1988 e 1996. Naquele período os agrotóxicos mais consumidos foram os herbicidas (430.064 litros), seguidos dos inseticidas (106.331 litros). Sendo que a cultura de soja empregou 91 % da quantidade total de herbicidas e 86% do total de inseticidas naquele período (VIEIRA e GALDINO, 2005). Estudos tem encontrado associação positiva entre câncer de próstata e exposição a alguns compostos organoclorados, contudo, há uma grande variação dos riscos encontrados de acordo com o tipo específico de produto estudado (RITCHIE, et al, 2003; MILLS & YANG 2003).

Este estudo apresenta algumas limitações. É possível existir um viés de seleção, uma vez que os sujeitos do estudo não representam todos os casos da população. Outra limitação que ocorre em quase todos os estudos com pessoas expostas a agrotóxicos, é que o indivíduo raramente é exposto a uma única substância, tornando imprecisa a determinação de quais substâncias ou componentes químicos foram responsáveis pela exposição. Ainda, existe a possibilidade de ocorrência de algum erro de mensuração de exposição. Tais erros podem

decorrer de perda de informações ou de conhecimento incompleto de todas as exposições, principalmente em indivíduos que ao longo da vida tiveram muitas ocupações. É importante ressaltar que o câncer de próstata pode apresentar um longo período de latência, atingindo indivíduos mais idosos e relacionando-se, portanto, a exposições ocupacionais e ambientais ocorridas há muito tempo e que seriam mais difíceis de serem recordadas. Entretanto, em estudos realizados com uma coorte de trabalhadores agrícolas, observou-se que a recordação da história pregressa de utilização de agrotóxicos era tão confiável quanto às outras informações rotineiramente coletadas em estudos epidemiológicos, sendo também, fidedignas em relação ao tempo de utilização de agrotóxicos. (BLAIR et al, 2002; HOPPIN et al, 2002).

Entre os pontos fortes deste trabalho, está o tamanho do estudo que deu força estatística suficiente para examinar o risco da exposição. Outro aspecto positivo, é que só foram considerados como casos, os indivíduos com diagnóstico de câncer confirmado por exame histopatológico ou imunoistoquímico. Desta forma, foi reduzida a possibilidade de erro de classificação da doença. Deve-se destacar ainda, que todas as entrevistas foram realizadas antes da realização da biópsia da próstata. Desta forma, os entrevistadores desconheciam o status dos entrevistados quanto ao desfecho estudado. E os entrevistados também ainda não sabiam qual o seu diagnóstico. Reduzindo, assim, a ocorrência de um possível viés de recordação, que poderia levar a um erro de classificação diferencial quanto à exposição. Nas últimas décadas, a Região Centro-Oeste tem sofrido uma acentuada expansão da atividade agropecuária, com consequente consumo de grandes quantidades de agrotóxicos. Embora, vários estudos realizados na Região, indiquem a existência de contaminação ambiental e inclusive de seres humanos, quantificar a parcela da população contaminada por agrotóxicos é muito difícil. Os resultados do presente estudo sugerem que a exposição ambiental na idade adulta em áreas rurais ou próximas de locais onde são utilizados agrotóxicos pode aumentar o risco de desenvolver câncer de próstata.

A partir deste estudo, abre-se a perspectiva para futuras pesquisas que analisem exposições a substâncias ou compostos específicos e que utilizem métodos que permitam mensurar o tipo e a intensidade da exposição com maior precisão.

REFERÊNCIAS

Alavanja MC, Samanic C, Dosemeci M. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural HealthStudy Cohort. Am. J. Epidemiol. 2003; 157:800-814.

Allott EH, Masko EM, Freedland JS. Obesity and Prostate Cancer: Weighing the Evidence. Eur Urol. 2013; 63(5): 800–809.

Anetor JI, Ajose F, Anetor GO, Iyanda AA, Babalola OO, Adeniyi A. High cadmium/zinc ratio in cigarette smokers: potential implications as a biomarker of risk of prostate cancer. Nigerian Journal of Physiological Sciences. 2008; 23 (1-2): 41-49.

Araújo AJ, Lima JS, Moreira JC, Jacob SC, Soares MO, Monteiro MCM, Amaral AM, Kubota A, Meyer A, Cosenza CAN, Neves C, Markowitz S. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. 2007; 12(1): 115-128.

Avancini RM, Silva IS, Rosa AC, Sarcinelli PN, Mesquita SA. Organochlorine compounds in bovine milk from the state of Mato Grosso do Sul-Brazil. Chemosphere. 2013; 90 (9):2408-13.

Banez LL, Hamilton RJ, Partin AW, et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. JAMA. 2007; 298:2275– 80.

Belo MSSP, Pignati W, Dores EFGC, Peres F. Uso de agrotóxicos na produção de soja do Estado do Mato Grosso: um estudo preliminar de riscos ocupacionais e ambientais. Rev. bras. Saúde ocup. 2012; 37 (125): 78-88.

Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer. 2001; 91:421–30.

Blair A, Tarone R, Sandler D, Lynch CF, Rowland A, Wintersteen W, Steen WC, Samanic C, Dosemeci M, Alavanja MC. Reability of reporting on life-style and agricultural factors by a sample of participants in the Agricultural Health Study from Iowa. Epidemiology. 2002; 13 (1): 94-99.

Brandt A, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Age at Diagnosis and Age at Death in Familial Prostate Cancer.The Oncologist. 2009; 14:1209–1217.

Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão.Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Metodologia do censo demográfico 2000. Rio de Janeiro: IBGE; 2003. (Série Relatórios Metodológicos nº 25).

Cockburn M, Mills P, Zhang X, Zadnick J, Goldberg D, Ritz B. Prostate Cancer and Ambient Pesticide Exposure in Agriculturally Intensive Areas in California. American Journal of Epidemiology. 2011; 173(11) 1280-1288.

Christensen CH, Platz EA, Andreotti G, Blair A, Hoppin JÁ, Koutros S, Lynch CF, Sandler DP, Alavanja MCR. Coumaphos Exposure and Incident Cancer among Male Participants in the Agricultural Health Study (AHS). Environmental Health Perspectives. 2010; 1181(1): 92-96.

Crinnion WJ. "Chlorinated pesticides: threats to health and importance of detection." Alternative Medicine Review: a Journal of Clinical Therapeutic. 2009; 14(4):347-359.

Dantas ELR, Sá FHL, Carvalho SMF, Arruda AP, Ribeiro EM, Ribeiro EM. Genética do câncer hereditário. Revista Brasileira de Cancerologia. 2009; 55 (3): 263-269.

Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose-response meta-analysis of prospective studies. Ann Oncol. 2012; 23:1665–71.

Doolan G, Benke G, Giles G. An update on occupation and prostate cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15 (2):501-516.

Ferrís-i-Tortajada J, García-i-Castell J, Berbel-Torneroc O, Ortega-García JA. Factores de riesgo constitucionales en el cáncer de próstata. Actas Urológicas Españolas 2011; 35(5): 282—288.

Giovanucci E, Rimm EB, Ascherio, A. Smoking and risk of Total and fatal prostate cancer in United States Health Professionals, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev; 1999: 8:277-282.

Goyer RA, Liu J, Waalkes M P. Cadmium and cancer of the prostate and testes. Biometals; 2004: 17:555-558.

Fuchs SC, Victora CG, ICTORA, Fachel J. Modelo hierarquizado: uma proposta de modelagem aplicada à investigação de fatores de risco para diarréia grave. Rev. Saúde Pública, 30 (2): 168-78, 1996.

Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang YC, Roza G. The Worldwide Epidemiology of Prostate Cancer: Perspectives from Autopsy Studies. *Can J Urol*. 2008; 15(1): 3866–3871.

Ho E, Courtemanche C, Ames BN. Zinc deficiency induces oxidative DNA damage and increases p53 expression in human lung fibroblast. J. Nutr; 2003: 133: 2543 – 2548.

Hoppin JA, Yucel F, Dosemeci M, Sandler DP. Accuracy of self-reported pesticide use duration information from licensed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. 2002; J Expo Anal Environ Epidemiol 12:313–318.

Hosmer DW e Lemeshow S. Applied Logistic Regression, New York: Wiley-Interscience Publication, 1989.

Hsing AW. Hormones and Prostate Cancer: What's next? Epidemol. Rev; 2001: 23:42-58.

Koutros S, Beane Freeman LE, Lubin JH, et al. Risk of total and aggressive prostate cancer and pesticide use in the Agricultural Health Study. Am J Epidemiology. 2012.

Koutros S, Berndt SI, Barry KH, Andreotti G,Hoppin JA, Sandler DP, Yeager M, Burdett LA, Jeffrey Yuenger J,Alavanja MCR, Beane Freeman LEB. Genetic Susceptibility Loci, Pesticide Exposure and Prostate Cancer Risk.PLOS ONE. 2013; 8(4): 1-6.

Lynch SM, Mahajan R, Freeman LEB, Hoppin JÁ, Alavanja MCR. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). Environmental Research. 2009; 109: 860-868.

MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. Cancer Causes Control. 2006;17:989– 1003.

Mahajan R, Blair A, Lynch CF, Schroeder P, Hoppin JÁ, Sandler DP et al. Fonofos Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. Environmental Health Perspectives. 2006. 114(12): 1838-1842.

Mills PK, Yang R. Prostate Cancer Risk in California Farm Workers. JOEM. 2003; 45(3): 249-258.

Moreira JC et al. Contaminação de águas superficiais e de chuva por agrotóxicos em uma região do estado do Mato Grosso. Ciênc. saúde coletiva [online]. 2012, vol.17, n.6, pp. 1557-1568. ISSN 1413-8123. http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000600019.

Pioriet MC, Weston A. DNA damage, DNA repair and mutagenesis. In: Bertino, J.R. (eds). Encylopaedia of Cancer; 2002: Boston (MA), Academic Press.

Plaskon LAD, Panson F, Vaughan TL, Standard JL. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in middle aged men. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev; 2003: 12:604-609.

Porter MP, Stanford JL. Obesity and the risk of prostate cancer. Prostate. 2005; 62:316– 21.

Recena MC, Caldas ED. Percepção de risco, atitudes e práticas no uso de agrotóxicos entre agricultores de Culturama, MS. Rev. Saúde Pública. 2008; 42(2).

Reis Filho RV, Araújo JC, Vieira EM. Hormônios sexuais estrógenos: contaminantes bioativos. Quim. Nova. 2006; 29(4), 817-822.

Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008; 371:569–78.

Ritchie JM, Vial SL, Fuortes LJ, Guo H, Reedy VE, Smith EM. Organochlorines and Risk of Prostate Cancer. JOEM. 2003; 45(7): 692-702.

Silva JM, Silva EM, Faria HP, Pinheiro TMM. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. Ciênc. saúde coletiva. 2005; 10(4): 891-903.

Tonon TCA, Schoffen JPF. Câncer de próstata: uma revisão da literature. Revista Saúde e Pesquisa. 2009; 2(3): 403-410.

Vieira LM, Galdino S. Agrotóxicos na Bacia do Alto Taquari e Potenciais Impactos no Pantanal. Comunicado Técnico, 50 – Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Corumbá. 2005. 1ª Edição: formato digital disponível em: www.infoteca.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/810965/1/COT50.pdf

World Health Organization.The International Agency for Research on Cancer (IARC).Globocan 2012. Documento na internet. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/. Acesso em 18 de abril de 2014.

Wright ME, Chang SC, Schatzkin A, et al. Prospective study of adiposity and weight change in relation to prostate cancer incidence and mortality. Cancer. 2007;109:675– 84.

Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric Risk of Prostate Carcinoma for Relatives of Patients with Prostate Carcinoma: A Meta–Analysis. American Cancer Society. 2003; 97(8): 1894-903.

Tabela 1: Distribuição de casos e controles segundo variáveis sociodemográficas, de estilo de vida, relacionadas à exposição ocupacional a agrotóxicos, história familiar de câncer de próstata, local de residência e macrorregião de saúde, Campo Grande/MS, 2012-2014.

Variáveis	Casos		Controles		
	N	%	N	%	p valor
Faixa etária					0,435
<60 anos	44	13,9	34	10,4	
60-69 anos	108	34,2	120	36,8	
70-79 anos	108	34,2	121	37,1	
80 anos ou mais	56	17,7	51	15,6	
Escolaridade					0,571
Sem escolaridade	79	25,1	69	21,4	
Primeiro grau incompleto	183	58,1	189	58,5	
Primeiro grau completo	31	9,8	36	11,1	
Segundo grau completo, graduação ou superior	22	7,0	29	9,0	
Condição conjugal					0,230
Casado ou companheira	207	65,5	228	69,9	
Divorciado/Solteiro/Viúvo	109	34,5	98	30,1	
Renda familiar					0,197
Até 1,7 salário mínimo	151	47,8	135	41,4	
1,8 a 2,2 salários mínimos	83	26,3	104	31,9	
2,3 salários mínimos ou mais	82	25,9	87	26,7	
Consumo atual de álcool					0,325
Não	247	78,2	265	81,3	
Sim	69	21,8	61	18,7	
Tabagismo					0,017
Nunca fumou	104	32,9	79	24,2	
Ex-fumante	168	53,2	209	64,1	
Fumante atual	44	13,9	38	11,7	
Consumo de feijão					0,791
Consome	262	82,9	272	83,7	
Não consome	54	17,1	53	16,3	
Consumo gordura saturada					0,077
Não	46	14,6	65	19,9	
Sim	268	85,4	261	80,1	
Frequência que consome legumes, verduras e saladas					0,806
Consome regularmente	218	69,2	222	68,3	
Não consome regularmente	97	30,8	103	31,7	
Frequência que consome frutas					0,685
Consome regularmente	151	47,8	161	49,4	
Não consome regularmente	165	52,2	165	50,6	

Tabela 1 (Continuação): Distribuição de casos e controles segundo variáveis sociodemográficas, de estilo de vida, relacionadas à exposição ocupacional a agrotóxicos, história familiar de câncer de próstata, local de residência e macrorregião de saúde, Campo Grande/MS, 2012-2014.

Variáveis	Casos		Controles		
	N	%	N	%	X^2
Atividade física					0,929
Sim	108	34,3	110	34,0	
Não	207	65,7	214	66,0	
História familiar de câncer de próstata					0,002
Não	250	79,6	288	88,6	
Sim	64	20,4	37	11,4	
Macrorregião					0,823
Campo Grande	310	98,1	319	93,5	
Demais Macrorregiões	6	1,9	22	6,5	
Local de residência até 19 anos					0,589
Zona urbana ou Zona rural e urbana	115	36,4	112	34,4	
Zona rural	201	63,6	214	65,6	
Local de residência a partir de 20 anos					0,001
Zona rural e urbana	292	92,4	320	98,2	
Zona rural	24	7,6	6	1,8	
Atividade com possível exposição a agrotóxicos até 19 anos					0,064
Não	76	24,1	59	18,1	
Sim	240	75,9	267	81,9	
Atividade com possível exposição a agrotóxicos a partir dos 20 anos					0,448
Não	114	36,2	108	33,3	
Sim	201	63,8	216	66,7	
Relato de contato com agrotóxicos em ocupação até os 19 anos					0,053
Não	136	43,0	116	35,6	
Sim	180	57,0	210	64,4	
Relato de contato com agrotóxicos em ocupação a partir dos 20 anos					0,074
Não	170	54,1	152	47,1	
Sim	144	45,9	171	52,9	
Tipo de ocupação a partir dos 20 anos					0,318
Ocupação sem exposição	113	36,1	95	29,9	
Exposição atividade agrícola	71	22,7	78	24,5	
Exposição atividade pecuária	33	10,5	27	8,5	
Exposição atividade agrícola e pecuária	86	27,5	106	33,3	
Outras exposições	10	3,2	12	3,8	

Tabela 2 - Variáveis biológicas, socioeconômicas, nutricionais, de hábitos de vida e de exposição a agrotóxicos associadas ao câncer de próstata - Odds ratios (OR) e intervalo de confiança de 95% (IC), para câncer de próstata.

Variáveis		OR bruta e IC 95%
Biológicas		
História familiar de câncer de próstata	Não	1,00
	Sim	1,99 (1,28 – 3,09)
Socioeconômicas		
Renda familiar em salários mínimos (SM)	Até 1,7 SM	1,00
	1,8 a 2,2 SM	1,19 (0,81 – 1,74)
	2,3 ou mais SM	0,85 (0,56 – 1,29)
Nutricionais		
Índice de Massa Corporal (contínua)		0,96 (0,92 – 1,00)
Consumo de gordura saturada	Não	1,00
	Sim	1,45 (0,96 – 2,20)
Consumo de leite	Não	1,00
	Sim	0,72 (0,50 – 1,04)
Hábitos de vida		
Tabagismo	Nunca fumou	1,00
	Ex-fumante	1,14 (0,67 – 1,92)
	Fumante atual	0,69 (0,43 – 1,12)
De exposição a agrotóxicos (ambientais e ocupacionais)		
Exerceu atividade com provável exposição até 19 anos	Não	1,00
	Sim	0,70 (0,48 – 1,02)
Relato de contato com agrotóxico até 19 anos	Não	1,00
	Sim	0,73 (0,53 – 1,02)
Tempo que exerceu ocupação com provável exposição a agrotóxicos até os 19 anos (contínua)		0,97 (0,94 – 1,00)
Local de residência a partir dos 20 anos	Zona urbana ou Zona rural e urbana	1,00
	Zona rural	4,38 (1,77 – 13,80)
Casa próxima a plantação a partir dos 20 anos	Não	1,00
	Sim	2,01 (1,22 – 3,31)
Relato de contato com agrotóxicos a partir dos 20 anos	Não	1,00
	Sim	0,75 (0,55- 1,03)
Tempo total de residência na zona rural	Até 13 anos	1,00
	De 14 a 25 anos	1,42 (0,92- 2, 20)
	De 26 a 44 anos	1,56 (1,02 – 2,39)
	45 anos ou mais	1,86 (1,18 - 2,94)

Tabela 3: Modelo final da análise múltipla da associação entre covariáveis do estudo e câncer de próstata: Odds ratios (OR) e intervalo de confiança (IC) de 95%

Variáveis explicativas para o desfecho de Câncer de próstata (N = 578)		OR Ajustada*	IC 95%
Índice de massa corporal (IMC)		0,96	0,92 – 1,00
História familiar de câncer de próstata	Não	1,00	-
	Sim	2,24	1,39 – 3,61
Tabagismo	Nunca fumou	1,00	-
	Ex-fumante	0,56	0,38 – 0,84
	Fumante atual	0,70	0,39 – 1,28
Local de residência a partir dos 20 anos de idade	Zona urbana ou zona rural e urbana	1,00	-
	Somente zona rural	5,08	1,95–13,19
Casa próxima à plantação a partir dos 20 anos de idade	Não	1,00	-
	Sim	2,05	1,18 – 3,54

* Odds ratios ajustadas por idade e pelas variáveis do modelo.

Quadro 1. Distribuição dos agrotóxicos segundo classe e frequência de relato de uso no local do trabalho a partir dos 20 anos de idade.		
Agrotóxicos	**N** (300)	**%** (100,0)
Inseticidas	**187**	62,3
Organofosforados	**90**	**%**
Parathion	39	
Monocrotophós	16	
Metamidofos	13	
Nuvacrom	8	
Malathion	7	
Triclorfone 5	5	
Clorpriphos 2	2	
Organoclorados	**50**	**%**
Aldrin	33	
Hexaclorociclohexano (HCH)	12	
Mirex	3	
Outros	2	
Piretróides	**40**	**%**
Piretrinas	33	
Permetrina	5	
Decis	2	
Carbamatos (Furadan)	**7**	
Herbicidas	**43**	14,3
Glifosato	28	
Derivados do ácido fenoxiacético	8	
Dinitroanilina	4	
Paraquat	3	
Fungicidas	**1**	0,3
Etileno- bisditiocarbamatos (Mancozeb)	1	
Formicidas/Acaricidas e Outros	**34**	11,3
Formicidas	23	
Carrapaticídas e antiparasitários	10	
Raticidas	1	
Sem informação do nome/Tipo do produto	**35**	11,7

% percentuais dentro do grupo inseticidas.

CAPÍTULO V

CONSIDERAÇÕES FINAIS e CONCLUSÃO

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na revisão de literatura integrante desta tese, na qual foram incluídos somente estudos epidemiológicos analíticos, a maioria dos estudos (31) evidenciou associação positiva entre exposição a agrotóxicos ou atividade ligada à agricultura e câncer de próstata. Embora em muitos estudos as associações observadas tenham sido fracas, e algumas vezes, sem significância estatística, em onze deles o risco encontrado foi superior ao dobro daquele entre a população não exposta. Entre os estudos de coorte, 26 deles foram realizados por um grupo de pesquisadores, em uma mesma população e seguindo metodologia semelhante quanto à definição e mensuração das exposições estudadas. Contudo, observou-se, principalmente, nos estudos caso-controle uma diversidade nos critérios utilizados para determinação da exposição de interesse. Desta forma, no conjunto dos artigos analisados, houve uma ampla variação nas estimativas de risco encontradas, provavelmente, relacionada à heterogeneidade das populações analisadas e à metodologia empregada em cada investigação. Todos os estudos foram publicados em inglês, e a maior parte das pesquisas foi realizada na América do Norte e na Europa. Destaca-se a ausência de publicações sobre o tema no Brasil, assim como no restante da América do Sul, embora o país seja um grande produtor agrícola e consumidor de elevadas quantidades de agrotóxicos. Entretanto, ainda são escassos os estudos brasileiros que investigaram esta temática, sendo a maioria deles descritivos e, portanto não incluídos nesta revisão.

Os resultados do estudo de série histórica de mortalidade por câncer de próstata, apresentados no capítulo II, indicam que nos últimos 30 anos a mortalidade por esta doença cresceu em todo o país. Destaca-se que a tendência de crescimento foi maior na região Centro-Oeste do que em outras regiões brasileiras, e que no último quadriênio analisado as taxas de mortalidade dessa região foram superiores à média brasileira. Em estudos com dados de mortalidade, deve-se considerar a influência de outros aspectos, como acesso a serviços de saúde e resolutividade dos mesmos e a qualidade das informações registradas nas declarações de óbitos. Assim, embora o diagnóstico do câncer de próstata seja cada vez mais frequente e preciso, é possível que não esteja sendo efetuado em tempo hábil para possibilitar o tratamento adequado dos indivíduos e evitar a morte. Por outro lado, a melhora da qualidade das informações das declarações de óbitos com redução da proporção de mortes por causas mal definidas (IBGE, 2009), poderia também explicar, em parte, a tendência de incremento da mortalidade observada neste estudo.

No estudo ecológico foi possível observar a distribuição geográfica das taxas de mortalidade por câncer de próstata no país. Verificou-se que taxas de mortalidade de maior magnitude se apresentaram em áreas de intensa atividade agrícola e consumidoras de grande volume de agrotóxicos. Destaca-se, no modelo final da análise de regressão espacial múltipla, a correlação positiva entre toneladas de soja plantada e a mortalidade por câncer de próstata. A região Centro-Oeste é uma grande produtora de soja (CARNEIRO et al, 2012; IBGE, 2014; COSTA et al, 2014), cujo cultivo é caracterizado pela utilização de extensas áreas de terras, mecanização do plantio e da colheita e pelo uso de agrotóxicos em grande quantidade (BELO et al, 2012), sendo essa a monocultura que consome mais agrotóxicos no país e é responsável por cerca de 40% do volume total dessas substâncias utilizado (CARNEIRO et al, 2012). Tais características propiciam uma exposição ambiental que extrapola os limites da plantação, expondo não apenas trabalhadores rurais, mas também a população geral, residente próxima destas lavouras e /ou consumidora de alimentos e água contaminados (MOREIRA et al, 2012), que poderia apresentar problemas de saúde decorrente de tais exposições.

O estudo caso-controle possibilitou analisar a associação entre câncer de próstata e exposições ambiental e ocupacional a agrotóxicos, além de outras variáveis como hábitos de vida, de consumo alimentar e fatores socioeconômicos em nível individual. Foi observado que homens que residiram, quando adultos, em áreas rurais e ou próximas a locais onde era aplicado agrotóxico apresentaram um risco aumentado para câncer de próstata, chegando a ser cinco vezes maior do que naqueles residentes em áreas urbanas. Observou-se que a maioria da população do estudo residiu em área rural durante a infância e início da juventude. Neste estudo, 269 indivíduos informaram terem sido expostos a vários tipos de agrotóxicos na vida adulta. Na análise univariada foi encontrada uma associação positiva entre tempo total de residência na zona rural e câncer de próstata. Homens que residiram em área rural de 26 a 44 anos apresentaram estimativa de risco de 1,56 (1,02-2,39), enquanto que para aqueles que residiram 45 anos ou mais, essa estimativa foi de 1,86 (1,18-2,94). Embora, essa associação não tenha permanecido na análise múltipla, ela sugere que exposições crônicas a agrotóxicos poderiam ter um efeito cumulativo e que ao longo do tempo, aumentaria o risco para o desenvolvimento do câncer de próstata.

CONCLUSÕES

A literatura científica evidencia a existência de maior risco para câncer de próstata entre indivíduos expostos a agrotóxicos ou que exercem atividades ligadas à agricultura.

Na região Centro-Oeste, a mortalidade por câncer de próstata quase duplicou nos últimos 30 anos e ela se tornou a segunda região brasileira com maior taxa de mortalidade por esta neoplasia.

Foi encontrada uma correlação positiva entre toneladas de soja plantada e mortalidade por câncer de próstata nos estados brasileiros o que, indiretamente, torna possível formular a hipótese da existência de uma relação entre exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento desse câncer.

Os resultados do estudo caso-controle sugerem que, em homens residentes em Mato Grosso do Sul, a exposição ambiental em áreas rurais ou próximas de locais onde são utilizados agrotóxicos em idade adulta pode aumentar o risco de desenvolver câncer de próstata.

REFERÊNCIAS

Belo MSSP, Pignati W, Dores EFGC, Peres F. Uso de agrotóxicos na produção de soja do Estado do Mato Grosso: um estudo preliminar de riscos ocupacionais e ambientais. Rev. bras. Saúde ocup. 2012; 37 (125): 78-88.

Carneiro, F F; Pignati, W; Rigotto, R M; Augusto, L G S. Rizollo, A; Muller, N M; Alexandre, V P. Friedrich, K; Mello, M S C. Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. 1ª Parte. 98p. ABRASCO, Rio de Janeiro, abril de 2012.

Costa PFF, SILVA MS, Santos SL. O desenvolvimento (in) sustentável do agronegócio canavieiro. Ciênc. saúde coletiva. 2014; 19(10): 3971-3980.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. A qualidade da informação sobre mortalidade no Brasil recente e avaliação do impacto das causas violentas no número de anos de vida perdidos. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatística/populacao/indic_sociosaude/2009/com_aquali.pdf. Acessado em março de 2015.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Disponível em: http://www.ibge.gov.br. Acessado em setembro de 2014.

Moreira JC et al. Contaminação de águas superficiais e de chuva por agrotóxicos em uma região do estado do Mato Grosso. Ciênc. saúde coletiva [periódico na internet] 2012; 17(6): 1557-1568. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000600019.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul UFMS

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, da pesquisa Exposições Ambientais e Câncer de Próstata em Mato Grosso do Sul.

O objetivo deste estudo é estimar a associação entre exposições ambientais e câncer de próstata em indivíduos de 20 ou mais anos de idade, residentes no estado de Mato Grosso do Sul.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em responder um questionário com perguntas sobre características sociodemográficas (nome, idade, estado civil, escolaridade e outras) e também questões relacionadas a hábitos de vida (alimentação, tabagismo e outras) e de exposição a agrotóxicos.

A pesquisa não oferece riscos a sua saúde e não há benefícios diretos para você. Porém, com sua participação, poderá contribuir para a produção de um melhor conhecimento sobre o tema pesquisado e indiretamente beneficiar outras pessoas.

As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e garantimos o sigilo sobre sua participação durante todo o processo. A metodologia da pesquisa prevê a análise e divulgação dos dados coletados somente de forma agregada e todo material dela oriundo ficará sob a guarda do pesquisador responsável. A forma de divulgação dos dados não possibilitará sua identificação.

Após ter recebido esses esclarecimentos, se aceitar fazer parte do estudo, você deverá assinar ao final desse documento impresso em duas vias onde uma ficará sob sua posse e a outra em posse do pesquisador. Em caso de recusa ou desistência você não terá nenhum prejuízo em relação ao seu tratamento ou com a instituição da qual recebe assistência e em sua relação com o pesquisador.

Em caso de qualquer dúvida sobre o projeto, ou sua participação, você pode entrar em contato com o Hospital Regional de Mato Grosso do Sul-HRMS Rosa Pedrossian, Campo Grande, na Diretoria de Ensino, Pesquisa e Qualidade Institucional, Comissão de Ética em Pesquisa, através dos telefones: (67) 3378-2909 e 3378-2766 ou procurar em qualquer momento o pesquisador responsável, João Francisco Santos da Silva, através do telefone (67) 3384-1960, e-mail: jjoaofranciscos@hotmail.com e/ou por carta ou pessoalmente (Rua Pernambuco, 470, São Francisco, Campo Grande – CEP 79010-040), ou o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFMS, (67) 33457187 na Rua Felinto Müller Sn (Campo Grande – MS)

_____

João Francisco Santos da Silva

Considerando os dados acima, CONFIRMO estar sendo informado por escrito e verbalmente dos objetivos desta pesquisa.

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

_____

Assinatura do participante (ou responsável)

Data:___ de _____ de 20___

APÊNDICE B – Instrumento de coleta de dados primeiro bloco: geral.

Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Primeiro Bloco – Geral

Instrumento para coleta de dados: Projeto Exposições Ambientais e Câncer de Próstata

1. **Identificação: ( ) Grupo caso ( ) Grupo controle**
2. **Número de identificação no estudo: (_____)**
3. **Número do prontuário/matricula: (_____)**
4. **Data da entrevista: ___/____/_____**
5. **Nome do entrevistador:**
   _____
6. **Local da entrevista:**
   _____
7. **Nome do entrevistado:**
   _____
8. **Nome de outro respondente (somente quando o paciente não puder responder a entrevista):**
   _____
   _
9. **Data do nascimento: ___/___/_____.**
10. **Idade em anos completos: (_____)**
11. **Endereço residencial:**
    _____
    _
12. **Número da casa (Apt.º): (_____)**
13. **Cidade:**
    _____Bairro:_____
14. **Estado: _____Telefone ( ) _____**
    _____

O entrevistado permite um novo contato telefônico caso haja necessidade de informações complementares? (1) sim **(2)** não

Informações sócio-demográficas

15. **Qual é o seu estado conjugal atual**: **(1)** casado **(2)** vive com companheiro **(3)** divorciado ou separado **(4)** viúvo **(5)** solteiro **(888)** sem informação.

16. **Sabe ler ou escrever um bilhete simples**: **(1)** sim **(2)** não.

17. **Até que grau o Sr**. **estudou? (1)** primeiro grau (só primário) **(2)** primeiro grau (primário + ginásio) **(3)** segundo grau completo (antigo clássico e científico, ensino

médio ou técnico) **(4)** graduação (nível superior) **(5)** pós-graduação **(6)** não foi à escola **(888)** sem informação.

18. **Contando com o Sr, quantas pessoas moram em sua casa?** (_____) pessoas **(888)** sem informação.

19. **Somando a renda das pessoas que moram na sua casa, inclusive o Sr, qual é o valor (em reais)?** (_____) reais **(888)** sem informação.

Informações de hábitos de vida

20. **Atualmente o Sr costuma consumir bebidas alcoólicas? (1)** sim (pule para q24) **(2)** não

21. **No passado o Sr costumava consumir bebidas alcoólicas? (1)** sim **(2)** não (pule para q27)

22. **Com que frequência o Sr costumava consumir bebidas alcoólicas? (1)** 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** menos de 1 dia por semana **(6)** menos de 1 dia por mês.

23. **Durante quanto tempo o Sr consumiu bebidas alcoólicas? (_____)** resposta em anos (pule para q27).

24. **Com que frequência o Sr costuma consumir alguma bebida alcoólica? (1)** 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** menos de 1 dia por semana **(6)** menos de 1 dia por mês.

25. **Nos últimos 30 dias, o Sr chegou a consumir 5 ou mais doses de bebida alcoólica em uma única ocasião** (5 doses de bebida alcoólica seriam 5 latas de cerveja, 5 taças de vinho ou 5 doses de cachaça, whisky ou qualquer outra bebida alcoólica destilada)**? (1)** sim **(2)** não **(888)** sem informação.

26. **Em quantos dias isso ocorreu? (1)** em um único dia do mês **(2)** em 2 dias **(3)** em 3 dias **(4)** em 4 dias **(5)** em 5 dias **(6)** em 6 dias **(7)** em 7 ou mais dias **(888)** sem informação.

27. **O Sr fuma? (1)** sim, diariamente **(2)** sim, ocasionalmente (menos que diariamente) **(3)** não pule para q31.

28. **Quantos cigarros o Sr fuma por dia? (1)** 1-4 **(2)** 5-9 **(3)** 10-14 **(4)** 15-19 **(5)** 20-29 **(6)** 30-39 **(7)** 40 ou mais.

29. **Que idade o Sr tinha quando começou a fumar regularmente? (_____)** em anos **(888)** sem informação.

30. O Sr já tentou parar de fumar? (1) sim (2) não. (Independente da resposta pule para q33).

31. O Sr já fumou? (1) sim (2) não (pule para q33).

32. Que idade o Sr tinha quando parou de fumar? (_____) em anos **(888)** sem informação

33. Alguma pessoa que mora com o Sr costuma fumar dentro de casa? (1) sim **(2)** não **(888)** sem informação.

34. Algum colega do trabalho costuma fumar no mesmo ambiente onde o Sr trabalha (apenas para quem trabalha)**? (1)** sim **(2)** não **(888)** sem informação.

35. Nos últimos três meses o Sr praticou algum tipo de atividade física ou esporte? (1) sim **(2)** não (pule para q40).

36. Qual o tipo principal de exercício físico ou esporte que o Sr praticou (anotar apenas o primeiro citado)**? (1)** caminhada (não vale deslocamento para o trabalho) **(2)** caminhada em esteira **(3)** corrida **(4)** corrida em esteira **(5)** musculação **(6)** ginástica aeróbica **(7)** hidroginástica **(8)** ginástica em geral **(9)** natação **(10)** artes marciais e luta **(11)** bicicleta **(12)** futebol **(13)** basquetebol **(14)** voleibol **(15)** tênis **(16)** outros.

37. O Sr pratica o exercício pelo menos uma vez por semana? (1) sim **(2)** não (pule para q40).

38. Quantos dias por semana o Sr costuma praticar exercício físico ou esporte? (1) 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo).

39. No dia em que o Sr pratica exercício ou esporte, quanto tempo dura esta atividade? (1) menos que 10 minutos **(2)** entre 10 e 19 minutos **(3)** 20 a 29 minutos **(4)** entre 30 e 39 minutos **(5)** entre 40 e 49 minutos **(6)** entre 50 e 59 minutos **(7)** 60 minutos ou mais.

Informações clínicas e familiares

40. Qual é o seu peso (mesmo que seja valor aproximado)**? (____)** em Kg **(888)** sem informação.

41. Quanto tempo faz que o Sr se pesou pela última vez? (1) menos de 1 semana **(2)** entre 1 semana e 1 mês **(3)** entre 1 mês e 3 meses **(4)** entre 3 e 6 meses **(5)** 6 ou mais meses **(6)** nunca se pesou **(888)** sem informação.

42. Qual é a sua altura? (_____) em metro e cm **(888)** sem informação.

43. Qual era o seu peso aproximado por volta dos 20 anos de idade? (_____) em Kg (888) sem informação.

44. Alguma vez em sua vida o Sr já realizou o exame de toque retal? (1) sim **(2)** não (pule para q49) **(3)** sem informação (pule para q49).

45. Nos últimos 5 anos, quantos exames de toque retal o Sr já realizou? (1) um **(2)** dois **(3)** três **(4)** quatro **(5)** cinco **(6)** mais exames (especificar) _____ **(888)** sem informação.

46. Qual era a sua idade quando o Sr realizou o exame de toque retal pela primeira vez? (_____) em anos **(888)** sem informação.

47. Por qual motivo o Sr realizou o (mais recente) **exame de toque retal? (1)** apresentava alguma queixa (sinais e/ou sintomas) e o médico lhe indicou fazer o exame **(2)** não apresentava nenhuma queixa (sinais e/ou sintomas), mas, o médico indicou fazer o exame **(3)** não apresentava nenhuma queixa (sinais e/ou sintomas), mas, pediu para o médico para que fosse feito exame **(4)** não sabe informar o motivo **(5)** outros motivos (especificá-los)_____

48. Quem fez o exame de toque retal no Sr? (1) clínico geral **(2)** urologista **(3)** outro médico **(888)** sem informação.

49. Alguma vez em sua vida o Sr já realizou o exame de PSA (explicar para o entrevistado qual é o exame)**? (1)** sim **(2)** não (pule para q54) **(888)** sem informação (pule para q54).

50. Nos últimos cinco anos, quantos exames de PSA o Sr realizou? (1) um **(2)** dois **(3)** três **(4)** quatro **(5)** cinco **(6)** (especificar)_____ **(888)** sem informação.

51. Qual era a sua idade quando o Sr realizou o exame de PSA pela primeira vez?_____(em anos) **(888)** não lembra.

52. Por qual motivo o Sr realizou (o mais recente) **o exame de PSA? (1)** apresentava alguma queixa (sinais e/ou sintomas) e o médico indicou fazer o exame **(2)** não apresentava nenhuma queixa (sinais e/ou sintomas), mas, o médico indicou fazer o exame **(3)** não apresentava nenhuma queixa (sinais e/ou sintomas),mas, pediu para o médico para que fosse feito o exame **(4)** não sabe informar os motivos **(5)** outros motivos (especificá-los)
_____
_____
_____

53. Quem solicitou para o Sr fazer o exame de PSA? (1) clínico geral **(2)** urologista **(3)** outro médico **(4)** não foi solicitado por médico **(888)** sem informação.

54. O Sr sabe se algum familiar seu tem ou teve câncer de próstata? (1) sim **(2)** não (pule para q56) **(888)** sem informação (pule para q56).

55. Qual familiar seu tem ou teve câncer de próstata? (1) avô **(2)** pai **(3)** tio **(4)** irmão **(5)** outro (especificar)_____ _____

56. O Sr alguma vez já teve câncer de próstata? (1) sim **(2)** não (pule para q60)

57. Quando o Sr descobriu que tinha câncer de próstata? Há _____ (anos ou meses/se fizer menos de 1 ano) **(888)** sem informação.

58. Como foi realizado o diagnóstico de câncer de próstata (pode ter mais de uma resposta)**? (1)** apenas pelo médico (sem outros exames) **(2)** por biópsia de próstata **(3)** por cirurgia de próstata **(4)** por outros métodos (especificar)_____ _____**(888)** sem informação (pule para q60).

59. Onde foi realizado o diagnóstico do câncer de próstata (informar o local/hospital e cidade)**?**_____

60. Por qual problema de saúde o Sr está sendo atendido hoje neste hospital (o entrevistado informa com as próprias palavras os sinais, sintomas e/ou diagnóstico)**?**
_____
_____
_____
_____

61. Qual o motivo do atendimento atual neste Hospital? (1) internação para cirurgia **(2)** internação para tratamento clínico **(3)** consulta ambulatorial **(4)** para realizar biópsia de próstata **(5)** por outros motivos (especificar) _____
_____

62. Qual é o tipo de financiamento do atendimento atual (biópsia de próstata ou consulta ou outro exame)**? (1)** SUS (gratuito) **(2)** plano de saúde **(3)** particular (pagamento em dinheiro) **(4)** outro (especificar)_____ (**888)** sem informação.

Informações de consumo alimentar (referente aos últimos 5 anos)

63. Em quantos dias da semana o Sr costuma comer feijão? (1) 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca **(6)** nunca.

64. Em quantos dias da semana o Sr costuma comer pelo menos um tipo de verdura ou legume (alface, tomate, couve, cenoura, chuchu, berinjela, abobrinha)**? (1)** 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os

dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca (pule para q67) **(6)** nunca (pule para q67).

65. Em quantos dias da semana, o Sr costuma comer salada de alface e tomate ou salada de qualquer outra verdura ou legume cru? (1) 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca (pule para q67) **(6)** nunca (pule para q67).

66. Num dia comum, o Sr come este tipo de salada? (1) no almoço (1 vez ao dia) **(2)** no jantar ou **(3)** no almoço e no jantar (2 vezes ao dia).

67. Em quantos dias da semana o Sr costuma comer carne vermelha (boi, porco, cabrito)**? (1)** 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca (pule para q69) **(6)** nunca (pule para q69).

68. Quando o Sr come carne vermelha com gordura, o Sr costuma: (1) tirar sempre o excesso de gordura **(2)** comer com a gordura **(3)** não come carne vermelha com muita gordura.

69. Em quantos dias da semana o Sr costuma comer frango ou galinha? (1) 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca (pule para q71) **(6)** nunca (pule para q71).

70. Quando o Sr come frango/galinha com pele, o Sr costuma: (1) tirar sempre a pele **(2)** comer com pele **(3)** não come pedaços de frango com pele.

71. Em quantos dias da semana o Sr costuma tomar suco de frutas natural? (1) 1 a 2 dias **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca (pule para q73) **(6)** nunca (pule para q73).

72. Num dia comum, quantos copos o Sr toma de suco natural? (1) 1 **(2)** 2 **(3)** 3 ou mais.

73. Em quantos dias da semana o Sr costuma comer frutas? (1) 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca (pule para q75) **(6)** nunca (pule para q75).

74. Num dia comum quantas vezes o Sr come frutas? (1) 1 vez no dia **(2)** 2 vezes no dia **(3)** 3 ou mais vezes ao dia.

75. Em quantos dias da semana o Sr costuma tomar refrigerante ou suco artificial? (1) 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca (pule para q78) **(6)** nunca (pule para q78).

76. Que tipo? (1) normal **(2)** diet/light/zero **(3)** ambos.

77. Quantos copos/latinhas o Sr costuma tomar por dia? (1) 1 **(2)** 2 **(3)** 3 **(4)** 4 **(5)** 5 **(6)** 6 ou mais **(888)** sem informação.

78. Em quantos dias da semana o Sr costuma tomar leite (não vale soja)**? (1)** 1 a 2 dias por semana **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca (pule para q80) **(6)** nunca (pule para q80).

79. Quando o Sr toma leite, que tipo de leite costuma tomar? (1) integral **(2)** desnatado ou semi desnatado **(3)** os dois tipos **(888)** sem informação.

80. Com que frequência o Sr costuma tomar café da manhã (desjejum) fora de casa? (1) 1 a 2 dias **(2)** 3 a 4 dias por semana **(3)** 5 a 6 dias por semana **(4)** todos os dias (inclusive sábado e domingo) **(5)** quase nunca **(6)** nunca.

Informações residenciais

81. Qual era o local de sua residência até os 19 anos de idade (pode ter mais de uma resposta)**? (1)** Zona Rural (sitio, fazenda, chácara, granja) **(2)** Zona Urbana (cidade). Caso tenha morado em diferentes lugares, incluindo zona rural e urbana, durante este período da vida (vá para q82, caso contrário pule para q83).

82. Durante quanto tempo o Sr morou na?
Zona Rural._____anos Zona Urbana._____anos

83. Sua casa ficava próxima de alguma plantação (lavoura, horta, ou outra)?
(1) não (pule para q.85) **(2)** sim (quantos metros) _____ **(888)** sem informação

84. Naquele local (plantação, lavoura, horta ou outro) era aplicado veneno? (1) não **(2)** sim (especificar/se souber o nome ou tipo do veneno)_____ **(888)** sem informação.

85. Qual o local de sua residência a partir dos 20 anos de idade (pode ter mais de uma resposta)**? (1)** Zona Rural (sitio, fazenda, chácara, granja) **(2)** Zona Urbana (cidade). Caso tenha morado em diferentes lugares, incluindo zona rural e urbana, durante este período da vida (vá para q.86, caso contrário pule para q.87).

86. Durante quanto tempo o Sr morou na?
Zona Rural._____anos. Zona Urbana._____anos.

87. Sua casa ficava próxima de alguma plantação (lavoura, horta, ou outra)? (1) não (pule para q.89) **(2)** sim (quantos metros) **(888)** sem informação.

88. Naquele local (plantação, lavoura, horta ou outro) era aplicado veneno? (1) não **(2)** sim (especificar/se souber o nome ou tipo do veneno)_____ **(888)** sem informação.

História ocupacional

89. O Sr já trabalhou ou foi empregado em alguma dessas atividades (pode ter mais de uma resposta)**? (1)** agricultura (plantação, lavoura, roça, horta) **(2)** criação de gado **(3)** criação de outros animais (búfalo, aves, ovelhas, outros) **(4)** dedetizador de produtos inseticidas (desinsetização) **(5)** técnico de controle de zoonoses (dengue, malária, chagas ou outros) **(6)** outras (caso o entrevistado refira outra atividade que possa estar relacionada com a utilização de agrotóxicos ou outro tipo de veneno) especificar_____
_____
_____

90. O Sr em alguma época de sua vida já trabalhou com venenos (agrotóxicos)? (1) sim **(2)** não **(888)** sem informação.

Se assinalou algumas das alternativas na q89 e/ou respondeu sim na q90, aplique o questionário relativo à exposição a agrotóxicos.
Se estiver com dúvida entre aplicar ou não o próximo bloco do instrumento, aplique-o.

APÊNDICE C - Instrumento de coleta de dados segundo bloco: exposição ocupacional.

Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

Segundo Bloco – Exposição Ocupacional

Instrumento para coleta de dados: Projeto Exposições Ambientais e Câncer de Próstata

1. **Identificação: ( ) Grupo caso ( ) Grupo controle**
2. **Número de identificação no estudo: (_____)**
3. **Número do prontuário/matricula: (_____)**
4. **Data da entrevista: ___/____/_____**
5. **Nome do entrevistador: _____**
6. **Local da entrevista:**
   _____
7. **Nome do entrevistado: _____**
   _____
8. **Nome de outro respondente (somente quando o paciente não puder responder a entrevista):**
   _____
   _____
9. **Data do nascimento: ___/___/_____.**
10. **Idade em anos completos: (_____)**
11. **Endereço residencial: _____**
    _____
12. **Número da casa (Apt.º): (_____)**
13. **Cidade:**
    _____Bairro:_____
14. **Estado: _____Telefone ( ) _____**

_____

Nesta etapa da entrevista o Sr vai responder sobre todos os trabalhos (incluindo emprego com carteira assinada ou não) que já teve. Ignore trabalhos nos quais permaneceu por menos de 1 ano. As perguntas serão as mesmas (repetidas) para cada um dos períodos de sua vida. Caso durante um dos períodos tenha tido mais de um trabalho (emprego), as mesmas perguntas serão feitas para cada um deles.

Ocupação (emprego/trabalho) até os 19 anos de idade

91. Até os 19 anos qual era sua ocupação?_____
_____
_____ __
(888) sem informação (pule para q114) **(777)** não trabalhava nesta época (pule para q114)

92. Durante quanto tempo o Sr trabalhou nesta ocupação (anos completos)?
(_____) anos (888) sem informação

93. Que tarefa o Sr fazia?_____(888) sem informação

94. Quantas horas por dia o Sr trabalhava? (_____) horas (888) sem informação

95. Quantos dias por semana o Sr trabalhava? (_____) dias (888) sem informação

96. Na propriedade (ou local) que o Sr trabalhava era utilizado veneno (agrotóxico)?
(1) sim **(2)** não (pule para q112) **(888)** sem informação (pule para q112)

97. O Sr ajudava na lida (manuseio) com o veneno (agrotóxico)? (1) sim **(2)** não
(888) sem informação

98. Onde era utilizado o veneno? (1) lavoura **(2)** pasto (pule para q103) **(3)** dedetização (desinsetização de casas, jardins)(pule para q107) **(4)** outro (pule para q109) **(888)** sem informação (pule para q112). **No caso de ter mais de uma resposta desconsiderar os "pule".**

99. Há quantos metros de distância (aproximada) o seu trabalho ficava da lavoura? (_____) metros (888) sem informação

100. O que era plantado nesta lavoura?_____
(888) sem informação

101. Qual tipo (nome) de veneno era aplicado? _____ (888) sem informação

102. Como era aplicado o veneno na lavoura?_____
(888) sem informação

103. Há quantos metros de distância (aproximada) o seu trabalho ficava da fazenda de gado (pasto)? (_____) metros (888) sem informação

104. Qual tipo de pasto era plantado (cuidado)? _____
_____
_____(
888) sem informação

105. Qual tipo (nome) de veneno era aplicado? _____(888) sem informação

106. Como era aplicado o veneno no pasto?
_____(888) sem informação

107. Qual tipo (nome) de veneno era aplicado (para insetos, ratos)? _____**(888)** sem informação

108. Como era aplicado o veneno?
_____**(888)** sem informação

109. Em que era aplicado o veneno (tipo de atividade)?
_____

110. Qual tipo (nome) de veneno era aplicado? _____**(888)** sem informação

111. Como era aplicado o veneno?
_____

112. Além dessa, teve outra ocupação nesse período (até os 19 anos)? (1) Sim **(2)** Não (pule para q114)

113. Qual era sua(s) outra(s) ocupação(s) _____

E aplicar o questionário constante em folha suplementar com questões referentes a esta ocupação.

Ocupação (emprego/trabalho) a partir dos 20 anos de idade até idade atual

114. A partir dos 20 anos (até a idade atual) qual foi sua ocupação (empregos que já teve)**?**_____
(888) sem informação ou não lembra (encerrar a entrevista) **(777)** não trabalhava nesta época (encerrar a entrevista)

115. Durante quanto tempo o Sr trabalhou nesta ocupação (anos completos)?
(_____) anos (888) sem informação

116. Que tarefa o Sr fazia?_____**(888)** sem informação

117. Quantas horas por dia o Sr trabalhava? (_____) horas (888) sem informação

118. Quantos dias por semana o Sr trabalhava? (_____) dias (888) sem informação

119. Na propriedade (ou local) que o Sr trabalhava era utilizado veneno (agrotóxico)? (1) sim **(2)** não (pule para q135) **(888)** sem informação (pule para q135)

120. O Sr ajudava na lida (manuseio) com o veneno (agrotóxico)? (1) sim **(2)** não **(888)** sem informação

121. Onde era utilizado o veneno? (1) lavoura **(2)** pasto (pule para q126) **(3)** dedetização (desinsetização de casas, jardins) (pule para q130) **(4)** outro (pule para q132) **(888)** sem informação (pule para q135)

122. Há quantos metros de distância (aproximada) o seu trabalho ficava da lavoura? (_____) metros (888) sem informação

123. O que era plantado nesta lavoura?_____(888) sem informação

124. Qual tipo (nome) de veneno era aplicado? _____(888) sem informação

125. Como era aplicado o veneno na lavoura?_____(888) sem informação

126. Há quantos metros de distância (aproximada) o seu trabalho ficava da fazenda de gado (pasto)? (_____) metros (888) sem informação

127. Qual tipo de pasto era plantado (cuidado)? _____(888) sem informação

128. Qual tipo (nome) de veneno era aplicado? _____(888) sem informação

129. Como era aplicado o veneno no pasto?
_____
_____(888) sem informação

130. Qual tipo (nome) de veneno era aplicado (para insetos, ratos)? _____
_____(888) sem informação

131. Como era aplicado o veneno?
_____
_____(888) sem informação

132. Em que era aplicado o veneno (tipo de atividade)?_____

133. Qual tipo (nome) de veneno era aplicado? _____(888) sem informação

134. Como era aplicado o veneno?
_____

135. Além dessa, teve outra ocupação nesse período (a partir dos 20 anos)? (1) Sim **(2)** Não (encerre a entrevista)

136. Qual era sua(s) outra(s) ocupação(s) _____

E aplicar o questionário constante em folha suplementar com questões referentes a esta ocupação.

APÊNDICE D – Instrumento de coleta de dados terceiro bloco: variáveis clínicas.

Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

UFMS

Terceiro Bloco Variáveis Clínicas

Instrumento para coleta de dados: Projeto Exposições Ambientais e Câncer de Próstata

( ) Biópsia positiva (caso de câncer de próstata) **( ) Biópsia negativa** (provável controle)

Número de identificação (no estudo):_____
Número do prontuário:_____**. Data da coleta de dados**:____/_____/_____
Nome do paciente:_____
_____
Nome do entrevistador:_____
Local da coleta de dados (nome do serviço):
_____
Estadiamento clínico (ESTADCLI): (1) Estádio I **(2)** Estádio II **(3)** Estádio III
(4) Estádio IV **(888)** sem informação
Data do diagnóstico (Data do laudo de exame histopatológico) **(DATDIAG):**
___/___/_____
Laudo (LAUDO):
_____
_____

Escala de Gleason (GLEASON): ( ) 2 ( ) 3 **( )** 4 ( ) 5 **( )** 6 ( ) 7 **( )** 8 ( ) 9 **( )** 10
(888) sem informação

Estadiamento histológico:_____
_____

Exames diagnósticos e/ou procedimentos realizados previamente ao exame histopatológico (EXDIAG): (1) toque retal **(2)** ultrassonografia de próstata **(3)** cirurgia **(888)** sem informação

Tipo (nome) de cirurgia (TIPOCIR): _____

Data da cirurgia (DATACIR): ____/_____/_____

Local da realização da cirurgia (LOCIR) (informar cidade e o serviço):_____

Data da biópsia de próstata (DATABIOP): _____/____/_____. **(888)** sem informação

Local onde foi submetido à biópsia da próstata (LOCBIOP) (informar a cidade e o serviço):
_____

Data do toque retal (DATATOQ): ____/____/_____

Local onde foi submetido ao toque retal (LOCTOQ) (informar a cidade e o serviço):
_____

Descrição do toque retal (TOQUE):_____

Data do ultrassonografia de próstata (DATAUS): ____/____/_____

Ultrassonografia de próstata (1) abdominal (2) transrretal

Local onde realizou o ultrassonografia de próstata (LOCUS) (informar a cidade e o serviço):
_____

Laudo da ultrassonografia de próstata (LAUDOUS): _____

Antígeno prostático específico (PSA): _____ng/ml (total) _____ng/ml (livre) _____ (relação total/livre) **(888)** sem informação

Data do exame de PSA (DATAPSA): ____/_____/_____

Local onde coletou o exame de PSA (informar a cidade) **(LOCPSA): _____**

Nome do laboratório:
_____

Para os entrevistados cuja biópsia de próstata foi negativa para câncer (possíveis controles), registrar o diagnóstico constante no prontuário ambulatorial ou hospitalar referente ao atendimento atual (considerar o atendimento atual aquele que o sujeito estava realizando na data da entrevista) _____

ANEXOS

ANEXO A - NEWCASTLE- OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

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

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort
   a) Truly representative of the average ____(describe) in the community( )
   b) Somewhat representative of the average _____ in the community ( )
   c) Selected group of users eg nurses, volunteers
   d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort
   a) drawn from the same community as the exposed cohort ( )
   b) drawn from a different source
   c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure
   a) Secure record (eg surgical records) ( )
   b) Structured interview ( )
   c) Written self report
   d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
   a) yes ( )
   b) no

Comparability

1) Comparability of cohort on the basis of the design or analysis
   a) study controls for _____ (Select the most important factor.) ( )
   b) study controls for any additional factor ( ) (this criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of outcome
   a) independent blind assessment ( )
   b) record linkage ( )
   c) self report
   d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
   a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest ( )
   b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts
   a) complete follow up- all subjects accounted for ( )
   b) subjects lost to follow up likely to introduce bias–small number lost->_% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) ( )
   c) follow up rate< ____% (select an adequate %) and no description of those lost
   d) no statement

ANEXO B - NEWCASTLE- OTTAWA QUALITY ASSESSEMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

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

Selection

1) Is the case definition adequate?
    c) yes, with independent validation ( )
    d) yes, eg record linkage or based on self reports ( )
    e) no description

2) Representativeness of the cases
    a) consecutive or obviously representative series of cases ( )
    b) potencial for selection biases or not stated

3) Selection of Controls
    a. community controls ( )
    b. hospital controls
    c. no description

4) Definition of Controls
    a. no history of disease (endpoint) ( )
    b. no description of source.

Comparability

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

Exposure

1) Ascertainment of exposure
    a) secure record (eg surgical records) ( )
    b) structured interview where blind to case/control status ( )
    c) written self report or medical record only
    d) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls
    a) yes ( )
    b) no

3) Non-Response rate
    a) same rate for both groups ( )
    b) non respondents described
    c) rate different and no designation