

**FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À PRESENÇA DE
NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS NO POLO
FRUTICULTOR PETROLINA (PE)/ JUAZEIRO (BA)**

LUIZA TACIANA RODRIGUES DE MOURA

**Tese apresentada à Fundação Antônio Prudente
para obtenção do título de Doutor em Ciências
Área de concentração: Oncologia**

Orientadora: Dra. Maria Paula Curado

Co-Orientador: Dra. Cheila Nataly Galindo Bedor

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Moura, Luiza Taciana Rodrigues de

Fatores de risco associados à presença de neoplasias hematológicas no polo fruticultor Petrolina (PE)/ Juazeiro (BA) / Luiza Taciana Rodrigues de Moura – São Paulo 2019.

107p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Maria Paula Curado

Descritores: 1. Fatores de Risco/Risk Factors. 2. Neoplasias Hematológicas/Hematologic Neoplasms. 3. Exposição Ocupacional/Occupational Exposure. 4. Serviço Hospitalar de Oncologia/Oncology Service, Hospital. 5. Revisão/Review. 6. Agroquímicos/Agrochemicals. 7. Inseticidas Organofosforados/estatística & dados numérico/ Insecticides, Organophosphate/statistics & numerical data.

DEDICATÓRIA

À minha família pelo apoio e pela paciência nos momentos em que precisei me ausentar nessa longa jornada;

À minha orientadora Dra. Maria Paula Curado, que sempre me apoiou e compartilhou sua enorme experiência, um exemplo de profissional e ser humano a ser seguido.

E aos pacientes com câncer, sobretudo os trabalhadores rurais, que mesmo diante de tanto sofrimento e dor, em sua humildade, aceitaram participar desta pesquisa.

AGRADECIMENTOS

À minha co-orientadora Dra. Cheila Bedor, pelo apoio e parceria, sempre presentes desde o Mestrado;

Ao discente de Medicina Guilherme Leocádio Medeiros Sobral pelo auxílio na coleta e análise de dados, e a todos participantes do grupo de pesquisa Saúde e Ambiente no Vale do São Francisco;

À equipe do Centro de Oncologia do Hospital Regional de Juazeiro, sempre disposta a ajudar;

A todos os docentes e alunos do Colegiado de Enfermagem da UNIVASF pelo incentivo e compreensão sempre presentes;

E a todos os discentes e docentes do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente, cuja convivência foi muito enriquecedora.

RESUMO

Moura LTRM. **Fatores de risco associados à presença de neoplasias hematológicas no polo fruticultor Petrolina (PE)/ Juazeiro (BA).** São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

INTRODUÇÃO: Neoplasias hematológicas têm como prováveis fatores de risco a exposição à radiação ionizante e a substâncias químicas como os agrotóxicos. **OBJETIVOS:** Analisar os fatores de risco para neoplasias hematológicas (leucemias, mieloma múltiplo e linfomas) no Polo Fruticultor Petrolina (PE)/ Juazeiro (BA). **MÉTODOS:** Foram realizados dois estudos: Revisão Sistemática de Literatura (Estudo 1) sobre exposição ocupacional a agrotóxicos organofosforados e risco de neoplasias hematológicas e um estudo do tipo caso-controle (Estudo 2) conduzido com dados de pacientes do Centro de Oncologia e do ambulatório de especialidades do Hospital Regional de Juazeiro. No Estudo 1 foram inclusos estudos de coorte e caso-controle, sem limitação de tempo de publicação, nos idiomas português e inglês, que descreviam a associação entre exposição ocupacional a organofosforados e neoplasias hematológicas. Para a avaliação qualitativa de risco de viés na metodologia dos estudos foram utilizados a Escala Newcastle-Ottawa e o Checklist Downs e Black. Os resultados da revisão foram apresentados de acordo com as recomendações PRISMA. No Estudo 2, o grupo caso foi constituído por 61 pacientes diagnosticados de 01/01/2013 a 28/02/2018 com neoplasias hematológicas em tratamento ou em seguimento, maiores de 20 anos de idade no momento do diagnóstico, de ambos os sexos. O grupo controle foi formado por 146 indivíduos sem diagnóstico de câncer ou outras doenças hematológicas, maiores de 20 anos, de ambos os sexos. A coleta de dados foi realizada por entrevista com instrumento estruturado, com questões relativas às características sociodemográficas, clínicas e ocupacionais. Casos e controles foram pareados por frequência de sexo e faixa etária (a cada 10 anos). Foi

realizada a análise comparativa das características sociodemográficas dos grupos (Qui-quadrado e Teste de Fisher) e cálculo da Odds Ratio (OR) bruta e ajustada, por status de tabagismo e status de consumo de bebida alcoólica, para neoplasias hematológicas em relação à fatores de risco potenciais, entre os quais, as características de exposição ocupacional a produtos químicos, por regressão logística não-condicional múltipla, no software Epi InfoTM versão 7.2.2.6. **RESULTADOS:** Na Revisão Sistemática foram elegíveis 17 estudos avaliados com boa/alta qualidade metodológica; a exposição ocupacional ao diazinon, malation, fonofós, diclorvós, crotoxfós e fanfur foi possivelmente associada a maior risco de neoplasias hematológicas. No estudo de caso-controle, o risco de neoplasias hematológicas foi maior nos trabalhadores rurais (OR =2,05, IC 95%=1,09-3,85); entre aqueles que exercem as atividades em sua propriedade (OR=6,04, IC 95%=2,50-14,55); nos expostos ocupacionalmente a agrotóxicos (OR= 2,20, IC 95%=1,12- 4,32); com tempo de exposição a agrotóxicos \leq 10 anos (OR=2,66, IC 95%=1,13-6,29) e \geq 21 anos (OR=7,70, IC95%= 1,37-43,12); tempo de exposição diária \leq 5 horas/dia (OR=3,41, IC95%=1,14-10,22) e tempo de exposição \leq 3 dias/semana (OR=8,04, IC95%=2,74-23,53). **CONCLUSÃO:** Os resultados do estudo de caso-controle e as evidências da Revisão Sistemática reforçam a hipótese de que a exposição ocupacional a agrotóxicos pode ter um papel importante no processo de carcinogênese das neoplasias hematológicas na região estudada.

SUMMARY

Moura LTRM. **[Risk factors associated with the presence of hematologic neoplasms in the fruticulture pole Petrolina (PE)/ Juazeiro (BA)]**. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

INTRODUCTION: Hematological neoplasms have as probable risk factors exposure to ionizing radiation and to substances chemicals such as agrochemicals. **OBJECTIVES:** To analyze the risk factors for hematological malignancies (leukemias, multiple myeloma and lymphomas) in fruticulture pole Petrolina (PE) / Juazeiro (BA). **METHOD:** Two studies were carried out: Systematic Literature Review (Study 1) on occupational exposure to organophosphorus pesticides and risk of hematological malignancies and a case-control study (Study 2) conducted with data from patients at the Oncology Center and outpatient clinic specialties of the Regional Hospital of Juazeiro. Study 1 included cohort and case-control studies, without limitation of publication time, in the Portuguese and English languages, which described the association between occupational exposure to organophosphates and hematological malignancies. For the qualitative assessment of risk of bias in the methodology of the studies were used the Newcastle-Ottawa Scale and the Checklist Downs and Black. The results of the review were presented according to the PRISMA recommendations. In Study 2, the case group consisted of 61 patients diagnosed from 01/01/2013 to 02/28/2018 with hematological malignancies undergoing treatment or follow-up, over 20 years of age at the time of diagnosis, of both sexes. The control group consisted of 146 individuals with no diagnosis of cancer or other hematological diseases, older than 20 years, of both sexes. Data collection was performed by interview with a structured instrument, with questions related to sociodemographic, clinical and occupational characteristics. Cases and controls were paired by frequency of sex and age group (every 10 years). A comparative analysis of the sociodemographic

characteristics of the groups (Chi-square and Fisher's Test) and calculation of the crude and adjusted Odds Ratio (OR), by smoking status and alcohol consumption status, were performed for hematological malignancies in relation to the factors of potential hazards, including occupational exposure to chemicals by multiple non-conditional logistic regression in Epi Info™ software version 7.2.2.6. **RESULTS:** In the Systematic Review, 17 studies evaluated with good / high methodological quality were eligible; occupational exposure to diazinon, malathion, fonofos, dichlorvos, crotoxiphos and famphur was possibly associated with a higher risk of hematologic neoplasms. In the case-control study, the risk of hematological malignancies was higher in rural workers (OR = 2,05, 95% CI = 1,09-3,85); among those who carry out activities on their property (OR = 6,04, 95% CI = 2,50-14,55); occupational exposure to agrochemicals (OR = 2,20, 95% CI = 1,12- 4,32); with exposure time to pesticides \leq 10 years (OR = 2,66, 95% CI = 1,13-6,29) and \geq 21 years (OR = 7,70, 95% CI = 1,37-43,12) ; time of exposure \leq 5 hours / day (OR = 3,41, 95% CI = 1,14-10,22) and exposure time \leq 3 days / week (OR = 8,04, 95% CI = 2,74- 23,53). **CONCLUSION:** The results of the case-control study and the evidence from the Systematic Review reinforce the hypothesis that occupational exposure to pesticides may play an important role in the carcinogenic process of hematological malignancies in the region studied.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema da hematopoiese adulta em humanos.....	2
Figura 2	Fluxograma com o processo de triagem e seleção de artigos para a revisão sistemática	33
Figura 3	Distribuição dos casos conforme câncer, sexo e faixa etária	61
Figura 4	Distribuição dos casos conforme neoplasia maligna detalhada, faixa etária e sexo	62
Figura 5	Nuvem de palavras representando as culturas mais citadas pelos trabalhadores rurais.....	76
Figura 6	Distribuição dos casos de câncer e controles conforme sexo e tipo mais frequente de contato durante a exposição ocupacional a agrotóxicos	78
Figura 7	Distribuição dos casos de câncer e controles conforme sexo e uso mais frequente de EPI durante exposição ocupacional a agrotóxicos	79
Figura 8	Distribuição dos casos de câncer e controles conforme sexo e descarte mais frequente de embalagens de agrotóxicos	79

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Municípios da Rede de Atenção à Saúde Interestadual na Macrorregião do Vale do Médio São Francisco	26
Quadro 2	Características dos estudos caso-controle que associam a exposição a organofosforados a neoplasias hematológicas....	36
Quadro 3	Características dos estudos de coorte que associam a exposição a organofosforados a neoplasias hematológicas....	50
Tabela 1	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos na Revisão Sistemática conforme checklist Downs e Black adaptado para estudos observacionais analíticos	54
Tabela 2	Avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos na Revisão Sistemática conforme NOS para estudos observacionais analíticos	55
Tabela 3	Características sociodemográficas dos casos de neoplasias malignas hematológicas e grupo controle, Juazeiro 2018	60
Tabela 4	Odds ratio ajustada para neoplasias malignas hematológicas agrupadas em relação à fatores de risco para neoplasias hematológicas, Juazeiro 2018.....	63
Tabela 5	Odds ratio ajustada para neoplasias malignas hematológicas agrupadas em relação às características de exposição ocupacional a agrotóxicos e a outros produtos químicos, Juazeiro 2018	66

Tabela 6	Odds ratio ajustada para leucemias, linfomas e mieloma múltiplo em relação às características da exposição ocupacional a agrotóxicos, Juazeiro 2018	71
Tabela 7	Agrotóxicos citados pelos casos e controles conforme grupo químico, princípio ativo e classificação toxicológica, Juazeiro 2018.....	77

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHS	Agricultural Healthy Study
APC	Varição percentual anual
EPI	Equipamento de proteção individual
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HRJ	Hospital Regional de Juazeiro
HTLV 1	Vírus linfotrópico de células T humano tipo 1
IARC	International Agency for Research on Cancer
ISD	Índice sociodemográfico
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia linfóide aguda
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MM	Mieloma múltiplo
NH	Neoplasias hematológicas
NOS	Newcastle-Otawa Scale
OF	Organofosforado
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido.
UE	União Europeia

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Epidemiologia	1
1.2	Leucemia	3
1.3	Linfomas	5
1.4	Mieloma múltiplo.....	7
1.5	Exposição a agrotóxicos e incidência de neoplasias hematológicas: desafios para o estabelecimento do nexo causal	9
1.5.1	O Polo fruticultor Petrolina (PE) /Juazeiro (BA)	13
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo geral	17
2.2	Objetivos específicos.....	17
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	18
3.1	Protocolo de revisão sistemática	18
3.1.1	Introdução.....	18
3.1.2	Características dos estudos	20
3.1.3	Estratégias de busca	21
3.1.4	Coleta e análise de dados	22
3.2	Estudo de caso-controle	25
3.2.1	Desenho do estudo	25
3.2.2	Local do estudo	25
3.2.3	Seleção dos participantes.....	26
3.2.4	Coleta de dados	28
3.2.5	Análise de dados	28
3.2.6	Validades interna e externa	30
3.2.7	Aspectos éticos	31
4	RESULTADOS.....	32

4.1	Revisão sistemática da literatura.....	32
4.1.1	Neoplasias hematológicas.....	56
4.1.2	Leucemia.....	56
4.1.3	Linfoma.....	57
4.1.4	Mieloma múltiplo.....	59
4.2	Estudo de caso-controle.....	59
5	DISCUSSÃO.....	80
5.1	Revisão sistemática da literatura.....	80
5.2	Estudo de caso-controle.....	86
6	CONCLUSÃO.....	90
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92

ANEXOS

Anexo 1	Artigo submetido à Cadernos Saúde Coletiva
Anexo 2	Protocolo da revisão sistemática cadastrado na Plataforma PROSPERO
Anexo 3	Escala Newcastle-Ottawa
Anexo 4	Checklist Downs e Black
Anexo 5	Instrumento de coleta de dados grupo caso
Anexo 6	Instrumento de coleta de dados grupo controle
Anexo 7	Aprovação do Comitê de Ética

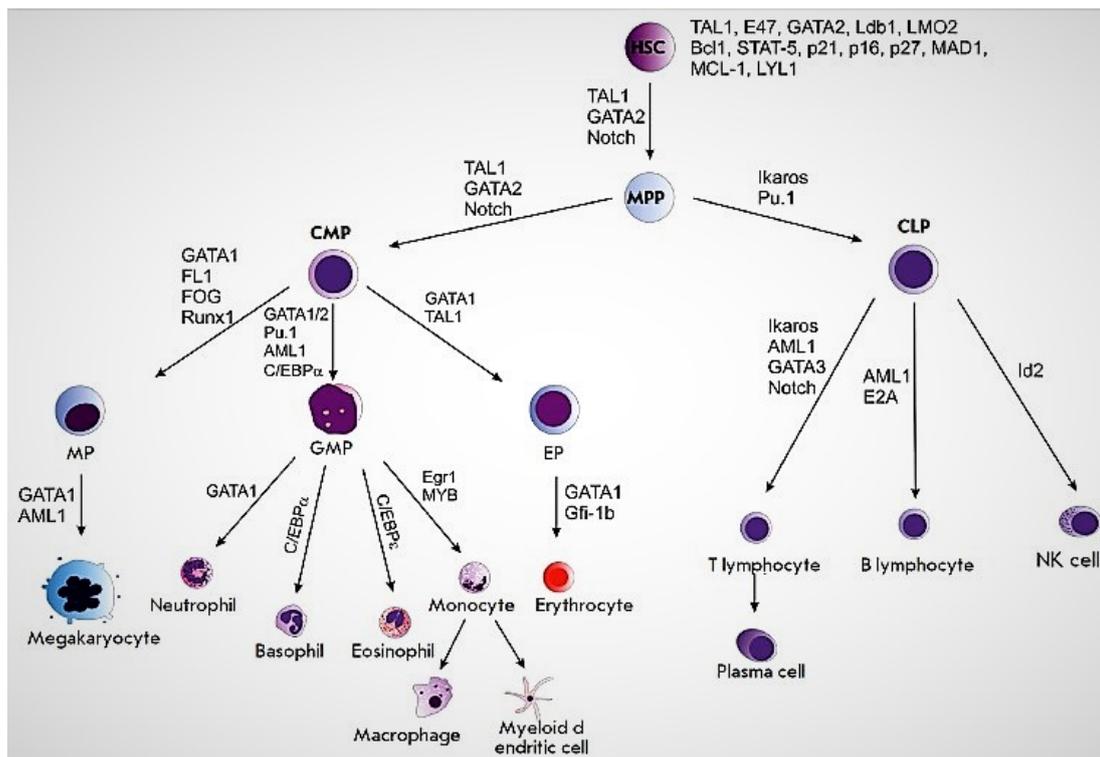
1 INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Neoplasias malignas hematológicas são um conjunto de doenças resultantes de alterações da proliferação em todos os tipos de células das linhagens linfóide e mieloide derivadas de uma célula tronco pluripotente da medula óssea (Figura 1), sendo mais frequentes as leucemias, os linfomas e o mieloma múltiplo. Considerando sua diversidade, a classificação dessas doenças é pautada em aspectos clínicos, morfológicos, fenotípicos e genéticos (JAFFE et al. 2014).

Em 2016, no mundo, houve 17.200.000 casos novos e 8.900.000 óbitos por câncer, desses a leucemia ocupou o 9º lugar em incidência com 467.000 (2,71%) novos casos e 310.000 (3,48%) óbitos; já o linfoma não-Hodgkin ficou em 10º lugar com 461.000 (2,68%) casos novos e 240.000 (2,69%) óbitos (FITZMAURICE et al. 2018).

Estudo feito no período de 2000 a 2014 descreve que 30 a 50% dos indivíduos (maiores de 15 anos de idade) com neoplasias mielóides tiveram sobrevida de cinco anos (padronizada por idade) após o diagnóstico, na maioria dos países do mundo, com frequências menores na Ásia. Já para aqueles com neoplasias linfóides, a sobrevida variou de 40 a 70% após o diagnóstico, na maioria dos países, com porcentagens mais baixas na Ásia e Américas Central e do Sul (ALLEMANI et al. 2018).



Fonte: VAGAPOVA et al. (2018)

Legenda: HSC - célula-tronco hematopoiética, MPP – progenitora pluripotente, CMP - progenitora mielóide comum, CLP - progenitora linfóide comum, MP - progenitora de megacariócito, EP - progenitora de eritropoietina, GMP-progenitora de granulócitos-monócitos, EBP - progenitora de eosinófilos-basófilos.

Figura 1 - Esquema da hematopoiese adulta em humanos.

No Brasil, de acordo com os dados dos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), entre 2006 e 2015, houve 629.708 casos novos de câncer (acima de 15 anos de idade), desses 30.329 (4,8%) foram por neoplasias hematológicas (NH) (Ministério da Saúde 2018a). No tocante à mortalidade no mesmo período, dos 1.767.254 óbitos por neoplasias malignas (acima de 15 anos de idade) 120.639 (6,8%) tiveram como causa básica as NH (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde DATASUS 2018). A sobrevivência de cinco anos após o diagnóstico (padronizada por idade) variou de 30 a 39% em indivíduos (maiores de 15

anos de idade) com neoplasias mieloides, e de 46 a 48% naqueles com neoplasias linfoides, entre os anos de 2000 a 2014 (ALLEMANI et al. 2018).

1.2 LEUCEMIA

Leucemia é uma neoplasia maligna dos leucócitos, incidente em adultos e crianças, classificada de forma simples em aguda e crônica, mieloide e linfóide de acordo com a linhagem de células alteradas. Para alguns tipos de leucemias existe a associação com alterações genéticas específicas, como mutações nos genes BCR/ ABL1 na leucemia mieloide crônica (LMC); alterações nos genes KMT2A, ETV6-RUNX1, L3-IGH, TCF3-PBX1, AMP21, MLL na leucemia linfóide aguda (LLA); e mutação dos genes RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, MLLT3-KMT2A, DEK-NUP214, GATA2, MECOM, RBM15-MKL1, NPM1, CEBPA na leucemia mieloide aguda (LMA) (ZERBINI et al. 2011; DOHNER et al. 2015; HUNGER e MULLIGHAN 2015; ARBER et al. 2016).

São agentes carcinogênicos para as leucemias em humanos, o benzeno, butadieno, formaldeído, drogas como bussulfano, ciclofosfamida e clorambucil, as radiações X e gama, o tabagismo e a infecção por vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV 1) na leucemia de células T em adultos (International Agency for Research of Cancer- IARC 2014, 2018). O agrotóxico diazinon é classificado como provavelmente carcinogênico (grupo 2A), com evidências limitadas para associação com leucemia (GUYTON et al. 2015).

Em relação à epidemiologia, globalmente, no período entre 2006 e 2016 houve aumento de 26% na incidência de casos novos de leucemia, associado principalmente ao crescimento populacional (12%), envelhecimento (10%) e incremento de taxas de incidência em idades específicas (3%) (FITZMAURICE et al. 2018).

Em mulheres (1990-2016) ocorreu tendência de declínio nas taxas de incidência padronizadas por idade em países de médio e baixo índice sociodemográfico (ISD) e tendência de aumento em países de médio e médio-alto ISD. Entre os homens (1990-2016), as taxas mantiveram-se estáveis nos países de médio, médio-baixo e baixo ISD, mas com tendência de crescimento nos países com alto e médio-alto ISD (FITZMAURICE et al. 2018).

Os diversos tipos de leucemia foram responsáveis por 29,7% (n=9.008) dos casos de NH em maiores de 15 anos de idade, no Brasil (2006-2015), de acordo com os dados dos RCBP (Ministério da Saúde 2018a). No mesmo período houve 53.923 óbitos por leucemia, acima de 15 anos de idade, o que representa 3,0% do total de óbitos por câncer e 44,7% dos óbitos por NH (DATASUS 2018). A taxa de mortalidade ajustada por idade (população padrão mundial) foi 3,08/100.000 habitantes, entre 2006 e 2015 (Ministério da Saúde 2018b).

Para a leucemia mieloide, no Brasil, houve tendência de aumento significativa das taxas de mortalidades entre 1980-2005 (Variação percentual anual (APC) = 1,12%) e declínio sem significância estatística de 2005-2012 (APC=- 1,42%) em homens. Nas mulheres, ocorreu tendência de

aumento de 1980-2003 (APC = 2,69%) e tendência de queda das taxas de mortalidade com significância estatística de 2003-2012 (APC=-1,66%) (GUIMARÃES et al. 2016).

1.3 LINFOMAS

Linfomas são neoplasias malignas que tem origem nos órgãos linfoides como linfonodos, timo e baço. Classificam-se em dois grupos principais: o linfoma de Hodgkin (presença de células Reed-Sternberg) e o linfoma não-Hodgkin (LNH), que acometem linfócitos B, T e *Natural Killer* e compreendem uma grande diversidade de doenças (FALCÃO e REGO 2013).

O linfoma de Hodgkin (LH) tem maior incidência em adultos jovens e os LNH ocorrem em maior frequência em adultos acima de 60 anos. Especificamente em relação ao LNH houve um aumento do número de casos nas últimas três décadas sem razões ainda esclarecidas (NAVARANJAN et al. 2013; SCHINASI e LEON 2014; Ministério da Saúde 2015).

Os agentes biológicos *Helicobacter pylori*, vírus Epstein Barr, vírus da Hepatite C, vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1 (HIV tipo 1), vírus HTLV 1 e herpes vírus Sarcoma de Kaposi (KSHV); e os agentes químicos butadieno, lindano (agrotóxico organoclorado), ciclosporina e azatioprina são classificados como carcinogênicos para o desenvolvimento de linfomas em humanos (IARC 2014, 2018). Já os agrotóxicos malation, diazinon e

glifosato são classificados como provavelmente carcinogênicos (grupo 2A), com evidências limitadas para LNH (GUYTON et al. 2015).

A incidência mundial de LNH (2006-2016) aumentou em 45%, dos quais 17% foram devidos a taxas de incidência em idades específicas 15% à alteração da estrutura etária da população (envelhecimento) e 12% ao crescimento populacional. Houve discreto aumento nas taxas de incidência (1990-2016), com tendências muito semelhantes para homens e mulheres na maioria das faixas de ISD, exceto nos países com alto ISD, onde o crescimento das taxas foi acentuado (FITZMAURICE et al. 2018).

Já no Brasil (2006-2015), em maiores de 15 anos de idade (dados dos RCBP), houve 12.317 casos de LNH (40,6% do total de NH) e 3.334 casos de LH (11% do total de NH) (Ministério da Saúde 2018a). No mesmo período (acima de 15 anos de idade) houve 37.619 óbitos por LNH (2,1% dos óbitos por câncer e 31,1% por NH) e 4.820 óbitos por LH (0,2% dos óbitos por câncer e 4% por NH) (DATASUS 2018). Além disso, a taxa de mortalidade ajustada por idade (população padrão mundial) foi de 0,24/100.000 habitantes (LH) e 2,01/100.000 (LNH) de 2006 -2015 (Ministério da Saúde 2018c e d).

Entre 1980-2012, no Brasil (APC=3,4%) e na região Sudeste (APC=3,0%), a taxa de mortalidade por LNH apresentou tendência significativa crescente somente de 1989-1998, enquanto nas regiões Centro-Oeste (APC=2,3%), Norte (APC=1,5%) e Nordeste (APC=3,1%), houve tendência significativa de aumento em todo o período. A região Sul

apresentou tendência estatisticamente significativa de aumento apenas de 1982-2003 (APC=3,0%) (BOCCOLINI et al. 2015).

1.4 MIELOMA MÚLTIPLO

Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia maligna caracterizada por proliferação anormal de plasmócitos da medula óssea resultando na produção de imunoglobulinas monoclonais, associada com distúrbios ósseos como lesões osteolíticas e fraturas. É responsável por cerca de 1% de todas as doenças neoplásicas e acomete geralmente indivíduos acima de 60 anos (HUNGRIA et al. 2013).

A etiologia do MM é desconhecida em muitos pacientes. Obesidade é um fator de risco, já a exposição a benzeno possui evidências limitadas em humanos para MM. Entre os eventos genéticos identificados, estão a regulação positiva de genes de Ciclina D, devido a hiperdiploidia ou translocações envolvendo o gene de cadeia pesada da imunoglobulina e os genes CCND1, C-MAF, FGFR3 / MMSET, CCND3 ou MAFB; a monossomia do 13 ou deleção 13q14 e ativação de mutações do K-RAS ou N-RAS (IARC 2014, 2018).

Em 2016, mundialmente, houve 138.509 casos novos de MM com uma taxa de incidência padronizada por idade de 2,1/ 100.000 pessoas. No período entre 1990 e 2016 ocorreu aumento de 126% na incidência de casos em todo o mundo, relacionado ao crescimento populacional (40,4%), envelhecimento (52,9%) e aumento de taxas de incidência em idades

específicas (32,6%); destaca-se que em países de médio IDH este incremento no número de casos foi de 192%. A taxa de mortalidade mundial padronizada por idade foi de 1,5/100.000 pessoas no ano de 2016 (COWAN et al. 2018).

No Brasil (2006-2015) houve 4.685 casos novos de MM acima de 15 anos de idade (15,4% das NH) e 23.076 óbitos, que representam 1,3% dos óbitos por câncer e 31,1% dos óbitos por NH (Ministério da Saúde 2018a; DATASUS 2018). No período de 1997 a 2013, as taxas de mortalidade padronizadas por idade na faixa etária acima de 60 anos foram de 8,4/100.000 para homens e 6,6/100.000 para mulheres, com tendências de aumento em ambos os sexos (CURADO et al. 2018).

Considerando o perfil epidemiológico das NH, é essencial a realização de estudos que investiguem os fatores associados ao processo de carcinogenicidade, no intuito de embasar cientificamente e direcionar políticas públicas de saúde efetivas de prevenção, controle, diagnóstico e tratamento adequados às necessidades principalmente das populações mais vulneráveis (AZEVEDO E SILVA et al. 2014).

1.5 EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E INCIDÊNCIA DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS: DESAFIOS PARA O ESTABELECIMENTO DO NEXO CAUSAL

O conceito de causalidade em Epidemiologia é complexo e interdisciplinar, fundamentado em conhecimentos de Filosofia, Sociologia, Medicina e Estatística. A presença de associação estatística entre uma determinada exposição e um desfecho não implica necessariamente em uma associação causal (LUIZ e STRUCHINER 2002).

No intuito de verificar quais associações estatísticas poderiam ser consideradas causas de uma doença, BRADFORD HILL (1965), propôs que fossem avaliados os seguintes critérios: força da associação (uma associação será tão mais forte quanto mais distante do valor de nulidade estiver a medida de efeito de interesse calculada), consistência (repetição dos achados em diferentes populações), especificidade (presença da causa necessária para o efeito), temporalidade (causa deve preceder o efeito), gradiente biológico (curva dose-resposta), plausibilidade (a relação é plausível com o conhecimento biológico vigente), coerência (a associação não entra em conflito com o que é conhecido sobre a história natural e a biologia da doença), evidência experimental e analogia (uma analogia simples pode aumentar a credibilidade).

Destaca-se que, com exceção da temporalidade, a ausência de alguns desses critérios de evidência epidemiológica não implica em

descartar a hipótese de uma relação causal, porém quando presentes reforçam a associação (LUIZ e STRUCHINER 2002).

Tendo em vista essas questões sobre causalidade, a exposição ocupacional a agrotóxicos têm sido investigada como um possível fator associado às NH, principalmente os agrotóxicos dos grupos químicos de organofosforados (OF's), piretroides e organoclorados (COLT et al. 2006; VAN MAELE-FABRY et al. 2008; ORSI et al. 2009; BERTRAND et al. 2010; ZAKERINIA et al. 2012; BOCCOLINI et al. 2013; KACHURI et al. 2013; NAVARANJAN et al. 2013; SCHINASI e LEON 2014).

Uma revisão de 28 estudos de coorte, provenientes do *Agricultural Healthy Study* (AHS), concluiu que a exposição a agrotóxicos como diazinon e alaclor foi associada a NH. De uma maneira específica, a exposição ao heptaclor, diazinon e fonofós foi associado à leucemia; os casos de LNH foram mais frequentes em expostos ao lindano em relação aos não expostos, e a exposição à permetrina teve associação com MM (WEICHENTHAL et al. 2012).

Nessa Tese serão enfatizados os inseticidas OF's, agrotóxicos mais utilizados mundialmente, muitos deles altamente tóxicos; cujo mecanismo de ação é a inibição da enzima acetilcolinesterase que causa excesso de acetilcolina na fenda sináptica e conseqüente alteração na transmissão de impulsos nervosos (United States Environmental Protection Agency-EPA 2013).

Na intoxicação aguda por OF's (exposição a uma maior dose em período curto) os sinais e sintomas mais frequentes são: incoordenação

motora, distúrbios de comportamento, hipersecreção, bradicardia, miose, até depressão e paralisia respiratória, culminando com óbito nos casos mais graves (EPA 2013).

Já a intoxicação crônica pode estar relacionada à doenças neurológicas (Alzheimer, Parkinson, Esclerose Lateral Amiotrófica), doenças respiratórias (asma, bronquite, infecções do trato respiratório inferior), distúrbios reprodutivos (infertilidade, baixa qualidade do sêmen, malformações congênitas, alterações hormonais), câncer (sistema nervoso central, sistema digestório, sistema hematológico), entre outros (MOSTAFALOU e ABDOLLAHI 2017).

A carcinogenicidade dos OF's pode ser resultante de alterações epigenéticas como mudanças no perfil de expressão dos microRNAs, encontrados nos inseticidas diclorvós e triazofós (COLLOTTA et al. 2013). Um estudo feito no Rio Grande do Sul, em trabalhadores da cultura de soja expostos a mistura de herbicidas, fungicidas e inseticidas (entre eles os OF's acefato, clorpirifós, diclorvós e profenofós), evidenciou incremento de danos ao DNA (avaliados por ensaio cometa e teste de micronúcleo) e hipermetilação do DNA (avaliado por cromatografia líquida de alta precisão) quando comparados a indivíduos não expostos a agrotóxicos (BENEDETTI et al. 2018).

Outro estudo que avaliou potencial mutagênico de agrotóxicos, como o dimetoato, no nordeste do Brasil, identificou aumento na frequência de aberrações cromossômicas e micronúcleos em trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos (CHAVES et al. 2017).

Porém, existem obstáculos para estabelecer onexo causal entre a exposição ocupacional a agrotóxicos e câncer, devido a diversos fatores como: metodologias de pesquisas que avaliam potencial carcinogênico limitadas pela dificuldade em extrapolar os resultados de estudos em animais para a espécie humana, além de questões relacionadas ao metabolismo dos agrotóxicos (caso dos inseticidas OF's que são rapidamente eliminados do organismo humano, o que leva à dificuldade de detecção de resíduos em material biológico); às características da exposição ocupacional como a variabilidade nos métodos e periodicidade de aplicação de produtos e uso concomitante de múltiplos agrotóxicos; e ao longo tempo entre a exposição e o surgimento do câncer (KAPKA-SKRZYPCZAK et al. 2011; CURVO et al. 2013; DOWNES e FOSTER 2015; VON DER WELLEN et al. 2018).

A avaliação da exposição é complexa e deve contemplar ao menos duas dimensões principais: intensidade (concentração ou dose do agente) e tempo (duração, frequência e janelas de susceptibilidade). Para caracterização dessas dimensões em estudos epidemiológicos, podem ser utilizados dados de monitoramento ambiental ou biológico, registros de locais de trabalho ou outras fontes, avaliações de especialistas, matrizes de exposição-trabalho, e questionários ou entrevistas com sujeitos ou familiares (IARC 2019).

Considerando esses aspectos, estudos epidemiológicos são instrumentos importantes para o estabelecimento donexo causal, principalmente em grandes regiões agrícolas com uso intensivo de

agrotóxicos, especialmente em países de baixa e média renda como o Brasil, onde há poucos estudos analíticos que investiguem essa associação.

Estudos de coorte e de caso-controle relacionam exposições individuais com a ocorrência de câncer e disponibilizam uma estimativa de efeito (Odds ratio ou risco relativo) como a principal medida de associação. Esses estudos bem conduzidos fornecem a maioria das evidências de câncer em humanos avaliadas por grupos de trabalho da IARC (IARC 2019).

1.5.1 O Polo fruticultor Petrolina (PE) /Juazeiro (BA)

A região hidrográfica do rio São Francisco, estratégica para o desenvolvimento de importantes regiões brasileiras, possui 638.323km² (8% do território nacional), abrange 503 Municípios (e parte do Distrito Federal), e seis Unidades da Federação: Bahia, Minas Gerais, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Goiás. A bacia hidrográfica divide-se em quatro regiões fisiográficas: São Francisco Alto; São Francisco Médio; São Francisco Submédio e São Francisco Baixo (BRASIL 2006).

O governo federal concentrou investimentos no vale do rio São Francisco a partir da segunda metade da década de 60, para criação de infraestrutura de projetos de irrigação e geração de energia elétrica, o que, provocou novos investimentos voltados para o fortalecimento da infraestrutura socioeconômica (Companhia de Desenvolvimento dos Vales do São Francisco e do Parnaíba-CODEVASF 2017).

Especificamente no vale do Submédio São Francisco (região compreendida entre o reservatório de Sobradinho e o de Paulo Afonso)

localiza-se o Polo Fruticultor Petrolina (PE)/Juazeiro (BA), considerado o polo de irrigação mais desenvolvido e um dos mais importantes centros econômicos do sertão pernambucano e baiano. Devido à alta qualidade dos seus produtos, principalmente a uva e a manga, tem mais de 90% de sua produção exportada para Europa, Estados Unidos e Japão (ARAÚJO e SILVA 2013).

A localização estratégica do Polo Petrolina (PE)/Juazeiro (BA), na divisa dos estados da Bahia e Pernambuco, e o crescimento regional procedente das atividades econômicas favoreceu o desenvolvimento e a implantação de equipamentos e serviços antes só encontrados nas regiões metropolitanas, como serviços médicos especializados, universidades, escolas técnicas, aeroporto, centros de pesquisa especializados, sedes de empresas, todos referências para a população de municípios da Bahia, Pernambuco e Piauí (ARAÚJO e SILVA 2013).

As questões descritas acima também influenciaram na criação da Rede de Atenção à Saúde Interestadual na Macrorregião do Vale do Médio São Francisco- Rede Pernambuco/ Bahia, com o intuito de reorganizar o fluxo de usuários, garantir a integralidade da assistência e um melhor aproveitamento dos recursos de saúde disponíveis para uma população de cerca de 1.918.115 habitantes oriundos de 53 municípios das macrorregiões de saúde de Petrolina e Juazeiro (Região e Redes 2017).

Além do desenvolvimento socioeconômico da região, o investimento em fruticultura irrigada, com ênfase na monocultura em grandes propriedades, trouxe consigo a necessidade de intensa utilização de

agrotóxicos, característica do modelo produtivo do agronegócio (NASRALA NETO et al. 2014).

Estudos feitos nesse polo de irrigação descrevem que os produtos mais utilizados são os inseticidas, principalmente os pertencentes aos grupos químicos piretroides e OF's, classificados como extremamente tóxicos ao homem e altamente perigosos ao meio ambiente (BEDOR et al. 2009; CORCINO et al. 2018).

Em relação aos efeitos à saúde dos indivíduos expostos a esses produtos, já foi relatado que os agrotóxicos constituíram a 3ª causa de intoxicação exógena dos casos notificados no período de 2007 a 2011 em Petrolina. Houve maior frequência de intoxicações no sexo masculino (56,7%); na faixa etária de 20 a 29 anos (30,2%); em trabalhadores rurais (34%); a maioria das circunstâncias da exposição foi decorrente de tentativa de suicídio (42,1%); as intoxicações do tipo agudo-único foram responsáveis por 80% dos casos e a principal via de intoxicação foi a digestiva (71%) (MOURA et al. 2014).

Quanto aos prováveis efeitos das intoxicações crônicas por agrotóxicos, especificamente a morbidade por câncer, um estudo descritivo com 83 pacientes, verificou que a categoria profissional mais acometida foi a de trabalhadores rurais (43%, n=36) e as NH foram as mais frequentes (27,8%, n=23) entre os usuários de um Centro de Oncologia da região (MOURA et al. 2018). Observou-se também aumento de mortalidade por doenças neoplásicas na população em geral, e em trabalhadores rurais as principais taxas de mortalidade por câncer estavam relacionadas às

neoplasias malignas de próstata e de pulmão (LEITE e BEDOR 2007; BASTOS 2011).

Além disso, uma pesquisa que avaliou série histórica (2004 a 2013) de internamentos e mortalidade por câncer em menores de 19 anos, residentes em Petrolina e Juazeiro, identificou tendência de aumento significativa das taxas de internação e aumento sem significância estatística das taxas de mortalidade nos dois municípios (SILVA et al. 2018).

Considerando as características do modo de produção agrário e o perfil de morbimortalidade por câncer já descritos na região, esse estudo tem como questão norteadora: “Quais são os fatores de risco para neoplasias hematológicas em um Centro de Oncologia do Polo fruticultor Petrolina (PE)/ Juazeiro (BA)?” Nesse sentido a hipótese é de que a exposição ocupacional a agrotóxicos seja um fator de risco importante na epidemiologia das neoplasias hematológicas na região.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Identificar os fatores de risco para as NH (leucemias, mieloma múltiplo e linfomas) em um Centro de Oncologia do Polo fruticultor Petrolina (PE) / Juazeiro (BA).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar revisão sistemática de literatura para analisar os estudos que discutam a associação entre exposição ocupacional a inseticidas OF's e NH;
- Descrever as características sociodemográficas e clínicas dos indivíduos acometidos por NH;
- Identificar os fatores de risco estilo de vida e ocupacionais para as NH;
- Investigar as características de exposição ocupacional a produtos químicos, com ênfase nos agrotóxicos e sua relação com NH.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Essa Tese é composta por dois estudos, uma revisão sistemática de literatura e um estudo caso-controle, que serão detalhados a seguir.

3.1 PROTOCOLO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

Título: Exposição ocupacional a agrotóxicos organofosforados e risco de neoplasias hematológicas: uma revisão sistemática

3.1.1 Introdução

A exposição ocupacional a agrotóxicos tem sido discutida como fator de risco para diversos tipos de câncer, entre eles as NH (COLT et al. 2006; VAN MAELE-FABRY et al. 2008; ORSI et al. 2009; BERTRAND et al. 2010; ZAKERINIA et al. 2012; BOCCOLINI et al. 2013; KACHURI et al. 2013; NAVARANJAN et al. 2013; SCHINASI e LEON 2014).

Na lista dos agrotóxicos mais estudados estão os do grupo químico OF, inseticidas amplamente utilizados mundialmente e responsáveis pelo maior número de intoxicações ocupacionais (KAPKA-SKRZYPCZAK et al. 2011). Vários produtos pertencem a esse grupo, por exemplo, trinta e seis ingredientes ativos estão registrados para uso nos Estados Unidos (United States Environmental Protection Agency-EPA 2013) e no Brasil dez ingredientes ativos têm sua comercialização permitida (Brasil 2018).

Revisões sistemáticas (RS) de estudos epidemiológicos observacionais são ferramentas importantes na busca e sistematização de evidências, uma vez que a epidemiologia do câncer permite a compreensão sobre a interação entre os fatores genéticos e ambientais, e identifica evidências científicas para elaboração de estratégias de prevenção e controle (AZEVEDO e SILVA 2014).

Tendo em vista a importância do estabelecimento dessenexo causal, anteriormente foram publicadas RS como a de WEICHENTHAL et al. (2012) (analisa exposição a clorpirifós, fonofós e diazinon e associação com leucemia, linfomas e MM, comparando resultados de estudos oriundos apenas da coorte AHS); e as RS com meta-análise de SCHINASI e LEON (2014) (investiga LNH e exposição a clorpirifós, diazinon, dimetoato e malation) e de HU et al. (2017) (descreve associação entre terbufós, malation e diazinon e LNH). Houve também a monografia da IARC (2015) que analisou a carcinogenicidade de diazinon, malation, paration e tetraclorvinfós em relação à incidência de leucemia, linfoma e MM.

Considerando a diversidade de agrotóxicos OF's e o fato de as revisões citadas acima investigarem apenas oito tipos destes ingredientes, essa RS tem como objetivo avaliar os estudos observacionais analíticos que abordem a associação entre exposição ocupacional a todos os tipos de ingredientes ativos de OF's e neoplasias hematológicas (leucemia, linfomas e MM). Além disso, há um estudo multicêntrico europeu (COSTAS et al. 2015) que não foi analisado nas RS descritas anteriormente.

3.1.2 Características dos estudos

O protocolo dessa RS foi cadastrado na Plataforma *International Prospective Register of Systematic Reviews*-PROSPERO, sob o registro CRD42017059441 em 15 de março de 2017 e atualizado em 13 de junho de 2018 (Anexo 2). A apresentação dos resultados foi feita de acordo com as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*-PRISMA (LIBERATI et al. 2009).

Foram inclusos estudos de coorte e caso-controle (artigos científicos) com texto completo, sem limitação de tempo de publicação, nos idiomas português e inglês, que descreviam a associação entre exposição ocupacional a OF's e NH (leucemias, linfomas e MM). Os critérios de elegibilidade conforme estratégia PICO (acrônimo para Paciente ou Problema, Intervenção, Comparação e *Outcomes*-desfechos) para construção da pergunta de pesquisa e busca bibliográfica de evidências (AKOBENG 2005) foram:

- Participantes/população: adultos, de ambos os sexos, sem restrição de região de proveniência.
- Intervenção/exposição: exposição ocupacional a agrotóxicos do grupo químico OF's, reportada por entrevista ou mensurada em amostras biológicas de plasma, urina ou sangue dos participantes.
- Controle: Comparação dos desfechos entre não-expostos e expostos ocupacionalmente a OF's.

- Resultados/ desfechos: NH (leucemias, linfomas e MM) e razão de neoplasias entre expostos e não-expostos calculada por Odds ratio (OR) e Risco relativo (RR).

Os critérios de exclusão de estudos foram:

- Editoriais, estudos de caso, estudos de revisão, estudos ecológicos, monografias, estudos na população infantojuvenil (0-19 anos), estudos em animais.
- Estudos onde não houve exposição ocupacional dos participantes a OF's.
- Estudos que não apresentaram critérios de inclusão e exclusão de participantes na amostra.
- Estudos sem descrição dos ingredientes ativos ou grupo químico de agrotóxicos.
- Estudos com resultados de associação apenas por subgrupos específicos (população de asmáticos, HIV positivos, etc.).

3.1.3 Estratégias de busca

A pesquisa foi feita no período de 14/06/2017 a 23/01/2018 nas bases de dados PubMed (Public Medline), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Web of Science e Scopus, usando uma combinação de descritores em inglês relacionados à exposição ocupacional a agrotóxicos (pesticides, pesticide exposure, organophosphorus compounds, organophosphate pesticides) e neoplasias (neoplasms,

hematologic neoplasms, leukemia, lymphoma, multiple myeloma). Um exemplo de estratégia de busca foi (“hematologic neoplasms” OR leukemia OR lymphoma OR multiple myeloma) AND (pesticides OR “organophosphate pesticides”).

3.1.4 Coleta e análise de dados

A busca foi feita de maneira independente por dois revisores e não houve discordância na elegibilidade dos estudos. Foi realizada uma triagem inicial após leitura de título e resumo, com eliminação de duplicidades. Após a leitura do texto completo, identificou-se os estudos elegíveis para a revisão. Desses foram extraídos os seguintes dados:

- Artigo: nome dos autores, periódico, data de publicação.
- População do estudo: sexo, idade, número de casos e controles, se houve pareamento individual ou por frequência, forma de recrutamento da amostra, país ou região de origem, critérios de exclusão da amostra.
- Exposição: nome dos organofosforados, métodos de investigação de exposição (entrevista por telefone, pessoalmente, internet, etc.), métodos de mensuração em amostras biológicas se houver.
- Resultados: tipos de NH (leucemias, linfomas e mieloma múltiplo), RR ou OR brutos e ajustados por variáveis de confundimento. Um aumento de risco de desfecho associado à exposição foi considerado significativo estatisticamente quando o intervalo de confiança de 95% não continha o valor 1 (SANTANA et al. 2014).

Para avaliação qualitativa de risco de viés na metodologia dos estudos foram utilizados a Escala Newcastle-Otawa (NOS) (WELLS et al. 2009) e o Checklist Downs e Black (DOWNS e BLACK 1998) descritos pela Colaboração Cochrane como ferramentas que podem ser úteis na análise de estudos não randomizados incluídos em RS (HIGGINS e GREEN 2011).

A NOS (Anexo 3) é um instrumento de avaliação qualitativa de estudos não randomizados, que possibilita o julgamento em três dimensões: a seleção dos grupos (quatro itens); a comparabilidade dos grupos (um item); e a averiguação da exposição ou desfecho de interesse (três itens) adaptado de acordo com o tipo de estudo (caso-controle ou coorte) (WELLS et al. 2009).

A avaliação é feita por um sistema de pontuação, onde cada item das categorias de seleção e exposição/desfecho pode receber no máximo uma estrela e o item da categoria comparabilidade pode receber no máximo duas estrelas. A pontuação da escala varia de zero a nove estrelas, quanto maior a pontuação, melhor a qualidade do estudo (WELLS et al. 2009).

No manual de orientação da NOS não há clareza em relação aos escores que diferenciem os estudos bons dos de baixa qualidade, por isso nessa revisão foi adotada a classificação utilizada em uma meta-análise (HU et al. 2017) que considera baixa (zero a três estrelas), moderada (quatro a seis estrelas) e alta qualidade (sete a nove estrelas).

Existem críticas em relação a alguns itens dessa escala como a definição de caso, onde não há especificação da necessidade de validação por dois examinadores diferentes, e o cegamento do entrevistador para o

status caso-controle, o que muitas vezes é difícil, pois algumas doenças são visualmente identificadas pelos seus sinais, como por exemplo, as lesões neurológicas (STANG 2010). Apesar disso, a NOS tem sido recomendada para verificar a qualidade metodológica e o risco de viés em estudos observacionais analíticos (ZENG et al. 2015).

Já o *Checklist Downs e Black* (Anexo 4) é um instrumento validado para avaliação qualitativa de ensaios clínicos randomizados e estudos não randomizados. A ferramenta é composta por 27 questões que analisam os seguintes domínios: informação ou relato (dez itens), validade externa (três itens), validade interna/ viés de aferição (sete itens), validade interna/viés de seleção (seis itens) e poder estatístico (um item) (DOWNS e BLACK 1998).

As respostas são pontuadas com o valor zero ou um, exceto uma questão do domínio “informação ou relato” que pode ser pontuada de zero a dois, e a questão do domínio “poder” que pode receber de zero a cinco pontos. Assim, o escore máximo do checklist é de 32 pontos, sendo que estudos de melhor qualidade metodológica atingem maior pontuação (DOWNS e BLACK 1998).

Destaca-se que somente 19 questões são totalmente aplicáveis a estudos observacionais, visto que oito são específicas para ensaios clínicos randomizados (questões 4,8,13,14,15,19,23,24). Como essa RS é composta apenas por estudos observacionais analíticos, optou-se por utilizar a versão adaptada do Checklist Downs e Black (somente com as perguntas específicas para este tipo de estudo), considerando um escore máximo de 24 pontos (Brasil 2014; VIEIRA et al. 2017).

3.2 ESTUDO DE CASO-CONTROLE

3.2.1 Desenho do estudo

Estudo epidemiológico, retrospectivo, do tipo caso-controle.

3.2.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no Centro de Oncologia do Hospital Regional de Juazeiro (HRJ) na Bahia, Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, referência para o tratamento de câncer (exceto câncer ginecológico e infantil) em uma área de abrangência de 53 municípios dos Estados da Bahia e Pernambuco (Quadro 1), que constituem a Rede de Atenção à Saúde Interestadual na Macrorregião do Vale do Médio São Francisco (Região e Redes 2017). O grupo controle foi recrutado no ambulatório de especialidades do HRJ.

Quadro 1 - Municípios da Rede de Atenção à Saúde Interestadual na Macrorregião do Vale do Médio São Francisco

Macrorregião de Juazeiro	Microrregião de Juazeiro	Microrregião de Senhor do Bonfim	Microrregião de Paulo Afonso
	Campo Alegre de Lourdes Casa Nova Canudos Curaçá Juazeiro Pilão Arcado Remanso Sento Sé Sobradinho Uauá	Antônio Gonçalves Campo Formoso Filadélfia Itiúba Jaguarari Pindobaçu Ponto Novo Andorinha Senhor do Bonfim	Abaré Chorrochó Glória Jeremoabo Macururé Pedro Alexandre Santa Brígida Paulo Afonso Rodelas
Macrorregião de Petrolina	Microrregião de Petrolina	Microrregião de Salgueiro	Microrregião de Ouricuri
	Afrânio Cabrobó Dormentes Lagoa Grande Orocó Petrolina Santa Maria da Boa Vista	Cedro Mirandiba Salgueiro Serrita Terra Nova Verdejante Belém de São Francisco	Araripina Bodocó Exu Granito Ipubi Moreilândia Ouricuri Parnamirim Santa Cruz Santa Filomena Trindade

Fonte: Região e Redes (2017)

3.2.3 Seleção dos participantes

O grupo caso teve como critérios de inclusão: casos vivos diagnosticados (critérios clínicos e histopatológicos) de 01/01/2013 a 28/02/2018 com NH (leucemias, linfomas ou MM) em tratamento ou em seguimento no Centro de Oncologia do HRJ, maiores de 20 anos de idade no momento do diagnóstico, de ambos os sexos. Os critérios de exclusão foram: casos cujo diagnóstico de NH tenha sido descartado, e aqueles que no decorrer da pesquisa solicitaram suspensão de sua participação.

O grupo controle teve como critérios de inclusão: indivíduos sem diagnóstico prévio de câncer ou outras doenças do sistema hematológico, maiores de 20 anos, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório de especialidades do HRJ. Os critérios de exclusão foram pacientes diagnosticados com qualquer tipo de câncer durante o período da pesquisa e aqueles que solicitaram suspensão de sua participação no decorrer da pesquisa. A seleção dos participantes do grupo controle foi feita por amostragem probabilística aleatória simples através de sorteio do número dos prontuários.

Os participantes dos grupos foram pareados por frequência de sexo e faixa etária (20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos, 80 anos e mais).

Considerando uma estimativa de 40% de indivíduos com exposição ocupacional a agrotóxicos (encontrado em um estudo descritivo com pacientes do Centro de Oncologia de Juazeiro) (MOURA et al. 2018) entre os casos e 14,93% entre os controles (calculado), Odds Ratio =3,8 (esse OR foi retirado do estudo de ZAKERINIA et al. (2012), onde houve uma proporção de 40% de expostos entre os casos, semelhantes aos achados do estudo de MOURA et al. (2018)), um nível de significância de 5%, poder estatístico de 85% e a proporção de 1:2 entre casos e controles, pareados por frequência de sexo e faixa etária, o número mínimo de participantes seria de 32 no grupo caso e 64 no grupo controle (Laboratório de Epidemiologia e Estatística-LEE 2018).

Ao final da coleta de dados, o grupo caso foi composto por 61 indivíduos (no dia 28 de fevereiro de 2018 haviam 52 pacientes com neoplasias hematológicas em tratamento ativo) e o grupo controle por 146 indivíduos.

3.2.4 Coleta de dados

A coleta de dados foi realizada no Centro de Oncologia e no ambulatório de especialidades do HRJ, através de entrevista com instrumento semiestruturado (Anexos 5 e 6), adaptado de BEDOR (2008), já utilizado em outro estudo (MOURA et al. 2018), que contempla dados relativos às características sociodemográficas, clínicas e ocupacionais dos entrevistados.

Os participantes foram recrutados enquanto aguardavam a consulta médica, posteriormente encaminhados a uma sala privativa, onde recebiam informações acerca da pesquisa, assinavam o TCLE, se concordassem, e eram entrevistados, garantindo os direitos a sigilo e privacidade.

As informações complementares sobre aspectos clínicos do câncer foram obtidas em consulta aos prontuários médicos. A coleta de dados dos grupos ocorreu de forma simultânea de 05 de outubro de 2016 a 11 de julho de 2018.

3.2.5 Análise de dados

Foi realizada a análise comparativa das características sociodemográficas dos grupos (Qui-quadrado e Teste de Fisher) e cálculo

da Odds Ratio (OR) bruta e ajustada por status de tabagismo (nunca fumou e tabagista atual/ex-tabagista) e status de consumo de bebida alcóolica (nunca consumiu e consumo atual/ex-consumidor) para as NH em relação às variáveis definidas como potenciais fatores de risco e às características de exposição ocupacional a produtos químicos, através de regressão logística não-condicional múltipla, no software Epi Info™ versão 7.2.2.6, considerando valor de $p < 0,05$ e intervalo de confiança de 95%.

A categorização das variáveis contínuas independentes tempo de exposição a agrotóxicos e outros produtos (anos, horas/dia, dias por semana), tempo de tabagismo, consumo de álcool e atividade física foi feita considerando o valor da média de cada variável. Devido à diversidade de respostas, as variáveis qualitativas ocupação (exceto trabalhador rural) e produtos químicos (exceto agrotóxicos) foram agrupadas em duas categorias: outras ocupações e outros produtos químicos.

Também foi calculada a OR das leucemias, linfomas e MM para as variáveis independentes de exposição ocupacional a agrotóxicos que apresentaram $OR > 1$ em relação às NH agrupadas.

Inicialmente foi realizada a análise estratificada pelo método de Mantel-Haenszel, mas devido ao tamanho da amostra, muitos estratos possuíam observações com valores nulos (= zero), o que causou erros no cálculo da OR. Nesse sentido optou-se pela análise de regressão logística não-condicional múltipla, já que o pareamento de casos e controles foi feito por frequência de sexo e faixa etária (KUO et al. 2018).

Para as variáveis independentes tipo de cultura, agrotóxico utilizado,

tipo de contato com agrotóxicos, uso de equipamento de proteção individual (EPI) e descarte de embalagens de agrotóxicos, realizou-se apenas a análise descritiva devido à presença de muitas categorias.

3.2.6 Validades interna e externa

Para garantir a validade interna do estudo (PEREIRA et al. 2014), o controle de vieses e variáveis foi feito da seguinte forma:

- 1 Variáveis de confundimento: os grupos foram pareados por frequência de sexo e faixa etária (20-29 anos, 30-39 anos, 40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos, 80 anos e mais); foram investigadas todas as variáveis relacionadas à incidência de NH; além disso a análise da OR foi feita por regressão logística não-condicional múltipla ajustada por status de tabagismo (nunca fumou e tabagista atual/ ex-tabagista) e status de consumo de bebida alcoólica (nunca consumiu e consumo atual/ex-consumidor).
- 2 Viés de informação: a coleta de dados foi feita de maneira padronizada por dois pesquisadores treinados, com os mesmos instrumentos de coleta para casos e controles, e os participantes da pesquisa desconheciam a hipótese do estudo.
- 3 Viés de seleção: os controles foram selecionados de maneira probabilística aleatória simples através de sorteio, no mesmo serviço de saúde (referência para atendimento de doenças clínicas agudas e crônicas) e provenientes dos mesmos municípios dos casos.

Em relação à validade externa, foram considerados os seguintes parâmetros:

- 1 Erro tipo I- detecção de diferença na amostra devido ao acaso. Valor de $\alpha=0,05$, valor de $p<0,05$.
- 2 Erro tipo II- não há diferença na amostra, porém é existente na população. Valor de $\beta=0,15$, poder estatístico de 85%.
- 3 Intervalo de confiança de 95%.
- 4 Comparação de resultados com outros estudos.

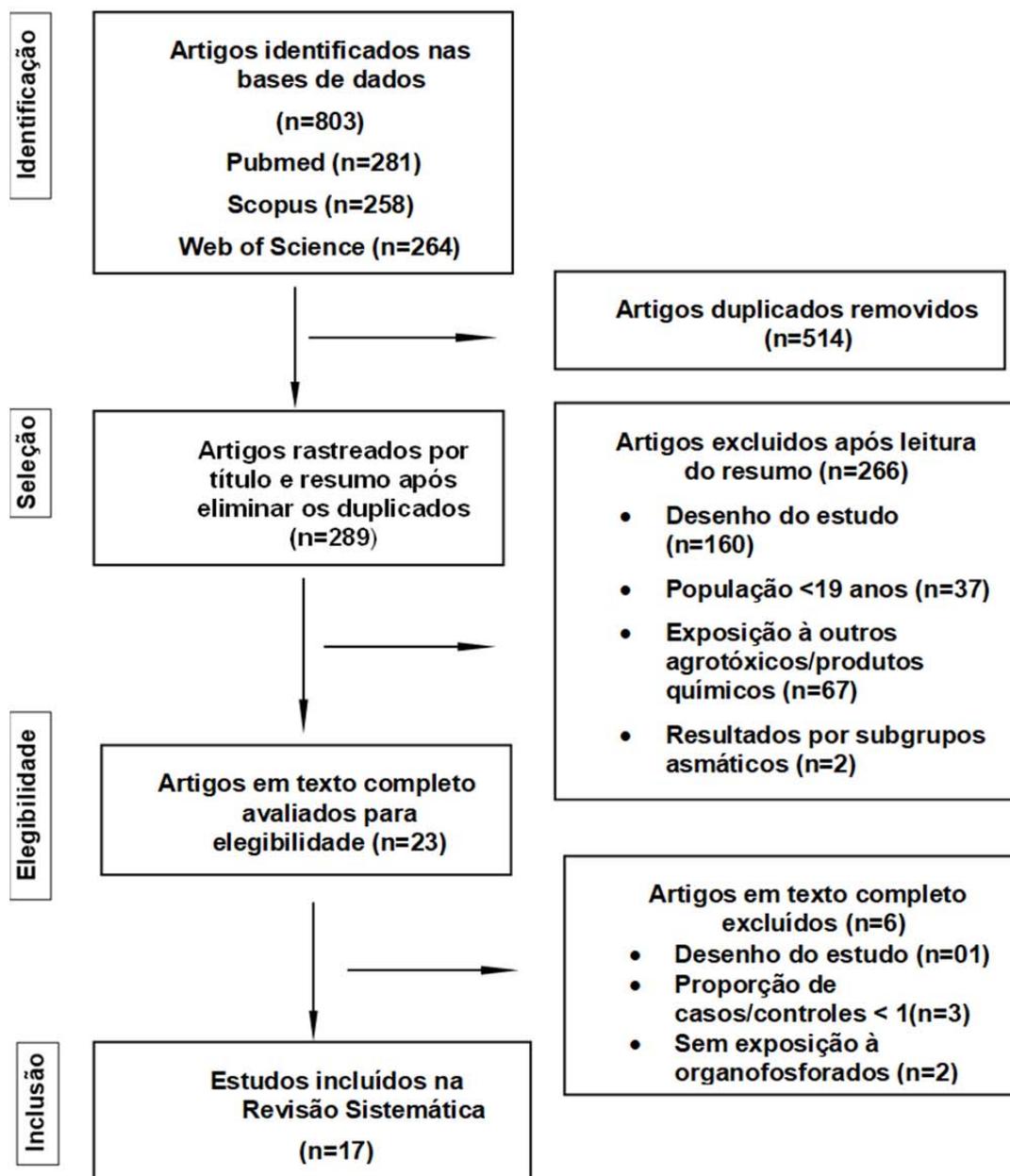
3.2.7 Aspectos éticos

A pesquisa seguiu a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, sobre diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos (BRASIL 2013). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisas da Universidade Federal do Vale do São Francisco sob o CAAE 54635116.5.0000.5196 (Anexo 7).

4 RESULTADOS

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

A busca inicial nas bases de dados identificou 803 artigos publicados entre 1986 e 2017 (exceto na base de dados LILACS onde não foi encontrado nenhum estudo), e após o processo de triagem (Figura 2), de acordo com o protocolo de revisão, 17 artigos publicados entre 1990 e 2015 foram elegíveis para a RS. O detalhamento dos métodos e resultados dos estudos estão disponíveis nos Quadros 2 (estudos de caso-controle) e 3 (estudos de coorte).



Fonte: Fluxograma adaptado das recomendações PRISMA LIBERATI et al. (2009)

Figura 2 - Fluxograma com o processo de triagem e seleção de artigos para a revisão sistemática.

Foram analisados seis estudos de coorte (todos derivados do AHS) e 11 estudos de caso-controle; realizados nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, República Checa, Alemanha, França, Itália, Irlanda e Espanha; em sua maioria na população masculina de aplicadores de agrotóxicos; com avaliação da exposição a vários OF's (diazinon, fonofós, malation, terbufós, forato, coumafós, diclorvós, tetraclorvinfós, fanfur, crotoxifós, dimetoato, parationa metílica), tendo como desfecho NH agrupadas e leucemia, linfomas e MM separadamente.

Em relação ao risco de viés, de uma maneira geral os estudos foram classificados com boa/alta qualidade metodológica conforme o *Checklist Downs e Black* (Tabela 1) e a NOS (Tabela 2).

Ocorreram fragilidades relacionadas ao viés de informação e seleção, como não descrição das perdas ocorridas (WADDELL et al. 2001), e à validade externa como a dificuldade em determinar representatividade da amostra (HOHENADEL et al. 2011; KACHURI et al. 2013; COSTAS et al. 2015) de acordo com o *Checklist Downs e Black* (Tabela 1).

Já a NOS (Tabela 2) identificou risco de viés de seleção como autorrelato escrito da exposição em estudos de coorte (FREEMAN et al. 2005; MAHAJAN et al. 2006a e b; BONNER et al. 2007; KOUTROS et al. 2008; BONNER et al. 2010) e definição de caso baseado apenas em registros (MILLS et al. 2005). Houve também lacunas na avaliação da exposição como entrevista não-cegada para casos e controles (BROWN et al. 1990; CANTOR et al. 1992; NANNI et al. 1996; MCDUFFIE et al. 2001; WADDELL et al. 2001; FRITSCHI et al. 2005; HOHENADEL et al. 2011;

KACHURI et al. 2013; COCCO et al. 2013; COSTAS et al. 2015), autorrelato escrito sobre exposição (MILLS et al. 2005) e taxa de não-resposta diferente ou não descrita entre os grupos (NANNI et al. 1996; MCDUFFIE et al. 2001; WADDELL et al. 2001; FRITSCHI et al. 2005; HOHENADEL et al. 2011; KACHURI et al. 2013; COCCO et al. 2013; COSTAS et al. 2015; MILLS et al. 2005).

Quadro 2 - Características dos estudos caso-controle que associam a exposição a organofosforados a neoplasias hematológicas.

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Brown et al. 1990	Caso-controle	578 casos novos de leucemia (sexo masculino, etnia branca, acima de 30 anos) registrados em hospital e laboratório de patologia (Minnesota 1980-1982) e registros oficiais de câncer (Iowa 1981-1983), revisados por patologista. 1245 controles (sexo masculino, etnia branca) Selecionados do registro do sistema de saúde (>65 anos), discagem de números de telefone aleatórios (<65 anos) e certificados de óbito.	Iowa e Minnesota (EUA)	Entrevista interpessoal com sujeito ou parente próximo. Análise por tipo de agrotóxico e tempo de exposição.	OF no geral e específicos: diazinon, fonofós, malation, terbufós, forato, coumafós, diclorvós, tetraclorvínfós fanfur, crotoxi-fós.	leucemia	Idade, status vital, uso de cigarro, história familiar de neoplasias hematopoiéticas, ocupação de alto risco e alto risco de exposição	OF na lavoura OR=1,2 (0,8-1,8) OF em animais OR=1,5 (1,0-2,1) Uso Específico na lavoura por tipo de OF diazinon OR=1,2 (0,6-2,1) fonofós OR=1,1 (0,5-2,2) malation OR=0,9 (0,4-1,9) terbufós OR=1,3 (0,7-2,4) forato OR=1,1 (0,6-2,0) Uso específico em animais por tipo de OF coumafós OR=1,5 (0,7-3,4) diclorvós OR=2,0 (1,2-3,5)

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Brown et al. 1990		Pareados por frequência de idade (5 anos), status vital, estado de residência.						<p>malation OR= 1,2 (0,8-2,0) tetraclorvinfós OR=2,9 (0,9-10,6) fanfur OR=2,2 (1,0-5,0) crotoxifós OR=11,1 (2,2-55,0)</p> <p>Uso específico em animais há 20 anos por tipo de OF coumafós OR= 2,3 (0,6-8,8) diclorvós OR= 2,4(1,1-5,4) malation OR= 1,5 (0,8-2,89) fanfur OR=11,6 (1,2-107,0)</p>

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Cantor et al. 1992	Caso-controle	622 casos de LNH (sexo masculino, etnia branca, acima de 30 anos) registrados em hospital e laboratório de patologia (Minnesota 1980-1982) e registros oficiais de câncer (Iowa, 1981-1983), revisados por patologista. 1245 controles (sexo masculino, etnia branca, acima de 30 anos).	Iowa e Minnesota (EUA)	Entrevista interpessoal com sujeito ou esposa ou parente próximo. Análise por tipo de agrotóxico e tempo de exposição.	OF no geral e específicos: diazinon, fonofós, malation, terbufós, forato, coumafós, diclorvós, fanfur	LNH	Idade, status vital, uso de cigarro, história familiar neoplasias hematopoiéticas, ocupação de alto risco e alto risco de exposição	OF na lavoura OR=1,3 (0,9-1,9) OF em animais- OR=1,5 (1,0-2,1) Uso específico em animais por tipo de OF coumafós OR=1,6 (0,8-3,5) diclorvós OR= 1,2 (0,7-2,2) fanfur OR= 1,7 (0,7-4,0) malation OR= 1,3 (0,9-2,1) Uso específico na lavoura por tipo de OF diazinon OR=1,5 (0,9-2,5) fonofós- OR= 1,1 (0,6-2,1)

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Cantor et al. 1992		Selecionados do registro do sistema de saúde (>65 anos), discagem de números de telefone aleatórios (<65 anos) e certificados de óbito. Pareados por frequência de idade (5 anos), status vital, estado de residência.						<p>malation OR=1,5 (0,8-2,7) terbufós OR= 0,9 (0,5-1,7) forato OR =1,0 (0,6-1,7)</p> <p>Uso específico em animais desde 1965 coumafós OR 1,5 (0,3-6,3) diclorvós OR=1,8 (0,8-3,9) malation OR= 1,8 (1,0-3,3) fanfur OR =2,4 (0,1-39,0)</p> <p>Uso específico na lavoura desde 1965 diazinon OR=2,6(1,2-5,9) malation OR=2,9(1,1-7,4) forato OR=1,8 (0,7-4,5)</p>

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Nanni et al. 1996	Caso-controle	187 casos novos de LNH e LLC, de ambos os sexos, 15 a 75 anos, diagnosticados de 1987-1990, coletados do registro oficial de Tumores, revisados por patologista, excluídos HIV+. 977 controles selecionados de maneira randomizada da população em geral. Pareados por frequência de idade (5 anos) e sexo.	Província Forli, Itália	Entrevista interpessoal. Elaborada matriz de exposição considerando intensidade e probabilidade de uso.	OF	LNH e LLC	Sexo, idade, história familiar de neoplasias, infecção por herpes zoster, trabalho na agricultura e exposição durante a infância	LNH e LLC OR=1,7 (0,94-3,09) LNH de baixo grau e LLC OR=2,97(1,28-6,91)

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
McDuffie et al. 2001	Caso-controle	517 Casos de LNH (sexo masculino, acima de 19 anos), diagnosticados de 1991-1994, coletados em registros de Câncer e hospitais (Quebec), revisados por patologistas. Excluídos com sarcoma de Kaposi e HIV +. 1506 controles selecionados de registro do sistema de saúde, discagem de números de telefone e listas de votantes. Pareamento por frequência de idade (2 anos), e província de residência.	Canadá (Alberta, British Columbia, Manitoba, Ontario, Quebec, Saskatchewan)	Questionário via postal e telefone. Análise por tipo de agrotóxico, exposição em dias/ano e exposição a múltiplos produtos.	OF no geral e específicos: diazinon, malation, dimetoato.	LNH	Idade, província de residência e história médica	OF OR=1,73 (1,27-2,36) malation OR=1.83 (1,31-2,55) dimetoato OR=1,2 (0,7-2,06) diazinon OR=1,69 (0,88-3,24) malation Uso de até 2 dias/ ano OR=1,82 (1,25-2,68) Uso > 2 dias/ano OR=1,75 (1,02-3,03)

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Waddell et al. 2001	Caso-controle	748 Casos novos de LNH (homens acima de 21 anos) registrados em hospital e laboratório de patologia (Minnesota 1980-1982) e registros oficiais de câncer (Iowa, 1981-1983, Kansas-1979-1981 e Nebraska-1983-1986) revisados por patologistas. 2236 Controles: vivos selecionados registro do sistema de saúde (>65 anos), discagem de números de telefone aleatórios (<65 anos) e mortos dos certificados de óbito.	Iowa, Minnesota, Kansas, Nebraska (EUA)	Entrevista interpessoal ou por telefone feita com pacientes ou parentes. Análise por tipo de produto e tempo de uso	OF no geral e específicos: diazinon, fonofós, malation, terbufós, forato	LNH	Idade, estado de residência e resposta do questionário por parentes ou paciente	OF <20 anos de uso OR= 0,8 (0,5-1,2) >20 anos de uso OR= 1,4 (1,0-2,1) malation <20 anos de uso OR= 0,9 (0,5-1,6) >20 anos de uso OR= 1,7 (1,1-2,9) diazinon <20 anos de uso OR= 1,1 (0,6-2,0) >20 anos de uso OR=1,4 (0,7-2,7) fonofós <20 anos de uso OR=1,0 (0,6-1,9) >20 anos de uso OR=1,6 (0,5-5,5)

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Waddell et al. 2001		Pareamento por frequência de idade (5 anos), status vital, estado de residência, etnia.						forato <20 anos de uso OR= 0,8 (0,4-1,5) >20 anos de uso OR=1,3 (0,6-2,6) terbufós <20 anos de uso OR=0,9 (0,5-1,5) >20 anos não houve casos
Fritschi et al. 2005	Caso-controle	694 casos novos de LNH, de ambos os sexos (20 a 74 anos), diagnosticados de janeiro de 2000 a agosto de 2001, registrados no registro central de câncer da Austrália, revisados por patologistas.	New South Wales e Capital do Território Australiano	Questionário inicial autoaplicável enviado pelo correio e entrevista posterior por telefone. Elaboração de matriz	OF	LNH	Idade, sexo, etnia e região de residência	Uso substancial de OF LNH OR=2,11 (0,78-5,68) Linfoma de células B OR=2,22 (0,83-5,97)

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Fritschi et al. 2005		Excluídos os transplantados, HIV +, e inaptos a entrevista por telefone. 694 Controles de ambos os sexos, acima de 18 anos, sem neoplasias hematopoiéticas, randomizados, selecionados da lista de eleitores. Pareamento por frequência de idade, sexo e região de residência.		considerando tipo de produto e tempo de exposição.				Linfoma difuso de grandes células B OR= 2,14 (0,6-7,22) Linfoma folicular OR=4,28 (1,41-13,0)
Mills et al. 2005	Caso- controle	131 casos de Leucemia, LNH e MM entre hispânicos da coorte UFW (United Farm Workers of America), de ambos os sexos, registrados de 1988-2001 no Registro de Câncer da Califórnia. Controles (5:1) selecionados da coorte UFW, hispânicos, sem diagnóstico de câncer. Pareamento por gênero, etnia hispânica e ano de nascimento.	Califórnia (EUA)	Dados do formulário de associação do UFW. Análise de categorias de baixo e alto uso de agrotóxicos calculadas a partir do questionário e de dados do sistema de monitoramento de agrotóxicos da Califórnia.	diazinon, malation, parationa metílica	Leucemia, LNH e MM	Idade, sexo e tempo de afiliação na UFW.	Alta intensidade de uso de agrotóxicos Leucemia diazinon OR=1,32 (0,65-2,65) malation OR= 1,3 (0,91-3,67) parationa metílica OR=1,66 (0,81-3,39)

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Mills et al. 2005								LNH diazinon OR= 1,39 (0,76-2,53) malation OR= 1,77 (0,99-3,17) parationa metfílica OR=0,62 (0,31-1,24) MM – sem associação. Dados não mostrados

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Hohenadel et al. 2011	Caso-controle	513 Casos de LNH (sexo masculino, acima de 19 anos) diagnosticados de 1991- 1994, coletados em registros de Câncer e hospitais, revisados por patologistas. Excluídos com sarcoma de Kaposi e HIV +. 1506 Controles do sexo masculino, acima de 19 anos, selecionados registro do sistema de saúde, lista telefônica e lista de eleitores. Pareamento por frequência de idade (2 anos) e província de residência	Canadá (Alberta, British Columbia, Manitoba, Ontario, Quebec, Saskatchewan)	Questionário via postal e telefone – tipo de agrotóxico, tempo de exposição em dias por ano. Construídos escores relacionando potencial carcinogênico e uso de múltiplos agrotóxicos.	OF	LNH	Ajuste por idade, província de residência, e resposta do questionário por parentes ou paciente	<p>Uso de 1 tipo de OF OR=2,10 (1,5-2,94) p<0,01</p> <p>Uso de 2 ou + tipos de OF OR=1,69 (1,04-2,74) p<0,01</p>

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Kachuri et al. 2013	Caso-controle	342 Casos de MM (sexo masculino, acima de 19 anos) diagnosticados de 1991- 1994 coletados em registros de Câncer e hospitais, revisados por patologistas. Excluídos com sarcoma de Kaposi, HIV + e óbitos. 1357 Controles do sexo masculino, acima de 19 anos, selecionados registro do sistema de saúde, lista telefônica e lista de eleitores. Pareamento por frequência de idade (2 anos) e província de residência	Canadá (Alberta, British Columbia, Manitoba, Ontario, Quebec, Saskatchewan)	Questionário via postal e telefone – tipo de agrotóxico. Construídos escores relacionando potencial carcinogênico, uso de múltiplos agrotóxicos.	OF no geral e malation	MM	Ajuste por idade, província de residência, resposta do questionário por parentes ou pacientes, tabagismo, história médica pregressa e história familiar de câncer	Uso de 1 tipo de OF OR=1,16 (0,75-1,1) Uso de 2 tipos de OF OR=1,07 (0,64-1,77) malation OR=1,12 (0,71-1,74)

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Cocco et al. 2013	Caso-controle	2348 Casos de Linfoma consecutivos (ambos os sexos) diagnosticados de 1998- 2004 em hospitais de câncer revisados por patologistas 2462 Controles da Alemanha e Itália selecionados randomizados na população em geral e dos outros países selecionados nos hospitais. Excluídos com diagnóstico de câncer, doenças infecciosas e imunossupressoras. Pareamento por gênero, frequência de idade (5 anos) e local de residência	República Checa, Alemanha, França, Itália, Irlanda e Espanha	Entrevista pessoal com aplicação de questionário. Construído escore de exposição cumulativa a partir da frequência de uso e intensidade de exposição.	OF no geral e dimetoato	Linfoma	Ajuste por idade, sexo, escolaridade e país de origem	Todos os tipos de Linfoma Alguns níveis de exposição OR=1,6 (0,9-2,8) Alto nível de exposição OR =1,6 (0,6-4,2) LLC Alguns níveis de exposição OR= 2,7 (1,2-6,0) Alto nível de exposição OR=0,9 (0,1-7,7) Linfoma de células B dimetoato OR= 1,8 (0,3-10,6)

Cont/ Quadro 2

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	OR ajustado (IC 95%) *
Costas et al. 2015	Caso-controle	2178 Casos de Linfoma consecutivos (ambos os sexos) diagnosticados de 1998- 2004 em hospitais de câncer revisados por patologistas 2457 Controles da Alemanha e Itália selecionados randomizados na população em geral e dos outros países selecionados no hospital. Excluídos com diagnóstico de câncer, doenças infecciosas e imunossupressoras.	República Checa, Alemanha, França, Itália, Irlanda e Espanha	Entrevista pessoal com aplicação de questionário-tipo de agrotóxico, dias/ano de aplicação. Cálculo de estimativa de risco a cada 10anos de exposição.	OF	Linfoma e MM	Ajuste por idade, sexo, escolaridade e país de origem	Linfoma de células B maduras OR=1,10 (1,01-1,2) p<0,05 Linfoma de Hodgkin OR=1,04 (0,78-1,38) MM OR=1,22 (1,06-1,41) p<0,05 (material suplementar)

Legenda: OR (razão de chances) / IC (intervalo de confiança) /MM (mieloma múltiplo) /LNH) Linfoma não-Hodgkin) / LLC (leucemia linfocítica crônica) / OF (organofosforado).

Quadro 3 - Características dos estudos de coorte que associam a exposição a organofosforados a neoplasias hematológicas.

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	RR/HR ajustados (IC 95%) *
Freeman et al. 2005	Coorte	23106 Aplicadores de agrotóxicos, sexo masculino, recrutados de 1993-1997 no AHS (18145 não expostos e 4961 expostos ao diazinon). Casos novos de câncer registrados de 1993-2002. Foram excluídos aqueles que haviam mudado da região ou falecido.	Iowa e Carolina do Norte EUA	Questionário autoaplicável no momento do recrutamento e outro enviado para domicílio. Elaboração de escores de tempo de exposição ao longo da vida e intensidade de exposição	diazinon	NH, Leucemia e LNH.	Idade (a cada 10 anos), história familiar de câncer, tabagismo, estado de residência, escolaridade, total de dias de aplicação de agrotóxicos	Exposição em maior nº de dias durante a vida NH RR =1,84 (0,89-3,82) LNH RR=0,92 (0,21-4,05) Leucemia RR=3,36 (1,08-10,49) p=0,026 Alta intensidade exposição/ dias NH RR =2,01 (1,02-3,94) p=0,049 LNH RR=1,7 (0,56-5,18) Leucemia RR=2,88 (0,92-9,93)

Cont/ Quadro 3

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	RR/HR ajustados (IC 95%) *
Mahajan et al. 2006a	Coorte	21016 Aplicadores de agrotóxicos do sexo masculino recrutados de 1993-1997 no AHS (15113 não expostos e 5903 expostos ao forato). Casos novos de câncer registrados de 1993-2002. Excluídos sujeitos que morreram ou mudaram de estado.	Iowa e Carolina do Norte EUA	Questionário autoaplicável no momento do recrutamento e outro enviado para domicílio. Construídos escores de exposição ao longo da vida e intensidade de exposição.	forato	NH	Idade, estado de residência, escolaridade, pacotes de cigarro/ano, uso de outros agrotóxicos, história familiar de câncer.	Alta exposição em nº de dias durante a vida NH RR= 0,64 (0,52-2,17)
Mahajan et al. 2006b	Coorte	45372 Aplicadores de agrotóxicos do sexo masculino recrutados de 1993-1997 no AHS (36313 não expostos e 9059 expostos ao fonofós) Casos novos de câncer registrados de 1993-2002. Excluídos sujeitos que morreram ou mudaram de estado.	Iowa e Carolina do Norte EUA	Questionário autoaplicável no momento do recrutamento e outro enviado para domicílio. Construídos escores de tempo de exposição ao longo da vida e intensidade de exposição.	fonofós	NH e Leucemia	Idade (10 anos), estado de residência, pacotes de cigarro/ano, e uso de outros agrotóxicos.	Alta intensidade exposição/ dias NH RR =1,14 (0,64-2,02) Leucemia RR= 2,67 (1,06-6,70) p=0,04

Cont/ Quadro 3

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	RR/HR ajustados (IC 95%) *
Bonner et al. 2007	Coorte	19717 aplicadores de agrotóxicos recrutados de 1993-1997 no AHS (7427 não expostos 12290 expostos ao malation) Casos novos de câncer registrados de 1993- 2002. Excluídos sujeitos que morreram ou mudaram de estado.	Iowa e Carolina do Norte EUA	Questionário autoaplicável no momento do recrutamento e outro enviado para domicílio. Construídos escores de tempo de exposição ao longo da vida e intensidade de exposição.	malation	NH, Leucemia e LNH.	Idade, sexo, estado de residência, escolaridade, pacotes de cigarro/ano, álcool, uso de outros agrotóxicos, história familiar de câncer.	Alta exposição em nº de dias durante a vida NH RR= 1,27 (0,75-2,16) Leucemia RR= 1,65 (0,71-3,86) LNH RR= 0,81 (0,33-2,01) Alta intensidade exposição/ dias NH RR= 1,25 (0,73-2,12) Leucemia RR= 1,45 (0,61-3,48) LNH RR= 0,83 (0,34-2,04)

Cont/ Quadro 3

Autores/ Ano	Desenho do estudo	População estudo/ amostra	País ou região de origem	Avaliação da exposição	Agrotóxico	Desfecho	Variáveis de ajustamento	RR/HR ajustados (IC 95%) *
Koutros et al. 2008	Coorte	49762 aplicadores de agrotóxicos recrutados de 1993-1997 no AHS (45149 não expostos e 4613 expostos ao diclorvós) Casos novos de câncer registrados de 1993-2002. Excluídos sujeitos que morreram ou mudaram de estado.	Iowa e Carolina do Norte EUA	Questionário autoaplicável no momento do recrutamento e outro enviado para domicílio. Construídos escores de tempo de exposição ao longo da vida e intensidade de exposição.	diclorvós	NH	Idade, história familiar de NH, exposição a petróleo e clordane.	Alta intensidade exposição/ dias NH RR=1,00 (0,51-1,96)
Bonner et al. 2010	Coorte	44624 aplicadores de agrotóxicos recrutados de 1993-1997 no AHS (28135 não expostos e 16489 expostos ao terbufós) Casos novos de câncer registrados de 1993-2002. Excluídos sujeitos que morreram ou mudaram de estado.	Iowa e Carolina do Norte EUA	Questionário autoaplicável no momento do recrutamento e outro enviado para domicílio. Construídos escores de tempo de exposição ao longo da vida e intensidade de exposição.	terbufós	NH, Leucemia, LNH	Idade, sexo, estado de residência, escolaridade, tabagismo, álcool, uso de outros agrotóxicos, história familiar de câncer, ano do recrutamento	Alta intensidade exposição/ dias NH HR= 1,25 (0,83-1,87) Leucemia HR= 1,37 (0,69-2,75) LNH HR = 1,22 (0,67-2,22)

Legenda: RR (risco relativo) / HR (razão de risco) / IC (intervalo de confiança) /MM (mieloma múltiplo) /LNH) Linfoma não-Hodgkin) / OF (organofosforado)/ NH (neoplasias hematológicas) / AHS (Agricultural Health Study).

Tabela 1 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos na Revisão Sistemática conforme checklist Downs e Black adaptado para estudos observacionais analíticos.

Estudo	Informação (Máximo 9)	Validade externa (Máximo 2)	Validade interna viés (Máximo 4)	Validade interna viés de seleção (Máximo 4)	Poder (Máximo 5)	Total (Máximo 24)
Brown et al. 1990	9	2	4	4	5	24
Cantor et al.1992	9	2	4	4	5	24
Nanni et al. 1996	9	2	4	4	5	24
McDuffie et al. 2001	9	2	4	4	5	24
Waddell et al. 2001	8	2	4	3	5	22
Fritschi et al. 2005	9	2	4	4	5	24
Freeman et al. 2005	9	2	4	4	5	24
Mills et al.2005	9	2	4	4	5	24
Mahajan et al. 2006a	9	2	4	4	5	24
Mahajan et al. 2006b	9	2	4	4	5	24
Bonner et al. 2007	9	2	4	4	5	24
Koutros et al. 2008	9	2	4	4	5	24
Bonner et al. 2010	9	2	4	4	5	24
Hohenadel et al. 2011	9	1	4	4	5	23
Kachuri et al. 2013	9	1	4	4	5	23
Cocco et al.2013	9	2	4	4	5	24
Costas et al. 2015	9	1	4	4	5	23

Tabela 2 - Avaliação da qualidade metodológica dos estudos inclusos na Revisão Sistemática conforme NOS para estudos observacionais analíticos.

Estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total
	Máximo 4	Máximo 2	Máximo 3	Máximo 9
Brown et al. 1990	4	2	2	8
Cantor et al. 1992	4	2	2	8
Nanni et al. 1996	4	2	1	7
McDuffie et al. 2001	4	2	1	7
Waddell et al. 2001	4	2	1	7
Fritschi et al. 2005	4	2	1	7
Freeman et al. 2005	3	2	3	8
Mills et al. 2005	3	2	1	6
Mahajan et al. 2006a	3	2	3	8
Mahajan et al. 2006b	3	2	3	8
Bonner et al. 2007	3	2	3	8
Koutros et al. 2008	3	2	3	8
Bonner et al. 2010	3	2	3	8
Hohenadel et al. 2011	4	2	1	7
Kachuri et al. 2013	4	2	1	7
Cocco et al. 2013	4	2	1	7
Costas et al. 2015	4	2	1	7

Os resultados dos estudos foram descritos por tipo de neoplasias e exposição a agrotóxicos, ressalta-se que alguns artigos discutiram apenas um tipo de câncer hematológico enquanto outros avaliaram um maior número de doenças, por isso um mesmo estudo aparecerá em mais de uma categoria.

4.1.1 Neoplasias Hematológicas

Os seis estudos que investigaram as NH agrupadas foram do tipo coorte (FREEMAN et al. 2005; MAHAJAN et al. 2006a e b; BONNER et al. 2007; KOUTROS et al. 2008; BONNER et al. 2010) derivados do AHS, um grande estudo prospectivo realizado de 1993-1997 em Iowa e Carolina do Norte (EUA) com 89.658 pessoas (57.311 aplicadores de agrotóxicos e 32.347 cônjuges) (ALAVANJA et al. 2005). Esses estudos possuem uniformidade nos métodos de pesquisa diferenciando-se apenas em relação ao tipo de OF avaliado.

A exposição de aplicadores de agrotóxicos ao diazinon (FREEMAN et al. 2005), na categoria de maior número de dias durante a vida, não resultou em risco significativo de incidência de NH (RR=1,84, IC 95%=0,89-3,82), porém quando a avaliação foi feita por alta intensidade de exposição/dias houve tendência de aumento de risco (RR=2,01, IC 95%=1,02-3,94, p=0,049).

A análise de casos com alta exposição a outros OF como forato (MAHAJAN et al. 2006a), fonofós (MAHAJAN et al. 2006b), malation (BONNER et al. 2007), diclorvós (KOUTROS et al. 2008) e terbufós (BONNER et al. 2010), não encontrou evidência do aumento do risco de NH.

4.1.2 Leucemia

Dois estudos do tipo caso-controle (BROWN et al. 1990; MILLS et al. 2005) e quatro estudos de coorte (FREEMAN et al. 2005; MAHAJAN et al. 2006b; BONNER et al. 2007, 2010) investigaram a associação entre

exposição a OF's e leucemia.

Houve uma maior razão de chances de leucemia entre os aplicadores de inseticidas em animais (BROWN et al. 1990), especificamente, o diclorvós (OR=2,0, IC 95%=1,2-3,5), crotoxifós (OR=11,1, IC 95%=2,2-55,0) e fanfur (OR= 11,6, IC 95%=1,2-107,0).

A exposição ao diazinon foi avaliada por três estudos. Em uma coorte (FREEMAN et al. 2005) foi identificada associação entre exposição a esse tipo de OF e maior risco de leucemia (RR=3,36, IC 95%=1,08-10,49, p=0,026) nos indivíduos com maior tempo de exposição em dias durante a vida; entretanto em dois estudos de caso-controle não foi verificada a mesma associação (BROWN et al. 1990; MILLS et al. 2005).

O fonofós foi associado à maior risco de leucemia (na categoria de alta intensidade exposição/dias), avaliado na coorte de MAHAJAN et al. (2006b) (RR= 2,67, IC 95%=1,06-6,70, p=0,04). Já BROWN et al. (1990) não encontrou associação entre fonofós e leucemia.

Não houve associação entre exposição ao malation (BROWN et al.1990; MILLS et al. 2005; BONNER et al. 2007), parationa metílica (MILLS et al. 2005), terbufós (BROWN et al.1990; BONNER et al. 2010) forato, coumafós e tetraclorvinfós (BROWN et al. 1990) e risco de leucemia.

4.1.3 Linfoma

Associação entre exposição a OF e aumento do risco de linfoma foi a mais investigada, descrita por nove estudos de caso-controle (CANTOR et al. 1992; NANNI et al. 1996; MCDUFFIE et al. 2001; WADDELL et al. 2001;

FRITSCHI et al. 2005; MILLS et al. 2005; HOHENADEL et al. 2011; COCCO et al. 2013; COSTAS et al. 2015) e três estudos de coorte (FREEMAN et al. 2005; BONNER et al. 2007, 2010).

O grupo químico dos OF's foi associado a maior risco de diversos tipos de linfoma como: LNH de baixo grau e leucemia linfocítica crônica (LLC), avaliados conjuntamente, por NANNI et al. (1996) (OR=2,97, IC 95%=1,28-6,91); LNH nos estudos de MCDUFFIE et al. (2001) (OR=1,73, IC 95%=1,27-2,36) e HOHENADEL et al. (2011) (OR=2,10, IC 95%=1,5-2,94, $p<0,01$); linfoma folicular por FRITSCHI et al. (2005) (OR=4,28, IC 95%=1,41-13,0); LLC por COCCO et al. (2013) (OR= 2,7, IC 95%=1,2-6,0) e linfoma de células B maduras por COSTAS et al. (2015) (OR=1,10, IC 95%=1,01-1,2, $p<0,05$). Diferentemente, outros estudos não encontraram associação entre OF no geral e todos os tipos de linfoma (COCCO et al. 2013), LNH (CANTOR et al. 1992; WADDELL et al. 2001; FRITSCHI et al. 2005) e LH (COSTAS et al. 2015).

Especificamente o diazinon foi associado a LNH (CANTOR et al. 1992) em indivíduos com mais de 15 anos de exposição (OR=2,6, IC 95%=1,2-5,9). Em três estudos de caso-controle (MCDUFFIE et al. 2001; WADDELL et al. 2001; MILLS et al. 2005) e em um estudo de coorte (FREEMAN et al. 2005) não houve associação entre diazinon e LNH.

O risco de LNH foi aumentado naqueles indivíduos com maior tempo de exposição ao malation, nos estudos de CANTOR et al. (1992) (OR=2,9, IC 95%=1,1-7,4); MCDUFFIE et al. (2001) (OR=1,75, IC 95%=1,02-3,03) e WADDELL et al. (2001) (OR= 1,7, IC 95%=1,1-2,9). Nenhuma associação

significativa em relação ao malation e LNH foi identificada por MILLS et al. (2005) e BONNER et al. (2007).

Outros OF's como fonofós, forato (CANTOR et al. 1992; WADDELL et al. 2001), terbufós (CANTOR et al. 1992; WADDELL et al. 2001; BONNER et al. 2010), coumafós, diclorvós, fanfur (CANTOR et al. 1992), dimetoato (MCDUFFIE et al. 2001; COCCO et al. 2013) e parationa metílica (MILLS et al. 2005) não foram associados a nenhum tipo de linfoma.

4.1.4 Mieloma múltiplo

Apenas três estudos de caso-controle investigaram exposição a OF e MM. Houve associação significativa entre exposição a OF no geral (COSTAS et al. 2015) e maior risco de MM (OR=1,22, IC 95%=1,06-1,41, $p<0,05$). Esse resultado diverge dos achados de KACHURI et al. (2013) que não identificou relação entre OF's no geral e malation ao MM. Assim como, nenhuma associação foi encontrada para exposição a diazinon, malation, parationa metílica e MM (MILLS et al. 2005).

4.2 ESTUDO DE CASO-CONTROLE

A Tabela 3 apresenta as características sociodemográficas dos 61 casos e 146 controles participantes do estudo. A maioria dos indivíduos é do sexo masculino, na faixa etária entre 60-69 anos, com ensino fundamental incompleto e renda per capita menor do que um salário mínimo, provenientes do município de Juazeiro, sem diferença estatística significativa

na proporção dessas características entre os grupos (Teste do Qui-quadrado e Teste de Fisher).

Tabela 3 - Características sociodemográficas dos casos de neoplasias malignas hematológicas e grupo controle, Juazeiro 2018.

Características	Casos n=61	Controles n=146	Valor de p
Sexo	n (%)	n (%)	
Feminino	26 (42,62)	62 (42,47)	
Masculino	35 (57,38)	84 (57,53)	0,98*
Faixa etária (anos)	n (%)	n (%)	
20-29	05 (8,20)	08 (5,48)	
30-39	06 (9,84)	26 (17,81)	
40-49	09 (14,75)	20 (13,70)	
50-59	13 (21,31)	27(18,49)	
60-69	18 (29,51)	40 (27,40)	
70-79	07(11,48)	20 (13,70)	
80 anos e +	03 (4,92)	05 (3,42)	0,81*
Média +Desvio Padrão (DP) de idade (anos)	54,59 (15,80)	54,26 (15,26)	
Escolaridade	n (%)	n (%)	
Analfabeto	14 (22,95)	24 (16,44)	
Ensino fundamental incompleto	25 (40,98)	48 (32,88)	
Ensino fundamental completo	07 (11,48)	36 (24,66)	
Ensino médio completo	13 (21,31)	31 (21,23)	
Graduação	02 (3,28)	07 (4,79)	0,22*
Renda per capita (salário mínimo)	n (%)	n (%)	
<1	60 (98,36)	142 (97,26)	
1-2	01 (1,64)	04 (2,74)	1,00 **
Média + Desvio Padrão de renda per capita	0,51 (0,24)	0,53 (0,33)	
Município de origem			
Juazeiro	27 (44,26)	81 (55,48)	
Petrolina	12 (19,67)	23 (15,75)	
Outros municípios	22 (36,07)	42 (28,77)	0,33*

Legenda: *Qui-quadrado, **Teste de Fisher.

As neoplasias malignas mais frequentes foram as leucemias (n=24, 39,34%), seguido dos linfomas (n=22, 36,06%) e MM (n=15, 24,60%). Houve maior proporção de sexo masculino entre os casos de leucemias (n=14, 58,33%), linfomas (n=14, 63,6%) e MM (n=08, 53,3%). A faixa etária de 60-69 anos foi a mais frequente entre os casos de leucemias (n=8, 33,33%) e linfomas (n=6, 27,27%), já a maioria dos casos de MM foram entre 50-59 (n=4, 26,66%) e 60-69 anos (n=4, 26,66%). Destaca-se que 18% (n=11) de todos os casos ocorreram em indivíduos jovens de 20-39 anos, conforme Figura 3.

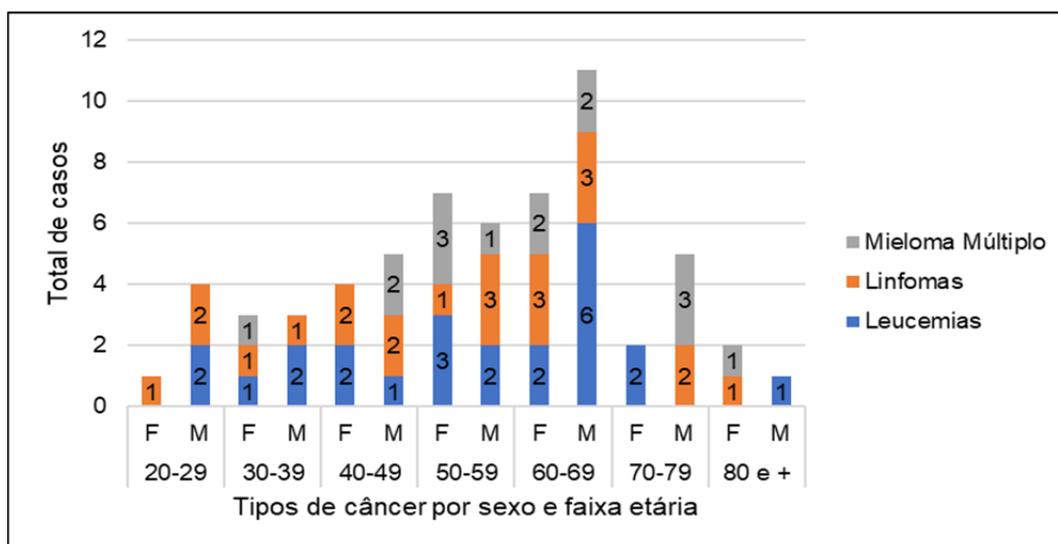
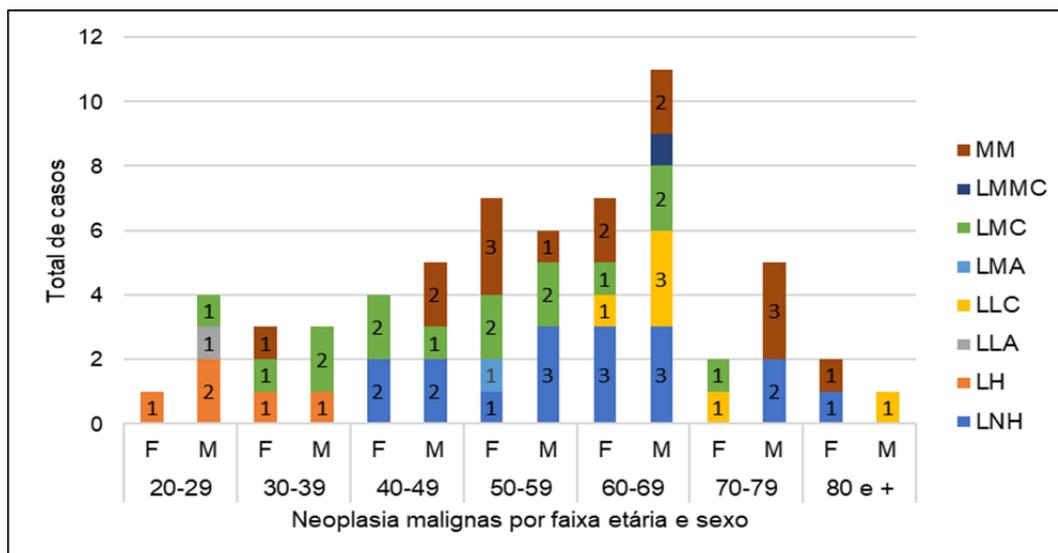


Figura 3 - Distribuição dos casos conforme câncer, sexo e faixa etária.

A Figura 4 ilustra que entre as leucemias, houve maior número de casos de LMC (n=15, 62,5%), nos homens (n=8, 53,33%) e na faixa etária de 50-59 anos (n=4, 26,66%). Em relação aos linfomas, o LNH (n=17, 77,27%) foi mais frequente em homens (n=10, 58,82%) e entre 60-69 anos (n=6, 35,29%).



Legenda: MM mieloma múltiplo, LMMC-leucemia mielomonocítica crônica, LMC-leucemia mieloide crônica, LMA-leucemia mieloide aguda, LLC-leucemia linfóide crônica, LLA-leucemia linfóide aguda, LH-Linfoma de Hodgkin, LNH-linfoma não-Hodgkin.

Figura 4 - Distribuição dos casos conforme neoplasia maligna detalhada, faixa etária e sexo.

Houve associação negativa para o consumo de bebida alcoólica (OR=0,42, IC95%= 0,21-0,83, p=0,01) e NH. Já a exposição ocupacional a agrotóxicos aumentou a chance (OR= 2,20, IC 95%=1,12-4,32, p=0,02) dessas neoplasias (Tabela 4).

Além dos agrotóxicos, os produtos químicos mais citados foram: cimento (08 controles), água sanitária (05 controles), tinta (02 casos e 01 controles), soda cáustica (02 casos e 01 controles) e cola (01 caso e 01 controle).

Não foram identificados outros fatores de risco como Síndrome de Down ou infecção viral por HIV, HTLV-1 ou Epstein Barr. Em nove pacientes com LMC foi identificado no prontuário a detecção de mutações no gene BCR/ ABL1 e presença do cromossomo Filadélfia (22q-): seis agricultores (2

do sexo feminino e 4 do sexo masculino), um pintor (sexo masculino) e uma agente de portaria (sexo feminino).

Tabela 4 – Odds ratio bruta e ajustada para neoplasias malignas hematológicas agrupadas em relação à fatores de risco associados às NH, Juazeiro 2018.

Fatores de risco	Casos n=61 n (%)	Controles n=146 n (%)	OR bruta IC 95%**	*OR ajustada IC 95%**
Tabagismo				
Nunca fumou	35 (57,38)	76 (52,05)	1,00	1,00
Ex-tabagista/tabagista atual***	26 (42,62)	70 (47,95)	0,80 (0,44-1,47) p=0,48	0,88 (0,47-1,63) p=0,69
Tempo de tabagismo (anos)				
Nunca fumou	35 (57,38)	76 (52,05)	1,00	1,00
≤20 ***	12 (19,68)	31 (21,23)	0,84 (0,38-1,82) p=0,66	0,97 (0,43-2,19) p=0,95
≥21***	13 (21,31)	27 (18,49)	1,04 (0,48-2,26) P=0,90	1,13 (0,51-2,50) p=0,75
Média + Desvio Padrão (DP) de tempo de tabagismo (anos)	26,28 (15,35)	22,08 (15,00)		
Consumo de bebida alcoólica				
Nunca consumiu	47 (77,05)	85 (58,22)	1,00	1,00
Ex- consumidor/consumo atual****	14 (22,95)	61 (41,78)	0,41 (0,21-0,82) p=0,01	0,42 (0,21-0,83) p=0,01
Tempo de consumo de bebida alcoólica (anos)				
Nunca consumiu	47 (78,33)	85 (66,93)	1,00	1,00
≤20****	07 (11,67)	30 (23,62)	0,42 (0,17-1,03) p=0,06	0,43 (0,17-1,05) p=0,06
≥21****	06 (10)	12 (9,45)	0,90 (0,31-2,56) p=0,85	0,97 (0,33-2,82) p=0,96

Cont/ Tabela 4

Fatores de risco	Casos n=61	Controles n=146	OR bruta IC 95%**	*OR ajustada IC 95%**
Média + Desvio Padrão (DP)de tempo de consumo	24,53 (14,75)	17,11 (11,51)		
Prática de atividade física				
Não	43 (70,49)	98 (67,12)	0,85 (0,44-1,63) p=0,63	0,81 (0,41-1,59) p=0,54
Sim	18 (29,51)	48 (32,88)		
Frequência de atividade física (dias por semana)				
Nenhum	43 (70,49)	98(67,12)	1,00	1,00
≤3	12 (19,67)	26 (17,81)	1,05 (0,48-2,27) p=0,89	1,05 (0,47-2,33) p=0,89
≥4	06 (9,84)	22 (15,07)	0,62 (0,23-1,64) p=0,33	0,56 (0 20-1,52) p=0,25
Média + Desvio Padrão (DP) de frequência de atividade física	3,33 (0,97)	3,61 (1,72)		
Exposição ocupacional a agrotóxicos				
Não	38 (62,3)	112 (76,71)	1,99 (1,04-3,79) p=0,03	2,20 (1,12-4,32) p=0,02
Sim	23 (37,7)	34 (23,29)		
Exposição ocupacional a outros produtos químicos				
Não	53 (86,89)	126 (86,30)	0,95 (0,39-2,29) p=0,91	0,95 (0,39-2,35) p=0,92
Sim	08 (13,11)	20 (13,70)		

Legenda:*Odds ratio ajustada por status de tabagismo e status de consumo de bebida alcóolica, **Intervalo de confiança 95%, ***Odds ratio ajustada por status de consumo de bebida alcóolica, ****Odds ratio ajustada por status de tabagismo.

A análise das características de exposição a agrotóxicos e a outros produtos químicos (Tabela 5) evidenciou associação positiva entre trabalhadores rurais (OR =2,05; IC 95%=1,09-3,85, p=0,02) no geral, e naqueles que exercem a atividade em suas propriedades (OR=6,04; IC 95%=2,50-14,55; p=0,0001) e risco de NH.

Houve aumento de risco para NH malignas em relação à tempo de exposição a agrotóxicos ≤ 10 anos (OR=2,66, IC 95%=1,13-6,29, p=0,02) e ≥ 21 anos (OR=7,70, IC 95%= 1,37-43,12, p=0,02); tempo de exposição diária ≤ 5 horas/dia (OR=3,41, IC 95%=1,14-10,22, p=0,02) e tempo de exposição ≤ 3 dias/semana (OR=8,04, IC 95%=2,74-23,53, p=0,0002).

Tabela 5 - Odds ratio bruta e ajustada para neoplasias malignas hematológicas agrupadas em relação às características de exposição ocupacional a agrotóxicos e a outros produtos químicos, Juazeiro 2018.

Características	Casos n=61	Controles n= 146	OR bruta IC 95%** Valor de p	*OR ajustada IC 95%** Valor de p
Ocupação	n (%)	n (%)		
Trabalhador rural	39 (63,93)	70 (47,95)	1,92 (1,04-3,56) p=0,03	2,05 (1,09-3,85) p=0,02
Outras ocupações	22 (36,07)	76 (52,05)		
Condição de trabalhador rural				
Trabalha em sua propriedade rural	25 (64,10)	15 (21,43)	6,54 (2,74-15,60) p=0,00002	6,04 (2,50-14,55) p=0,0001
Trabalha em propriedades rurais de outros	14 (35,90)	55 (78,57)		
Tempo de utilização de agrotóxicos (anos)	n (%)	n (%)		
Não expostos	38 (62,30)	112 (76,71)	1,00	1,00
≤10	13 (21,30)	15 (10,27)	2,55 (1,11-5,85) p=0,02	2,66 (1,13-6,29) p=0,02
11-20	05 (8,20)	06 (4,11)	2,45 (0,70-8,51) p=0,15	3,15 (0,84-11,70) p=0,08
≥21	05 (8,20)	02 (1,37)	7,36 (1,37-39,55) p=0,01	7,70 (1,37-43,12) p=0,02
Não lembra/ não sabe	-	11 (7,53)	NC	NC
Média + Desvio Padrão (DP) de tempo de utilização de agrotóxicos (anos)	14,34 (11,41)	10,51 (9,27)		

Cont/Tabela 5

Características	Casos n=61	Controles n= 146	OR bruta IC 95%** Valor de p	*OR ajustada IC 95%** Valor de p
Tempo de utilização de outros produtos químicos (anos)				
Não expostos	53 (86,89)	126 (86,30)	1,00	1,00
≤10	03 (4,92)	04 (2,74)	1,78 (0,38-8,24) p=0,45	1,37 (0,29-6,46) p=0,68
11-20	03 (4,92)	10 (6,85)	0,71 (0,18-2,69) p=0,61	0,77 (0,20-3,02) p=0,71
≥21	02 (3,28)	06 (4,11)	0,79 (0,15-4,05) p=0,78	0,90 (0,17-4,77) p=0,90
Média + Desvio Padrão (DP) de Tempo de utilização de outros produtos químicos (anos)	16,37 (13,52)	19,25 (8,25)		
Tempo de exposição diária a agrotóxicos (horas)				
Não expostos	38 (62,3)	112 (76,71)	1,00	1,00
≤5	08 (13,11)	07 (4,79)	3,36 (1,14-9,88) p=0,02	3,41 (1,14-10,22) p=0,02
≥6	15 (24,59)	26 (17,81)	1,70 (0,81-3,54) p=0,15	1,90 (0,88-4,12) p=0,10
Não lembra/ não sabe	-	01 (0,68)	NC	NC
Média + Desvio Padrão (DP) de tempo de exposição diária a agrotóxicos (horas)	6,47 (2,50)	7,18 (1,87)		

Cont/Tabela 5

Características	Casos n=61	Controles n= 146	OR bruta IC 95%** Valor de p	*OR ajustada IC 95%** Valor de p
Tempo de exposição diária a outros produtos químicos (horas)				
Não expostos	53 (86,89)	126 (86,30)	1,00	1,00
≤5	03 (4,92)	03 (2,05)	2,37 (0,46-12,15) p=0,29	1,80 (0,34-9,38) p=0,48
≥6	05 (8,20)	17 (11,64)	0,69 (0,24-1,99) p=0,50	0,76 (0,26-2,22) p=0,62
Média + Desvio Padrão (DP) de tempo de exposição diária a outros produtos químicos (horas)	7 (2,82)	7,35 (2,51)		
Tempo de exposição a agrotóxicos (dias por semana)				
Não expostos	38 (62,3)	112 (76,71)	1,00	1,00
≤3	14 (22,95)	06 (4,11)	6,87 (2,46-19,16) p=0,0002	8,04 (2,74-23,53) p=0,0002
≥4	09 (14,75)	27 (18,49)	0,98 (0,42-2,27) p=0,96	1,00 (0,42-2,38) p=0,99
Não lembra/não sabe	-	01 (0,68%)	NC	NC
Média + Desvio Padrão (DP) de tempo de exposição a agrotóxicos (dias por semana)	3,08 (1,78)	4,94 (1,67)		

Cont/Tabela 5

Características	Casos n=61	Controles n= 146	OR bruta IC 95%** Valor de p	*OR ajustada IC 95%** Valor de p
Tempo de exposição a outros produtos químicos (dias por semana)				
Não expostos	53 (86,89)	126 (86,3)	1,00	1,00
≤3	04 (6,56)	3 (2,05)	3,16 (0,68-14,62) p=0,14	2,78 (0,58-13,29) p=0,20
≥4	04 (6,56)	17 (11,64)	0,56 (0,18-1,74) p=0,31	0,58 (0,18-1,85) p=0,36
Média + Desvio Padrão (DP)de tempo de exposição a outros produtos químicos (dias por semana)	3,53 (2,51)	4,71 (1,33)		
Intoxicação por agrotóxicos				
	n=23	n=34		
Não	19 (82,61)	27 (79,41)	0,81 (0,20-3,16) p=0,76	0,54 (0,12-2,45) p=0,42
Sim	04 (17,39)	07 (20,59)		
Intoxicação por outros produtos químicos				
	n=08	n=20		
Não	06 (75)	19 (95)	6,33 (0,48-82,7) p=0,15	12,71 (0,54-298,32) p=0,09
Sim	02 (25)	01 (5)		

Legenda:*Odds ratio ajustada por status de tabagismo e status de consumo de bebida alcoólica, **Intervalo de confiança 95%, NC-OR não calculada devido observação com valor zero.

Quando a análise foi realizada considerando as neoplasias individualmente (Tabela 6), observou-se aumento de chances entre as variáveis trabalhador rural e leucemias (OR=2,74, IC 95%=1,06-7,07, p=0,03); trabalhador que exerce atividade em sua propriedade e leucemias

(OR=8,42, IC 95%=2,53-28,03, p=0,0005) e MM (OR=10,45, IC 95%=1,73-62,95, p=0,01). Para os linfomas, houve associação positiva com o exercício da atividade em sua propriedade apenas na OR bruta (3,66, IC 95%=1,11-12,09, p=0,03), na análise ajustada houve redução da OR (OR=2,71, IC 95%=0,78-9,37, p=0,11).

Também identificou-se relação positiva entre exposição a agrotóxico e leucemias (OR=2,65, IC 95%=1,04-6,76, p=0,04) e linfomas (OR=3,17, IC 95%=1,20-8,39, p=0,01); uso por menos de 10 anos e leucemias (OR=4,67, IC 95%=1,61-13,54, p=0,004); uso de 11-20 anos e linfomas (OR=9,65, IC 95%=1,93-48,06, p=0,005); uso por mais de 21 anos e leucemias (OR=8,52, IC 95%=1,15-66,68, p=0,04) e linfomas (OR=9,15, IC 95%=1,07- 77,59, p=0,04).

Da mesma forma, houve aumento de chances considerando tempo de exposição diária ≤ 5 horas para linfomas (OR=4,60, IC95%= 1,13-18,68, p=0,03); e exposição semanal ≤ 3 dias para leucemias (OR=5,03, IC 95%=1,03-24,55, p=0,04) e linfomas (OR=16,93, IC95%= 4,46-64,28, p=0,00002).

Já o consumo de álcool foi identificado como fator de proteção para linfomas (dado não apresentado em tabela: OR bruto=0,22, IC 95%=0,06-0,77, p=0,01/ OR ajustada=0,22, IC 95%= 0,06-0,79, p=0,02).

Tabela 6 - Odds ratio bruta e ajustada para leucemias, linfomas e mieloma múltiplo em relação às características da exposição ocupacional a agrotóxicos, Juazeiro 2018.

Características	Leucemias				Linfomas				Mieloma múltiplo			
	Casos n=24	Controles n=146	OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p	Casos n=22	Controles n=146	OR bruta	OR ajustada* IC 95%** Valor p	Casos n=15	Controles n=146	OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p
Ocupação												
Trabalhador rural	17 (70,83)	70 (47,95)	2,63 (1,03-6,73) p=0,04	2,74 (1,06-7,07) p=0,03	14 (63,64)	70 (47,95)	1,9 (0,75-4,80) p=0,17	2,05 (0,79-5,31) p=0,13	08 (53,33)	70 (47,95)	1,24 (0,42-3,59) p=0,69	1,31 (0,44-3,86) p=0,62
Outras ocupações	07 (29,17)	76 (52,05)	1,00	1,00	08 (36,36)	76 (52,05)	1,00	1,00	07 (43,67)	76 (52,05)	1,00	1,00
Condição de trabalhador rural	n=17	n=70			n=14	n=70			n=08	n=70		
Trabalha em sua propriedade rural	12 (70,59)	15 (21,43)	8,80 (2,67-28,9) p=0,0003	8,42 (2,53-28,03) p=0,0005	07 (50,0)	15 (21,43)	3,66 (1,11-12,09) p=0,03	2,71 (0,78-9,37) p=0,11	06 (75,0)	15 (21,43)	10,9 (2,01-60,12) p=0,005	10,45 (1,73-62,95) p=0,01
Trabalha em propriedades rurais de outros	05 (29,41)	55 (78,57)	1,00	1,00	07 (50,0)	55 (78,57)	1,00	1,00	02 (25,0)	55 (78,57)	1,00	1,00

Cont/ Tabela 6

Características	Leucemias		OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p	Linfomas		OR bruta	OR ajustada* IC 95%** Valor p	Mieloma múltiplo		OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p
	Casos n=24	Controles n=146			Casos n=22	Controles n=146			Casos n=15	Controles n=146		
Exposição ocupacional a agrotóxicos												
Não	14 (58,33)	112 (76,71)	1,00	1,00	12 (54,55)	112 (76,71)	1,00	1,00	12 (80)	112 (76,71)	1,00	1,00
Sim	10 (41,67)	34 (23,29)	2,35 (0,95-5,77) p=0,06	2,65 (1,04-6,76) p=0,04	10 (45,45)	34 (23,29)	2,74 (1,09-6,90) p=0,03	3,17 (1,20-8,39) p=0,01	03 (20)	34 (23,29)	0,82 (0,21-3,08) p=0,77	0,90 (0,23-3,52) p=0,88
Tempo de utilização de agrotóxicos (anos)												
Não expostos	14 (58,33)	112 (76,71)	1,00	1,00	12 (54,55)	112 (76,71)	1,00	1,00	12 (80)	112 (76,71)	1,00	1,00
≤10	08 (33,33)	15 (10,27)	4,26 (1,53-11,85) p=0,005	4,67 (1,61-13,54) p=0,004	04 (18,18)	15 (10,27)	2,49 (0,71-8,72) p=0,15	2,54 (0,69-9,31) p=0,15	01 (6,66)	15 (10,27)	0,62 (0,07-5,12) p=0,65	0,63 (0,07-5,49) p=0,68

Cont/ Tabela 6

Características	Leucemias		OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p	Linfomas		OR bruta	OR ajustada* IC 95%** Valor p	Mieloma múltiplo		OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p
	Casos n=24	Controles n=146			Casos n=22	Controles n=146			Casos n=15	Controles n=146		
Tempo de utilização de agrotóxicos (anos)												
11-20	-	06 (4,11)	NC	NC	04 (18,18)	06 (4,11)	6,22 (1,53-25,18) p=0,01	9,65 (1,93-48,06) p=0,005	01 (6,66)	06 (4,11)	1,55 (0,17-14,02) p=0,69	2,80 (0,22-34,56) p=0,42
≥21	02 (8,34)	02 (1,37)	7,99 (1,04-61,33) p=0,04	8,52 (1,09-66,68) p=0,04	02 (9,09)	02 (1,37)	9,33 (1,20-72,38) p=0,03	9,15 (1,07-77,59) p=0,04	01 (6,66)	02 (1,37)	4,66 (0,39-55,34) p=0,22	5,86 (0,37-91,03) p=0,20
Não lembra/ não sabe	-	11 (7,54)	NC	NC	-	11 (7,54)	NC	NC	-	11 (7,54)	NC	NC

Cont/ Tabela 6

Características	Leucemias		OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p	Linfomas		OR bruta	OR ajustada* IC 95%** Valor p	Mieloma múltiplo		OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p
	Casos n=24	Controles n=146			Casos n=22	Controles n=146			Casos n=15	Controles n=146		
Tempo de exposição diária a agrotóxicos (horas)												
Não expostos	14 (58,33)	112 (76,71)	1,00	1,00	12 (54,55)	112 (76,71)	1,00	1,00	12 (80)	112 (76,71)	1,00	1,00
≤ 5	03 (12,50)	07 (4,8)	3,43 (0,79-14,80) p=0,09	3,82 (0,85-17,04) p=0,07	04 (18,18)	07 (4,8)	5,33 (1,36-20,88) p=0,01	4,60 (1,13-18,68) p=0,03	01 (6,66)	07 (4,8)	1,33 (0,15-11,77) p=0,79	1,07 (0,11-10,06) p=0,94
≥ 6	07 (29,17)	26 (17,81)	2,15 (0,79-5,87) p=0,13	2,45 (0,85-7,05) p=0,09	06 (27,27)	26 (17,81)	2,15 (0,73-6,27) p=0,15	2,56 (0,83-7,88) p=0,10	02 (13,33)	26 (17,81)	0,71 (0,15-3,40) p=0,67	0,88 (0,17-4,40) p=0,88
Não lembra/ não sabe	-	01 (0,68)	NC	NC	-	01 (0,68)	NC	NC	-	01 (0,68)	NC	NC

Cont/ Tabela 6

Características	Leucemias		OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p	Linfomas		OR bruta	OR ajustada* IC 95%** Valor p	Mieloma múltiplo		OR bruta	OR ajustada IC 95%* Valor p
	Casos n=24	Controles n=146			Casos n=22	Controles n=146			Casos n=15	Controles n=146		
Tempo de exposição a agrotóxicos (dias por semana)												
Não expostos	14 (58,33)	112 (76,71)	1,00	1,00	12 (54,55)	112 (76,71)	1,00	1,00	12 (80)	112 (76,71)	1,00	1,00
≤ 3	03 (12,5)	06 (4,11)	4,00 (0,89-17,80) p=0,06	5,03 (1,03-24,55) p=0,04	09 (40,9)	06 (4,11)	13,90 (4,24-46,07) p=0,00002	16,93 (4,46-64,28) p=0,00002	02 (13,33)	06 (4,11)	3,11 (0,56-17,17) p=0,19	4,84 (0,73-32,04) p=0,10
≥ 4	07 (29,17)	27 (18,5)	2,07 (0,76-5,63) p=0,15	2,19 (0,78-6,17) p=0,13	01 (4,55)	27 (18,5)	0,34 (0,04-2,77) p=0,31	0,37 (0,04-3,07) p=0,36	01 (6,66)	27 (18,5)	0,34 (0,04-2,77) p=0,31	0,33 (0,04-2,75) p=0,31
Não lembra/não sabe	-	01 (0,68)	NC	NC	-	01 (0,68)	NC	NC	-	01 (0,68)	NC	NC

Legenda:*Odds ratio ajustada por status de tabagismo e status de consumo de bebida alcóolica, **Intervalo de confiança de 95%. NC- OR não calculada devido observação com valor zero.

A Figura 5 ilustra as culturas mais citadas pelos trabalhadores rurais, como feijão, milho e mandioca, produtos típicos da agricultura familiar de subsistência, cultivados por pequenos proprietários de terra; além das frutas como manga e uva características das grandes propriedades voltadas para o agronegócio de exportação na região.



Figura 5 - Nuvem de palavras representando as culturas mais citadas pelos trabalhadores rurais.

Houve dificuldade na identificação dos agrotóxicos utilizados, pois apenas 56,52% (n=13) dos casos e 35,3% (n=12) dos controles expostos a esses produtos, conseguiram descrever o nome dos mesmos, sendo que não foi possível identificar os nomes citados por 05 indivíduos (Tabela 7). A maioria é inseticida, do grupo químico OF, classificados de medianamente a extremamente tóxicos.

Tabela 7 - Agrotóxicos citados pelos casos e controles conforme grupo químico, princípio ativo e classificação toxicológica, Juazeiro 2018.

Grupo químico	Princípio Ativo	Classificação toxicológica para humanos	Grupo caso	Grupo controle	Total
Organoclorado	BHC (hexaclorobenzeno)	Extremamente tóxico	0	1	1
Organofosforado	dimetoato	Altamente tóxico	1	0	1
Ciclodienoclorado	endossulfam	Extremamente tóxico	1	0	1
Ditiocarbamato	mancozeb	Medianamente tóxico	0	1	1
Piretroide	deltametrina	Medianamente tóxico	1	0	1
Glicina substituída	glifosato	Extremamente tóxico	1	0	1
Piretroide	lambda-cialotrina	Medianamente tóxico	1	1	2
Organoclorado	aldrin	Extremamente tóxico	2	0	2
Piretroide +Organofosforado	cipermetrina + profenofós	Medianamente tóxico	1	1	2
Metilcarbamato	carbofurano	Extremamente tóxico	1	2	3
Piretroide	cipermetrina	Altamente tóxico	3	0	3
Organofosforado	metamidofós	Extremamente tóxico	3	1	4
Organofosforado	acefato	Medianamente tóxico	5	0	5
Organofosforado	parationa metílica	Extremamente tóxico	5	2	7
Não identificado			2	3	5
Total			27	12	39

Em relação ao tipo de contato com agrotóxicos (Figura 6), os mais frequentes foram: durante a colheita em ambos os sexos (12 casos e 22 controles), preparo e diluição no sexo masculino (10 casos e 06 controles) e aplicação no sexo masculino (09 casos e 05 controles). A maioria dos casos (n=13) e controles (n=24) de ambos os sexos, referiu não usar nenhum EPI durante a exposição ocupacional (Figura 7).

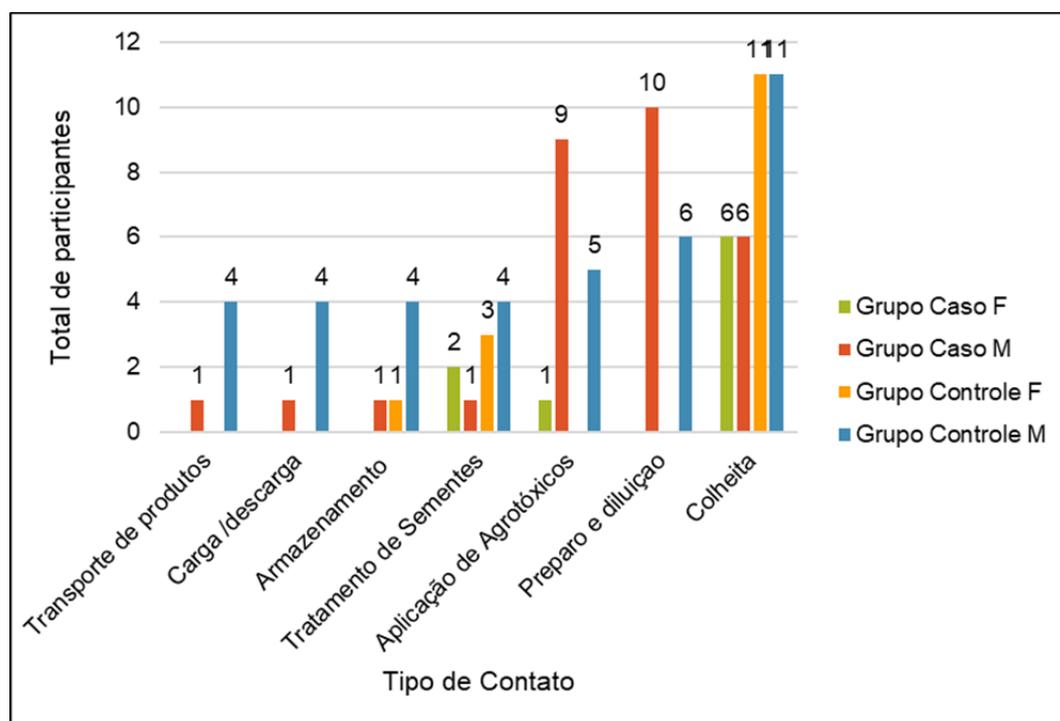


Figura 6 - Distribuição dos casos de câncer e controles conforme sexo e tipo mais frequente de contato durante a exposição ocupacional a agrotóxicos.

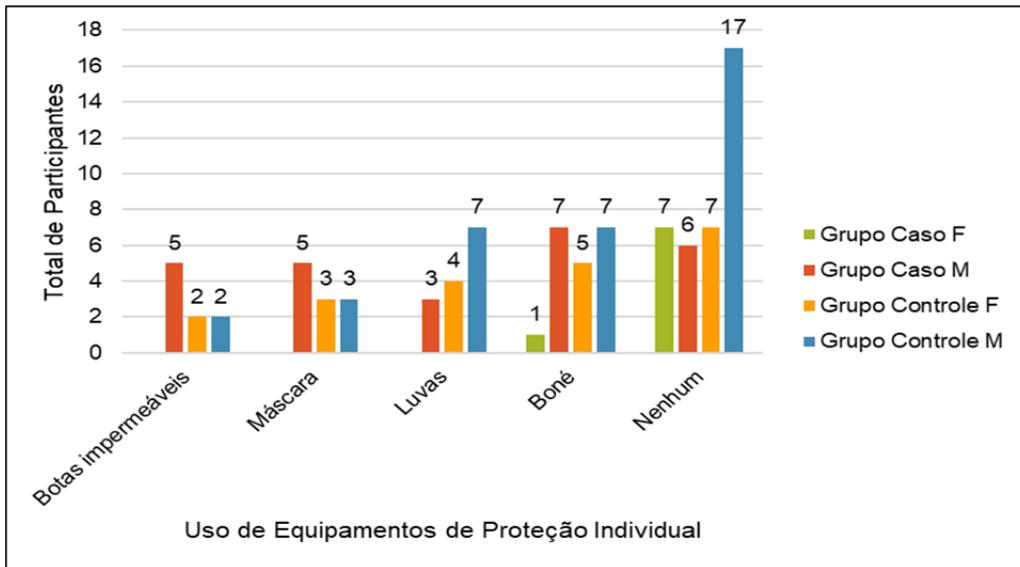


Figura 7 - Distribuição dos casos de câncer e controles conforme sexo e uso mais frequente de EPI durante exposição ocupacional a agrotóxicos.

Quanto ao descarte das embalagens de agrotóxicos vazias, a maioria das mulheres (05 casos e 06 controles) não sabe como é feito; enquanto a maioria dos homens queima (04 casos e 05 controles) ou devolve na associação de produtores (05 casos e 03 controles) as embalagens vazias (Figura 8).

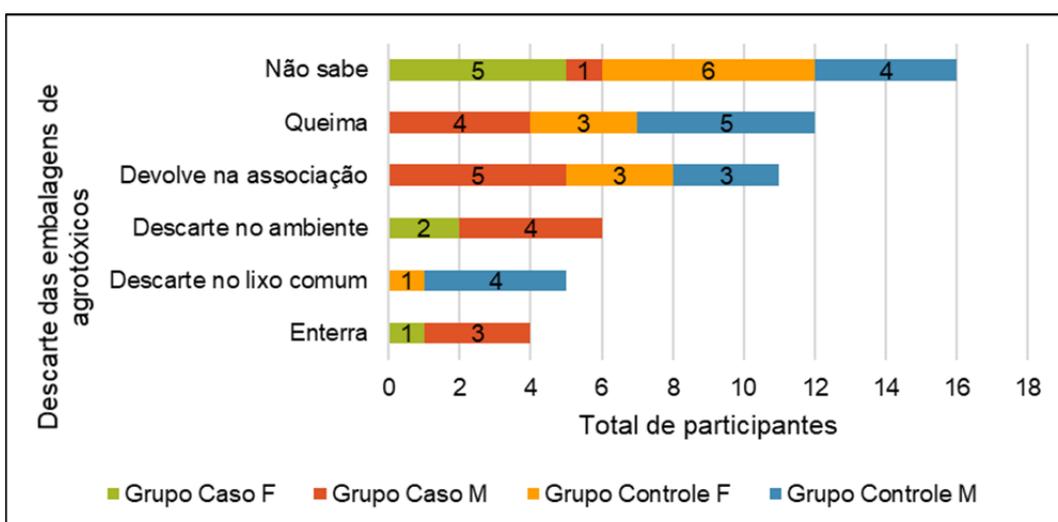


Figura 8 - Distribuição dos casos de câncer e controles conforme sexo e descarte mais frequente de embalagens de agrotóxicos.

5 DISCUSSÃO

5.1 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Um maior risco de NH foi associado à exposição ao diazinon (FREEMAN et al. 2005), avaliado por apenas um estudo de coorte.

Considerando a incidência de leucemia, houve associação positiva com exposição a diclorvós, crotoxfós e fanfur utilizados em animais (BROWN et al. 1990).

A exposição ao diazinon também foi associada à aumento de incidência de leucemia em uma coorte (FREEMAN et al. 2005), porém houve divergência em relação aos resultados de dois estudos de caso-controle (BROWN et al. 1990; MILLS et al. 2005). Assim como ocorreu com o fonofós, onde uma coorte identificou associação positiva com risco de leucemia (MAHAJAN et al. 2006b), em contraponto aos achados de um caso-controle que não verificou associação (BROWN et al. 1990).

Seis estudos de caso-controle verificaram maior risco de diversos tipos de linfoma em agricultores expostos à OF no geral (NANNI et al. 1996; MCDUFFIE et al. 2001; HOHENADEL et al. 2011; FRITSCHI et al. 2005; COCCO et al. 2013; COSTAS et al. 2015). Entretanto outros 5 estudos caso-controle não encontraram associação para linfomas no geral (COCCO et al. 2013), LNH (CANTOR et al. 1992; WADDELL et al. 2001; FRITSCHI et al. 2005) e LH (COSTAS et al. 2015).

Novamente o diazinon aparece como associado a maior risco de LNH (CANTOR et al. 1992), resultado não corroborado por três estudos de caso-controle (MCDUFFIE et al. 2001; WADDELL et al. 2001; MILLS et al. 2005) e uma coorte (FREEMAN et al. 2005).

O incremento no risco de LNH também foi associado à exposição ao malation (CANTOR et al. 1992; MCDUFFIE et al. 2001; WADDELL et al. 2001), em divergência aos achados de MILLS et al. (2005) e BONNER et al. (2007).

Para o MM, apenas um estudo de caso-controle encontrou aumento de risco de relacionado à exposição a OF no geral (COSTAS et al. 2015), enquanto KACHURI et al. (2013) não identificou o mesmo resultado.

Essas heterogeneidades de resultados podem estar associadas ao delineamento e métodos de análise dos estudos, apenas nas coortes houve uniformidade em relação às variáveis de confundimento e à forma de avaliação da intensidade de exposição ocupacional.

Porém, na maioria dos artigos há diversas variáveis de confundimento (sexo, idade, história familiar de câncer, exposição a outros agrotóxicos, tabagismo, etc), investigação do risco apenas no sexo masculino, bem como diferentes maneiras de avaliação de exposição (alguns consideram tempo em dias ou em anos, outros calculam matrizes de acordo com toxicidade dos agrotóxicos, métodos de aplicação, uso de EPI, tempo de exposição, etc). Destaca-se que nenhum estudo fez análise da exposição com biomonitoramento de resíduos ou de atividade enzimática.

Além disso, a análise qualitativa dos artigos verificou risco de viés de

seleção como: definição de casos a partir de registro de sistemas de informação e avaliação de exposição considerando apenas o autorrelato dos participantes. Especificamente a mensuração da exposição baseada em autorrelato possui uma série de lacunas principalmente ligadas ao viés de memória, onde os indivíduos podem ter dificuldades em relatar precisamente os tipos de produtos químicos utilizados e a frequência de aplicação, tendo em vista que essas características nem sempre se mantêm uniformes ao longo da vida (IARC 2015).

Em estudos epidemiológicos a avaliação da exposição é na maioria das vezes baseada em autorrelato devido à dificuldade na obtenção de dados quantitativos derivados do biomonitoramento, relacionada à disponibilidade de métodos laboratoriais complexos, à imprecisão dos resultados, e às características metabólicas dos OF, o que limita a utilização em grande escala nos estudos (WEICHENTHAL et al. 2012).

Os achados desse estudo são semelhantes aos de outras RS em que a exposição a diazinon e clorpirifós foi associada à aumento de risco de todas as neoplasias hematológicas e leucemia, e exposição ao fonofós à leucemia (WEICHENTHAL et al. 2012), bem como um maior risco de incidência de LNH foi associado à exposição ao diazinon (SCHINASI e LEON 2014; HU et al. 2017) e ao malation e todos OF (SCHINASI e LEON 2014). Ressalta-se que os autores dessas RS também apresentam seus resultados com ressalvas considerando todos os vieses e limitações dos estudos epidemiológicos já discutidos acima.

É importante destacar o papel dos estudos epidemiológicos no processo de avaliação de carcinogenicidade dos agrotóxicos. Ao integrar resultados de estudos observacionais aos achados de estudos experimentais em animais e testes mutagênicos, a IARC classificou os inseticidas OF tetraclorvinfós e paration como possivelmente carcinogênicos para humanos (grupo 2B) e malation e diazinon como provavelmente carcinogênicos para humanos (grupo 2A), sendo que o malation pode ter associação com incidência de LNH, e o diazinon com LNH e leucemia (GUYTON et al. 2015).

Mesmo após a classificação da IARC, alguns desses produtos ainda são utilizados na agricultura. No Brasil diazinon e malation são autorizados, paration já foi banido em 2015, e não há registro de agrotóxico à base de tetraclorvinfós (Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVISA 2018a). Nos Estados Unidos todos esses ingredientes ativos estão em uso, mas em processo de reavaliação (EPA 2018). Enquanto que na União Europeia (UE) apenas o malation é liberado para utilização na agricultura, os demais foram proibidos (European Commission 2018).

Em relação a outros agrotóxicos identificados nesta RS como possivelmente associados a risco de NH, o fonofós é proibido na UE; não tem registro de produtos no Brasil e passa por processo de reavaliação nos Estados Unidos. Já o diclorvós é permitido no Brasil e Estados Unidos (em reavaliação) e proibido na UE (ANVISA 2018a; EPA 2018; European Commission 2018).

O processo de regulamentação de princípios ativos de agrotóxicos é fundamental para reduzir riscos à saúde humana e ao ambiente decorrente do uso dessas substâncias, porém ocorre de maneira diversificada entre as regiões do mundo.

Em 2017, o Conselho de Direitos Humanos da Organização das Nações Unidas fez um alerta sobre a falta de padronização nas leis que regulamentam o uso de agrotóxicos no mundo, especificamente em países em desenvolvimento, onde a pressão pelo aumento da produção gerada pela exportação de produtos agrícolas, tem como consequência o incremento no uso de agroquímicos, sem a segurança adequada para o controle dos riscos associados a esses produtos. As lacunas na legislação desses países, podem resultar em maior risco de toxicidade devido à permissão da comercialização de produtos altamente tóxicos já banidos em países industrializados (Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights- OHCHR 2017).

O Conselho também recomendou a geração de políticas que reduzam o uso de agroquímicos em todo o mundo e a proibição e eliminação progressiva de produtos altamente perigosos; além de processos de avaliação imparciais e independentes de regulamentação de agrotóxicos, baseados no princípio da precaução, tendo em vista os efeitos perigosos desses produtos à saúde humana e ao ambiente (OHCHR 2017).

Considerando a questão do incremento da produção agrícola em países em desenvolvimento, atrelado ao aumento no consumo de produtos agroquímicos, à fragilidade da legislação e consequentes riscos de

toxicidade ambiental e humana; chama a atenção a escassez de estudos oriundos destas regiões que discutam os riscos da exposição crônica a esses produtos à saúde humana, em particular as neoplasias. Nessa RS os estudos elegíveis foram realizados nos Estados Unidos, Canadá, Austrália, República Checa, Alemanha, França, Itália, Irlanda e Espanha.

Especificamente em relação ao Brasil, terceiro maior produtor de soja e milho do mundo em 2016, e segundo país com maior proporção de utilização de agrotóxicos por área plantada em 2014 (Food and Agriculture Organization of the United Nations- FAO 2018a e b), o processo de triagem de artigos identificou apenas três estudos, que não foram avaliados na revisão por serem estudos ecológicos (MEYER et al. 2003; CHRISMAN et al. 2009; BOCCOLINI et al. 2013).

Esse exemplo ilustra a necessidade de ampliar pesquisas em grandes regiões produtoras de alimentos (Estados Unidos, China, Brasil, Argentina, Índia, Rússia e Canadá), com ênfase nos países em desenvolvimento, principalmente entre os grupos mais vulneráveis aos riscos de intoxicação, como trabalhadores da agricultura e seus familiares, comunidades próximas à regiões agrícolas, indígenas, mulheres grávidas, crianças e consumidores de alimentos com produtos químicos (OHCHR 2017; FAO 2018a e b).

5.2 ESTUDO DE CASO-CONTROLE

A maior frequência de NH em homens e na faixa etária de 60-69 anos, é semelhante aos achados de outros estudos de caso-controle que investigaram a exposição ocupacional a OF's e associação com NH (MILLS et al. 2005); LNH (FRITSCHI et al. 2005) e linfomas (COCCO et al. 2013; COSTAS et al. 2015).

Na avaliação de fatores de risco, o consumo de bebida alcoólica foi associado à diminuição do risco de NH e linfomas. Estudos de metanálise evidenciam que o álcool pode ter um papel protetivo no risco de LNH, entretanto não há clareza nessa relação, que pode estar associada a uma explicação biológica ainda não bem estabelecida e a erros na mensuração da exposição nos estudos epidemiológicos (TRAMACERE et al. 2012; IARC 2014; PSALTOPOULOU et al. 2018).

O aumento das chances de NH e leucemias associado à ocupação de trabalhador rural independente da exposição a agrotóxicos, encontrado neste estudo é similar aos achados de outros estudos que identificaram aumento de risco de LLC (BROWN et al. 1990) e de NH (MILLS et al. 2005; ZAKERINIA et al. 2012) em trabalhadores rurais.

O fato do agricultor trabalhar em sua propriedade (pequeno produtor/ agricultor familiar) teve associação positiva com NH, leucemias e MM, e pode estar relacionado às vulnerabilidades durante os processos de trabalho, em que a exposição a produtos químicos aliada a determinantes sociais como baixos níveis de escolaridade e renda, encontrados entre os

trabalhadores desse estudo, potencializam os riscos de NH (CARVALHO et al. 2017).

A exposição a agrotóxicos aumentou o risco de NH, leucemias e linfomas; as maiores associações positivas ocorreram naqueles expostos por mais de 21 anos para NH, leucemias e linfomas. Semelhante aos achados de outros autores nas categorias de maior tempo ou intensidade de exposição a OF e NH (FREEMAN et al. 2005), LNH (CANTOR et al. 1992; MCDUFFIE et al. 2001; WADDELL et al. 2001) e leucemias (FREEMAN et al. 2005; MAHAJAN et al. 2006b).

Em contraponto, há divergência com estudos que não encontraram associações positivas entre OF e NH (MAHAJAN et al. 2006a e b; KOUTROS et al. 2008; BONNER et al. 2010); leucemias (MILLS et al. 2005; BONNER et al. 2007, 2010) e linfomas (MILLS et al. 2005; BONNER et al. 2007, 2010; COCCO et al. 2013).

Também se observou associações positivas entre: exposição diária \leq 5 horas para NH e linfomas; \leq 3 dias/semana para NH, leucemias e linfomas; além de tempo \leq 10 anos para NH e leucemias. O que corrobora achados de estudos que verificaram associações positivas nas categorias de menor período ou intensidade de exposição para LNH (MCDUFFIE et al. 2001) e LLC (COCCO et al. 2013). Entretanto, em outros estudos não houve incremento de risco para linfomas nessas categorias (WADDELL et al. 2001; COCCO et al. 2013).

Além do tempo de exposição, a dificuldade em identificar os agrotóxicos utilizados; a exposição a OF de alta toxicidade; o contato

durante colheita, diluição e aplicação associado à ausência de uso de EPI; e o descarte inadequado das embalagens vazias podem ser vulnerabilidades identificadas nos processos de trabalho dos participantes desse estudo.

No tocante à toxicidade, destaca-se que nesse estudo os trabalhadores rurais citaram o uso de princípios ativos proibidos de comercialização no Brasil após reavaliação de efeitos tóxicos como: aldrin e BHC (banidos em 1985), endossulfam (banido em 2010), metamidofós (banido em 2011), parationa metílica (banido em 2015), e carbofurano (banido em 2017) (ANVISA 2018a e b).

Foram descritos ainda, o herbicida glifosato, classificado como provavelmente carcinogênico (grupo 2A) pela IARC (GUYTON et al. 2015) e atualmente em processo de reavaliação de toxicidade pela ANVISA; e o OF acefato autorizado com restrições no registro, como proibição de aplicação com bomba costal e manual (ANVISA 2018b).

Utilização inadequada ou até mesmo a ausência de EPI, identificadas nesse estudo, durante o contato com agrotóxicos, favorecem a absorção e intoxicação por esses produtos (EPA 2013; SELMI e TRAPÉ 2014). Um biomonitoramento realizado entre aplicadores de agrotóxicos participantes do AHS, evidenciou que menores níveis de metabólitos urinários e contaminação do corpo por agroquímicos foram associados ao uso de luvas de borracha (THOMAS et al. 2010).

A frequência de trabalhadores rurais que não usavam EPI foi maior do que em outros estudos realizados em Juazeiro (BA) e Petrolina (PE), em que 56,9 a 72% dos trabalhadores faziam uso do EPI completo, e 4,8% não

usavam nenhum EPI (BEDOR et al. 2009; CORCINO et al. 2018). Porém, os resultados foram compatíveis com um estudo feito com agricultores com câncer no Rio Grande do Sul, onde 54% relatou não usar nenhum tipo de EPI (SILVA et al. 2016).

Apesar das recomendações em relação aos EPI como forma de reduzir a contaminação, o uso desses não garante proteção integral ao trabalhador no contato com os agrotóxicos e podem até aumentar o risco de contaminação. Essa situação está relacionada a vários fatores como permeabilidade dos tecidos empregados na confecção dos EPI (há maior permeabilidade naqueles feitos de algodão comparados aos de material sintético); roupas sem ventilação; desconforto térmico; luvas de proteção com folgas excessivas; movimentação dos trabalhadores e sudorese; e deficiências nos processos de trabalho como falta de orientação em relação à limpeza, armazenamento e descarte do EPI (BALDI et al. 2006; VEIGA et al. 2007; DAMALAS e KOUTROUBAS 2016).

Quanto ao descarte das embalagens de agrotóxicos vazias, observou-se situações de risco como queimar, enterrar, descartar no ambiente e no lixo comum; diferente de outros estudos realizados na região em que 78 a 100% dos agricultores devolviam as embalagens vazias a uma associação que faz o recolhimento para o descarte adequado das mesmas (BEDOR et al. 2009; CORCINO et al. 2018). O descarte inadequado favorece a contaminação humana por via ambiental, caracterizada pela liberação e distribuição desses produtos na água, na atmosfera e nos solos (MOREIRA et al. 2002; REINATO et al. 2012).

6 CONCLUSÃO

A RS identificou a exposição ocupacional aos OF's diazinon, malation, fonofós, diclorvós, crotoxifós e fanfur como possivelmente associados a maior risco de NH, resultado que coincide com o de outras revisões, mas que deve ser avaliado com cautela devido as limitações dos estudos epidemiológicos.

Além disso, os resultados da revisão também demonstram a importância do incremento de pesquisas que avaliem riscos à saúde principalmente nos grupos mais vulneráveis, residentes em países em desenvolvimento, grandes produtores agrícolas.

Já no estudo de caso-controle, as neoplasias mais frequentes foram as leucemias, seguidas de linfomas e MM; no sexo masculino e na faixa etária de 60-69 anos; entre os trabalhadores rurais. Ser trabalhador rural e exercer as atividades em sua propriedade aumentaram as chances de ocorrência de NH.

Fatores de risco relacionados ao aumento de NH foram: exposição ocupacional a agrotóxicos, tempo de exposição a agrotóxicos ≤ 10 anos e ≥ 21 anos; tempo de exposição diária ≤ 5 horas/dia e tempo de exposição ≤ 3 dias/semana.

Também foram identificadas diversas vulnerabilidades nos processos de trabalho agrícola que podem aumentar o risco de intoxicação por agrotóxicos como: baixa escolaridade; tempo de exposição prolongado;

dificuldade em identificar os agrotóxicos utilizados; exposição a organofosforados de alta toxicidade (alguns suspensos de comercialização).

Apesar das limitações desse estudo, como a possibilidade de viés de memória dos participantes, os resultados encontrados (estatisticamente significantes) associados as evidências da RS, reforçam a hipótese de que a exposição ocupacional a agrotóxicos pode ter um papel importante no processo de carcinogênese das NH na amostra estudada, com possibilidade de ser estendida para a população da região.

Considerando que a agricultura é a principal fonte econômica do Polo fruticultor Petrolina/ Juazeiro, é necessário que haja discussões que envolvam a população em geral, entidades de classe e outras representações dos pequenos e grandes produtores, Universidades, centros de pesquisa e autoridades públicas acerca dos riscos atrelados aos processos produtivos locais.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. **Arch Dis Child** 2005; 90:837-40.

Alavanja MCR, Sandler DP, Lynch CF, et al. Cancer incidence in the Agricultural Health Study. **Scand J Work Environ Health** 2005; 31(suppl 1):39-45.

Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. **Lancet** 2018; 391:1023-75.

[ANVISA] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regularização de produtos agrotóxicos-Monografias de agrotóxicos**. 2018a. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2I3mOOS>> [2018 jun 8].

[ANVISA] Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regularização de produtos agrotóxicos-Reavaliação de Agrotóxicos**. 2018b. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2MSUxcc>> [2018 jul 18].

Araújo GJF, Silva MM. Crescimento econômico no semiárido brasileiro: o caso do polo frutícola Petrolina/Juazeiro. **Caminhos Geografia** 2013; 14:246-64.

Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. **Blood** 2016; 127(20): 2391-2405.

Azevedo e Silva G, Teixeira MTB, Guerra MR. Epidemiologia do câncer. In: Almeida Filho N, Barreto ML, editores. **Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. p.501-14.

Baldi I, Lebailly P, Jean S, Rougetet L, Dulaurent S, Marquet P. Pesticide contamination of workers in vineyards in France. **J Expo Sci Environ Epidemiol** 2006; 16:115-24.

Bastos LDM. **Caracterização clínico-epidemiológica da mortalidade por neoplasia maligna em trabalhadores rurais do vale do São Francisco Petrolina**; 2011. [Monografia-Universidade Federal do Vale do São Francisco].

Bedor CNG. **Estudo do potencial carcinogênico dos agrotóxicos empregados na fruticultura e suas implicações para a vigilância da saúde**. Recife; 2008. [Tese de Doutorado-Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães].

Bedor CNG, Ramos LO, Pereira PJ, Rêgo MAV, Pavão AC, Augusto LGS. Vulnerabilidades e situações de riscos relacionados ao uso de agrotóxicos na fruticultura irrigada. **Rev Bras Epidemiol** 2009; 12:39-49.

Benedetti D, Alderete BL, Souza CT, et al. DNA damage and epigenetic alteration in soybean farmers exposed to complex mixture of pesticides. **Mutagenesis** 2018; 33:87-95.

Bertrand KA, Spiegelman D, Aster JC, et al. Plasma organochlorine levels and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of men. **Epidemiology** 2010; 21:172-80.

Boccolini PMM, Boccolini CS, Chrisman JR, et al. Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil. **Int J Hyg Env Health** 2013; 216:461-6.

Boccolini PMM, Boccolini CS, Meyer A. Tendência de mortalidade por linfomas não Hodgkin no Brasil 1980 a 2012. **Cad Saúde Colet** 2015; 23:188-97.

Bonner MR, Coble J, Blair A, et al. Malathion exposure and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. **Am J Epidemiol** 2007; 166:1023-34.

Bonner MR, Williams BA, Rusiecki JA, et al. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. **Cancer Causes Control** 2010; 21:871-77.

Brasil. Ministério do Meio Ambiente, Secretaria de Recursos Hídricos. **Caderno da região hidrográfica do São Francisco**. Brasília-DF: MMA; 2006. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2MQoJF2>> [2018 jul 11].

Brasil. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF 13 jun. 2013. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/1mTMIS3>> [2018 nov 18].

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico**. Brasília: 2014. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2D9vSvH>> [2018 mai 14].

Brasil. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. **Agrofit: Sistema de agrotóxicos fitossanitários. Consulta de Ingrediente Ativo**. Disponível em: URL:<<https://bit.ly/2cQGd6g>> [2018 mai 20].

Brown LM, Blair A, Gibson R, et al. Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. **Cancer Res** 1990; 50:6585-91.

Cantor KP, Blair A, Everett G, et al. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin lymphoma among men in Iowa and Minnesota. **Cancer Res** 1992; 52:2447-5.

Carvalho LVB, Costa-Amaral IC, Mattos RCO, Larentis AL. Exposição ocupacional a substâncias químicas, fatores socioeconômicos e saúde do trabalhador: uma visão integrada. **Saúde Debate** 2017; 41:313-26.

Chaves TVS, Islam MT, Moraes MO. Occupational and life-style factors-acquired mutagenicity in agric-workers of northeastern Brazil. **Environ Sci Pollut Res** 2017; 24:15454-61.

Chrisman JR, Koifman S, Sarcinelli PN, Moreira JC, Koifman RJ, Meyer A. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. **Int J Hyg Environ Health** 2009; 212:310-21.

Cocco P, Satta G, Dubois S, et al. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. **Occup Environ Med** 2013; 70:91-8.

[CODEVASF]. Companhia de Desenvolvimento dos Vales do São Francisco e do Parnaíba. **Projetos Públicos de Irrigação**. 2017. Disponível em: <URL:<<https://bit.ly/2t4ljWe>> [2018 jul 11].

Collotta M, Bertazzi PA, Bollat V. Epigenetics and pesticides. **Toxicol** 2013; 307: 35-41.

Colt JS, Davis S, Severson RK, et al. Residential insecticide use and risk of non-Hodgkin's lymphoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2006; 15:251-7.

Corcino CO, Teles RBA, Almeida JRGS, et al. Avaliação do efeito do uso de agrotóxicos sobre a saúde de trabalhadores rurais da fruticultura irrigada. **Cien Saude Colet** [periódico on line] 2018; jan. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2SzQWoM>> [2018 jul 11].

Costas L, Infante-Rivard C, Zock J-P, et al. Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. **Br J Cancer** 2015; 112:1251-6.

Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **JAMA Oncol** 2018; 4:1221-7.

Curado MP, Oliveira MM, Silva DRM, Souza DLB. Epidemiology of multiple myeloma in 17 Latin American countries: an update. **Cancer Med** 2018; 7:2101-8.

Curvo HRM, Pignati WA, Pignatti MG. Morbimortalidade por câncer infantojuvenil associada ao uso agrícola de agrotóxicos no Estado de Mato Grosso, Brasil. **Cad Saúde Colet** 2013; 21:10-7.

Damalas CA, Koutroubas SD. Farmers' exposure to pesticides: toxicity types and ways of prevention. **Toxics** 2016, 4:1

[DATASUS] Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. **Mortalidade – Brasil Óbitos por Residência por Categoria CID-10 e Faixa Etária. Faixa Etária: 15 a 19 anos 20 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos, 60 a 69 anos, 70 a 79 anos, 80 anos e mais.** Período: 2006-2015. 2018. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2pUCtpP>> [2018 jun 18].

Dohner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. **N Engl J Med** 2015; 373:1136-52.

Downes N, Foster J. Regulatory forum opinion piece: carcinogen risk assessment: the move from screens to science. **Toxicol Pathol** 2015; 43:1064-73.

Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. **J Epidemiol Community Health** 1998; 52:377-84.

[EPA] United States Environmental Protection Agency. **Recognition and management of pesticide poisonings.** 6th ed. Washington: Office of Pesticide Programs 2013. Available from: <URL:<https://bit.ly/2siQfmn>> [2018 mai 22].

[EPA] United States Environmental Protection Agency. **Pesticide chemical search.** 2018. Available from: <URL:<https://bit.ly/2RKrkBr>> [2018 jun 8].

European Commission. **Plants: EU pesticides database.** Available from: <URL:<https://bit.ly/1SVUZom>> [2018 jun 8].

Falcão RP, Rego EM. Classificação das neoplasias hematológicas. Marcadores. Imunofenotipagem. In: Zago MA, Falcão RP, Pasquini R, editores. **Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu; 2013. p.287-301.

[FAO] Food and Agriculture Organization of the United Nations. **FAOSTAT Countries by commodity**. 2018a. Available from: <URL:<https://bit.ly/2sj6psE>> [2018 jun 13].

[FAO] Food and Agriculture Organization of the United Nations. **FAOSTAT Compare data agri-environmental Indicators - Pesticides**. 2018b. Available from: <URL:<https://bit.ly/2CkKI5n>> [2018 jun 13].

Freeman LEB, Bonner MR, Blair A, et al. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. **Am J Epidemiol** 2005; 162:1070-9.

Fitzmaurice C, Hutchinson F, Akinyemiju TF, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups 1990 to 2016 a systematic analysis for the global burden of disease study. **JAMA Oncol** 2018; 4:1553-68.

Fritschi L, Benke G, Hughes AM, et al. Occupational exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin's lymphoma. **Am J Epidemiol** 2005; 162:849-57.

Guimarães RM, Chaiblich JV, Valente BCS. Trends in mortality due to myeloid leukemia in regions of Brazil and the country between 1980 and 2012. **Rev Bras Hematol Hemoter** 2016; 38:172-4.

Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, et al. on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, IARC, Lyon, France. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. **Lancet Oncol** 2015; 16:490-1.

Higgins JPT, Green S. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Version 5.1.0 [revisado em março de 2011]. Australia: The Cochrane Collaboration; 2011. Available from: <URL:<https://bit.ly/2MPXYAw>> [2018 mai 09].

Hill AB. The environment and disease: association or causation? **Proc R Soc Med** 1965; 58:295-300.

Hohenadel K, Harris SA, McLaughlin JR, et al. Exposure to multiple pesticides and risk of non-Hodgkin Lymphoma in men from six Canadian provinces. **Int J Environ Res Public Health** 2011; 8:2320-30.

Hu L, Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng J, Mei S. The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis. **Environ Pollut** 2017; 231:319-28.

Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high- risk ALL and implementing precision medicine. **Blood** 2015; 125:3977-87.

Hungria VTM, Crusoe EQ, Quero AA, Sampaio M, Maiolino A, Bernardo WM. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma treatment: Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular. Project guidelines: Associação Médica Brasileira – 2012. **Rev Bras de Hematol Hemote** 2013; 35:201-17.

[IARC] International Agency for Research of Cancer. **World cancer report 2014**. Lyon: IARC; 2014. Available from: <URL:<https://bit.ly/2BoGDua>> [2018 jun 21].

[IARC] International Agency for Research of Cancer. **Some organophosphate insecticides and herbicides**. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 112. Lyon: IARC; 2015. Available from: <URL:<https://bit.ly/2zqywev>> [2017 jul 25].

[IARC] International Agency for Research of Cancer. **List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 121**. Available from: <URL:<https://bit.ly/1UIhsY6>> [2018 jun 24].

[IARC] International Agency for Research of Cancer. **Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans PREAMBLE**. Lyon: IARC; Amended January 2019. Available from: <URL:<https://bit.ly/2Sh8rv3>> [2019 jan 20].

Jaffe ES, Swerdlow SH, Vardiman JW, Arber DA, Roman E. Haematopoietic and lymphoid malignancies. In: Stewart BW, Wild CP, editores. **World cancer report 2014**. Lyon: IARC; 2014. p.482-94. Available from: <URL:<https://bit.ly/2BoGDua>> [2018 jun 21].

Kachuri L, Demers PA, Blair A, et al. Multiple pesticide exposure and the risk of multiple myeloma in Canadian men. **Int J Cancer** 2013; 133:1846-58.

Kapka-Skrzypczak L, Cyranka M, Skrzypczak M, Kruszewski M. Biomonitoring and biomarkers of organophosphate pesticides exposure – state of the art. **Ann Agric Environ Med** 2011; 18:294-303.

Koutros S, Mahajan R, Zheng T, et al. Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. **Cancer Causes Control** 2008; 19:59-65.

Kuo CL, Duan Y, Grady J. Unconditional or conditional logistic regression model for age-matched case-control data? **Front Public Health** 201; 6:57.

[LEE]. Laboratório de Epidemiologia e Estatística. **Estudo caso-controle**. 2018. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2D9rFbo>> [2018 jul 04].

Leite MNP, Bedor CNG. Análise temporal da mortalidade por câncer no submédio do Vale do São Francisco. In: **Jornada de Iniciação Científica da UNIVASF**; 2007; Petrolina. Anais eletrônicos... Petrolina: UNIVASF 2007. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2GbF32P>> [2017 mar 15].

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLOS Med** 2009; 6: e1000100.

Luiz RR, Struchiner CJ. **Inferência causal em epidemiologia: o modelo de respostas potenciais**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2002. Disponível em: <URL: <http://books.scielo.org/id/p2qh6>> [2017 dez 12]

Mahajan R, Bonner MR, Hoppin JA, Alavanja MCR. Phorate exposure and incidence of cancer in the agricultural health study. **Environ Health Perspect** 2006a; 114:1205-9.

Mahajan R, Blair A, Lynch CF, et al. Fonofos exposure and cancer incidence in the Agricultural Health Study. **Environ Health Perspect** 2006b; 114:1838-42.

McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men: Cross-Canada study of pesticides and health. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent** 2001; 10:1155-63.

Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. **Environ Res** 2003; 93:264-71.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Linfoma de Hodgkin**. 2015. Disponível em: <URL:http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=458> [2017 nov 18].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Divisão de Vigilância e Análise de Situação. **Informações do Registro de Câncer de Base Populacional: número de casos por Faixa Etária segundo CID 10. Faixa Etária: 15-19 20-24 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85+. Período: 2006-2015**. 2018a. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2RH2fHI>> [2018 jun 18].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Atlas on-line de mortalidade: taxas de mortalidade por leucemia, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, entre 2006 e 2015**. 2018b. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2MQWkie>> [2018 jun 25].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Atlas on-line de mortalidade: taxas de mortalidade por doença de Hodgkin, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, entre 2006 e 2015**. 2018c. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2Sg5Nph>> [2018 jun 25].

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Atlas on-line de mortalidade: taxas de mortalidade por Linfoma não-Hodgkin, brutas e ajustadas por idade, pelas populações mundial e brasileira de 2010, por 100.000 homens e mulheres, Brasil, entre 2006 e 2015**. 2018d. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2SuJCe5>> [2018 jun 25].

Mills PK, Yang R, Riordan D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW) 1988–2001. **Cancer Causes Control** 2005; 16:823-30.

Moreira JC, Jacob SC, Peres F et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. **Cien Saúde Colet** 2002; 7:299-311.

Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. **Arch Toxicol** 2017; 91:549-599.

Moura LTR, Morais RJL, Dias ACS, Bedor CNG. Perfil epidemiológico dos casos de intoxicação por agrotóxicos. **Rev Enferm UFPE online** 2014; 8:2333-41.

Moura LTR, Carvalho PRL, Barbosa AV, Bedor CNG. Caracterização epidemiológica de trabalhadores com câncer em uma região de fruticultura irrigada. **Rev Baiana Saúde Pública** 2018; 42:7-25.

Nanni O, Amadori D, Lugaresi C, et al. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on a priori exposure matrices. **Occup Environ Med** 1996; 53: 652-7.

Nasrala Neto E, Lacaz FAC, Pignati WA. Vigilância em saúde e agronegócio: os impactos dos agrotóxicos na saúde e no ambiente. Perigo à vista! **Cien Saúde Colet** 2014; 19:4709-18.

Navaranjan G, Hohenadel K, Blair A et al. Exposure to multiple pesticides and the risk of Hodgkin lymphoma in Canadian men. **Cancer Causes Control** 2013; 24:1661-73.

[OHCHR] Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Human Rights Council. Thirty-fourth session 27 February-24 March 2017. **Report of the special rapporteur on the right to food**. Geneva: OHCHR; 2017. Available from: <URL:<https://bit.ly/2n9MLwG>> [2018 jun 13].

Orsi L, Delabre L, Monnereau A, et al. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. **Occup Environ Med** 2009; 66:291-8.

Pereira SM, Ximenes R, Rodrigues L. Estudos caso-controle. In: Almeida Filho N, Barreto ML, editores. **Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. p.194-201.

Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Tzanninis IG, Tsilimigras DI, Dimopoulos MA. Alcohol consumption and risk of hematological malignancies: a meta-analysis of prospective studies. **Int J Cancer** 2018; 143:486-95.

Reinato RAO, Garcia RBG, Zerbinatti OE. A situação atual das embalagens vazias de agrotóxicos no Brasil. **Engenharia Ambiental - Espírito Santo do Pinhal** 2012; 9:79-94.

Região e Redes. **Pesquisa, política, planejamento e gestão das regiões e redes de atenção à saúde no Brasil. Relatório regional: Petrolina e Juazeiro.** 2017. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2tadChf>> [2018 mai 20].

Santana VS, Dourado I, Ximenes R, Barreto S. Modelos básicos de análise epidemiológica. In: Almeida Filho N, Barreto ML, editores. **Epidemiologia & Saúde: fundamentos, métodos, aplicações.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014. p.232-251.

Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. **Int J Environ Res Public Health** 2014; 11:4449-527.

Selmi GFR, Trapé AZ. Proteção da saúde de trabalhadores rurais: a necessidade de padronização das metodologias de quantificação da exposição dérmica a agrotóxicos. **Cad Saúde Pública** 2014; 30:952-60.

Silva AC, Camponogara S, Viero CM, Menegat RP, Dias GL, Miorin JD. Socioeconomic profile of rural workers cancer sufferers. **J Res Fundam Care Online** 2016; 8:4891-7.

Silva MGP, Bedor CNG, Alencar KMSA, Curado MP, Moura LTR. Tendências da morbimortalidade por câncer infantojuvenil em um polo de fruticultura irrigada. **Cad Saude Colet** 2018; 26:38-44.

Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. **Eur J Epidemiol** 2010; 25:603-5.

Thomas KW, Dosemeci M, Hoppin JA, et al. Urinary biomarker, dermal, and air measurement results for 2,4-D and chlorpyrifos farm applicators in the Agricultural Health Study. **J Expo Sci Environ Epidemiol** 2010; 20:119-34.

Tramacere I, Pelucchi C, Bonifazi M, et al. Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. **Ann Oncol** 2012; 23:2791-98.

Vagapova ER, Spirin PV, Lebedev TD, Prassolov VS. The Role of TAL1 in hematopoiesis and leukemogenesis. **Acta Naturae** 2018; 10:15-23.

Van Maele-Fabry G, Duhayon S, Mertens C, Lison D. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. **Environ Res** 2008; 106:121-7.

Veiga MM, Duarte FJCM, Meirelles LA, Garrigou A, Baldi I. A contaminação por agrotóxicos e os equipamentos de proteção individual (EPIs). **Rev Bras Saúde Ocup** 2007; 32:57-68.

Vieira MCS, Boing L, Machado Z, Guimarães ACA. Sintomas do envelhecimento masculino relacionados à atividade física e qualidade de vida: uma revisão sistemática. **Rev Bras Ciênc Mov** 2017; 25:183-98.

Von Der Wellen J, Winterhalter P, Siegert M, Eyer F, Thiermann H, John H. A toolbox for microbore liquid chromatography tandem-high-resolution mass spectrometry analysis of albumin-adducts as novel biomarkers of organophosphorus pesticide poisoning. **Toxicol Lett** 2018; 292:46-54.

Waddell B, Zahm SH, Baris D, et al. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). **Cancer Causes Control** 2001; 12: 509-17.

Weichenthal S, Moase C, Chan P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort. **Ciênc Saúde Colet** 2012; 17:255-70.

Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. **The Newcastle-Otawa Quality Assessment Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses.** 2009. Available from: <URL:<https://bit.ly/1SkJ3w3>> [2017 jul 25].

Zakerinia M, Namdari M, Amirghofran S. The relationship between exposure to pesticides and the occurrence of lymphoid neoplasm. **Iran Red Crescent Med J** 2012; 14:337-44.

Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. **J Evid Based Med** 2015; 8:2-10.

Zerbini MCN, Soares FA, Morais JC, et al. Classificação dos tumores hematopoiéticos e linfoides de acordo com OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa 4^a edição. **J Bras Patol Med Lab** 2011; 47:643-48.

Anexo 1 - Artigo submetido à Cadernos Saúde Coletiva

Cadernos Saúde Coletiva

Exposição ocupacional a agrotóxicos organofosforados e neoplasias hematológicas: uma revisão sistemática

Journal:	Cadernos Saúde Coletiva
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Critical reviews
Keyword - Go to DeCS to find your keywords.:	neoplasias hematológicas, agroquímicos, fatores de risco, epidemiologia, literatura de revisão como assunto

SCHOLARONE™
Manuscripts

De : Cadernos Saúde Coletiva
<onbehalf@manuscriptcentral.com> **Sex, 19 de out de 2018**
10:07

Assunto : Cadernos Saúde Coletiva -
Manuscript ID CADSC-2018-0516

Para : luiza taciana
<luiza.taciana@univasf.edu.br>,
ltm27@hotmail.com

Cc : luiza taciana
<luiza.taciana@univasf.edu.br>,
ltm27@hotmail.com, cheila bedor
<cheila.bedor@univasf.edu.br>,
mp curado
<mp.curado@cipe.accamarqo.org.br>

Responder cadernos@iesc.ufjf.br
para :

19-Oct-2018

Dear Prof. de Moura:

Your manuscript entitled "Exposição ocupacional a agrotóxicos organofosforados e neoplasias hematológicas: uma revisão sistemática" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Cadernos Saúde Coletiva.

Your manuscript ID is CADSC-2018-0516.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/cadsc-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/cadsc-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Cadernos Saúde Coletiva.

Anexo 2 - Protocolo da Revisão Sistemática cadastrado na Plataforma PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

Occupational exposure to organophosphate pesticides and risk of hematological neoplasms: a systematic review

LUIZA TACIANA RODRIGUES DE MOURA, CHEILA NATALY GALINDO BEDOR, MARIA PAULA CURADO

Citation

LUIZA TACIANA RODRIGUES DE MOURA, CHEILA NATALY GALINDO BEDOR, MARIA PAULA CURADO. Occupational exposure to organophosphate pesticides and risk of hematological neoplasms: a systematic review. PROSPERO 2017 CRD42017059441 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017059441

Review question

Is occupational exposure to organophosphorus pesticides associated with an increased risk of hematological neoplasms in adults?

Searches

The research will be done in the following databases: PubMed (Public MEDLINE), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), Web of Science, Scopus, using a combination of English terms related to occupational exposure to pesticides (pesticides, pesticide exposure, organophosphorus compounds, organophosphate pesticides) and hematologic neoplasms (hematologic neoplasms, leukemia, lymphoma, multiple myeloma). Will be included in the review Cohort and case-control studies (scientific articles) with full text, without limitation of publication time, in Portuguese and English, to discuss the association between occupational exposure to organophosphates and the risk of hematological neoplasms (leukemias, lymphomas and multiple myeloma) in adults. The search will be done independently by two reviewers (doctor's degree and coorientator). If there is disagreement in the eligibility of the studies, a third reviewer will be called.

Types of study to be included

Cohort and case-control studies (scientific articles) with full text, without limitation of publication time, in Portuguese and English, to discuss the association between occupational exposure to organophosphates and the risk of hematological neoplasms (leukemias, lymphomas and multiple myeloma) in adults. The exclusion criteria for studies in the review will be: • Editorials, case studies, review studies, ecological studies, monographs, animal studies. • Studies where there was no occupational exposure of participants to organophosphates. • Studies that do not present criteria for inclusion and exclusion of participants in the sample. • Studies without description of the active ingredients, chemical group or classes of pesticides. • Studies with association results only by specific subgroups. (Eg population of asthmatics, HIV positive, etc.).

Condition or domain being studied

Occupational exposure to agrochemicals has been discussed as a risk factor for increasing the incidence of various types of cancer, such as hematological neoplasms. The evaluation of observational epidemiological studies is an important tool to discuss this association.

Participants/population

Inclusion: adults over 19 years old, of both sexes, without restriction of region of origin, diagnosed with hematological neoplasms (lymphoma, leukemia or multiple myeloma) by histopathological examination. Exclusion: children and adolescents up to 18 years.

Intervention(s), exposure(s)

Occupational exposure to agrochemicals of the organophosphorus chemical group, reported by interview (type of pesticide, daily exposure time, weekly and over the years, type of application and use of chemical

products) or measured in biological samples of plasma or urine of the participants of the study.

Comparator(s)/control

In case - control studies, controls may not have neoplasms, and in cohort studies, controls may not have been occupationally exposed to organophosphate pesticides. There should be at least one control for each case.

Context

Studies that do not have a minimum of 1 case for each control will be excluded.

Primary outcome(s)

Hematological neoplasms (leukemias, lymphomas and multiple myeloma) and the ratio of neoplasms between exposed and non-exposed calculated by OR (odds ratio) and RR (relative risk).

Timing and effect measures

Significant risk when the confidence interval is greater than 1.

Secondary outcome(s)

Increased risk of hematologic neoplasms.

Timing and effect measures

Significant risk when the confidence interval is greater than 1.

Data extraction (selection and coding)

The search and evaluation of articles will be done independently by 2 reviewers. If there is disagreement in the eligibility of the studies, a third reviewer will be asked to adjudicate.

An initial screening will be done after reading the title and summary, with elimination of duplicates. After reading the full text, the studies eligible for review will be screened. From these studies the following data will be extracted in standardized form:

- Article: authors' names, periodical, date of publication
- Population of the study: sex, age, number of cases and controls, whether there was individual or frequency matching, sample recruitment, country or region of origin, sample exclusion criteria.
- Exposure: name of organophosphates, methods of exposure investigation (telephone interview, in person, internet, etc.), methods of measurement in biological samples if any.
- Results: types of hematological neoplasms (leukemias, lymphomas and multiple myeloma), crude and adjusted RR or OR for confounding variables.

Risk of bias (quality) assessment

For the qualitative evaluation of the studies we will use: the Newcastle-Ottawa Scale for cohort and case-control studies and the Downs and Black checklist.

Strategy for data synthesis

A qualitative analysis of the studies will be made. If there is homogeneity in the results of the studies, a quantitative analysis can be made with the calculation of odds ratios (OR) and relative risk (RR).

Analysis of subgroups or subsets

This is a qualitative synthesis and while subgroup analyses may be undertaken it is not possible to specify the groups in advance.

Contact details for further information

Professor de Moura
luiza.taciana@univasf.edu.br

Organisational affiliation of the review

A.C. Camargo Cancer Center

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

<http://www.accamargo.org.br/pos-graduacao-stricto-sensu/>

Review team members and their organisational affiliations

Professor LUIZA TACIANA RODRIGUES DE MOURA. Universidade Federal do Vale do São Francisco
Dr CHEILA NATALY GALINDO BEDOR. Universidade Federal do Vale do São Francisco
Dr MARIA PAULA CURADO. A.C.Camargo Cancer Center

Anticipated or actual start date

15 March 2017

Anticipated completion date

30 April 2017

Funding sources/sponsors

There are no sources of finance.

Conflicts of interest

None known

Language

Portuguese-Brazil (there is not an English language summary)

Country

Brazil

Stage of review

Review_Ongoing

Subject index terms status

Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms

Hematologic Neoplasms; Humans; Insecticides; Occupational Exposure; Organophosphates;
Organophosphorus Compounds; Risk

Date of registration in PROSPERO

15 March 2017

Date of publication of this version

22 June 2018

Details of any existing review of the same topic by the same authors

There is no review with the topic made by the same authors.

Stage of review at time of this submission

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	Yes
Piloting of the study selection process	Yes	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	Yes	Yes
Data extraction	Yes	Yes
Risk of bias (quality) assessment	Yes	Yes
Data analysis	Yes	Yes

Versions

15 March 2017
17 July 2017
13 June 2018
22 June 2018

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

Anexo 3 - Escala Newcastle-Ottawa

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

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

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential 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) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) 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

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within 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 cohorts 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.)

Outcome

- 1) Assessment 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 unlikely 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

Fonte:(WELLS et al.2009)

Anexo 4 - Checklist Downs e Black

Appendix

Checklist for measuring study quality

Reporting

1. *Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?*

yes	1
no	0

2. *Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section?*

If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.

yes	1
no	0

3. *Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?*

In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.

yes	1
no	0

4. *Are the interventions of interest clearly described?*

Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.

yes	1
no	0

*

5. *Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described?*

A list of principal confounders is provided.

yes	2
partially	1
no	0

6. *Are the main findings of the study clearly described?*

Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).

yes	1
no	0

7. *Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes?*

In non normally distributed data the inter-quartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.

yes	1
no	0

8. *Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported?*

This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).

yes	1
no	0

*

9. *Have the characteristics of patients lost to follow-up been described?*

This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.

yes	1
no	0

10. *Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?*

yes	1
no	0

External validity

All the following criteria attempt to address the representativeness of the findings of the study and whether they may be generalised to the population from which the study subjects were derived.

11. *Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?*

The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant

population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.

yes	1
no	0
unable to determine	0

12. Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?

The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.

yes	1
no	0
unable to determine	0

13. Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?

For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.

yes	1
no	0
unable to determine	0

*

Internal validity - bias

14. Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?

For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

*

15. Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?

yes	1
no	0
unable to determine	0

*

16. If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?

Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

17. In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?

Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

18. Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?

The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example non-parametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

19. Was compliance with the intervention/s reliable?

Where there was non compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

*

20. Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?

For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

Internal validity - confounding (selection bias)

21. Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?

For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.

yes	1
no	0
unable to determine	0

22. Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?

For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.

yes	1
no	0
unable to determine	0

23. Were study subjects randomised to intervention groups?

Studies which state that subjects were randomised should be answered yes except where method of randomisation would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.

yes	1
no	0
unable to determine	0

*

24. Was the randomised intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?

All non-randomised studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

*

25. Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?

This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomised studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

26. Were losses of patients to follow-up taken into account?

If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

Power

27. Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?

Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.

	Size of smallest intervention group	
A	$<n_1$	0
B	$n_1 - n_2$	1
C	$n_3 - n_4$	2
D	$n_5 - n_6$	3
E	$n_7 - n_8$	4
F	$n_9 +$	5

*** *Questões excluídas da análise**

Fonte: (DOWNS E BLACK 1998)

Anexo 5 - Instrumento de coleta de dados do grupo caso

Data _____ nº _____

1.Nome: _____

2.Idade: _____

3. sexo: () F () M

4.Grau de instrução:

() 1-Analfabeto () 2-Ensino fundamental incompleto () 3- Ensino fundamental completo () 4-Ensino médio

() 5-Graduação () Pós graduação

5.Ocupação: _____ 6. Renda mensal: _____ nº de pessoas na família _____

() Aposentado

7.Endereço: _____

8.Bairro ou localidade: _____ 9.

Município/UF: _____

10. Fumante: () Sim () Não Quanto cigarros/dia _____ () Ex-fumante. Durante quanto tempo? _____ anos

11. Pratica atividade física: () Sim () Não Quantas vezes/semana _____

12. Consumo de álcool: () Não () Sim Quantas vezes /semana: _____ () Ex- consumidor Durante quanto tempo? _____ anos

13.Localização primária do tumor _____ classificação _____ Estadiamento _____ data do diagnóstico _____

Infecção () HIV () HTLV () Epstein Barr () Síndrome de Down

14.Tratamento: () Quimioterapia () Radioterapia () em segmento () transplante de medula óssea

Se trabalhador rural:

15.Fazenda ou local de trabalho: _____ Há quanto tempo? _____ anos

16.Proprietário ou trabalhador: () Proprietário () Trabalhador

17.Cultura/lavoura: _____

18.Usa agrotóxico () sim () não Há quanto tempo utiliza agrotóxico? ___(anos)

Qual tipo de contato: 1() preparo e diluição agrotóxicos 2() tratamento de sementes 3() aplicação de agrotóxicos 4() colheita 5() armazenamento produtos 6() descarte da embalagem 7 () limpeza da roupa 8 () limpeza/manutenção do

equipamento de aplicação 9 () supervisão da aplicação 10 () produção/formulação de agrotóxicos 11 () controle/expedição 12 () transporte de produtos

13 () carga e descarga 14 () outras formas: _____

19. Qual produto agrotóxico utiliza? _____

20. Qual tipo de aplicação? _____

21. Qual o tempo de exposição diária? ____ (horas) 22. Quantos dias por semana? _____

23. Qual foi a última vez que você usou agrotóxicos? ____ (meses)

24. Recebe orientação sobre o uso do produto: () Sim () Não

Em caso afirmativo de quem? _____

25. Tem o hábito de ler os rótulos da embalagem: () Sim () Não

26. Compra com receituário agrônomo: () Sim () Não

27. Quais desses equipamentos de proteção individual você utiliza:

() 1- Boné () 2- Viseira facial () 3- Máscara () 4- Capuz (touca)

() 5- Luvas () 6- Jaleco hidro-repelente () 7- Calça hidro-repelente

() 8- Botas impermeáveis () 9- Avental resistente a solvente orgânico

() 10- Outros _____ () 11- nenhum

28. Qual destino das embalagens vazias? _____

29. Como faz a lavagem dos equipamentos de aplicação? _____

30. Alguma vez já sofreu intoxicação: () Sim () Não Há quanto tempo? _____

31. Em caso de intoxicação indicar a qual produto está associada _____

32. Em caso de intoxicação indicar se procurou atendimento médico: () Sim () Não

34. Qual distância da sua residência até a plantação? _____ (metros)

Se outras ocupações com exposição a produto químico

35. Especificar produto químico _____

36. Há quanto tempo trabalha com o produto _____

37. Qual o tempo de exposição diária? ____ (horas) 22. Quantos dias por semana? _____

38. Qual foi a última vez que você usou o produto? ____ (meses)

39.Recebe orientação sobre o uso do produto: () Sim () Não

Em caso afirmativo de quem? _____

40.Tem o hábito de ler os rótulos da embalagem: ()Sim ()Não

41.Quais desses equipamentos de proteção individual você utiliza:

() 1-Boné () 2-Viseira facial () 3-Máscara () 4- Capuz
(touca)

() 5- Luvas () 6-Jaleco hidro-repelente () 7-Calça hidro-repelente

() 8-Botas impermeáveis () 9-Avental resistente a solvente orgânico

() 10-Outros _____ () 11-nenhum

42.Alguma vez já sofreu intoxicação: () Sim () Não Há quanto tempo?
____anos

43.Em caso de intoxicação indicar a qual produto está associada_____

44.Em caso de intoxicação indicar se procurou atendimento médico:

() Sim () Não

Entrevistador:_____ data e local

Anexo 6 - Instrumento de coleta de dados do grupo controle

Data _____ nº _____

1.Nome: _____

2.Idade: _____ 3. sexo: () F () M

4.Grau de instrução:

() 1-Analfabeto () 2-Ensino fundamental incompleto () 3-Ensino fundamental completo () 4-Ensino médio () 5-Graduação () 6-Pós graduação

5.Ocupação: _____

6.Renda mensal: _____ (SM) nº de pessoas na família _____ () Aposentado

7.Endereço:

8.Bairro ou localidade: _____

9.Município/UF: _____

10. Fumante: () Sim () Não Quanto cigarros/dia _____ () Ex-fumante Durante quanto tempo? _____ anos

11. Pratica atividade física: () Sim () Não Quantas vezes/semana _____

12. Consumo de álcool: () Não () Sim Quantas vezes /semana: _____ () Ex- consumidor Durante quanto tempo? _____ anos

Condição de saúde

1() HAS 2() DM 3() doenças respiratórias 4() doenças cardiovasculares 5() doenças osteomusculares 6() doenças dermatológicas 7() doenças neurológicas 8() doenças imunológicas 9 () doenças geniturinárias 10 () neoplasias 11 () outras

Se trabalhador rural:

15.Fazenda ou local de trabalho: _____ Há quantos tempo? _____ anos

16.Proprietário ou trabalhador: () Proprietário () Trabalhador

17.Cultura/lavoura: _____

18.Usa agrotóxico () sim () não Há quanto tempo utiliza agrotóxico? ____ (anos)

Qual tipo de contato: 1() preparo e diluição agrotóxicos 2() tratamento de sementes 3() aplicação de agrotóxicos 4() colheita 5() armazenamento de produtos 6() descarte da embalagem 7 () limpeza da roupa 8 () limpeza/manutenção do equipamento de aplicação 9 () supervisão da aplicação 10

() produção/formulação de agrotóxicos 11() controle/expedição 12() transporte de produtos

13 () carga e descarga 14 () outras formas: _____

19.Qual produto agrotóxico utiliza? _____

20.Qual tipo de aplicação? _____

21.Qual o tempo de exposição diária? ____ (horas) 22.Quantos dias por semana? _____

23. Qual foi a última vez que você usou agrotóxicos? ____ (meses)

24.Recebe orientação sobre o uso do produto: () Sim () Não

Em caso afirmativo de quem? _____

25.Tem o hábito de ler os rótulos da embalagem: () Sim () Não

26.Compra com receituário agrônomo: () Sim () Não

27.Quais desses equipamentos de proteção individual você utiliza:

() 1-Boné () 2-Viseira facial () 3-Máscara () 4- Capuz (touca)

() 5- Luvas () 6-Jaleco hidro-repelente () 7-Calça hidro-repelente

() 8-Botas impermeáveis () 9-Avental resistente a solvente orgânico

() 10-Outros _____ () 11-nenhum

28.Qual destino das embalagens vazias? _____

29.Como faz a lavagem dos equipamentos de aplicação? _____

30.Alguma vez já sofreu intoxicação: () Sim () Não Há quanto tempo? _____

31.Em caso de intoxicação indicar a qual produto está associado _____

32.Em caso de intoxicação indicar se procurou atendimento médico:

() Sim () Não

34.Qual distância da sua residência até a plantação? _____ (metros)

Se outras ocupações com exposição a produto químico

35.Especificar produto _____

36.Há quanto tempo trabalha com o produto _____

37.Qual o tempo de exposição diária? ____ (horas) 22.Quantos dias por semana? _____

38. Qual foi a última vez que você usou o produto? ____ (meses)

39.Recebe orientação sobre o uso do produto: () Sim () Não

Em caso afirmativo de quem? _____

40.Tem o hábito de ler os rótulos da embalagem: ()Sim ()Não

41.Quais desses equipamentos de proteção individual você utiliza:

() 1-Boné () 2-Viseira facial () 3-Máscara () 4- Capuz
(touca)

() 5- Luvas () 6-Jaleco hidro-repelente () 7-Calça hidro-
repelente

() 8-Botas impermeáveis () 9-Avental resistente a solvente orgânico

() 10-Outros _____ () 11-nenhum

42.Alguma vez já sofreu intoxicação: () Sim () Não Há quanto tempo?
___meses

43.Em caso de intoxicação indicar se sabe a que produto está
associado_____

44.Em caso de intoxicação indicar se procurou atendimento médico:

() Sim () Não

Entrevistador:_____ data e local

Anexo 7- Aprovação do Comitê de Ética

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À PREVALÊNCIA DE NEOPLASIAS DO SISTEMA HEMATOLÓGICO NO POLO FRUTICULTOR PETROLINA (PE) -

Pesquisador: Luiza Taciana Rodrigues de Moura

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54635116.5.0000.5196

Instituição Proponente: Fundação Universidade Federal do Vale do São Francisco

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.597.096

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma Tese de Doutorado ligado ao programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente e a sua equipe executora é composta por: Pesquisadora responsável Luiza Taciana Rodrigues de Moura; Orientadora Dra. Maria Paula Curado e Coorientador Dra. Cheila Nataly Galindo Bedor. O projeto contempla todas as seções essenciais para a análise ética.

Objetivo da Pesquisa:

2. Os objetivos estão bem delineados, em acordo com a metodologia proposta, são exequíveis, e são possíveis de serem atingidos de acordo com o cronograma apresentado.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

3. Foi realizada uma análise dos riscos pertinente, com previsão de estratégias para minimizá-los, assim como foram apresentados os potenciais benefícios que a pesquisa pode propiciar aos seus participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

4. O projeto foi corrigido e atende aos aspectos éticos de proteção aos participantes da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

5. Todos os termos de apresentação obrigatória foram apresentados adequadamente.

Endereço: Avenida José de Sá Maniçoba, s/n

Bairro: Centro

CEP: 56.304-205

UF: PE

Município: PETROLINA

Telefone: (87)2101-6896

Fax: (87)2101-6896

E-mail: cedep@univasf.edu.br

Continuação do Parecer: 1.597.096

Recomendações:

6. Aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

7. O projeto foi corrigido e atende aos aspectos éticos de proteção aos participantes da pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

É com satisfação que informamos formalmente a V^a. Sr^a. que o projeto "FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À PREVALÊNCIA DE NEOPLASIAS DO SISTEMA HEMATOLÓGICO NO POLO FRUTICULTOR PETROLINA (PE)" foi aprovado pelo Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisas (CEDEP) da UNIVASF. A partir de agora, portanto, o vosso projeto pode dar início à fase prática ou experimental. Informamos ainda que no prazo máximo de 1 (um) ano a contar desta data deverá ser enviado a este comitê um relatório sucinto sobre o andamento da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_686527.pdf	16/05/2016 09:49:42		Aceito
Outros	termo_de_sigilo_e_confidencialidade.pdf	16/05/2016 09:49:09	Luiza Taciana Rodrigues de Moura	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	carta_resposta_luiza.pdf	16/05/2016 09:48:39	Luiza Taciana Rodrigues de Moura	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doutorado_luiza_taciana_cedep_corrigido.pdf	16/05/2016 09:47:51	Luiza Taciana Rodrigues de Moura	Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_assinada.PDF	28/03/2016 18:44:52	Luiza Taciana Rodrigues de Moura	Aceito
Outros	carta_anuencia.pdf	28/03/2016 18:44:22	Luiza Taciana Rodrigues de Moura	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_compromisso_do_pesquisador_responsavel.pdf	28/03/2016 18:42:41	Luiza Taciana Rodrigues de Moura	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.pdf	28/03/2016 18:40:08	Luiza Taciana Rodrigues de Moura	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Avenida José de Sá Maniçoba, s/n
Bairro: Centro **CEP:** 56.304-205
UF: PE **Município:** PETROLINA
Telefone: (87)2101-6896 **Fax:** (87)2101-6896 **E-mail:** cedep@univasf.edu.br

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE
FEDERAL DO VALE DO SÃO
FRANCISCO



Continuação do Parecer: 1.597.096

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PETROLINA, 19 de Junho de 2016

Assinado por:
DEUZILANE MUNIZ NUNES
(Coordenador)