

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Exposição a agrotóxicos, atividade agrícola e mortalidade por linfoma do tipo não-Hodgkin no Brasil”

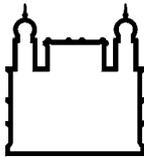
por

Patricia de Moraes Mello Boccolini

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

Orientador principal: Prof. Dr. Armando Meyer
Segunda orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman

Rio de Janeiro, abril de 2010.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

“Exposição a agrotóxicos, atividade agrícola e mortalidade por linfoma do tipo não-Hodgkin no Brasil”

apresentada por

Patricia de Moraes Mello Boccolini

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Carmen Ildes Rodrigues Fróes Asmus

Prof. Dr. Sergio Koifman

Prof. Dr. Armando Meyer – Orientador principal

Dissertação defendida e aprovada em 05 de abril de 2010.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

B664e Boccolini, Patricia de Moraes Mello
Exposição a agrotóxicos, atividade agrícola e mortalidade por
Linfoma do tipo não - Hodgkin no Brasil. / Patricia de Moraes Mello
Boccolini. Rio de Janeiro: s.n., 2010.
68 f., tab.

Orientador: Meyer, Armando
Koifman, Rosalina Jorge
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio
Arouca, Rio de Janeiro, 2010

1. Praguicidas - toxicidade. 2. Exposição Ocupacional. 3. Linfoma
não Hodgkin - mortalidade. 4. Trabalhadores Rurais. 5. Estudos de
Casos e Controles. 6. Atestado de Óbito. 7. Brasil. I. Título.

CDD - 22.ed. – 615.902

DEDICATÓRIA

**A Jesus, meu Senhor,
ao meu amado esposo Cristiano pelo apoio incondicional em todos os momentos,
à minha avó, Iracema, que sempre me incentivou com suas palavras de fé e carinho,
e à minha mãe, Maria Helena, de quem sempre me lembrarei com profunda saudade.**

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Armando Meyer, que tornou possível a realização desse trabalho, minha eterna gratidão.

À minha orientadora Rosalina Koifman, pela imensa paciência em todos os momentos, pelas palavras de incentivo e pela sabedoria na condução deste trabalho.

À Juliana Chrisman, pela paciência, amizade e orientação nas análises estatísticas.

À professora Inês Mattos, pelas contribuições fundamentais na metodologia deste trabalho.

À professora Gina Torres, pelas preciosas contribuições a este estudo e pela dedicação a nós estudantes.

Aos meus amigos da turma de 2008 da subárea Epidemiologia Ambiental, jamais esquecerei os momentos que compartilhamos conhecimentos, alegrias e ansiedades.

Ao Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente, pelo conhecimento e consciência dos problemas ambientais e ocupacionais e as suas implicações para a sobrevivência humana e do planeta como um todo.

SUMÁRIO:

INTRODUÇÃO.....	8
Revisão de Literatura Uso de Agrotóxicos no Mundo e no Brasil e Impactos Sobre a Saúde Humana Definição e Classificação dos Agrotóxicos Linfoma não-Hodgkin (LNH) Agrotóxicos e Linfoma não-Hodgkin (LNH)	
JUSTIFICATIVA.....	25
OBJETIVOS.....	26
PRIMEIRO ARTIGO: “Exposição a agrotóxicos e mortalidade por Linfoma não-Hodgkin no Brasil”	30
Título	
Resumo	
Introdução	
Material e Métodos	
Resultados	
Discussão	
Conclusão	
Referências bibliográficas do artigo	
SEGUNDO ARTIGO: “Linfoma não-Hodgkin em trabalhadores agrícolas brasileiros: um estudo caso-controle com base em certificado de óbito”	46
Título	
Resumo	
Introdução	
Material e Métodos	
Resultados	
Discussão	
Conclusão	
Referências bibliográficas do artigo	
CONCLUSÕES GERAIS.....	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO	61

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1: Toxicidade aguda - DL50 oral para ratos (mg/kg)

Quadro 2: Classe toxicológica e cor da faixa no rótulo de produto agrotóxico

Quadro 3: Classificação de Agentes Carcinogênicos segundo a *International Agency for Research on Cancer (IARC)*.

Quadro 4: Revisão da literatura sobre Linfoma não-Hodgkin entre agricultores

ÍNDICE DE TABELAS

PRIMEIRO ARTIGO

Tabela 1: Descrição do perfil de mortalidade por LNH e consumo de agrotóxicos *per capita* no ano de 1985 por microrregiões brasileiras

Tabela 2: Correlação de Spearman entre a mortalidade por LNH e o consumo de agrotóxicos *per capita* por microrregiões brasileiras e por idade para ambos os sexos

Tabela 3: Razão de Taxa de Mortalidade (RTM) por LNH para os níveis médio (segundo *quartil*), alto (terceiro *quartil*) e muito alto (quarto *quartil*) consumo *per capita* de agrotóxicos comparando com o baixo (primeiro *quartil*) consumo *per capita* de agrotóxicos, por sexo e faixa etária

SEGUNDO ARTIGO

Tabela 1: Características da população de estudo

Tabela 2 – Risco de morte por LNH estratificado por sexo, faixa etária, raça, escolaridade e estado de residência entre trabalhadores agrícolas do sul do Brasil entre os anos de 1996-2005

Tabela 3: Regressão Logística ajustada por sexo, estado de residência, escolaridade e raça, estratificada por faixa etária para a população da região Sul do Brasil, 1996-2005

INTRODUÇÃO

Durante os últimos 40 anos, o mundo vem passando por inúmeras transformações tecnológicas, as quais abrangem, inclusive, a agricultura. A chamada “Revolução Verde” resultante do aumento do uso de agentes químicos agrícolas como fertilizantes e agrotóxicos provocaram uma profunda mudança na lógica produtiva da agricultura em todo mundo (Pimentel, 1996).

O consumo mundial de agrotóxicos sofreu um rápido incremento na segunda metade do século XX (Yudelman *et al*, 1998). Estima-se que, em 1992, a América do Norte e a Europa Ocidental consumiram mais da metade dos agrotóxicos produzidos mundialmente, regiões estas que abrigam um pouco mais que 25% das terras globais ocupadas com agricultura (Yudelman *et al*, 1998).

Embora a difusão de novas tecnologias agrícolas tenha acontecido inicialmente em países mais desenvolvidos, os impactos gerados por essas inovações repercutiram, também, nos países em desenvolvimento (Koh e Jeyaratnam, 1996).

O aumento do uso de agrotóxicos e fertilizantes no Brasil ocorreu a partir da década de 1970, após inserção de políticas governamentais de incentivo ao uso de tais produtos. Àquela época, era oferecido aos trabalhadores rurais um financiamento destinado à compra de sementes, havendo, contudo, a pré-condição do direcionamento de uma parcela dos recursos concedidos para a compra de agrotóxicos e fertilizantes (Araújo *et al*, 2007).

O Brasil encontra-se entre os cinco maiores consumidores mundiais de agrotóxicos (OPAS, 2010). Segundo o SINDAG (Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola) as vendas, em dólares, de agrotóxicos no Brasil aumentaram 945,51% entre os anos de 1992 e 2008. (SINDAG, 2002).

Jeyaratnam e colaboradores (1987) realizaram um inquérito epidemiológico entre agricultores de quatro países asiáticos e encontraram uma prevalência de intoxicação por agrotóxicos entre 3 e 7%. Resultados semelhantes foram observados em estudos sobre intoxicação por agrotóxicos em trabalhadores agrícolas da América Latina (Murray *et al*, 2002), inclusive no Brasil (Oliveira-Silva *et al*, 2001; Moreira *et al*, 2002; Faria *et al*, 2005). Sendo assim, o aumento do uso de agrotóxicos em todo mundo pode representar um risco não somente ao meio ambiente (Pimentel *et al*, 1992), como também para a saúde humana (Koifman e Hatagima, 2003).

No que tange aos efeitos crônicos, um dos maiores desafios é estabelecer a relação causal entre exposição aos agrotóxicos e tais efeitos. Isto se deve basicamente à necessidade de controle de fatores como: características biológicas individuais, consumo de tabaco e álcool, propriedades químicas dos produtos e condições específicas nas quais ocorreu a exposição (OPAS/OMS, 1996).

Em recente revisão, Muller e colaboradores (2005) ressaltaram que diferenças metodológicas empregadas na análise dos diversos estudos podem limitar a comparação dos resultados e as conclusões sobre efeitos dos agrotóxicos na saúde humana.

Os estudos que avaliam os impactos do uso de agrotóxicos no Brasil são escassos e enfatizam, na maioria das vezes, os efeitos agudos (Meyer *et al*, 2003). Dentre os efeitos crônicos, o uso de agrotóxicos pode ser considerado como uma condição potencialmente associada à etiologia do câncer, por sua possível atuação como iniciadores, substâncias capazes de alterar o DNA de uma célula e/ou como promotores tumorais, substâncias que estimulam a célula alterada a se dividir (Wünsch-Filho e Koifman, 2003).

Em relação aos efeitos crônicos pode-se destacar alguns estudos no Brasil relacionados a distúrbios reprodutivos (Meyer *et al* 1999; Koifman, *et al*, 2002; Gibson e Koifman, 2008), a alterações psiquiátricas (Pires *et al*, 2005), a efeitos neurotóxicos/teratogênicos (Meyer, *et al*, 2004) e ao câncer (Meyer *et al*, 2003; Koifman e Koifman, 2003; Chrisman *et al*, 2009).

Os agrotóxicos têm sido apontados como fator de risco para o desenvolvimento de alguns tipos de câncer em agricultores, como o Linfoma não-Hodgkin (Rusiescki *et al*, 2004; Chiu *et al*, 2006). Os LNH são um grupo heterogêneo de neoplasias malignas originárias no tecido linfóide, com características biológicas e quadro clínico variado (Alexander *et al*, 2007). Embora não haja consenso sobre os fatores causais, alguns estudos apontam para o risco aumentado de LNH entre trabalhadores agrícolas, pois durante sua jornada de trabalho estão expostos constantemente a variadas classes de agrotóxicos e substâncias potencialmente cancerígenas (Fritschi *et al*, 2005; Mills *et al*, 2005).

O objetivo da presente dissertação foi analisar a associação entre consumo de agrotóxicos, a atividade agrícola e a mortalidade populacional por linfoma não-Hodgkin no Brasil.

REVISÃO DE LITERATURA

Uso de agrotóxicos e impactos sobre a saúde humana

Atualmente, com o objetivo de atender a demanda crescente de grãos, hortaliças e frutas, os agricultores têm sido estimulados, sobretudo pelo mercado, a utilizar os agrotóxicos para aumentar a produção e reduzir as perdas das safras. Essa prática tem gerado graves conseqüências à saúde dos trabalhadores rurais e de seus familiares assim como da população de uma forma geral (Davis *et al*, 1992).

Os agrotóxicos são compostos de origem química diversa ou mesmo produtos biológicos, desenvolvidos para combater pragas agrícolas e urbanas, sobre as quais exercem sua ação biocida (OPAS/OMS, 1996).

Ainda que tais substâncias exerçam um papel importante para sociedades modernas, seu uso tem sido associado a diversos riscos ao ambiente e à saúde humana (Zahm e Blair, 1992; Lynge *et al*, 1997). Os possíveis efeitos adversos dos agrotóxicos à saúde humana dependem de suas especificidades químicas, da quantidade absorvida, do tempo de exposição e das condições gerais de saúde da pessoa exposta (OPAS/OMS, 1996). Grande parte do que se conhece sobre tais efeitos se deve especialmente a pesquisas em trabalhadores agrícolas, pois estes estão constantemente expostos aos riscos associados ao uso intensivo dessas substâncias químicas, e, por isso mesmo, formam um subgrupo populacional muito estudado (Pearce e Bethwaite, 1992; Scherr *et al*, 1992; Karunanayake *et al*, 2008).

Os efeitos sobre a saúde humana podem ser divididos em agudos e crônicos. Os efeitos agudos resultam da exposição a concentrações de um ou mais agentes suficientes para produzir um dano efetivo e aparente em um período de até vinte e quatro horas após a exposição. Isto se dá na forma de alergias, espasmos musculares, náuseas, desmaios, vômitos, convulsões, alterações do sistema nervoso e danos ao aparelho respiratório (OPAS/OMS, 1996).

Os efeitos crônicos, por sua vez, são resultantes de uma exposição prolongada a doses relativamente baixas de um ou mais agrotóxicos, e que podem se manifestar, no longo prazo, na forma de malformações congênitas, infertilidade e algumas neoplasias, como: leucemia, linfoma não-Hodgkin, mieloma múltiplo, sarcoma de tecidos moles, melanoma e tumores de próstata, mama, cérebro e lábio (Cocco *et al*, 2005; Pukkala *et al*,

2009). Esses efeitos também podem ser observados em gerações que sucedem àquela de contato com tais produtos e, por isto mesmo, torna-se difícil se estabelecer uma relação causal entre exposição e desfecho. Com isto, esses efeitos podem ser confundidos com distúrbios de outra natureza, ou apenas não estarem relacionados ao agente etiológico (Alexander *et al*, 2007).

Nos países em desenvolvimento, os trabalhadores pertencentes a pequenas comunidades agrícolas geralmente apresentam baixos índices de escolaridade. Isto pode ocasionar dificuldade na leitura de rótulos, no entendimento dos procedimentos de preparação e aplicação, aumentando o risco de “superexposição” ou mesmo intoxicação (Silva *et al*, 2005). Pode-se considerar que os efeitos adversos de uma possível exposição a agrotóxicos sobre a saúde humana seriam ainda mais agravados nessas comunidades agrícolas pelas condições sanitárias precárias e por déficits no sistema de saúde (Castro e Confalonieri, 2005; Peres, 2009).

Nos Estados Unidos, os primeiros relatos veiculados acerca dos efeitos da exposição a agrotóxicos ocorreram a partir da década de 1960, por trabalhadores rurais que sofreram intoxicação por organoclorados (Pimentel, 1996).

O livro “*Silent Spring*”, lançado em 1962, marcou o início do movimento ambientalista americano e a mudança de postura dos EUA e de outros países do mundo em relação aos agrotóxicos, culminando com a criação da EPA (Environmental Protection Agency). Nele, a escritora Rachel Carson mostrou como o inseticida DDT (diclorodifeniltricloreto) penetrava na cadeia alimentar de homens e animais selvagens e como seu efeito cumulativo estava levando a extinção de algumas espécies, entre as quais a águia-de-cabeça-branca, símbolo dos Estados Unidos (Carson, 2002).

No Brasil, alguns casos envolvendo agrotóxicos adquiriram grande repercussão, como aquele envolvendo uma unidade industrial no Estado de São Paulo, o caso da Rhodia, ou ainda o da “Cidade dos Meninos”, localizado em Duque de Caxias, no Estado do Rio de Janeiro. Em ambas as situações foi observada uma severa contaminação humana e ambiental (Soares e Porto, 2007).

O uso de agrotóxicos organoclorados foi limitado, no Brasil, pela Portaria 329, de 2 de setembro de 1985, tendo sua utilização, a partir de então, permitida somente para o controle de formigas (Aldrin) e em campanhas de saúde pública (DDT e BHC).

Substâncias químicas como o DDT foram proibidas na agricultura em 1985 e nas campanhas de saúde pública em 1997 por serem consideradas cancerígenas e apresentarem uma grande persistência no meio ambiente (Soares e Porto, 2007).

Definição e Classificação dos Agrotóxicos

A Lei Federal nº 7.802 de 11/07/89, regulamentada pelo Decreto 98.816 de 11/01/90, no seu Artigo 2º, Inciso I, define o termo AGROTÓXICO: "Os produtos e os componentes de processos físicos, químicos ou biológicos destinados ao uso nos setores de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas ou implantadas e de outros ecossistemas e também em ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora e da fauna, a fim de preservá-la da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores do crescimento" (Brasil, 2008).

Essa definição exclui o uso de fertilizantes e agentes químicos administrados a animais a fim de estimular seu crescimento e/ou modificar comportamento reprodutivo (Brasil, 2008).

No Brasil, o termo agrotóxico passou a ser utilizado em detrimento de defensivo agrícola, pois certifica, ou ao menos sugere a toxicidade destas substâncias químicas, notadamente quando são manipuladas sem os equipamentos de proteção (EPI) adequados (Araújo *et al*, 2007).

Devido à grande diversidade de produtos e também a fim de facilitar o diagnóstico das intoxicações e, com isso, aplicar o tratamento específico, os agrotóxicos são classificados segundo o grupo químico que pertencem e segundo a sua ação.

Os inseticidas possuem ação de combate a insetos, formigas e larvas e são divididos em organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretróides e neonicotinóides.

Já os fungicidas possuem ação de combate a fungos e os principais grupos químicos são: etileno-bis-ditiocarbamatos (como por exemplo, Maneb, Mancozeb, Dithane, Zineb, Tiram), trifenil estânico, captan e o hexaclorobenzeno.

Os herbicidas possuem ação de combate a ervas daninhas e os tipos mais utilizados são: paraquat, glifosato, pentaclorofenol, derivados do ácido fenoxiacético (2,4 diclorofenoxiacético (2,4 D) e 2,4,5 triclorofenoxiacético (2,4,5 T) e dinitrofenóis.

Os raticidas possuem ação de combate a roedores (dicumarínicos), enquanto os acaricidas possuem ação de combate a ácaros diversos e os molusquicidas possuem ação de combate a moluscos, basicamente contra o caramujo da esquistossomose.

Os agrotóxicos são classificados também segundo sua toxicidade:

Quadro 1: Toxicidade aguda - DL₅₀ oral para ratos (mg/kg).

Classe	Classificação	Dose Letal
Classe 1 A	Extremamente tóxico	DL ₅₀ < 5
Classe 1B	Altamente tóxico	DL ₅₀ 5 – 50
Classe 2	Moderadamente tóxico	DL ₅₀ 50-500
Classe 3	Pouco tóxico	DL ₅₀ 500-5000
Classe 4	Muito pouco tóxicos	DL ₅₀ > 5000

Fonte: The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard

(extraído de: http://www.who.int/entity/ipcs/publications/pesticides_hazard_rev_3.pdf).

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), todos os produtos devem apresentar nos rótulos uma faixa colorida indicativa de sua classe toxicológica, por determinação legal, conforme demonstra o Quadro 2.

Quadro 2: Classe toxicológica e cor da faixa no rótulo de produto agrotóxico.

Classe	Classificação	Cor da Faixa
Classe I	Extremamente tóxicos	Faixa Vermelha
Classe II	Altamente tóxicos	Faixa Amarela
Classe III	Medianamente tóxicos	Faixa Azul
Classe IV	Pouco ou muito pouco tóxicos	Faixa Verde

Fonte: ANVISA

(extraído de: http://anvisa.gov.br/toxicologia/atos/2008/maio/rotulo_arena.pdf)

Linfoma não-Hodgkin

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) fazem parte de um grupo heterogêneo de tumores malignos hematológicos de origem no tecido linfóide como os linfonodos ou outros locais representando mais de 3% das neoplasias malignas que ocorrem em todo mundo (Alexander *et al*, 2007).

Os LNH são resultado de um dano ao DNA da célula precursora de um linfócito. Essa alteração ou mutação do DNA do linfócito resulta em crescimento descontrolado e excessivo dos linfócitos. O acúmulo dessas células se dá inicialmente nos linfonodos (“nodal”) como amídalas, anel de Waldeyer e placas de Peyer no intestino delgado. No entanto, os LNH também podem surgir a partir de células linfáticas em órgãos caracterizando-se como extranodal, por exemplo, estômago e intestino (Alexander *et al*, 2007).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os LNH são agrupados de acordo com o tipo de célula linfóide, se linfócitos B, T e NK (*natural killer*). A maioria dos LNH tem sua origem nas células B (Dich *et al*, 1997).

Atualmente, a Classificação Internacional de Doenças, a CID-10, inclui os seguintes subtipos de LNH: Linfoma não-Hodgkin folicular (C82.0, C82.1, C82.2, C82.7, C82.9), Linfoma não-Hodgkin difuso (C83.0, C83.1, C83.2, C83.3, C83.4, C83.5, C83.6, C83.7,

C83.8, C83.9), linfoma de células T cutâneas e periféricas (C84.0, C84.1, C84.2, C84.3, C84.4, C84.5) e outros tipos de Linfoma não-Hodgkin não especificados (C85.0, C85.1, C85.7, C85.9).

A OMS inclui a leucemia linfocítica crônica e mieloma múltiplo como LNH (Willett e Roman, 2007), no entanto, eles estão classificados separadamente pela Classificação Internacional de Doenças (CID).

São poucos os fatores de risco estabelecidos para o desenvolvimento de LNH, dos quais, a literatura destaca: o sistema imune comprometido de usuários de drogas imunossupressoras, infecção pelo vírus HIV, vírus Epstein-Barr, HTLV1 e pela bactéria *Helicobacter pylori* (Mwakigonja *et al*, 2008). A exposições a alguns agentes químicos como agrotóxicos (herbicidas e inseticidas), solventes e fertilizantes também tem sido apontadas como possíveis fatores de risco para LNH (Mills *et al*, 2005; Dreiherr e Kardysh, 2005; Vineis *et al*, 2007) além da exposição à radiação ionizante (Karipidis *et al*, 2007).

O aumento da incidência de LNH é, neste momento, ainda pouco explicado, contudo é apontada a existência de uma melhoria nas técnicas de diagnóstico, na classificação histopatológica e na captação dos casos pelos registros de câncer de base populacional. (Willett e Roman, 2007).

Uma revisão realizada por Chassagne-Clément e colaboradores (1999) apontou que o aumento de LNH não refletiu somente a epidemia de AIDS, cujo impacto sobre a incidência pareceu especialmente notório nos Estados Unidos, mas poderia ser atribuído, também, à fatores ambientais. A exposição a um ou mais fatores ambientais de grande parte da população poderia estar levando a um aumento do número de novos casos de LNH.

Merhi e colaboradores (2007) conduziram uma meta-análise de 13 estudos do tipo caso-controle de base populacional com pesquisas realizadas dos EUA, França, Shanghai, Itália e Austrália e observaram que os tipos mais comuns de LNH (originários de linfócitos B) são os LNH difuso com cerca de 30 a 40% de todos os casos e LNH folicular com 20 a 30% dos casos.

Nos países desenvolvidos, no final da década de 90, a mortalidade por câncer em geral apresentou uma diminuição significativa. Segundo alguns autores, este fato pode ser atribuído ao declínio de neoplasias relacionadas ao fumo, notadamente ao câncer de pulmão (Pukkala *et al*, 2009). Entretanto, nesses mesmos países desenvolvidos, alguns tumores

continuaram apresentando um aumento em suas taxas de mortalidade, como carcinoma hepatocelular, mieloma múltiplo e Linfoma não-Hodgkin (Willett e Roman, 2007).

O aumento na mortalidade por LNH nos Estados Unidos ocorrido entre os anos de 1950 e 1980 foi observado, sobretudo, em regiões agrícolas (Schreinemachers, 1999; Garry *et al*, 1996).

Um estudo do tipo caso-controle de base populacional realizado na Austrália observou que a duração de exposição aos agrotóxicos foi relacionada como um fator de risco para o LNH com significância estatística para ambos os sexos e na faixa etária entre 20 a 74 anos (Fritschi *et al*, 2005). Contudo, outro estudo também do tipo caso-controle de base populacional realizado na Suécia observou que a duração de exposição aos agrotóxicos apresentou apenas um risco reduzido, sem significância estatística, para LNH em ambos os sexos e na faixa etária entre 27 a 84 anos (Hardell e Eriksson, 1999).

Agrotóxicos e Linfoma não-Hodgkin

Em muitos países existem programas específicos que atuam no controle da exposição a substâncias cancerígenas, (como a EPA – *Environmental Protection Agency* nos Estados Unidos) gerando múltiplos sistemas de classificação. No entanto, a classificação da IARC (*International Agency for Research on Cancer*) é considerada referência internacional no meio científico e apresenta critérios definidos em seu programa de monografias que consiste em revisões sistemáticas acerca de estudos de substâncias consideradas cancerígenas (Wünsch Filho e Koifman, 2003).

Quadro 3: Classificação de Agentes Carcinogênicos segundo a *International Agency for Research on Cancer (IARC)*.

Grupo 1 - O agente (mistura) é carcinogênico para seres humanos. Evidências epidemiológicas suficientes para carcinogenicidade em seres humanos.
Grupo 2A - O agente (mistura) é provavelmente carcinogênico para seres humanos. Evidência limitada em seres humanos e evidência suficiente em animais.
Grupo 2B - O agente (mistura) é possivelmente carcinogênico para seres humanos. Evidência suficiente em animais, mas inadequada em seres humanos, ou evidência limitada nestes.
Grupo 3 - O agente (mistura ou circunstâncias de exposição) não é classificável em relação a sua carcinogenicidade para os seres humanos.
Grupo 4 - O agente (mistura ou circunstâncias de exposição) provavelmente não é carcinogênico para os seres humanos.

O câncer é uma doença que apresenta um longo período de latência e etiologia multifatorial, com isso, diversos modelos teóricos foram propostos para explicar a carcinogênese, envolvendo relações de probabilidade entre o risco de desenvolver a doença e os componentes temporais, genéticos e ambientais (Wünsch Filho e Koifman, 2003).

De acordo com a IARC, entre os agrotóxicos mais utilizados, somente os derivados do arsênico têm apresentado provas suficientes de carcinogenicidade em seres humanos (grupo 1). Outros agrotóxicos, incluindo herbicidas como o ácido fenoxiacético, os clorofenóis, os derivados da triazina com a atrazina e os inseticidas organoclorados foram classificados como possíveis agentes carcinogênicos em humanos, ou seja, grupo 2B da IARC (Mc Duffie *et al*, 2001).

O interesse em explorar a associação entre exposição por agrotóxicos e o aumento das taxas de incidência e mortalidade de LNH tem estado presente em diversos estudos (Hoar *et al*, 1986; Becher *et al*, 1996; Lynch *et al*, 2009). Uma revisão sistemática realizada

por Bassil e colaboradores (2007) identificou 27 artigos que investigaram a associação entre agrotóxicos e LNH e em 23 destes artigos realizados nos Estados Unidos, Canadá, Europa e Austrália observou-se uma associação positiva, entre os quais 10 eram do tipo coorte, 12 do tipo caso controle de base populacional e 1 estudo ecológico.

Segundo alguns estudos, a exposição aos agrotóxicos, especialmente herbicidas como ácido fenoxiacético e a atrazina, têm sido associados com um aumento no risco para LNH (Zahm *et al*, 1990; Becher *et al*, 1996; MacLennan *et al*, 2003).

Outro herbicida muito utilizado na agricultura é o glifosato. Seu uso aumentou acentuadamente durante a década de 1990, e, atualmente, é o herbicida mais utilizado em muitos países. Um estudo realizado na Suécia observou um risco aumentado para LNH em agricultores expostos por um longo período ao glifosato (Hardell e Eriksson, 1999). No entanto, em uma coorte realizada nos Estados Unidos não foi observado um aumento no risco de desenvolver LNH em aplicadores de pesticidas expostos ao glifosato (De Roos *et al*, 2004).

Quanto aos fungicidas, estes comportam muitos compostos de vários grupos químicos. Poucos estudos epidemiológicos têm avaliado a associação do LNH com fungicidas. Chiu e colaboradores (2006) avaliaram que agricultores que fizeram uso de fungicidas tinham um risco cinco vezes maior de desenvolver LNH em comparação aos agricultores que nunca usaram tais agrotóxicos. Hardell e Eriksson (1999) também encontraram uma associação positiva e significativa entre uso de fungicidas e LNH, enquanto que um estudo realizado na França essa associação não foi estatisticamente significativa em agricultores (Orsi *et al*, 2009).

Embora não haja consenso sobre os fatores causais, alguns estudos apontam para o risco aumentado de LNH entre agricultores (Dubrow *et al*, 1988 ; Blair *et al*, 1992; Fleming *et al*, 2003). Eles estariam submetidos durante a jornada de trabalho a diferentes solventes potencialmente cancerígenos, poeira, vírus de origem animal e variadas classes de agrotóxicos (Mills *et al*, 2005; Schumacher e Delzell, 1988).

Uma meta-análise realizada por Keller-Byrne e colaboradores (1997) com seis estudos do tipo caso-controle observou um aumento significativo no risco para LNH entre agricultores da região central dos Estados Unidos.

Agricultores tendem a ser mais saudáveis que a população geral, apresentando uma diminuição no risco para todos os tipos de câncer (Schreinemachers *et al*, 1999). Segundo um estudo de revisão realizado por Blair e Zahm (1995), isto pode ser atribuído à baixa prevalência de tabagismo observada entre os agricultores, aos maiores níveis de atividade física e talvez dietas mais ricas em fibras e com menor consumo de produtos refinados e/ou industrializados.

A exposição a inseticidas organoclorados também têm sido apontada em alguns estudos como possíveis fatores de risco para LNH entre agricultores (Waddell *et al*, 2001; Spinelli *et al*, 2007). Um estudo de coorte nos Estados Unidos observou um aumento significativo no risco de LNH em trabalhadores agrícolas expostos ao inseticida organoclorado lindane (Purdue *et al*, 2007).

Alguns estudos epidemiológicos apontaram para um aumento no risco de desenvolvimento de LNH em indivíduos expostos ao carbamato (Zahm *et al*, 1990; Lynch *et al*, 2009), enquanto que em um estudo realizado por Cantor e colaboradores (1992) não foi encontrada associação significativa.

Poucos estudos em trabalhadores agrícolas têm observado os efeitos do uso de agrotóxicos em mulheres, mesmo esta constituindo aproximadamente 36% da força de trabalho agrícola total nos países desenvolvidos (FAO, 2002). Alguns estudos observaram um aumento no risco para LNH em mulheres em virtude do uso de agrotóxicos (Sperati *et al*, 1999; Mills *et al*, 2005).

No Brasil, Chrisman e colaboradores (2009) investigaram a associação entre o consumo *per capita* de agrotóxicos e a mortalidade de câncer por diferentes neoplasias em onze estados onde observaram um aumento na mortalidade por alguns tipos específicos de câncer entre agricultores do sexo masculino, inclusive o LNH.

O quadro a seguir descreve de maneira sumária os principais estudos revisados.

Quadro 4: Revisão da literatura sobre Linfoma não-Hodgkin entre agricultores

Autor; ano; local de estudo	Delineamento do estudo	Sujeitos	Resultados
Becher <i>et al</i> ; 1996; Alemanha	Coorte prospectiva	2.479 agricultores	Houve um incremento significativo na mortalidade por LNH em agricultores expostos a herbicidas e dioxinas (SMR= 3,26; IC 95% =1,19-7,10). Dados ajustados por sexo e idade.
Sperati <i>et al</i> ; 1999; Itália	Coorte prospectiva	2.978 agricultores e 2.586 esposas de agricultores	O tempo médio de acompanhamento foi de 3 anos. Entre as esposas de agricultores houve um incremento não significativo na mortalidade por LNH (SMR= 2,29; IC 95% = 0,62–5,86). Dados ajustados por sexo e idade.
Fleming <i>et al</i> ; 2003; EUA	Coorte prospectiva	9.471 agricultores e aplicadores de agrotóxicos	Aumento significativo no risco de neoplasias do sistema linfático e hematopoiético em agricultores (RR= 2,2; IC 95%=1,5-3,2). Dados ajustados por sexo e idade.
MacLennan <i>et al</i> ; 2003; EUA	Coorte prospectiva	32.473 agricultores	Houve um incremento significativo na mortalidade por LNH em agricultores expostos a herbicidas (SMR= 3,72; IC 95% = 1,01-9,52). Dados ajustados por sexo e idade.
De Roos <i>et al</i> , 2005; EUA	Coorte prospectiva	51.311 agricultores	Houve um aumento não estatisticamente significativo de 10% no risco de desenvolver LNH em agricultores expostos ao glifosato (OR=1,0; IC 95%=0,7-1,9). Dados ajustados por idade, local de residência e outros agrotóxicos. O tempo médio de acompanhamento foi de 6,7 anos.
Purdue <i>et al</i> ; 2007; EUA	Coorte prospectiva	22.409 agricultores	O tempo médio de acompanhamento foi de 7,3 anos. Houve um aumento significativo no risco relativo de LNH em trabalhadores agrícolas expostos ao inseticida lindane RR = 2,6; IC 95% = 1,1-6,4. Dados ajustados por idade, sexo, estado de residência, nível educacional, tabagismo, uso de álcool, história familiar de câncer e tempo de uso de agrotóxicos.
Lynch <i>et al</i> ; 2009;	Coorte prospectiva	19.655	O tempo médio de acompanhamento foi de 9 anos. Houve um

EUA		agricultores	aumento significativo no risco relativo de LNH em trabalhadores agrícolas expostos ao butilato (RR =3,44, IC 95% =1,29-9,21). Dados ajustados por idade, sexo, estado de residência, nível educacional, tabagismo, uso de álcool, história familiar de câncer e tempo de uso de agrotóxicos.
Hoar <i>et al</i> ; 1986; EUA	Caso-controle de base populacional	Casos 443 Controles 1005	Um aumento no risco para LNH foi observado em trabalhadores agrícolas expostos a herbicidas por mais de 20 dias por ano (OR=6,0 IC 95%=1,9-19,5) quando comparados com trabalhadores não agrícolas. Um aumento no risco para LNH foi observado em trabalhadores agrícolas expostos a fungicidas (OR=2,1 IC 95%=1,2-3,7) quando comparados com trabalhadores não agrícolas. Dados ajustados por sexo, idade, raça, frequência de uso de agrotóxicos e classe de agrotóxicos.
Schumacher e Delzell, 1988 ; EUA	Caso controle utilizando certificado de óbito	Casos 501 Controles 569	Não foi encontrada uma associação entre LNH e agricultores no estado da Carolina do Norte nos EUA (OR=0,89 IC 95%=0,64-1,25). Dados ajustados por idade, ano de óbito, raça e local de residência.
Dubrow <i>et al</i> , 1988; EUA	Caso controle utilizando certificado de óbito	76 casos e 304 controles	Houve um aumento não estatisticamente significativo de 60% no risco de desenvolver LNH em agricultores (OR=1,6; IC 95%=0,8-3,4). Dados ajustados por idade e ano de óbito.
Zahm <i>et al</i> ; 1990; EUA.	Caso-controle de base populacional	201 casos e 725 controles	Houve um aumento não estatisticamente significativo de 50% no risco de desenvolver LNH em agricultores expostos a herbicidas (OR=1,5; IC 95%=0,9-2,5). Dados ajustados por local de residência e frequência de exposição.
Cantor <i>et al</i> ; 1992; EUA	Caso-controle de base populacional	622 casos e 1.245 controles	Houve um aumento não estatisticamente significativo de 20% no risco de desenvolver LNH em agricultores. (OR=1,2; IC 95%=1,0-1,5). Dados ajustados por idade, status vital, local de residência, tabagismo, histórico familiar de câncer hematológico, ocupação e tintura para cabelo.
Hardell e Eriksson,	Caso-controle de	404 casos e 741	Um aumento no risco para LNH foi observado em indivíduos expostos

1999; Suécia	base populacional	controles	a herbicidas (OR=1,6; 95% IC=1,0-2,5) e fungicidas (OR=3,7; 95% IC=1,1-13,0). Dados ajustados por idade e ano de óbito.
Mc Duffie et al, 2001; Canadá	Caso-controle de base populacional	517 casos e 1506 controles	Foi observado neste estudo que entre as principais classes químicas de herbicidas houve risco para LNH entre os expostos a fenóxi herbicidas (OR= 1,38 IC ; 95% = 1,06 -1,81) e ao herbicida dicamba (OR= 1,88; IC 95%= 1,32-2,68), além dos expostos a carbamatos (OR= 1,92; IC 95%= 1,22-3,04) e inseticidas organofosforados (OR=1,73; IC 95%= 1,27-2,36). Casos e controles foram pareados por idade e estado de residência. Variáveis de confundimento utilizadas: antecedentes médicos (sarampo, caxumba, câncer, história familiar de câncer e alergia), tempo e frequência de exposição e classes químicas de agrotóxicos a qual foram expostos, se já morou em área rural e tabagismo.
Waddell <i>et al</i> , 2001; EUA	Caso-controle de base populacional	748 casos e 2236 controles de base populacional	Houve um aumento no risco para LNH entre trabalhadores agrícolas que utilizaram 2,4D (OR=1,5, IC 95%=1,0-2,3), lindane (OR=1,5, IC 95% =1,1-2,0) e para aqueles que utilizaram organofosforados por mais de 20 anos (OR=1,6, IC 95% =1,1-2,2). Dados ajustados por sexo, idade, raça e estado de residência.
Fritschi <i>et al</i> , 2005; Austrália	Caso-controle de base populacional	694 casos e 694 controles	Neste estudo foi observado que uma exposição a herbicidas esteve associada com um aumento no risco para LNH (OR=3,09, IC 95%=1,42-6,70) Dados ajustados por idade, sexo, raça e estado de residência.
Spinelli <i>et al</i> , 2007; Canadá	Caso-controle de base populacional	422 casos e 460 controles	Houve um aumento no risco para LNH em indivíduos expostos ao oxiclordano, metabólito do clordano (OR=2,68 IC 95%=1,69-4,24). Dados ajustados por idade, sexo, estado de residência, raça, escolaridade, histórico familiar de LNH, IMC (Índice de Massa Corporal) e ocupação.
Band <i>et al</i> , 2008; Canadá	Caso-controle aninhado	769 casos e 9.076 controles	Houve um aumento não significativo no risco de desenvolver LNH em agricultores (OR=2,14 IC 95%=0,76-6,03). Dados ajustados por estado civil, escolaridade, ingestão de álcool e tabagismo.

Mills <i>et al</i> , 2005; EUA	Caso-controle aninhado	131 casos de LHC (sendo 60 de LNH, 51 de leucemia e 20 de mieloma múltiplo) e 655 controles oriundos da coorte de fazendeiros americanos (United Farm Workers of América – UFW).	Foi observado um risco elevado para todos os LHC em agricultores hispânicos que cultivavam vegetais (OR=1,67, IC 95% = 1,12-2,48). Houve um aumento do risco de LNH para os que foram expostos ao 2,4-D (OR=3,80, IC 95% =1,85-7,81). Foi observado um aumento no risco de LNH para o sexo feminino exposto ao brometo de metila (OR = 3,78, IC 95% = 1,11-12,82). Dados ajustados por sexo, idade e raça (apenas casos identificados como hispânicos foram utilizados neste estudo).
Chiu <i>et al</i> , 2006; EUA	Caso-controle de base populacional	172 casos e 1.432 controles	Houve um aumento estatisticamente significativo de desenvolver LNH em agricultores expostos a fungicidas (OR=5,0; IC 95%=1,7-14,5) e herbicidas (OR= 2,9; IC 95%= 1,1-7,9). Dados ajustados por sexo, idade, local de residência e histórico familiar de câncer.
Mannetje <i>et al</i> , 2008; Nova Zelândia.	Caso-controle de base populacional	291 casos e 471 controles	Houve um aumento no risco de desenvolver LNH entre trabalhadores agrícolas. Para agricultores do sexo masculino que cultivavam vegetais (OR=2,74; IC 95%=1,04-7,25) e para aqueles que cultivavam hortaliças e frutas (OR=2,28; IC 95%= 1,37- 3,79). Para agricultores do sexo feminino que cultivavam hortaliças e frutas (OR= 3,15; IC 95%1,50-6,61). Dados ajustados por sexo, idade, raça, tabagismo e ocupação.
Orsi <i>et al</i> , 2009; França.	Caso-controle de base hospitalar	491 casos e 453 controles	Houve um aumento não significativo de 60% no risco de desenvolver LNH em agricultores expostos a fungicidas (OR=1,6; IC 95%=0,9-2,1). Dados ajustados por idade, duração da exposição, residência rural ou urbana e escolaridade.
Schreinemachers <i>et al</i> ; 1999; EUA	Ecológico	Sexo masculino= 1.968,287 e sexo feminino= 2.051,064.	Um aumento significativo na SRRs foi observado no sexo feminino para LNH (SRR=1,35; IC 95%: 1,09-1,66). Foram utilizadas as variáveis idade e sexo como controle de confundimento.

Schreinemachers, 2000; EUA	Ecológico	Sexo masculino= 628.358 e sexo feminino= 643.965	Não houve um aumento significativo na SRRs para o sexo masculino (SRR=0,89 IC 95% 0,75-1,07) e para o sexo feminino (SRR=0,95 IC 95% 0,78-1,16) Foram utilizadas as variáveis gênero e idade como controle de confundimento.
Chrisman <i>et al</i> , 2009; Brasil	Ecológico	Sexo masculino= 88.959,213.	Neste estudo de correlação a venda de agrotóxicos foi utilizada como <i>proxy</i> da exposição. Foi observado um aumento na mortalidade por LNH no sexo masculino. A razão de taxa de mortalidade por LNH no segundo tercil de exposição foi (MRR = 1,73; IC 95% 1,66-1,81) e no terceiro tercil de exposição foi (MRR = 1,50; IC 95% 1,43-1,57). Foi utilizada a variável idade como controle de confundimento.

JUSTIFICATIVA

A utilização de agrotóxicos na agricultura brasileira é intensiva e muitos relatos de intoxicações por essas substâncias representam um grave problema à saúde, sobretudo em trabalhadores do campo. Entretanto, estudos epidemiológicos realizados no país, relacionando a exposição por agrotóxicos com agravos à saúde, ainda são escassos diante da gravidade do problema.

Além disso, muitos estudos estão limitados aos trabalhadores do sexo masculino, contudo o aumento da incidência de linfoma tem sido observado, também, entre as mulheres e este estudo pretende contribuir para essa questão.

Torna-se, portanto, imprescindível a realização de estudos epidemiológicos nacionais que possam descrever a situação do uso de agrotóxicos por agricultores nas diversas regiões do Brasil, e verificar se tal fato está relacionando com possíveis efeitos crônicos adversos, como o Linfoma não-Hodgkin. Com isso, pretende-se produzir resultados que subsidiem a discussão de políticas públicas que promovam o uso racional de agrotóxicos.

OBJETIVO

O objetivo do presente estudo foi analisar a associação entre consumo de agrotóxicos, a atividade agrícola e a mortalidade por Linfoma não-Hodgkin no Brasil.

Objetivos específicos:

Determinou-se as taxas de mortalidade por LNH na população residente nas microrregiões brasileiras, segundo sexo, idade e no período de 1996 a 2005.

Descreveu-se a venda *per capita* de agrotóxicos segundo microrregiões brasileiras no ano de 1985.

Determinou-se a correlação entre a venda *per capita* de agrotóxicos nas microrregiões brasileiras no ano de 1985 e a mortalidade por LNH em 1996-2005.

Determinou-se a magnitude de associação entre as taxas de mortalidade por LNH e a venda de agrotóxicos segundo sexo, faixa etária, ano de óbito e estado de residência na região sul do Brasil.

Determinou-se a magnitude de associação entre as taxas de mortalidade por LNH e atividade agrícola segundo sexo, faixa etária, ano de óbito e estado de residência na região sul do Brasil.

MATERIAL E MÉTODOS

A dissertação foi estruturada sob a forma de dois artigos, cobrindo os objetivos específicos.

Primeiro Artigo

“Exposição a agrotóxicos e mortalidade por linfoma não-Hodgkin no Brasil”

Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil

Objetivo: O primeiro artigo teve por objetivo estimar a correlação da venda *per capita* de agrotóxicos com as taxas de mortalidade por LNH nos anos de 1996-2005 por microrregiões do Brasil.

Segundo artigo

“Linfoma não-Hodgkin em trabalhadores agrícolas brasileiros: um estudo caso-controle com base em certificado de óbito”

Non-Hodgkin's Lymphoma in Brazilian agricultural workers: a death certificate case-control study

Objetivo: O segundo artigo teve como objetivo estimar o risco de mortalidade por LNH em trabalhadores agrícolas no período correspondente aos anos de 1996 a 2005, nos estados do sul do Brasil.

As metodologias utilizadas bem como os resultados estão integralmente apresentados no corpo desses dois artigos.

A numeração das referências bibliográficas será exclusiva dos referidos artigos, não seguindo a seqüência até então apresentada na dissertação.

O projeto desta dissertação de mestrado foi submetido à apreciação do Comitê de Ética da Escola Nacional de Saúde Pública, sendo aprovado (PARECER Nº 165/09; CAAE: 0177.0.031.000-09).

PRIMEIRO ARTIGO:

TÍTULO:

“Exposição a agrotóxicos e mortalidade por linfoma não-Hodgkin no Brasil”

RESUMO:

Introdução: O Brasil encontra-se entre os principais consumidores mundiais de agrotóxicos. O uso contínuo de agrotóxicos pode estar associado à etiologia do câncer, como o Linfoma não-Hodgkin (LNH). **Objetivo:** Estimar a correlação da venda *per capita* de agrotóxicos em 1985 com as taxas de mortalidade por LNH entre 1996-2005 por microrregiões do Brasil. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo ecológico onde o consumo *per capita* de agrotóxicos em 1985 foi analisado como uma medida indireta da exposição populacional a essas substâncias químicas em microrregiões brasileiras. Foram estudadas as mortes por LNH em sujeitos entre 20 a 69 anos, de ambos os sexos, ocorridas entre 1996 e 2005, nas 446 microrregiões brasileiras, definidas segundo o IBGE(Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), que se encontravam nos aglomerados não urbanos. As microrregiões foram categorizadas em baixo, médio, alto e muito alto consumo de agrotóxicos, de acordo com os *quartis* de consumo *per capita*. As taxas de mortalidade por LNH foram calculadas para cada um dos *quartis* e as razões de taxa foram obtidas utilizando o menor *quartil* (primeiro) como referência. Foi estimado o grau de correlação de Spearman entre a exposição a agrotóxicos e a mortalidade por LNH. **Resultados:** Foi encontrada correlação moderada entre o consumo *per capita* de agrotóxicos e a taxa de mortalidade padronizada por LNH na população dos aglomerados não urbanos ($r=0,597$). Usando as microrregiões com baixo consumo *per capita* de agrotóxicos como referência, observamos um aumento gradual no risco de morte por LNH em função do *quartil* de consumo destas substâncias: sexo masculino - (quarto *quartil* – MRR=2,92; IC 95% 2,74-3,11) e sexo feminino (quarto *quartil* – MRR=3,20; IC 95% 2,98-3,43). **Conclusão:** Os resultados deste estudo sugerem que a exposição da população brasileira nas microrregiões dos aglomerados não urbanos a agrotóxicos na década de oitenta pode estar associada com a mortalidade por LNH observada entre os anos de 1996 e 2005.

Palavras-chave: pesticidas, Linfoma não-Hodgkin, mortalidade, epidemiologia

ABSTRACT

TITLE: "Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil"

Introduction: Brazil has been among the main world pesticides consumers. The continued use of pesticides may be associated with the etiology of cancer, such as the Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). Objective: To estimate the correlation between per capita pesticides sales in 1985 and NHL mortality rates between 1996-2005, by Brazilian micro-regions. Methodology: This is an ecological descriptive study where pesticides per capita consumption in 1985 was taken as a population exposure proxy to these chemicals in Brazil. There was studied all the NHL deaths among subjects between 20 and 69 years old, of both sexes, that occurred in the 446 Brazilian regions, out of the urban area, accordingly to the Geography and Statistical Brazilian Institute. These micro-regions were categorized into low, medium, high and very high pesticides consumption, according with per capita consumption quartiles. The NHL mortality rates and the rate ratios for each quartile were obtained using the lowest quartile as reference. Then were estimated the Spearman correlation between pesticide exposure and NHL mortality. Results: A moderate correlation between per capita pesticides consumption and standardized mortality rate for NHL were found ($r = 0,597$). Employing the micro-regions with low per capita consumption of pesticides as a reference, were observed a gradual increase in NHL risk death according to the consumption quartile of these substance: men - (second quartile – MRR= 1.69, CI 95% 1.68-1.84; third quartile - MRR=2.41, CI 95% 2.27-2.57; fourth quartile - MRR = 2.92, CI 95% 2.74-3.11) and females (second quartile – MRR= 1.87, CI 95% 1.69-2.06; third quartile - MRR=2.28, IC 95% 2.10-2.47; fourth quartile - MRR = 3.20; CI 95% 2.98-3.43). Conclusion: These results suggest that Brazilian population exposure to pesticides in regions outside the urban areas in eighties may be associated with NHL mortality observed between 1996 and 2005.

Keywords: pesticides, non-Hodgkin's lymphoma, mortality, epidemiology

INTRODUÇÃO

O consumo mundial de agrotóxicos sofreu um rápido incremento na segunda metade do século XX¹. Embora a difusão de novas tecnologias agrícolas tenha acontecido inicialmente em países mais desenvolvidos, os impactos gerados por essas inovações repercutiram, também, nos países em desenvolvimento².

Segundo Blair e Zahm (1995), a exposição a agrotóxicos pode resultar em efeitos agudos e crônicos para a saúde humana³. Por sua possível atuação como promotores tumorais, o uso contínuo de agrotóxicos pode estar associado à etiologia de alguns tipos específicos de câncer, como o Linfoma não-Hodgkin⁴.

O Linfoma não-Hodgkin (LNH) faz parte de um heterogêneo grupo de neoplasias malignas originárias no tecido linfóide que apresentam grande variedade em suas características biológicas e clínicas⁵. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os LNH são agrupados de acordo com o tipo de célula linfóide, se linfócitos B, T e NK (*natural killer*). A maioria dos LNH tem sua origem nas células B⁶.

Embora não haja consenso sobre os fatores causais, alguns estudos apontam um risco aumentado de LNH entre agricultores^{7,8}. Eles estariam submetidos durante a jornada de trabalho a diferentes solventes potencialmente cancerígenos, poeira, vírus de origem animal e variadas classes de agrotóxicos^{7,9}. De fato, uma meta-análise de estudos do tipo caso-controle realizada por Merhi e colaboradores (2007) observou uma significativa e positiva associação entre exposição a agrotóxicos e neoplasias hematopoiéticas, incluindo o LNH¹⁰.

Contudo, os estudos que avaliam os impactos do uso de agrotóxicos no Brasil são escassos^{11,12}.

Atualmente, o Brasil encontra-se entre os principais consumidores mundiais de agrotóxicos do mundo¹³. Segundo o SINDAG (Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola) as vendas de agrotóxicos, em dólares, no Brasil aumentaram de US\$ 980,00 para US\$ 10.246 bilhões dólares entre 1992 e 2008. Isto corresponde a 945,51% de incremento nas vendas em duas décadas¹⁴.

No Brasil, um estudo investigou a associação entre o consumo *per capita* de agrotóxicos em 11 estados brasileiros no ano de 1985 e as taxas de mortalidade por câncer de próstata, tecidos moles, leucemia, lábios, esôfago e pâncreas no período de 1996 a 1998. A razão de taxas de mortalidade quando esses estados foram classificados

em *tercis* de consumo de agrotóxicos, sugeriu um maior risco de morte para algumas neoplasias, incluindo o LNH, nos estados com maior consumo¹².

O presente artigo analisou a correlação entre o consumo *per capita* de agrotóxicos por microrregiões e as taxas de mortalidade por LNH por sexo e para a faixa etária de 20 a 69 anos entre 1996 e 2005.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho de estudo

Trata-se de um estudo descritivo ecológico onde o consumo *per capita* de agrotóxicos em 1985 foi utilizado como medida indireta da exposição populacional a essas substâncias químicas em microrregiões brasileiras.

Microrregiões Geográficas

As Microrregiões Geográficas foram instituídas pela Resolução da Presidência do IBGE em 1990, para fins estatísticos, como: conjuntos de municípios contíguos e definidas como partes das mesorregiões que apresentam especificidades, quanto à organização do espaço¹⁵. Neste estudo foi utilizada a divisão por microrregiões segundo o IBGE, sendo que, das 552 microrregiões existentes em 1985, 446 pertenciam aos aglomerados não urbanos (por apresentarem municípios com características rurais) e 106 pertenciam aos aglomerados urbanos.

Dados sobre vendas de Agrotóxicos

Os dados sobre as vendas de agrotóxicos foram obtidos a partir do censo agropecuário de 1985, realizado pelo IBGE que teve por objetivo levantar informações sobre estabelecimentos agropecuários, florestais e/ou aquícolas de todos os municípios do país.

Dentro de cada microrregião os dados sobre as vendas por municípios foram agrupados e em seguida divididos pelo número de habitantes das mesmas microrregiões a fim de estimar a venda *per capita* de agrotóxicos.

Dados sobre a mortalidade por LNH

Os dados sobre a mortalidade por LNH foram obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), no qual, de acordo com a Classificação

Internacional de Doenças – (CID-10), o LNH recebe os códigos C82-C85. A taxa padronizada por idade da população de 20 a 69 anos foi calculada pelo método direto, utilizando a população mundial de 1966¹⁶.

Análise dos dados

Foi estimado o coeficiente de correlação de Spearman entre a exposição a agrotóxicos, em 1985, e a taxa de mortalidade por LNH ocorrida entre os anos de 1996 a 2005 em ambos os sexos para residentes de todas as 552 microrregiões na faixa etária de 20 a 69 anos. Em seguida, separadamente, foi calculada a correlação entre a mortalidade por LNH e as microrregiões pertencentes aos aglomerados urbanos e também para as microrregiões pertencentes aos aglomerados não urbanos.

Para a análise de correlação de Spearman, foi utilizado o Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 13.0.

Razão de Taxa de Mortalidade por LNH (RTM)

As microrregiões foram ainda categorizadas em baixo, médio, alto e muito alto consumo, de acordo com os *quartis* de consumo *per capita* de agrotóxicos. Foram calculadas as taxas de mortalidade padronizada por LNH para cada um dos *quartis* e as razões de taxa foram obtidas utilizando o menor *quartil* (primeiro *quartil*) como referência. As razões de taxa também foram calculadas por faixa etária (20 a 29; 30 a 39; 40 a 49; 50 a 59; 60 a 69 anos) e para ambos os sexos, sendo utilizado intervalo de confiança (IC) de 95%.

RESULTADOS

O consumo *per capita* de agrotóxicos foi maior nas microrregiões do aglomerado não urbano quando comparado com as microrregiões do aglomerado urbano (Tabela 1). As taxas de mortalidade por LNH aumentaram com o incremento da faixa etária e nos aglomerados urbanos as taxas são aproximadamente o dobro das taxas dos aglomerados não urbanos. O sexo masculino apresenta taxas maiores que o feminino em ambos aglomerados (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta os coeficientes de Spearman para a correlação entre o consumo *per capita* de agrotóxicos e a mortalidade por LNH em todas as microrregiões brasileiras e para as microrregiões dos aglomerados urbanos e não urbanos. As microrregiões dos aglomerados urbanos não apresentaram uma correlação

estatisticamente significativa, enquanto que o grupo das microrregiões do aglomerado não urbano apresentou uma correlação moderada e estatisticamente significativa. Foi observado um aumento significativo no coeficiente de correlação para ambos os sexos com o incremento da faixa etária (Tabela 2)

As microrregiões dos aglomerados não urbanos foram categorizadas segundo *quartil* de consumo *per capita* de agrotóxicos. As microrregiões com baixo consumo foram utilizadas como referência, sendo observado um aumento gradual no risco de morte por LNH em função do *quartil* de consumo destas substâncias, para ambos os sexos (uma relação dose-resposta foi observada através de testes de tendência) (Tabela 3).

Para todas as faixas etárias em ambos os sexos, as razões de taxa de mortalidade por LNH foram significativamente mais elevadas nos estratos médio (segundo *quartil*), alto (terceiro *quartil*) e muito alto (quarto *quartil*) consumo per capita de agrotóxicos (Tabela 3).

DISCUSSÃO

A população pertencente às microrregiões de áreas não urbanas apresentou um aumento gradual e significativo no risco de morte por Linfoma não-Hodgkin (LNH) no segundo, terceiro e quarto *quartil* de consumo de agrotóxicos quando comparado ao primeiro *quartil*. Houve, também, um incremento no risco para LNH com o aumento da faixa etária para ambos os sexos.

Os residentes em regiões agrícolas são freqüentemente mais expostos a agrotóxicos e seus efeitos podem atuar de maneira diferente em cada sujeito^{17,18,19}.

A exposição crônica aos agrotóxicos têm sido associada, em alguns estudos, ao desenvolvimento de neoplasias, como o LNH, principalmente em agricultores^{20,21}, o que corrobora os achados do presente estudo.

Embora, os trabalhadores agrícolas apresentem uma mortalidade total menor por doenças cardiovasculares e por todas as localizações anatômicas de neoplasias combinadas do que aquela observada na população geral, eles estão constantemente em contato com variados tipos de substâncias químicas potencialmente carcinogênicas, apresentando, com isso, uma mortalidade maior para algumas neoplasias específicas como, câncer de lábio, próstata, estômago, leucemia, mieloma múltiplo, LNH, entre outros^{22,23}.

Uma meta-análise realizada por Keller-Byrne e colaboradores (1997) observou uma associação positiva entre LNH e trabalho agrícola entre fazendeiros da região central dos Estados Unidos, analisando seis estudos do tipo caso-controle²⁴.

Bassil e colaboradores (2007) identificaram, em uma revisão sistemática, 27 artigos que exploraram a associação entre agrotóxicos e LNH. Nos estudos incluídos, os autores observaram uma associação positiva em 23 estudos, entre os quais 10 eram do tipo coorte, 12 do tipo caso controle de base populacional e 1 estudo ecológico. Esses estudos foram realizados nos Estados Unidos, Canadá, Europa e Austrália²⁵.

Uma pesquisa realizada em comunidades agrícolas do estado de Michigan, Estados Unidos, observou aumento estatisticamente significativo no risco de desenvolver LNH entre agricultores expostos a agrotóxicos em ambos os sexos e com faixa etária entre 20 a 75 anos¹⁷. Ainda nos Estados Unidos, um importante estudo de coorte, o *Agricultural Health Study*, observou um aumento significativo no risco relativo de LNH em trabalhadores agrícolas expostos ao inseticida lindane¹⁸.

Na Suécia, um estudo do tipo caso-controle de base populacional observou um aumento no risco de desenvolver LNH em trabalhadores agrícolas expostos a várias classes de agrotóxicos em ambos os sexos e na faixa etária entre 18 a 74 anos¹⁹.

Outro resultado importante deste estudo foi a constatação que o consumo *per capita* de agrotóxicos foi maior nas microrregiões do aglomerado não urbano quando comparado com as microrregiões do aglomerado urbano. Além disso, também foi observado que as taxas de mortalidade por LNH aumentaram com o incremento da faixa etária e nos aglomerados urbanos as taxas são aproximadamente o dobro das taxas dos aglomerados não urbanos.

Resultados semelhantes têm sido observados em vários estudos epidemiológicos^{26,27,28}.

Um estudo de coorte ocupacional realizado na Alemanha observou um incremento estatisticamente significativo na mortalidade por LNH em agricultores expostos a herbicidas e dioxinas de ambos os sexos e com 20 anos ou mais²⁶. Outro importante estudo de coorte realizado nos Estados Unidos observou um aumento significativo no risco de morte por neoplasias do sistema linfático e hematopoiético em trabalhadores agrícolas de ambos os sexos com mais de 18 anos comparados com trabalhadores não-agrícolas²⁷.

Durante as décadas de 1970 e 1980 países como Estados Unidos, Austrália e Suécia observaram um forte aumento nas taxas de incidência e mortalidade por LNH. O

aumento da incidência de LNH, por exemplo é ainda pouco explicado, sendo apontado como prováveis justificativas a melhoria nas técnicas de diagnóstico, na classificação histopatológica a nos registros de câncer de base populacional^{29,30}.

Uma revisão, realizada por Chassagne-Clément e colaboradores (1999), apontou que o aumento de LNH não refletiu somente a epidemia de AIDS, cujo impacto sobre a incidência pareceu especialmente notório nos Estados Unidos, mas seria segundo diversos estudos epidemiológicos também atribuída à fatores ambientais. A exposição a um ou mais fatores ambientais de grande parte da população pode refletir no aumento do número de novos casos de LNH³¹.

No presente estudo, a correlação entre consumo de pesticidas e mortalidade por LNH foi avaliada em homens e mulheres. A atividade agrícola no Brasil é realizada essencialmente por homens que, devido a extensa jornada de trabalho, estão mais expostos a produtos químicos, agentes biológicos e raios UV. Entretanto, segundo a FAO³², nos países desenvolvidos, aproximadamente 36% da força de trabalho agrícola é constituída por mulheres.

Alguns estudos epidemiológicos^{33,7,34} têm apontado um aumento no risco para LNH em mulheres expostas aos agrotóxicos o que corrobora os achados deste trabalho. Nos EUA, um estudo do tipo caso-controle observou que mulheres entre 20 a 79 anos que trabalhavam como agricultoras por mais de 10 anos apresentavam um risco duas vezes maior de desenvolver LNH que mulheres não agricultoras na mesma faixa etária³⁵.

Os dados disponíveis acerca da quantidade de agrotóxicos vendidos em todas as microrregiões brasileiras no ano de 1985 possibilitaram a realização de uma análise exploratória entre a venda *per capita* agrotóxicos e as taxas de mortalidade por LNH em ambos os sexos na faixa etária de 20 a 69 anos entre os anos de 1996 e 2005.

Neste estudo não foi possível verificar se a quantidade de agrotóxicos vendidos em uma microrregião foi realmente utilizada neste local, pois os agrotóxicos ou outros produtos de uso agrícola podem ser comprados em uma determinada localidade e ser efetivamente utilizados em outra. Além disso, informações acerca da venda de agrotóxicos específicos por classe (inseticidas, herbicidas, fungicidas, entre outros) não está disponível para o ano de 1985 que permitiria a realização de uma análise mais aprofundada.

O ano de 1985 foi o ano em que os pesticidas organoclorados foram proibidos para fins agrícolas no Brasil. Contudo, estes continuaram sendo utilizados em

programas de controle de vetores de doença até o ano de 1998. Com isso, alguns inseticidas organoclorados, como o DDT, foram, possivelmente, uma significativa fonte de contaminação humana no país até este período.

Como o câncer faz parte de um grupo de doenças que apresentam um longo período de latência, a diferença de tempo entre uma possível exposição a agrotóxicos (1985) e as mortes por LNH (1996-2005) foi analisada, a fim de evitar distorções entre a exposição a um determinado fator de risco e a morte por um tipo específico de câncer, neste caso o LNH³⁶.

Em estudos ecológicos não podemos determinar relações de causa-efeito, mas apenas gerar ou testar hipóteses etiológicas a fim de avaliar a efetividade de intervenções na população³⁷. Embora conclusões definitivas não possam ser estabelecidas, estudos de laboratório e epidemiológicos confirmatórios podem ser formulados através desses estudos.

CONCLUSÃO

Apesar das limitações inerentes a este desenho de estudo, os resultados sugerem que as vendas *per capita* de agrotóxicos, em 1985, apresentam coeficientes de correlação significativas com a distribuição da mortalidade por LNH uma década mais tarde nas microrregiões dos aglomerados não urbanos do Brasil.

Recomenda-se, portanto, a implementação e execução de políticas públicas de saúde que visem proteger o trabalhador agrícola dos riscos inerentes à sua ocupação, bem como a redução do uso intensivo de agrotóxicos.

Tabela 1: Descrição do perfil de mortalidade por LNH e consumo de agrotóxicos *per capita* no ano de 1985 por microrregiões brasileiras.

	Microrregiões do Aglomerado Urbano	Microrregiões do Aglomerado não urbano	Total de Microrregiões
População	94.258,522	75.170, 744	169.429,266
Venda de agrotóxicos (tons)			
Total	1.198.029,399	3.339.564,941	4.537.594,340
<i>Per capita</i> (kg)	12,71	44,42	26,78
Mortalidade por LNH			
Sexo masculino (idade em anos)	28,14	15,01	17,53
20 - 29	7,10	4,82	5,26
30 - 39	9,71	5,64	6,43
40 - 49	21,53	11,15	13,15
50 - 59	43,86	26,19	29,58
60 - 69	97,45	46,93	56,64
Trend ^a	<0.01	<0.01	<0.01
Sexo feminino (idade em anos)	16,33	9,26	10,62
20 - 29	3,70	2,74	2,93
30 - 39	6,90	3,94	4,51
40 - 49	11,68	7,01	7,90
50 - 59	24,91	16,33	17,98
60 - 69	58,26	28,08	33,88
Trend ^a	<0.01	<0.01	<0.01

^a*p*-value for trend test

Tabela 2: Correlação de Spearman entre a mortalidade por LNH e o consumo de agrotóxicos *per capita* por microrregiões brasileiras e por idade para ambos os sexos.

	n	Correlação Spearman	<i>P</i> valor
Todas as microrregiões	552	0,44	0,000
Microrregiões do aglomerado urbano	106	0,04	0,650
Microrregiões do aglomerado não urbano	446	0,59	0,000
Microrregiões do aglomerado não urbano por idade (anos)			
20 - 29		0,25	0,000
30 - 39		0,28	0,000
40 - 49		0,38	0,000
50 -59		0,45	0,000
60 - 69		0,46	0,000

Tabela 3: Taxa de Mortalidade Padronizada (TMP) segundo *quartis* de consumo *per capita* de agrotóxicos (referência: primeiro *quartil*) e segundo sexo e faixa etária. Razão de Taxa de Mortalidade (RTM) por LNH segundo *quartis* de consumo *per capita* de agrotóxicos e segundo sexo e faixa etária.

	20 a 29 anos		30 a 39 anos		40 a 49 anos		50 a 59 anos		60 a 69 anos		Total	
	TMP	RTM (IC95%)	TMP	RTM (IC95%)	TMP	RTM (IC95%)	TMP	RTM (IC95%)	TMP	RTM(IC95%)	TMP	RTM (IC95%)
População total	-		-		-		-		-		-	
1° <i>quartil</i>	2,92	1,00	3,07	1,00	5,71	1,00	10,25	1,00	18,50	1,00	5,84	1,00
2° <i>quartil</i>	3,97	1,35 (1,13-1,63)	4,26	1,38 (1,13-1,69)	9,07	1,59 (1,36-1,86)	20,55	2,01 (1,77-2,27)	34,91	1,89 (1,68-2,12)	10,25	1,75 (1,64-1,87)
3° <i>quartil</i>	4,35	1,48 (1,27-1,74)	5,88	1,91 (1,65-2,22)	12,09	2,26 (2,02-2,54)	27,03	2,64 (2,39-2,91)	49,44	2,67 (2,44-2,92)	13,77	2,36 (2,21-2,51)
4° <i>quartil</i>	5,68	1,94 (1,67-2,25)	6,79	2,21 (1,92-2,54)	13,08	2,43 (2,16-2,72)	34,39	3,35 (3,07-3,67)	67,48	3,65 (3,38-3,93)	17,61	3,02 (2,83-3,21)
Trend ^a		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01
População masculina	-		-		-		-		-		-	
1° <i>quartil</i>	3,91	1,00	3,79	1,00	6,91	1,00	12,03	1,00	23,92	1,00	7,24	1,00
2° <i>quartil</i>	5,27	1,34 (1,07-1,69)	4,86	1,28 (0,99-1,67)	10,57	1,53 (1,24-1,90)	25,69	2,13 (1,82-2,50)	41,64	1,74 (1,50-2,02)	12,27	1,69 (1,68-1,84)
3° <i>quartil</i>	5,81	1,48 (1,21-1,81)	7,07	1,86 (1,52-2,27)	16,07	2,32 (2,00-2,70)	34,88	2,90 (2,56-3,29)	65,03	2,71 (2,44-3,02)	17,50	2,41 (2,27-2,57)
4° <i>quartil</i>	6,43	1,64 (1,34-2,00)	8,44	2,22 (1,85-2,67)	17,42	2,52 (2,19-2,90)	43,68	3,63 (3,26-4,04)	78,16	3,27 (2,96-3,61)	21,16	2,92 (2,74-3,11)
Trend ^a		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01
População feminina	-		-		-		-		-		-	
1° <i>quartil</i>	1,89	1,00	2,35	1,00	4,51	1,00	8,50	1,00	13,31	1,00	4,42	1,00
2° <i>quartil</i>	2,64	1,39 (0,99-1,89)	3,67	1,56 (1,14-2,09)	7,62	1,69 (1,33-2,15)	15,74	1,85 (1,51-2,25)	28,60	2,14 (1,81-2,54)	8,26	1,87 (1,69-2,06)
3° <i>quartil</i>	2,86	1,51 (1,12-1,99)	4,71	2,00 (1,57-2,54)	9,81	2,18 (1,81--2,61)	19,38	2,28 (1,92-2,69)	34,90	2,62 (2,27-3,01)	10,08	2,28 (2,10-2,47)
4° <i>quartil</i>	4,93	2,60 (2,06-3,25)	5,21	2,21 (1,76-2,76)	10,35	2,30 (1,91-2,75)	25,37	2,98 (2,59-3,43)	57,57	4,32 (3,85-4,84)	14,17	3,20 (2,98-3,43)
Trend ^a		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01		<0.01

^ap-value for trend test

REFÊRENCIA BIBLIOGRÁFICA DO PRIMEIRO ARTIGO:

1. Yudelman M, Ratta A, Nygaard D (1998). Pest management and food production. Looking to the future. International Food Policy Research Institute, Washington.
2. Koh, D, Jeyaratnam J. Pesticides hazards in developing countries. *The Science of the Total Environment*. 1996; 188 Suppl.1 S78-S85.
3. Blair A, Zahm SH Agricultural Exposures and Cancer. *Environmental Health Perspectives*, 103 (Suppl8): 205-208 (1995)
4. McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's Lymphoma and Specific Pesticide Exposures in Men: Cross-Canada Study of Pesticides and Health. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, Nov 2001 Vol. 10, 1155–1163.
5. Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* (2005) 84: 1-12.
6. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, Trichopoulos D. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:1-39
7. Mills P, Yang R, Riordan D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control*, 2005; 16:823-830.
8. Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burmeister LF, Cantor KP, Blair A. Agricultural use of organophosphate pesticides and risk of non-Hodgkin's lymphoma among males farmers (United States). *Cancer Causes Control*. 2001, 12; 509-517.
9. Schumacher MC, Delzell E. A Death-Certificate Case Control Study of Non-Hodgkin's Lymphoma and Occupation in Men in North Carolina. *American Journal of Industrial Medicine*. 1988, 13; 317-330.
10. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* , 2007;18:1209–1226.

11. Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* 2003; 93: 264-271.
12. Chrisman J de R, 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 May; 212(3): 310-21.
13. OPAS/ OMS. Organização Pan-Americana da Saúde – Organização Mundial de Saúde. Intoxicação por agrotóxico: A importância da Vigilância Epidemiológica.
Disponível em: www.opas.org.br/saudedotrabalhador/Arquivos/Sala229.pdf
Acesso em 26 de março de 2010.
14. SINDAG , 2002. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola. Dados de Mercado.
Disponível em: <http://www.sindag.com.br/upload/ApresentacaoCTIAjan-setembro08.ppt>
Acessado em 18 de setembro de 2009.
15. Divisão Regional do Brasil em mesorregiões e microrregiões geográficas. Rio de Janeiro: IBGE, v.1, 1990.
16. Doll R, Peto R. Avoidable causes. In: Doll R, Peto R. *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. Oxford: Oxford University Press; 1981.
17. Waterhouse D, Carman WJ, Schottenfeld D, Gridley G, McLean S. Cancer incidence in the rural community of Tecumseh, Michigan: a pattern of increased lymphopietic neoplasms. *Cancer*. 1996 Feb 15;77(4):763-70.
18. Purdue MP, Hoppin JA, Blair A, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*. 2007 Feb 1;120(3):642-9.
19. Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer*. 2008 Oct 1;123(7):1657-63.
20. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Aug;18(4):209-15.

21. Schreinemachers D, Creason J, Garry V. Cancer Mortality in Agricultural Regions of Minnesota. *Environ Health Perspect.* 1999 Mar;107(3):205-11.
22. Figà-Talamanca I, Mearelli I, Valente P, Bascherini S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome. *Int J Epidemiol.* 1993 Aug;22(4):579-83.
23. Cerhan JR, Cantor KP, Williamson K, Lynch CF, Torner JC, Burmeister LF. Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control.* 1998 May;9(3):311-9.
24. Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA, McAfee O. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. *Am. J. Ind. Med.* 31 (1997), pp. 442–444.
25. Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides. *Can Fam Physician.* 2007 Oct; 53(10): 1704-11.
26. Becher H, Flesch-Janys D, Kauppinen T, Kogevinas M, Steindorf K, Manz A, Wahrendorf J. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control.* 1996 May;7(3):312-21.
27. Fleming LE, Gómez-Marín O, Zheng D, Ma F, Lee D. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med.* 2003 Feb;43(2):227-33.
28. Collins JJ, Bodner K, Aylward LL, Wilken M, Bodnar CM. Mortality rates among trichlorophenol workers with exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am J Epidemiol.* 2009 Aug 15;170(4):501-6.
29. Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res.* 1992 Oct 1;52(19 Suppl):5432s-5440s.
30. Willett E, Roman E. *Epidemiology.* IN: *Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment.* Marcus, R., Sweetenham, JW, Williams, ME. (orgs). Published by Cambridge University Press, 2007.
31. Chassagne-Clément C, Blay JY, Treilleux I, Sebban C, Bergeron C, Biron P, Philip T. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent data. *Bull Cancer.* 1999 Jun; 86(6):529-36.
32. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) 2002. *Agricultural Bulletin Board on Data Collection, Dissemination, and Quality of Statistics.*

Disponível em : <http://apps.fao.org/page/collection?subset=agriculture>.

Acessado em 15/04/2009.

33. Simpson J, Roman E, Law G, Pannett B. Women's Occupation and Cancer: Preliminary Analysis of Cancer Registrations in England and Wales, 1971–1990. *Am.J. Ind. Med.* 36:172–185, 1999.
34. Sperati A, Rapiti E, Settimi L, Quercia A, Terenzoni, Forastiere F. Mortality Among Male Licensed Pesticide Users and Their Wives. *Am. J. Ind.Med.* 36:142–146, 1999.
35. Kato I, Watanabe-Meserve H, Koenig KL, Baptiste MS, Lillquist PP, Frizzera G, Burke JS, Moseson M, Shore RE. Pesticide product use and risk of non-Hodgkin lymphoma in women. *Environ Health Perspect.* 2004 Sep;112(13):1275-81.
36. Rothman, K.J., 1981. Induction and latent periods. *Am. J. Epidemiol.* 114, 253–259.
37. Rothman, K.J., Greenland, S. (Eds.), 1998. *Modern Epidemiology*, second ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

SEGUNDO ARTIGO:

TÍTULO:

“Linfoma não-Hodgkin em trabalhadores agrícolas brasileiros: um estudo caso-controlado com base em certificado de óbito”.

RESUMO:

Introdução: No Brasil o consumo de agrotóxicos é muito elevado, com isso, torna-se importante avaliar o risco de doenças relacionadas ao uso dessas substâncias, sobretudo neoplasias, como o LNH que tem sido muito associado, em alguns estudos, com o trabalho agrícola. **Objetivo:** Estimar o risco de mortalidade por LNH em trabalhadores agrícolas no período correspondente aos anos de 1996 a 2005, nos estados do sul do Brasil. **Metodologia:** Casos (n=1317) consistiram em óbitos cuja causa básica de morte foi o Linfoma não-Hodgkin, obtida do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/DATASUS), classificados segundo a CID-10, e ocorridas entre 1996 e 2005 para ambos os sexos e com faixa etária compreendida entre 20 a 69 anos de idade, residentes nos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, em municípios não urbanos (classificados segundo o IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística). Para fins de comparação, foram selecionados de forma aleatória 2.634 indivíduos de ambos os sexos, com faixa etária compreendida entre 20 a 69 anos de idade, residentes em municípios não urbanos dos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, cujo óbito tenha ocorrido entre janeiro de 1996 e dezembro de 2005 e a causa básica de morte não incluísse neoplasia (CID10 - C00 – D48) ou doença hematológica (CID10 D 50 - D89). Os dados sobre ocupação foram obtidos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/DATASUS). **Resultados:** Um aumento no risco de morte por LNH foi observado em trabalhadores agrícolas na faixa etária de 20 a 39 anos (OR= 1,31; IC95% 1,10-1,87) quando comparados com trabalhadores não agrícolas. Na análise ajustada foi observado um aumento no risco de morte por LNH em trabalhadores agrícolas na faixa etária de 20 a 39 anos (OR=2,06; IC95% 1,20 – 3,14) quando comparados com trabalhadores não agrícolas. **Conclusão:** Os resultados desta pesquisa sugerem que os trabalhadores agrícolas do sul do país apresentam maior chance de morrer por LNH quando comparados a trabalhadores não agrícolas.

Palavras-chave: Linfoma não-Hodgkin, pesticidas, risco ocupacional, epidemiologia.

ABSTRACT

TITLE: "Non-Hodgkin's Lymphoma in Brazilian agricultural workers: a death certificate case-control study"

Introduction: The use of pesticides in Brazil has been high, and it is important assess the risk of diseases related to the use of this substance, particularly NHL cancer, that has been closely associated with farm work in some studies. Objective: To estimate the NHL mortality risk among agricultural workers between 1996-2005, in Brazilian southern states. Methodology: Cases (n=1317) were the Non-Hodgkin Lymphoma deaths occurred between 1996 and 2005, for both men and women, wich cause of death were obtained from the Brazilian Mortality Information System (MIS/SUS), classified according to ICD-10, aged between 20 to 69 years old, living in the states of Parana, Santa Catarina and Rio Grande do Sul, in non-urban municipalities (classified according to the IBGE - Brazilian Institute of Geography and Statistics). Controls (n = 2634) were paired by sex, age, year of death and residence state, wich the underlying cause of death had not included neoplasia (CID10 - C00 - D48) or hematologic disease (CID10 D 50 -- D89). Occupational data on were obtained from the SIM/SUS. Results: An increased NHL death risk was observed among the agricultural workers aged 20 to 39 years OR = 1.31 (1.10-1.87) compared to non-agricultural workers. In adjusted analysis, there was observed an increased NHL death risk among agricultural workers aged 20 to 39 years OR =2.06 (1.20 – 3.14) compared to non-agricultural workers. Conclusion: Our results suggest that the agricultural workers residents in the South are more likely to die by NHL compared to non-agricultural workers.

Keywords: *non-Hodgkin lymphoma, pesticides, occupational hazards, epidemiology*

INTRODUÇÃO:

Mudanças importantes ocorreram nas últimas décadas na incidência e mortalidade por algumas neoplasias. Nos países desenvolvidos, no final da década de 1990, a mortalidade por câncer em geral apresentou uma grande diminuição. Segundo alguns autores, este fato pode ser atribuído ao declínio de neoplasias relacionadas ao fumo, notadamente o câncer de pulmão¹. Contudo, particularmente nesses países, alguns tumores continuaram a apresentar um aumento em suas taxas de incidência e mortalidade, como carcinoma hepatocelular, mieloma múltiplo e Linfoma não – Hodgkin² (LNH).

Diversos estudos epidemiológicos têm sido conduzidos em diferentes países com o objetivo de avaliar o risco de câncer em agricultores. Trabalhadores agrícolas apresentam menor risco de morte por doenças cardiovasculares e câncer, quando comparados com a população geral^{3,4,5}. Entretanto, estes trabalhadores apresentam um excesso de risco para algumas neoplasias como: leucemia, linfoma não-Hodgkin, mieloma múltiplo, sarcoma de tecidos moles, melanoma e tumores de próstata, mama, cérebro e lábio^{7,8}. Embora não haja consenso sobre os fatores predisponentes, diversos estudos apontam um risco aumentado de LNH entre os agricultores. Sabe-se que a atividade agrícola pode expor o trabalhador a diversos agentes potencialmente cancerígenos como solventes, poeira, vírus e variadas classes de agrotóxicos^{9,10,11,12}.

Os LNH fazem parte de um grupo heterogêneo de tumores malignos hematológicos de origem no tecido linfóide e representa mais de 3% das neoplasias malignas que ocorrem em todo mundo¹.

O uso de agrotóxicos no Brasil é muito intenso^{13,14}. Segundo o Ministério da Agricultura e o SINDAG (Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola) as vendas de agrotóxicos, em dólares, no Brasil aumentaram de US\$ 980,00 para US\$ 10.246 bilhões dólares entre 1992 e 2008. Isto corresponde a 945,51% de incremento nas vendas em duas décadas^{15,16}.

Mesmo sendo considerado um país agrícola e de elevado consumo agrotóxicos, os estudos que avaliam os impactos deste regime de uso sobre o ambiente e a saúde humana são ainda escassos¹⁴.

Sabe-se que há uma correlação positiva entre o consumo *per capita* de agrotóxicos em 11 estados brasileiros no ano de 1985 com as taxas de mortalidade por câncer de 1996 a 1998 para algumas neoplasias, como: sarcoma de tecidos moles, leucemia e tumores de próstata, lábios, esôfago e pâncreas. Além disso, quando estes 11

estados foram agrupados com base no consumo per capita, a razão de taxas de mortalidade sugeriu um maior risco de morte para algumas neoplasias, inclusive para o LNH, naqueles estados pertencentes aos *tercis* de maior consumo¹³.

Com isso, torna-se necessário investigar a possível associação entre LNH, atividade agrícola e exposição a agrotóxicos de forma mais aprofundada.

MATERIAL E MÉTODOS

Área de Estudo:

Dados do último censo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2000 mostram que a região Sul corresponde a 6,75% do território brasileiro. A região Sul formada pelos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul possui o maior IDH do Brasil, (0,831) e o segundo maior PIB (Produto Interno Bruto) *per capita* do país, (R\$13.208,00). É também a região que apresenta maior nível de alfabetização (94,8%) em todo o país¹⁷.

Desenho de estudo:

Um estudo do tipo caso-controle com base em declaração de óbito foi desenhado com vistas a avaliar a associação entre ocupação agrícola, exposição a agrotóxicos e mortalidade por LNH.

Definição de Casos:

Para o presente estudo, os 1.317 casos consistiram em indivíduos de ambos os sexos, com idades entre 20 e 69 anos, residentes em municípios não urbanos (de acordo com o IBGE) dos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, cuja causa básica do óbito registrado no Sistema de Informações sobre Mortalidade, no período entre janeiro de 1996 e dezembro de 2005, tenha sido por Linfoma do tipo não-Hodgkin (CID10: C82-C85).

Definição dos controles:

Para fins de comparação, foram selecionados de forma aleatória 2.634 indivíduos de ambos os sexos, com faixa etária compreendida entre 20 a 69 anos de idade, residentes em municípios não urbanos dos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, cujo óbito tenha ocorrido entre janeiro de 1996 e dezembro de 2005

e a causa básica de morte não incluísse neoplasia (CID10 - C00 – D48) ou doença hematológica (CID10 D 50 - D89).

Casos e controles que não apresentaram ocupação definida no registro do óbito no Sistema de Informação sobre Mortalidade foram excluídos da análise.

Dados sobre gasto *per capita* de agrotóxicos

Os dados sobre o gasto *per capita* de agrotóxicos foram obtidos a partir do censo agropecuário de 1985, realizado pelo IBGE que tem por objetivo levantar informações sobre estabelecimentos agropecuários, florestais e/ou aquícolas de todos os municípios do país. Os dados sobre os gastos por municípios foram divididos pelo número de habitantes do mesmo município a fim de estimar o gasto *per capita* de agrotóxicos.

Análise dos dados:

Para estimar a magnitude do risco de morte por Linfoma não - Hodgkin em agricultores (código ocupacional 600–639) foram calculadas as Odds Ratio (OR) brutas, com Intervalo de Confiança (IC) de 95%, para toda a região sul combinada (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul). Esta medida estimou a chance de ser agricultor entre casos comparada com a chance de ser agricultor entre os controles. Foram determinadas ainda as OR ajustadas por modelos logísticos com IC de 95%, para as seguintes covariáveis disponíveis no banco de dados de mortalidade: sexo, escolaridade (classificada como nenhuma escolaridade, de 1 a 8 anos incompletos de estudo e 8 anos ou mais de estudos), idade (estratificada em 20 a 39 e 40 a 69 anos), raça (brancos e não brancos) e estado de residência.

RESULTADOS:

Entre os 1.317 casos e 2.634 controles cerca de 60% eram do sexo masculino e 40% do sexo feminino. Com relação a faixa etária, entre os casos, cerca de 20% tinham entre 20 a 39 anos e 80% tinham entre 40 a 69 anos. Entre os controles cerca de 20% tinham entre 20 a 39 anos e 80% entre 40 a 69 anos. Entre casos e controles houve um maior percentual de brancos. Já com relação ao nível de escolaridade, cerca de 70% da população tinha de 1 a 8 anos incompletos de estudo (Tabela 1).

Tabela 1: Características de casos e controles da Região Sul do Brasil entre os anos de 1996 a 2005

	Casos		Controles	
	n	%	n	%
<u>Sexo</u>				
Masculino	827	62,8	1654	62,8
Feminino	490	37,2	980	37,2
Total	1317	100	2634	100
<u>Idade</u>				
20-39	236	17,9	472	17,9
40-69	1081	82,1	2162	82,1
Total	1317	100	2634	100
<u>Raça</u>				
Branços	1028	93,9	1866	86,1
Não Brancos	67	6,1	303	13,9
Total	1095	100	2169	100
<u>Escolaridade</u>				
Nenhuma	106	11,9	375	20,6
1 a 8 anos incompletos	613	68,6	1287	70,7
8 anos ou mais	174	19,5	157	8,7
Total	893	100	1819	100

As estimativas do risco de morte por LNH entre agricultores da região do sul do Brasil são apresentadas na tabela 2. Na análise consolidada para toda a região sul, não houve diferença no risco de morte por LNH entre trabalhadores agrícolas quando comparados com trabalhadores não-agrícolas. Na análise estratificada, os trabalhadores agrícolas na faixa etária de 20 a 39 anos apresentaram uma chance de 31% maior de morte por LNH quando comparados com trabalhadores não-agrícolas na mesma faixa etária. Este aumento no risco de morte por LNH não foi observado na faixa etária entre 40 a 69 anos.

Na análise estratificada por raça, não foi encontrada associação entre morte por LNH e tanto agricultores brancos como não brancos apresentaram magnitude de risco próxima da unidade.

Por outro lado, houve um discreto aumento no risco de morte por LNH, sem significância estatística, entre os trabalhadores agrícolas sem nenhuma escolaridade quando comparados com trabalhadores não-agrícolas com o mesmo nível de

escolaridade. Para os outros níveis de escolaridade tal incremento no risco não foi observado.

Da mesma forma, agricultores residentes nos estados do Paraná e Santa Catarina apresentaram um risco mais elevado de morrer por LNH, ainda que sem significância estatística, quando comparados com não-agricultores destes mesmos estados.

Tabela 2 – Risco de morte por LNH estratificado por sexo, faixa etária, raça, escolaridade e estado de residência entre trabalhadores agrícolas do sul do Brasil entre os anos de 1996-2005.

	Casos	Controles	OR (IC95%)
<u>Região Sul (Total)</u>			
Trabalhadores Agrícolas	311	686	
Trabalhadores Não-Agrícolas	1006	1948	0,87 (0,75-1,02)
<u>Sexo</u>			
Masculino			
Trabalhadores Agrícolas	242	530	
Trabalhadores Não-Agrícolas	585	1124	0,87 (0,73-1,05)
Feminino			
Trabalhadores Agrícolas	69	824	
Trabalhadores Não-Agrícolas	421	156	0,86 (0,63-1,17)
<u>Faixa Etária</u>			
20-39			
Trabalhadores Agrícolas	68	111	
Trabalhadores Não-Agrícolas	168	361	1,31 (1,10-1,87)
40-69			
Trabalhadores Agrícolas	243	575	
Trabalhadores Não-Agrícolas	838	1587	0,80 (0,67-1,09)
<u>Raça</u>			
Branços			
Trabalhadores Agrícolas	245	484	
Trabalhadores Não-Agrícolas	783	1382	0,89 (0,74-1,06)
Não Brancos			
Trabalhadores Agrícolas	14	96	
Trabalhadores Não-Agrícolas	53	207	0,57 (0,30-1,07)
<u>Escolaridade</u>			
Nenhuma			
Trabalhadores Agrícolas	41	128	
Trabalhadores Não-Agrícolas	65	247	1,21 (0,78-1,90)
1 a 8 anos incompletos			
Trabalhadores Agrícolas	157	369	
Trabalhadores Não-Agrícolas	456	918	0,85 (0,68-1,06)
8 anos ou mais			
Trabalhadores Agrícolas	16	18	
Trabalhadores Não-Agrícolas	158	139	0,78 (0,38-1,59)
<u>Estado de Residência</u>			
Paraná			
Trabalhadores Agrícolas	128	277	0,89 (0,70-1,14)

Trabalhadores Não-Agrícolas	358	695	
Santa Catarina			
Trabalhadores Agrícolas	68	125	1,12 (0,79-1,59)
Trabalhadores Não-Agrícolas	165	341	
Rio Grande do Sul			
Trabalhadores Agrícolas	115	284	0,76 (0,60-0,97)
Trabalhadores Não-Agrícolas	483	912	

A análise ajustada por múltiplas covariáveis revelou uma estimativa de risco, significativa, duas vezes maior de morte por LNH entre trabalhadores agrícolas na faixa etária de 20 a 39 anos quando comparados com trabalhadores não-agrícolas nesta mesma faixa etária. No entanto, tal aumento de risco não foi observado na faixa etária entre 40 a 69 anos (Tabela 3).

Tabela 3: Regressão Logística ajustada por sexo, estado de residência, escolaridade e raça, estratificada por faixa etária para a população da região Sul do Brasil, 1996-2005.

	<i>Casos</i>	<i>Controles</i>	<i>OR (IC95%)</i>
<u>Região Sul (Total)</u>			
Trabalhadores Agrícolas	311	686	1,06 (0,84-1,33)
Trabalhadores Não-Agrícolas	1006	1948	
<u>20 - 39 anos</u>			
Trabalhadores Agrícolas	68	111	2,06 (1,20 – 3,14)
Trabalhadores Não-Agrícolas	168	361	
<u>40 - 69 anos</u>			
Trabalhadores Agrícolas	243	575	0,96 (0,75 – 1,23)
Trabalhadores Não-Agrícolas	838	1587	

DISCUSSÃO:

Este estudo encontrou um aumento estatisticamente significativo no risco de morte por LNH em agricultores na faixa etária de 20 a 39 anos quando comparados a não agricultores com a mesma faixa etária. Esse risco foi ainda maior quando ajustado pelas covariáveis disponíveis no sistema de mortalidade. Resultado semelhante foi observado em um estudo caso-controle realizado na Nova Zelândia, onde a incidência de LNH entre trabalhadores agrícolas do sexo masculino com faixa etária entre 20 a 50 anos foi significativamente maior que entre não agricultores de mesmo e sexo e idade¹⁸.

Uma coorte retrospectiva realizada no estado da Flórida, Estados Unidos, não observou um incremento na mortalidade por LNH em agricultores de ambos os sexos e com faixa etária entre 18 a 74 anos¹⁹. Entretanto, um estudo do tipo caso-controle de base populacional realizado na Austrália observou um aumento significativo no risco de

desenvolver LNH em agricultores de ambos os sexos e com faixa etária entre 20 a 74 anos²⁰.

Boffetta e Voch (2007) conduziram uma meta-análise de 11 estudos dos tipos coorte e caso-controle em países da Europa, Canadá e Estados Unidos, onde foi observado um aumento significativo de 11% no risco para LNH entre agricultores expostos a agrotóxicos²¹. Blair e colaboradores (1992) também conduziram uma meta-análise com 14 estudos, do tipo coorte, caso-controle de base populacional e ecológico nos EUA, Canadá, Europa e Nova Zelândia tendo observado associação significativa entre exposição aos agrotóxicos e LNH entre agricultores⁶.

Agricultores apresentam menor risco de morte por doenças cardiovasculares e por câncer²². Atribui-se tal perfil à baixa prevalência de tabagismo observada entre os agricultores⁹, aos seus maiores níveis de atividade física⁹, e, talvez, dietas mais ricas em fibras e com menos produtos refinados ou industrializados. Ainda assim, agricultores apresentam um risco elevado para algumas neoplasias específicas como estômago, lábio, cérebro e neoplasias hematológicas, dentre elas o LNH^{23,24,25}. Uma das hipóteses consideradas para explicar tal risco seria a elevada exposição a agrotóxicos deste grupo populacional^{26,27,28,29}.

Uma meta-análise realizada por Merhi e colaboradores (2007) com 13 estudos do tipo caso-controle em países da Europa, Estados Unidos, Canadá e Austrália observou uma significativa e positiva associação entre exposição a agrotóxicos e neoplasias hematopoiéticas, incluindo LNH²⁹. Entretanto dois estudos realizados nos Estados Unidos não observaram um aumento no risco de morte por LNH entre agricultores^{30,22}.

Outro achado importante deste estudo foi um aumento, sem significância estatística, de 20% no risco de morte por LNH em agricultores sem nenhum grau de instrução quando comparados a não agricultores com o mesmo nível de escolaridade. Geralmente trabalhadores agrícolas apresentam baixos índices de escolaridade. A baixa grau de instrução poderia ocasionar uma dificuldade na leitura de rótulos, no entendimento dos procedimentos de preparação e aplicação, que são condições indispensáveis para que os agrotóxicos sejam manejados eficaz e corretamente³¹.

Um estudo do tipo caso-controle realizado na França observou um aumento de 80%, com significância estatística, no risco de desenvolver LNH em homens com menos de oito anos de estudo, expostos a agrotóxicos e com faixa etária de 40 a 65 anos e de 65 anos ou mais³². Outro estudo do tipo caso-controle realizado no Canadá

verificou um aumento de 90%, com significância estatística, no risco de desenvolver LNH em homens de 20 a 69 anos com menos de oito anos de estudos expostos a agrotóxicos³³.

Este estudo utilizou uma base de dados secundária e pública e realizou uma análise quantitativa das informações disponíveis das declarações de óbito em uma grande população. Os estudos que utilizam esta base de dados são geralmente de baixo custo e de execução rápida, devido à disponibilidade dos dados secundários. Com isso, permitem a coleta de grandes quantidades de dados e constituem um eficiente desenho epidemiológico para explorar uma hipótese científica que possa vir a ser posteriormente testada em estudos mais aprofundados.

Os resultados obtidos neste estudo devem ser analisados à luz de algumas limitações. Primeiramente pode-se questionar os possíveis erros de classificação nas análises dos dados, que poderiam estar afetados pelas estatísticas de mortalidade por LNH, na ocupação de agricultor ou no consumo *per capita* de agrotóxicos.

A sub-notificação e a mal-classificação de óbitos ainda é um problema no Brasil. Porém, nas regiões mais desenvolvidas, como a região Sul, esses vieses nas estatísticas de mortalidade são menos frequentes.³⁴ Esta foi uma importante razão da escolha da região sul como área de estudo. Além disso, no que diz respeito a estudos envolvendo agricultores, estes vieses podem ser importantes já que agricultores residem predominantemente em áreas rurais que apresentam menor acesso a serviços de saúde, podendo levar a erros de classificação principalmente em estudos com controles de áreas urbanas. Entretanto, esse erro de classificação, se presente, pode estar ocorrendo de maneira não-diferencial já que neste estudo tanto casos como controles residiram em municípios não urbanos.

Neste trabalho, erros de classificação também poderiam ter sido introduzidos no que se refere a informação sobre ocupação. No sistema de mortalidade, tal informação diz respeito apenas à última ou à principal ocupação ou, ainda, à exercida por maior período de tempo. Assim, o sistema não registra a intensa mobilidade ocupacional das populações modernas, principalmente nos grandes centros urbanos. No entanto, diferentemente de populações urbanas, a atividade agrícola no Brasil se apresenta, quase sempre, como um trabalho que pode ser exercido durante toda vida ou por longos períodos de tempo, podendo minimizar tal viés de mal-classificação ocupacional¹⁴.

A inferência de causalidade, a nível individual, também foi limitada no presente estudo devido à falta de informações precisas sobre dados individuais relativos a

condições, níveis e frequência em que ocorreu a exposição aos agrotóxicos. Além disso, também não foi possível ter acesso a informações sobre exposição por diferentes classes de agrotóxicos.

CONCLUSÃO:

Apesar de todas as restrições mencionadas inerentes ao desenho de estudo os resultados desta pesquisa sugerem que os trabalhadores agrícolas jovens da região sul do Brasil apresentam maior chance de morrer por LNH quando comparados a trabalhadores não agrícolas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA DO SEGUNDO ARTIGO:

1. Willett E, Roman E. Epidemiology. IN: Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment. Marcus, R., Sweetenham, JW, Williams, ME. (orgs). Published by Cambridge University Press, 2007.
2. Miligi L, Costantini AS, Veraldi A, Benvenuti A; WILL, Vineis P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1076:366-77.
3. Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997 May;8(3):420-43.
4. Dreiherr J, Kordysh E. Non-Hodgkin Lymphoma and Pesticide Exposure: 25 years of research. *Acta Haematol,* 2006; 116: 153-164.
5. Blair A, Freeman LB. Epidemiologic studies in agricultural populations: observations and future directions. *J Agromedicine.* 2009;14(2):125-31.
6. Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health.* 1992 Aug;18(4):209-15.
7. Blair A, Zahm SH Agricultural Exposures and Cancer. *Environmental Health Perspectives,* 103 (Suppl8): 205-208 (1995).
8. Costantini AS, Miligi L, Vineis P. An Italian multicenter case-control study on malignant neoplasms of the hematolymphopoietic system. Hypothesis and preliminary results on work-related risks. WILL (Working Group on Hematolymphopoietic Malignancies in Italy). *Med Lav.* 1998 Mar-Apr;89(2):164-76.
9. Blair A, Zahm SH. Herbicides and cancer: a review and discussion of methodologic issues. *Recent Results Cancer Res.* 1991; 120:132-45.
10. Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma.* 2002 May;43(5):1043-9.
11. Fleming LE, Gómez-Marín O, Zheng D, Ma F, Lee D. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med.* 2003 Feb;43(2):227-33.

12. Becher H, Flesch-Janys D, Kauppinen T, Kogevinas M, Steindorf K, Manz A, Wahrendorf J. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control*. 1996 May;7(3):312-21.
13. Chrisman J de R, 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 May; 212(3): 310-21.
14. Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* 2003; 93: 264-271.
15. Brasil – Ministério da Agricultura, 2008. Estatísticas. Disponível: <http://www.agricultura.gov.br> . Acessado em 24.11.08.
16. SINDAG , 2002. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola. Dados de Mercado. Disponível em: <http://www.sindag.com.br/upload/ApresentacaoCTIAjan-setembro08.ppt> Acessado em 18 de setembro de 2009.
17. IBGE, 2000. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico e Contagem da População. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=cd&o=4&i=P&c=1518>. Acessado em: 29 de maio de 2009.
18. 't Mannelje A, Dryson E, Walls C, McLean D, McKenzie F, Maule M, Cheng S, Cunningham C, Kromhout H, Boffetta P, Blair A, Pearce N. High risk occupations for non-Hodgkin's lymphoma in New Zealand: case-control study. *Occup Environ Med*. 2008 May;65(5):354-63.
19. Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Occup Environ Med*. 1999 Jan;56(1):14-21
20. Fritschi L, Benke G, Hughes AM, Krickler A, Turner J, Vajdic CM, Grulich A, Milliken S, Kaldor J, Armstrong BK. Occupational Exposure to Pesticides and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am J Epidemiol*. 2005 Nov 1; 162(9):849-57.
21. Boffetta P, de Vocht F. Occupation and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Mar;16(3):369-72.
22. Schreinemachers D, Creason J, Garry V. Cancer Mortality in Agricultural Regions of Minnesota. *Environ Health Perspect*. 1999 Mar;107(3):205-11.

23. Davis DL, Blair A, Hoel DG. Agricultural exposures and cancer trends in developed countries. *Environ Health Perspect* 1992; 100: 39-44.
24. Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* (2005) 84: 1-12.
25. Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Green L, Johnson E, Littorin M et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology*. 1995 Jul;6(4):396-402.
26. Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MC. Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Sep 15;96(18):1375-82.
27. Pearce N, McLean D. Agricultural exposures and non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Work Environ Health* 2005;31 suppl 1:18-25
28. Chiu BC, Weisenburger DD, Zahm SH, Cantor KP, Gapstur SM, Holmes F, Burmeister LF, Blair A. Agricultural pesticide use, familial cancer, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Apr; 13(4): 525-31.
29. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* , 2007;18:1209-1226.
30. Cerhan JR, Cantor KP, Williamson K, Lynch CF, Torner JC, Burmeister LF. Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control*. 1998 May;9(3):311-9.
31. Silva JM, Novato-Silva E, Faria HP, Pinheiro TMM. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2005 10(4): 891-903.
32. Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control*. 2001 Apr;12(3):201-12.

33. Spinelli JJ, Ng CH, Weber JP, Connors JM, Gascoyne RD, Lai AS, Brooks-Wilson AR, Le ND, Berry BR, Gallagher RP. Organochlorines and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer*. 2007 Dec 15;121(12):2767-75.
34. Laurenti, R; Jorge, MHPM; Gotlieb, SLDA. Confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. *Ciênc. saúde coletiva*;9(4):909-920, out.-dez. 2004.

CONCLUSÕES GERAIS:

Os resultados desse estudo sugerem que a exposição da população brasileira aos agrotóxicos nas microrregiões dos aglomerados não urbanos na década de oitenta pode estar associada com a mortalidade por LNH observada entre os anos de 1996 e 2005. Além disso, também foi observado que os trabalhadores agrícolas brasileiros apresentam maior chance de morrer por LNH quando comparados a trabalhadores não agrícolas. Foi constatado que trabalhadores agrícolas sem nenhuma escolaridade apresentaram um aumento, estatisticamente não significativo, no risco de morte por LNH quando comparados com trabalhadores não agrícolas com o mesmo nível educacional. Isto representa um grande problema de saúde pública visto que esses trabalhadores podem apresentar dificuldade na leitura dos rótulos e nas instruções contidas nos mesmos e, com isso, estar sujeitos a maiores riscos ao manusear tais substâncias.

Dada a consistência relativa do excesso de LNH entre agricultores são necessários outros estudos analíticos para elucidar essa associação, identificando os agentes que possam estar envolvidos no ambiente agrícola a fim de minimizar as limitações das investigações realizadas.

Como a utilização de agrotóxicos na agricultura brasileira é intensiva, pode-se considerar que este estudo avançou ao apontar a situação do uso dessas substâncias químicas por agricultores nas diversas regiões do Brasil, além de verificar a relação de tal fato com o risco de morte por LNH, uma neoplasia que apesar de rara vem apresentando um aumento nas suas taxas de incidência de mortalidade no país e que tem sido associada, segundo a literatura, com essa força de trabalho imprescindível para a economia brasileira.

REFÊRENCIA BIBLIOGRÁFICA DA DISSERTAÇÃO:

Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, Trichopoulos D. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*. 2007;120 Suppl 12:1-39

Araújo, AJ. et al. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2007, 12(1): 115-130.

Band PR, Le ND, Fang R, Gallagher R. Identification of occupational cancer risks in British Columbia: a population-based case-control study of 769 cases of non-Hodgkin's lymphoma analyzed by histopathology subtypes. *J Occup Environ Med*. 2004 May;46(5):479-89.

Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides. *Can Fam Physician*. 2007 Oct; 53(10): 1704-11.

Becher H, Flesch-Janys D, Kauppinen T, Kogevinas M, Steindorf K, Manz A, Wahrendorf J. Cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control*. 1996 May;7(3):312-21.

Blair A, Zahm SH. Herbicides and cancer: a review and discussion of methodologic issues. *Recent Results Cancer Res*. 1991; 120:132-45.

Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992 Aug;18(4):209-15.

Blair A, Zahm SH Agricultural Exposures and Cancer. *Environmental Health Perspectives*, 103 (Suppl8): 205-208 (1995)

Blair A, Freeman LB. Epidemiologic studies in agricultural populations: observations and future directions. *J Agromedicine*. 2009;14(2):125-31.

Boffetta P, de Vocht F. Occupation and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007 Mar;16(3):369-72.

Brasil – Ministério da Agricultura, 2008. Estatísticas. Disponível: <http://www.agricultura.gov.br> . Acessado em 24.11.08.

Brasil – Ministério da Saúde, 2008. Vigilância Ambiental em Saúde. Disponível: http://portal.saude.gov.br/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=21206. Acessado em 24.11.08.

Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, Schuman L, Dick FR. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res.* 1992 May 1; 52(9):2447-55

Carson, R. *Silent Spring*. Houghton Mifflin Harcourt, Boston, USA, 2002. 400pp.

Castro JSM, Confalonieri U. Uso de agrotóxicos no município de Cachoeiras de Macacu (RJ). *Rev C S Col* 2005; 10(2): 473-482.

Cerhan JR, Cantor KP, Williamson K, Lynch CF, Torner JC, Burmeister LF. Cancer mortality among Iowa farmers: recent results, time trends, and lifestyle factors (United States). *Cancer Causes Control.* 1998 May;9(3):311-9.

Chassagne-Clément C, Blay JY, Treilleux I, Sebban C, Bergeron C, Biron P, Philip T. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: recent data. *Bull Cancer.* 1999 Jun; 86(6):529-36.

Chiu BC, Weisenburger DD, Zahm SH, Cantor KP, Gapstur SM, Holmes F, Burmeister LF, Blair A. Agricultural pesticide use, familial cancer, and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Apr; 13(4): 525-31.

Chiu BC, Dave BJ, Blair A, Gapstur SM, Zahm SH, Weisenburger DD. Agricultural pesticide use and risk of t(14;18)-defined subtypes of non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006 Aug 15;108(4):1363-9.

Chrisman J de R, 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 May; 212(3): 310-21.

Cocco P, Fadda D, Billai B, D'Atri M, Melis M, Blair A. Cancer mortality among men occupationally exposed to dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res.* 2005 Oct 15;65(20):9588-94.

Collins JJ, Bodner K, Aylward LL, Wilken M, Bodnar CM. Mortality rates among trichlorophenol workers with exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am J Epidemiol.* 2009 Aug 15;170(4):501-6.

Cooper GS, Jones S. Pentachlorophenol and Cancer Risk: Focusing the Lens on Specific Chlorophenols and Contaminants. *Environ Health Perspect.* 2008 Aug; 116(8):1001-8.

Costantini AS, Miligi L, Vineis P. An Italian multicenter case-control study on malignant neoplasms of the hematolymphopoietic system. Hypothesis and preliminary results on

work-related risks. WILL (Working Group on Hematolymphopoietic Malignancies in Italy). *Med Lav*. 1998 Mar-Apr;89(2):164-76.

Davis DL, Blair A, Hoel DG. Agricultural exposures and cancer trends in developed countries. *Environ Health Perspect* 1992; 100: 39-44.

De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA, Hoppin JA, Svec M, Dosemeci M, Sandler DP, Alavanja MC. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2005 Jan;113(1):49-54.

Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's Lymphoma Time Trends: United States and International Data. *Cancer Research (SUPPL.)* 52, 1992, 5432s-5440s.

Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May;8(3):420-43.

Divisão Regional do Brasil em mesorregiões e microrregiões geográficas. Rio de Janeiro: IBGE, v.1, 1990.

Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. Oxford: Oxford University Press; 1981.

Dreiher J, Kordysh E. Non-Hodgkin Lymphoma and Pesticide Exposure: 25 years of research. *Acta Haematol*, 2006; 116: 153-164.

Dubrow R, Paulson JO, Indian RW. Farming and malignant lymphoma in Hancock County, Ohio. *Br J Ind Med*. 1988 Jan;45(1):25-8.

Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *Int J Cancer*. 2008 Oct 1;123(7):1657-63.

Fabbro-Peray P, Daures JP, Rossi JF. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study in Languedoc-Roussillon, France. *Cancer Causes Control*. 2001 Apr;12(3):201-12.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) 2002. Agricultural Bulletin Board on Data Collection, Dissemination, and Quality of Statistics. Disponível em : <http://apps.fao.org/page/collection?subset=agriculture>. Acessado em 15/04/2009.

Faria NMX, Facchini LA, Fassa AG, Tomasi E. Pesticides and respiratory symptoms among farmers. *Rev. Saúde Pública*, Dec 2005, vol.39, no.6, p.973-981. ISSN 0034-8910.

Faria NMX, Facchini LA, Fassa AG. Trabalho rural e intoxicações por agrotóxicos. *Cadernos de Saúde Pública*, 2004, 20(5): 1298-1308.

Figà-Talamanca I, Mearelli I, Valente P, Bascherini S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pesticide users in the province of Rome. *Int J Epidemiol*. 1993 Aug;22(4):579-83.

Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Mortality in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *Occup Environ Med*. 1999 Jan;56(1):14-21

Fleming LE, Gómez-Marín O, Zheng D, Ma F, Lee D. National Health Interview Survey mortality among US farmers and pesticide applicators. *Am J Ind Med*. 2003 Feb;43(2):227-33.

Fritschi L, Benke G, Hughes AM, Krickler A, Turner J, Vajdic CM, Grulich A, Milliken S, Kaldor J, Armstrong BK. Occupational Exposure to Pesticides and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am J Epidemiol*. 2005 Nov 1; 162(9):849-57.

Garry VF, Schreinemachers D, Harkins ME, Griffith J. Pesticide applicators, biocides, and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect*. 1996 Apr;104(4):394-9.

Gibson G, Koifman S. Consumo de Agrotóxicos e distribuição temporal da proporção de nascimentos masculinos no estado do Paraná, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2008; 24(4): 240-247.

GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. International Agency for Research on Cancer (IARC). Disponível em: www-dep.iarc.fr. Acessado em: 15 de abril de 2009.

Hardell L, Eriksson M. A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer*. 1999 Mar 15; 85(6):1353-60.

Hardell L, Eriksson M, Nordstrom M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leuk Lymphoma*. 2002 May;43(5):1043-9.

Hoar SK, Blair A, Holmes FF, Boysen CD, Robel RJ, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 1986 Dec 26;256(24):3351

IBGE, 2000. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico e Contagem da População. Disponível em:

<http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/listabl.asp?z=cd&o=4&i=P&c=1518>. Acessado em: 29 de maio de 2009.

Jeyaratnam J, Lun KC, Phoon WO. Survey of acute pesticide poisoning among agricultural workers in four Asian countries. *Bulletin of the World Health Organization*, 1987, 65(4): 521-527.

Karipidis KK, Benke G, Sim MR, Kauppinen T, Kricker A, Hughes AM, Grulich AE, Vajdic CM, Kaldor J, Armstrong B, Fritschi L. Occupational exposure to ionizing and non-ionizing radiation and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007 Aug;80(8):663-70.

Karunanayake PC, McDuffie HH, Dosman J, Spinelli JJ, Punam Pahwa P. Occupational exposures and non-Hodgkin's lymphoma: Canadian case-control study. *Environmental Health* 2008, 7:44.

Keller-Byrne JE, Khuder SA, Schaub EA, McAfee O. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. *Am. J. Ind. Med.* 31 (1997), pp. 442-444.

Koh, D, Jeyaratnam J. Pesticides hazards in developing countries. *The Science of the Total Environment*. 1996; 188 Suppl.1 S78-S85.

Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D, Green L, Johnson E, Littorin M et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology*. 1995 Jul;6(4):396-402.

Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2002; 18(2): 435-445.

Koifman S, Hatagima A. Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental. IN: Frederico Peres; Josino Costa Moreira. (Org.). *É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003, v., p. 75-99.

Koifman S, Koifman, RJ. Environment and cancer in Brazil: an overview from a public health perspective. *Mutation Research* 544 (2003) 305-311.

Laurenti, R; Jorge, MHPM; Gotlieb, SLDA confiabilidade dos dados de mortalidade e morbidade por doenças crônicas não-transmissíveis. *Ciênc. saúde coletiva*;9(4):909-920, out.-dez. 2004.

Lynch SM, Mahajan R, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Alavanja MC. Cancer incidence among pesticide applicators exposed to butylate in the Agricultural Health Study (AHS). *Environ Res.* 2009 Oct;109(7):860-8.

Lynge E, Anttila A e Hemminki, K. Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control*, 1997, 8, pp.406-419.

MacLennan PA, Delzell E, Sathiakumar N, Myers SL Mortality among triazine herbicide manufacturing workers. *J Toxicol Environ Health A.* 2003 Mar 28;66(6):501-17.

't Mannetje A, Dryson E, Walls C, McLean D, McKenzie F, Maule M, Cheng S, Cunningham C, Kromhout H, Boffetta P, Blair A, Pearce N. High risk occupations for non-Hodgkin's lymphoma in New Zealand: case-control study. *Occup Environ Med.* 2008 May;65(5):354-63.

McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, Robson D, Skinnider LF, Choi NW. Non-Hodgkin's Lymphoma and Specific Pesticide Exposures in Men: Cross-Canada Study of Pesticides and Health. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, Nov 2001 Vol. 10, 1155–1163.

Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* , 2007;18:1209–1226.

Meyer A, Sarcinelli PN, Moreira JC. Estarão alguns grupos populacionais brasileiros sujeitos à ação de disruptores endócrinos? *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 15(4):845-850, out-dez, 1999.

Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research* 2003; 93: 264-271.

Meyer A, Seidler FJ, Aldridge JE, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA. Critical periods for chlorpyrifos-induced developmental neurotoxicity: alterations in adenylyl cyclase signaling in adult rat brain regions after gestational or neonatal exposure. *Environ Health Perspect.* 2004 Mar;112(3):295-301.

Miligi L, Costantini AS, Veraldi A, Benvenuti A; WILL, Vineis P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematology lymphopoietic malignancies. *Ann N Y Acad Sci.* 2006 Sep;1076:366-77.

Mills P, Yang R, Riordan D. Lymphohematopoietic cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988-2001. *Cancer Causes Control*, 2005; 16:823-830.

Moreira JC, Jacob SC, Peres F, Lima JS, Meyer A, Oliveira-Silva JJ, Sarcinelli PN, Batista DF, Egler M, Faria MVC, Araújo AJ, Kubota AH, Soares MO, Alves SR, Moura CM, Curi R. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. *Ciênc. saúde coletiva*, 2002, vol.7, no.2, p.299-311

Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. *Ann Hematol* (2005) 84: 1-12.

Murray D, Wesseling C, Keifer M, Corriols M, Henao S. Surveillance of pesticide-related illness in the developing world: putting the data to work. *Int J Occup Environ Health*, 2002. 8(3):243-8.

Mwakigonja AR, Kaaya EE, Mgaya EM. Malignant lymphomas (ML) and HIV infection in Tanzania. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008 Jun 10;27:9.

Oliveira-Silva, JJ, Alves SR, Meyer, A, Peres F, Sarcinelli PN, Mattos RCOC, Moreira, JC. Influência de fatores socioeconômicos na contaminação por agrotóxicos. *Revista Saúde Pública*, 2001 vol.35, no.2, p.130-135.

Oliveira-Silva JJ, Meyer A. O sistema de notificação das intoxicações: o fluxograma da joeira. IN: Frederico Peres; Josino Costa Moreira. (Org.). *É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003, v., p. 317-326.

OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde – Organização Mundial de Saúde. *Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos*. Brasília: 1996. 72p. Disponível em: <http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/livro2.pdf>.

Acesso em: 30 de março de 2009.

OPAS/ OMS. Organização Pan-Americana da Saúde – Organização Mundial de Saúde. Intoxicação por agrotóxico: A importância da Vigilância Epidemiológica.

Disponível em: www.opas.org.br/sausedotrabalhador/Arquivos/Sala229.pdf

Acesso em: 26 de março de 2010.

Orsi L, Delabre L, Monnereau A, Delval P, Berthou C, Fenaux P, Marit G, Soubeyran P, Huguet F, Milpied N, Leporrier M, Hemon D, Troussard X, Clavel J. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med*. 2009 May;66(5):291-8.

Pearce N, Bethwaite P. Increasing Incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma: Occupational and Environmental Factors. *Cancer Research (suppl.)*, 1992, 52, 5496s-5500s.

Pearce N, McLean D. Agricultural exposures and non-Hodgkin's lymphoma. *Scand J Work Environ Health* 2005;31 suppl 1:18–25

Peres F, Saúde, trabalho e ambiente no meio rural brasileiro. *Ciência e Saúde Coletiva* vol.14 no.6 Rio de Janeiro Dec. 2009.

Pimentel D. Green revolution agriculture and chemical hazards. *The Science of The Total Environment* 1996; 188: S86-S98.

Pimentel D, Acquay H, Biltonen M, Rice P, Silva M, Nelson J, Lipner V, Giordano S, Horowitz A, D'Amore M. Environmental and economic cost of pesticide use. *Bioscience* 1992, 42:750-760.

Pires D, Caldas, E, Recena MC. Uso de agrotóxicos e suicídios no Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2005 mar-abr, Rio de Janeiro, 21(2):598-605.

Pukkala E, Martinsen JI, Lynge E, Gunnarsdottir HK, Sparén P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K. Occupation and cancer - follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol*. 2009;48(5):646-790.

Purdue MP, Hoppin JA, Blair A, Dosemeci M, Alavanja MC. Occupational exposure to organochlorine insecticides and cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Int J Cancer*. 2007 Feb 1;120(3):642-9.

Rothman, K.J., 1981. Induction and latent periods. *Am. J. Epidemiol*. 114, 253–259.

Rothman, K.J., Greenland, S. (Eds.), 1998. *Modern Epidemiology*, second ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.

Rusiecki JA, De Roos A, Lee WJ, Dosemeci M, Lubin JH, Hoppin JA, Blair A, Alavanja MC. Cancer Incidence Among Pesticide Applicators Exposed to Atrazine in the Agricultural Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Sep 15;96(18):1375-82.

Scherr P, Hutchison G, Neiman R. Non-Hodgkin's Lymphoma and Occupational Exposure. *Cancer Research (suppl.)*, 1992, 52, 5503s-5509s.

Schreinemachers D, Creason J, Garry V. Cancer Mortality in Agricultural Regions of Minnesota. *Environ Health Perspect.* 1999 Mar;107(3):205-11.

Schumacher MC, Delzell E. A Death-Certificate Case Control Study of Non-Hodgkin's Lymphoma and Occupation in Men in North Carolina. *American Journal of Industrial Medicine.* 1988, 13; 317-330.

Silva JM, Novato-Silva E, Faria HP, Pinheiro TMM. Agrotóxico e trabalho: uma combinação perigosa para a saúde do trabalhador rural. *Ciência e Saúde Coletiva*, 2005 10(4): 891-903.

Simpson J, Roman E, Law G, Pannett B. Women's Occupation and Cancer: Preliminary Analysis of Cancer Registrations in England and Wales, 1971–1990. *Am.J. Ind. Med.* 36:172–185, 1999

SINDAG , 2002. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Agrícola. Dados de Mercado. Disponível em:
<http://www.sindag.com.br/upload/ApresentacaoCTIAjan-setembro08.ppt>

Acessado em 18 de setembro de 2009.

Soares WL, Porto MF. Atividade agrícola e externalidade ambiental: uma análise a partir do uso de agrotóxicos no cerrado brasileiro. *Ciência Saúde Coletiva*, Mar 2007, vol.12, no.1, p.131-143.

Sperati A, Rapiti E, Settini L, Quercia A, Terenzoni, Forastiere F. Mortality Among Male Licensed Pesticide Users and Their Wives. *Am. J. Ind.Med.* 36:142–146, 1999.

Spinelli JJ, Ng CH, Weber JP, Connors JM, Gascoyne RD, Lai AS, Brooks-Wilson AR, Le ND, Berry BR, Gallagher RP. Organochlorines and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer.* 2007 Dec 15;121(12):2767-75.

Svec MA, Ward MH, Dosemeci M, Checkoway H, De Roos AJ. Risk of lymphatic or haematopoietic cancer mortality with occupational exposure to animals or the public. *Occup Environ Med* 2005;62:726–735

Vineis P, Miligi L, Costantini A. Exposure to Solvents and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma: Clues on Putative Mechanisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Mar;16(3):381-4.

Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burmeister LF, Cantor KP, Blair A. Agricultural use of organophosphate pesticides and risk of non-Hodgkin's lymphoma among males farmers (United States). *Cancer Causes Control.* 2001, 12; 509-517.

Waterhouse D, Carman WJ, Schottenfeld D, Gridley G, McLean S. Cancer incidence in the rural community of Tecumseh, Michigan: a pattern of increased lymphopietic neoplasms. *Cancer.* 1996 Feb 15;77(4):763-70.

Willett E, Roman E. *Epidemiology. IN: Lymphoma: Pathology, Diagnosis and Treatment.* Marcus, R., Sweetenham, JW, Williams, ME. (orgs). Published by Cambridge University Press, 2007.

Wünsch-Filho V, Koifman S. Tumores Malignos Relacionados com o trabalho. IN: *Patologia do Trabalho.* René Mendes (org.) SP. Atheneu, 2003

Yudelman M, Ratta A, Nygaard D (1998). Pest management and food production. Looking to the future. International Food Policy Research Institute, Washington.

Zahm SH, Blair, A. Pesticides and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Research (SUPPL.)*1992, 52. 5485s-5488s.

Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA, Saal RC, Vaught JB, Cantor KP, Blair A. case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology.* 1990 Sep;1(5):349-56.

Zheng T, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Zhang Y, Blair A. Agricultural exposure to carbamate pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma. *J Occup Environ Med.* 2001 Jul;43(7):641-9.

