



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM**  
**CURSO DE FARMÁCIA**

**CRISTIANE DA SILVA MONTE**

**EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS E DESENVOLVIMENTO DE CÂNCERES  
HEMATOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**FORTALEZA**

**2020**

CRISTIANE DA SILVA MONTE

EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS E DESENVOLVIMENTO DE CÂNCERES  
HEMATOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiana Libardi  
Miranda Furtado

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

M766e Monte, Cristiane da Silva.

Exposição a pesticidas e desenvolvimento de cânceres hematológicos : uma revisão sistemática / Cristiane da Silva Monte. – 2019.

46 f. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2019.  
Orientação: Profa. Dra. Cristiana Libardi Miranda Furtado.

1. Pesticidas. 2. Câncer hematológico. 3. Exposição ocupacional. 4. Exposição ambiental.  
I. Título.

CDD 615

---

CRISTIANE DA SILVA MONTE

EXPOSIÇÃO A PESTICIDAS E DESENVOLVIMENTO DE CÂNCERES  
HEMATOLÓGICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Cristiana Libardi Miranda Furtado

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Cristiana Libardi Miranda Furtado

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Profa. Dra. Alcinia Braga de Lima Arruda

Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Ma. Daniela de Paula Borges

A Deus, que me deu a melhor família:

Meus pais Vicente (*in memoriam*) e Cristina, meu irmão Leandro.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu todas as ferramentas para que eu vencesse as incontáveis batalhas que me trouxeram até aqui.

Aos meus pais, Vicente (*in memoriam*) e Cristina, meus exemplos de dedicação, sacrifício e doação, a base fundamental de todos os meus sucessos, até o fim dos meus dias.

Ao meu irmão, Leandro, por ser presença e apoio, na tristeza ou na alegria.

Às amigas de longa data, que nunca cansam de acreditar no meu potencial e me incentivar a ir sempre mais longe: Amanda, Andressa, Joelma, Karine, Liliane, Luciana, Nayane e Thamara.

Às amigas que o curso de Farmácia me deu, e que tantas vezes me ajudaram, de variadas formas, a não ficar caída pelo caminho: Ana Cristina, Brenda, Cibele, Fabíola, Jackeline, Jéssica, Kézia, Taynara e Vlândia.

Aos queridos do Laboratório do Prof. Dr. Fernando Schemelzer, onde tive meu primeiro acolhimento como estagiária no curso de Farmácia, e que me deram muitas risadas e boas histórias: Issis, Júnior, Yasmin e Thamires.

Aos (ex) companheiros de alegrias e sufocos do Laboratório de Citogenômica do Câncer: Bruna, Dani, Gabi, Gabriel, Izabelle, Manu, Marília, Mayara, Roberta, Sharlene, Victor e Wesley. Com vocês e os unicórnios, as coisas ficam mais leves!

À minha farmacêutica favorita e exemplo de empatia, gentileza e profissionalismo, Cinthya Andrade.

Aos professores do curso de Farmácia que vão além do conteúdo e planos de aulas e se dão como exemplos de humanização e cuidado, colocando o aprendizado pra vida acima de meras notas.

À querida Dra. Cristiana Libardi, pelo pronto acolhimento quando caí de paraquedas pedindo socorro.

Às integrantes da banca, Dra. Alcínia e Ma. Daniela, pela generosidade do tempo dedicado e contribuições.

*“Quem não deixa de caminhar, mesmo que tarde, afinal chega.”*

Santa Teresa d'Ávila

## RESUMO

O termo “pesticida” abrange uma grande variedade de usos (pode ser residencial ou no campo), produtos (inseticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas) e de substâncias químicas envolvidas, que podem ter características imunotóxicas, mutagênicas ou carcinogênicas (dependendo ou não da dose e do tempo de exposição), o que explica sua associação com o desenvolvimento de câncer. Trabalhadores agrícolas são afetados por essa exposição direta e diariamente, através da pele, boca e respiração; a população urbana é exposta, principalmente, a partir de resíduos de agrotóxicos nos alimentos e também pelo uso de pesticidas de uso doméstico, como inseticidas e raticidas. O desenvolvimento de neoplasias relacionado à exposição a pesticidas sintéticos é um assunto que já acumula inúmeras evidências e acontece, dentre vários fatores, devido ao estresse oxidativo, desordens metabólicas e danos ao DNA, representando um sério problema de saúde pública. Estudos epidemiológicos têm demonstrado larga associação de pesticidas com cânceres hematológicos, principalmente leucemias, linfomas, mieloma múltiplo e síndrome mielodisplásica. No entanto, a etiologia e patofisiologia das malignidades hematológicas ainda carece de estudos mais intensivos, pois infelizmente ainda é pouco entendida, justificando assim o propósito deste trabalho, que é revisar a literatura mais recente para avaliar se os dados confluem para caminhos em comum, e quais são estes. Tal revisão demonstrou que as evidências que relacionam exposição a pesticidas e cânceres hematológicos são mais numerosas do que as que descartam, mas que ainda há a necessidade de padronização das metodologias de avaliação para que se obtenha dados biológicos e epidemiológicos mais acurados.

**Palavras-chave:** Pesticidas. Agrotóxicos. Exposição ocupacional; Neoplasia; Câncer; Oncohematologia; Leucemia; Linfoma; Mieloma múltiplo; Síndrome mielodisplásica.

## **ABSTRACT**

The term “pesticide” covers a wide variety of uses (residential or in the field), products (insecticides, fungicides, herbicides, acaricides) and substances which can have immunotoxic, mutagenic or carcinogenic characteristics (depending or not of the dose and exposure time), which explains its association with the development of cancer. Agricultural workers are affected by direct and daily exposure, through the skin, mouth and breath; the urban population is exposed, mainly, from pesticide residues in food and also through the use of household pesticides, such as insecticides and rodenticides. The development of neoplasms related to exposure to synthetic pesticides is a subject that has already accumulated evidence, and there are several factors, due to oxidative stress, metabolic disorders and DNA damage, representing a serious public health problem. Epidemiological studies have a broad association with pesticides and hematological cancers, mainly leukemias, lymphomas, multiple myeloma and myelodysplastic syndrome. However, the etiology and pathophysiology of hematological malignancies still needs more intensive studies, as unfortunately it is still poorly understood, thus justifying the purpose of this work, which is to review the most recent literature to assess whether the data converge to common paths, and what are these. This review shows that the evidence relating exposure to pesticides and hematological cancers is more numerous than they discard, but that there is still a need for standardization of assessment methodologies to obtain more accurate biological and epidemiological data.

**Keywords:** Pesticides. Occupational exposure. Neoplasm; Cancer; Oncohematology; Leukemia; Lymphoma; Multiple myeloma; Myelodysplastic syndrome.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 01:</b> Categorias de toxicidade dos agrotóxicos e respectivas cores de rótulos adotados pela ANVISA .....	15
<b>Figura 02:</b> Efeitos moleculares provocados pelos piretróides .....	19
<b>Figura 03:</b> Fluxo de seleção dos artigos no PubMed.....	23
<b>Figura 04:</b> <i>Cloudword</i> , gerada a partir das palavras-chaves dos artigos selecionados.....	25
<b>Figura 05:</b> Tipos de Estudos dos artigos selecionados.....	35
<b>Figura 06:</b> Tipos de compostos analisados.....	36

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01:</b> Classificação de toxicidade da OMS.....	16
<b>Tabela 02:</b> Artigos selecionados na base de dados Pubmed, relacionando exposição a agrotóxicos e cânceres hematológicos.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPC: Bifenilos policlorados

DDT: Diclorodifeniltricloroetano

DNA: Ácido desoxirribonucléico

EPI: Equipamento de Proteção Individual

IARC: Agência Internacional de Pesquisa em Câncer

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LA: Leucemia aguda

LDCBG: Linfoma difuso de células B grandes

LLA: Leucemia Linfóide Aguda

LMA: Leucemia Mielóide Aguda

LNH: Linfoma Não-Hodgkin

MM: Mieloma múltiplo

OMS: Organização Mundial da Saúde (WHO, em inglês, *World Health Organization*)

RNA: Ácido ribonucléico

SMD: Síndrome Mielodisplásica

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>31.1</b>	<b>Pesticidas: definição e exposição</b> .....	<b>13</b>
<b>1.2</b>	<b>Classificação dos pesticidas</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3</b>	<b>Pesticidas e câncer</b> .....	<b>16</b>
<b>1.4</b>	<b>Pesticidas e cânceres hematológicos</b> .....	<b>18</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>21</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>21</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>22</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>23</b>
<b>4.1</b>	<b>Publicações selecionadas</b> .....	<b>23</b>
<b>4.2</b>	<b>Sobre os objetivos das publicações</b> .....	<b>23</b>
<b>4.3</b>	<b>Sobre as palavras-chaves</b> .....	<b>34</b>
<b>4.4</b>	<b>Sobre os tipos de estudos</b> .....	<b>35</b>
<b>4.5</b>	<b>Sobre os resultados dos estudos</b> .....	<b>35</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>37</b>
<b>6</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>41</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>42</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Pesticidas: definição e exposição

No Brasil, o uso de agentes físicos, químicos e/ou biológicos destinados a alterar a composição da fauna ou flora a fim de evitar a ação danosa de seres vivos considerados nocivos está prevista na Lei Nº 7802 de 1989, que regulamenta a produção, uso e comercialização de seus produtos e afins. Desde 2002, tramita o Projeto de Lei Nº 6299/2002, que visa alterar a lei anteriormente citada que substitui o termo “agrotóxicos” para “pesticidas”, com o objetivo de seguir os padrões internacionais de nomenclatura.

O termo “pesticida” abrange uma grande variedade de usos (residencial ou no campo), produtos (inseticidas, fungicidas, herbicidas, acaricidas) e de substâncias químicas envolvidas no controle de pragas. Tais substâncias, além do controle biológico, podem ser prejudiciais a saúde humana, pois muitos compostos têm características imunotóxicas, mutagênicas ou carcinogênicas que dependendo da dose e do tempo de exposição podem levar a diversas doenças, incluindo o câncer (BAILEY, *et al.*, 2015).

A exposição aos pesticidas pode ser através da pele, boca ou inalação durante a manipulação, preparo ou aplicação. Dependendo do produto, outros componentes como o ar e a água podem ser contaminados devido às diferentes formas de dispersão desses compostos, afetando até mesmo quem não trabalha diretamente com agricultura, mas vive em áreas próximas, e acaba sofrendo com os efeitos crônicos dessa exposição, tais como: anormalidades na produção de hormônios, infertilidade, defeitos congênitos e câncer (INCA, 2019).

Os efeitos da exposição são ditos crônicos quando resultam de uma exposição frequente e continuada a doses relativamente baixas de um ou mais produtos; e agudos quando a exposição a concentrações de ou mais agentes provocam danos em um período de 24 horas (PERES *et al.*, 2003).

Para a população rural e trabalhadores agrícolas, alguns pontos que são de especial relevância em relação a sofrer maior ou menor exposição são o uso correto de equipamentos de proteção individual (EPIs) durante armazenamento e manejo

desses compostos nos locais de trabalho, assim como o descarte adequado dos resíduos e cuidados durante a lavagem das roupas de trabalho (RIBEIRO *et al.*, 2012). Na população urbana, a exposição a pesticidas se dá principalmente através de alimentos contaminados durante a sua produção, e também devido ao uso inseticidas, sejam eles adquiridos livremente no comércio, ou utilizados em campanhas sanitárias de combate a mosquitos como o *Aedes aegypti* que possuem em sua composição piretróides e/ou organofosforados, que são utilizados de forma indiscriminada e sem os devidos cuidados, podendo levar a intoxicação, e nos casos de exposições múltiplas ter consequências crônicas à saúde humana (OLIVEIRA *et al.*, 2015).

## **1.2 Classificação dos pesticidas**

Os pesticidas podem ser classificados de acordo com a sua finalidade e dentre eles encontram-se os inseticidas, fungicidas, herbicidas, raticidas, acaricidas ou desfolhantes. A ANVISA (Figura 1) classifica esses compostos de acordo com a toxicidade, sendo divididos em algumas categorias, sendo a 1 e 2, extremamente tóxico e altamente tóxico, respectivamente (rótulo vermelho); categoria 3, moderadamente tóxico (rótulo amarelo); categorias 4 e 5, pouco tóxico e improvável causar dano agudo, respectivamente (rótulo azul); e os de toxicidade não classificada (rótulo verde) (INCA, 2019).

Figura 1 - Categorias de toxicidade dos agrotóxicos e respectivas cores de rótulos adotados pela ANVISA.

	CATEGORIA 1	CATEGORIA 2	CATEGORIA 3	CATEGORIA 4	CATEGORIA 5	NÃO CLASSIFICADO
	EXTREMAMENTE TÓXICO	ALTAMENTE TÓXICO	MODERADAMENTE TÓXICO	POUCO TÓXICO	IMPROVÁVEL CAUSAR DANO AGUDO	NÃO CLASSIFICADO
PICTOGRAMA					Sem símbolo	Sem símbolo
PALAVRA DE ADVERTÊNCIA	PERIGO	PERIGO	PERIGO	CUIDADO	CUIDADO	Sem advertência
<b>CLASSE DE PERIGO</b>						
ORAL	Fatal se ingerido	Fatal se ingerido	Tóxico se ingerido	Nocivo se ingerido	Pode ser perigoso se ingerido	-
DÉRMICA	Fatal em contato com a pele	Fatal em contato com a pele	Tóxico em contato com a pele	Nocivo em contato com a pele	Pode ser perigoso em contato com a pele	-
INALATÓRIA	Fatal se inalado	Fatal se inalado	Tóxico se inalado	Nocivo se inalado	Pode ser perigoso se inalado	-
COR DA FAIXA	VERMELHO	VERMELHO	AMARELO	AZUL	AZUL	VERDE

Fonte: <https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>

A classificação de toxicidade segue os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (Tabela 1), que define estes limites com base na Dose Letal (DL<sub>50</sub>), normalmente medida em miligramas de substância por quilograma de massa corporal dos indivíduos testados) que é a dose necessária, geralmente medida em miligrama (mg) de substância por quilograma (kg) de peso corpóreo, que irá causar morte em 50% dos indivíduos em experimentação (WHO, 2019).

A classificação também pode variar quanto ao grupo químico ou funções mais utilizadas tais como os inseticidas (organoclorados, ex.: Endossulfan; organofosforados, ex.: paration e malation; carbamatos, ex.: carbaril e carbofuram; e piretróides, ex.: piretrim), fungicidas (tiocarbamatos; dinitrofenóis; tiabendazóis; triazóis e organomercuriais); e herbicidas (ácidos fenoxialquílicos; triazinas; feniluréias; ácidos alifáticos; dinitroanilinas; amidos; benzóicos; carbamatos; e dipiridilas, ex.: paraquat) (PERES *et al.*, 2003).

Tabela 1 - Classificação de toxicidade da OMS

Classe	DL <sub>50</sub> por via oral	DL <sub>50</sub> por via dérmica
	(mg/kg peso corporal do rato)	(mg/kg peso corporal do rato)
Ia – Extremamente tóxico	<5	< 50
Ib – Altamente tóxico	5 -50	50 - 200
II – Moderadamente tóxico	50 - 2000	200 - 2000
III – Pouco tóxico	Acima de 2000	Acima de 2000
Improvável causar dano agudo	5000 ou mais	5000 ou mais

Fonte: (WHO, 2019)

Há ainda uma classificação de carcinogenicidade, feita pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês, *International Agency for Research on Cancer*), no entanto, esta não é específica para pesticidas. Ela avalia diversos produtos químicos, incluindo os agrotóxicos, em relação ao risco de desenvolvimento de câncer em humanos. Um dos agrotóxicos mais utilizados mundialmente, o herbicida Glifosato, consta nesta lista na categoria 2A (provável carcinógeno para humanos), mas a ANVISA não reconhece esse risco potencial, alegando que não há evidências suficientes de carcinogenicidade, embora reconheça que há uma preocupação internacional com a ocorrência de linfomas (IARC, 2020; ANVISA, 2018).

### 1.3 Pesticidas e câncer

O desenvolvimento de neoplasias relacionado à exposição a pesticidas sintéticos é um assunto que já acumula inúmeras evidências e acontece, dentre vários fatores, devido ao aumento de alterações metabólicas e hormonais que levam ao

acumulo de mutações e danos ao DNA, que dentre outros fatores está relacionado ao aumento de estresse oxidativo, representando um problema de saúde pública e uma ameaça, principalmente, às populações mais vulneráveis, como os agricultores, que são direta e diariamente afetados (CURL *et al.*, 2020). No entanto, é um problema que afeta também a população urbana, visto que o uso intensivo de pesticidas é algo já consolidado no mundo inteiro, e a exposição frequente a resíduos desses compostos obtidos na dieta e no ambiente, sendo um importante fator de risco para o surgimento de cânceres, principalmente de pulmão, colorretal, próstata, testículos, mama, bexiga, cérebro, pele e os hematológicos (PARRÓN *et al.*, 2014).

Um possível mecanismo para explicar a relação entre pesticidas e desenvolvimento de câncer de mama e próstata, é o fato de que a exposição pode inibir as enzimas CYP1A2 e CYP3A4 (monoxidases do citocromo P450), que inativam estradiol, estrona e testosterona, levando a um aumento nas taxas de estrógenos e andrógenos endógenos, o que por si só representam um fator de risco para esses tipos de câncer. Os pesticidas atuam também como xenoestrógenos, ligando-se aos receptores de estrógenos (principalmente ER $\alpha$  e ER $\beta$ ) e a interação com elementos responsivos a estrógenos em regiões promotoras de determinados genes alvos pode resultar em estimulação da proliferação celular e crescimento tumoral em tecidos estrógeno-dependentes. Esses compostos podem ainda levar a uma disfunção endócrina, principalmente modificando a atividade de enzimas envolvidas na síntese e metabolismo de hormônios esteróides (LANDAU-OSSONDO *et al.* 2009).

Segundo Landau-Ossondo *et al.* (2009), a produção de radicais livres pelos pesticidas pode levar a iniciação e progressão tumoral devido à inibição da comunicação celular através das junções GAP. O bloqueio dessa comunicação entre células saudáveis e pré-neoplásicas faz com que estas escapem do controle de crescimento exercido pelas células normais circundantes. Surge, então, um microambiente tumoral, e esse mecanismo pode ocorrer quando há exposição aos pesticidas DDT e Paraquat, por exemplo.

A exposição a pesticidas, em suas mais variadas formas, é inevitável. A exposição dos pais antes da concepção, bem como durante o desenvolvimento embrionário e fetal e vida pós-natal podem levar ao desenvolvimento de leucemias e linfomas congênitos na criança. Ou ainda provocar polimorfismos, mutações ou

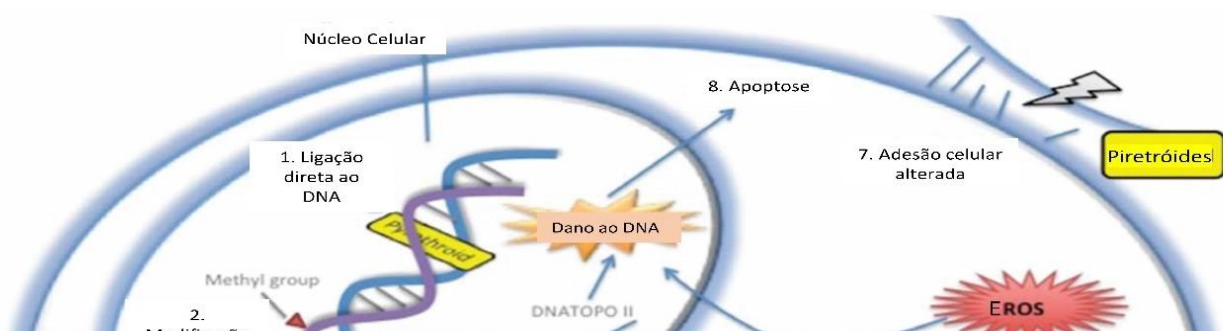
alterações epigenéticas em genes ou seus produtos responsáveis por metabolizar substâncias carcinogênicas, que resultará em câncer em outras etapas da vida, o que faz das crianças um grupo de especial vulnerabilidade (SABARWAL *et al.*, 2018).

Sabarwal e colaboradores (2018) também elenca possíveis mecanismos pelos quais os pesticidas podem levar ao desenvolvimento tumoral, e estes podem ser desde quebras nas fitas simples e duplas de DNA e aberrações cromossômicas. Dado a contribuição ambiental no desenvolvimento dos mais variados tipos de câncer, visto que a sua maioria são esporádicos (90-95%), ou seja não são herdados (5-10%), sugere-se que alterações nos mecanismos epigenéticos de controle da expressão gênica como os RNA não-codificantes, as modificações de histonas e a metilação do DNA possam ser alterações chave no processo de carcinogênese.

#### 1.4 Pesticidas e cânceres hematológicos

Estudos epidemiológicos, como mostra a revisão de Navarrete-Meneses & Pérez-Vera (2019) e a meta-análise de Chen e colaboradores (2015) têm demonstrado larga associação de pesticidas com cânceres hematológicos, principalmente em relação aos mais utilizados, como é o caso de inseticidas piretróides. Estes, especificamente, podem estar relacionados com casos de leucemias infantis, inclusive congênitas (exposição intrauterina) e linfomas e mieloma múltiplo em adultos, mediante exposição doméstica, devido à sua capacidade de ligação direta ao DNA (provocando alterações epigenéticas) e também por induzirem estresse oxidativo e disfunção endócrina, dentre outras possibilidades (Fig. 2) (NAVARRETE-MENESES & PÉREZ-VERA, 2019).

Figura 2- Efeitos moleculares provocados pelos piretróides. ER: receptores de estrógenos; AR: receptores de andrógenos; EROS: espécies reativas de oxigênio.



intrauterina e leucemia linfóide e mieloide agudas em crianças até 2 anos de idade, avaliando exposição a permetrina e também ocupacional, em atividades agrícolas (FERREIRA *et al.*, 2013).

A agricultura é uma das principais atividades econômicas brasileiras e, com o intenso uso de pesticidas vem a preocupação com os impactos na saúde. Diazinona, malation e glifosato são permitidos tanto para uso no campo quanto domissanitário, e estes agentes apresentam efeitos semelhantes de carcinogenicidade demonstrados em estudos *in vitro* e *in vivo* (genotoxicidade, imunossupressão, estresse oxidativo, alterações celulares, desregulação hormonal e inflamação crônica), o que aumenta as chances de ação sinérgica, relacionadas ao desenvolvimento de linfoma Non-Hodgkin (LNH) (COSTA *et al.*, 2017).

Fonte: Modificada de Navarrete-Meneses & Pérez-Vera (2019).

A associação entre LNH e exposição ocupacional a pesticidas tem sido vastamente investigada, e há tendência de aumento de risco quando há combinação de agrotóxicos, o que reflete a realidade de uso (HOHENADEL *et al.*, 2011). A relação positiva entre exposição e risco inclui pesticidas organoclorados e organofosforados (LUO *et al.*, 2016; HU *et al.*, 2017), e no estudo de Yildirim *et al.* (2013) foi demonstrado o aumento do número de casos de LNH acompanhando o aumento do uso de pesticidas na Turquia, algo que também foi observado no Brasil por Boccolini *et al.* (2013), que verificou o aumento de mortalidade, o que fortalece a hipótese de correlação entre essas variáveis.

Para mieloma múltiplo, tem sido demonstrada associação entre o risco de desenvolvê-lo e exposição a inseticidas carbamatos de forma geral, carbaril, captan, DDT, organoclorados e mecocrop (PAHWA *et al.*, 2012; KACHURI *et al.*, 2013; PRESUTTI *et al.*, 2016). No entanto, dados de exposição não-ocupacional ainda são escassos, dificultando conclusões a esse respeito (PARRÓN *et al.*, 2014).

Nas síndromes mielodisplásicas, a relação entre exposição e risco também ainda não é muito clara, mas vários estudos apontam essa tendência, como mostra a meta-análise de Jin *et al.* (2014), que relaciona a exposição a inseticidas com maiores chances de desenvolver SMD, principalmente os subtipos anemia refratária e anemia refratária com sideroblastos em anel.

Essa síndrome é caracterizada por hematopoiese ineficaz e citopenias periféricas, com displasias em uma ou mais linhagens, acometendo principalmente idosos, sendo assim uma doença relacionada à idade (MAGALHÃES *et al.*, 2010). Pacientes com SMD podem apresentar telômeros mais curtos do que pessoas da mesma faixa etária sem a doença, sendo este um fator já considerado como importante direcionador da evolução da doença e marcador prognóstico (HWANG *et al.*, 2016; WILLIAMS *et al.*, 2017).

O encurtamento progressivo dos telômeros dos leucócitos tem sido relatado também em populações sob exposição continuada a pesticidas, um fenômeno especialmente observado em trabalhadores agrícolas que desenvolveram SMD, indicando uma possível correlação (ANDREOTTI *et al.*, 2015).

Os telômeros são estruturas especializadas no final dos cromossomos, compostas por DNA e proteínas associadas, que protegem e garantem correta replicação dos cromossomos durante a divisão celular. Junto com a metilação do DNA são os principais marcadores de tempo de vida celular e estabilidade genômica (PEDROSO, *et al.*, 2020).

A etiologia das malignidades hematológicas carece de estudos intensivos, e devido ao fato de ser uma condição multifatorial e complexa, diversos fatores como as alterações genéticas e epigenéticas e um forte componente ambiental podem contribuir para o desenvolvimento dessas doenças (ZAKERINIA *et al.*, 2012). Há ainda pouco conhecimento, do ponto de vista de marcadores relacionados e fatores agravantes, o que reforça a necessidade de esforços cada vez maiores da comunidade científica a fim de elucidar os mecanismos envolvidos e os principais tipos de cânceres e mutações a eles associadas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Realizar uma revisão sistemática sobre o desenvolvimento de câncer hematológico e a exposição a pesticidas.

### **2.2 Objetivos Específicos**

1. Identificar os principais tipos de cânceres citados;
2. Identificar o tipo de exposição, se doméstica ou ocupacional;
3. Identificar o público-alvo avaliado nos estudos (crianças ou adultos);
4. Avaliar se há objetos de estudo mais comuns que outros, a partir da frequência de aparecimento das palavras-chaves;
4. Identificar quais os pesticidas mais abordados nos estudos;
5. Observar se há mais resultados afirmando ou descartando a associação entre exposição a pesticidas e desenvolvimento de neoplasias hematológicas.

### 3 METODOLOGIA

O trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura que relaciona exposição a pesticidas e desenvolvimento de câncer. Os estudos foram buscados na base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos: “pesticides and hematological cancer”, “pesticides and hematopoietic cancer”.

Os critérios de inclusão foram: artigos completos publicados entre os anos 2010 e 2020, com dados referentes a estudos com seres humanos, em português ou inglês. Foram incluídos estudos caso-controle, coorte e metanálise. Os critérios de exclusão foram: estudos *in vitro* ou em outras espécies não-humanas, estudos que avaliaram outros tipos de câncer não hematológicos e revisões da literatura.

Os artigos foram selecionados, primeiramente, pelo título, em seguida pelos abstracts, e finalmente pela leitura do texto completo, para confirmar que o mesmo trazia informações robustas sobre o assunto.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Publicações selecionadas

A busca no banco de dados PubMed retornou 186 resultados (todos foram verificados). Após checagem dos critérios de inclusão e exclusão e de remoção por duplicidade, foram selecionados para este trabalho 21 artigos que abordam a relação entre a exposição a pesticidas e o desenvolvimento de câncer hematológico (Figura 3).

Figura 3 - Fluxo de seleção dos artigos no PubMed



Fonte: a autora.

Para facilitar a visualização de seus conteúdos, eles foram agrupados na Tabela 2, em ordem cronológica, do mais recente para o mais antigo, em que é possível ter uma visão geral dos títulos, autores, ano de publicação, objetivos, palavras-chave ("Keywords"), tipo de estudo, tipo de câncer abordado, categoria do composto, grupo de sujeitos expostos e tipo de exposição e principais achados.

### 4.2 Sobre os objetivos das publicações

Dos 21 artigos selecionados, 8 deles (38,1%) estavam relacionados a neoplasias exclusivamente em crianças, em que somente o desenvolvimento de leucemias foi observado (LLA e/ou LMA). Quatro destes artigos investigavam o desenvolvimento das neoplasias infantis a partir da exposição ocupacional dos pais

antes e/ou durante a gestação; três investigavam a exposição ambiental durante a vida pós-natal, ou seja, morar próximo a áreas agrícolas; e um investigava a exposição doméstica a inseticidas ou raticidas, por exemplo.

Três artigos (14,2%) abordavam o desenvolvimento de neoplasias tanto em crianças quanto em adultos, a partir da exposição ocupacional dos pais, ou de exposição doméstica, ou de ambas; todos eles investigavam a ocorrência de linfoma e leucemia.

Tabela 2 – Artigos selecionados na base de dados Pubmed relacionando exposição a agrotóxicos e cânceres hematológicos

Artigo	Objetivo	Keywords	Tipo de estudo	Resultados	Tipo de câncer	Categoria do composto	Grupo	Tipo de exposição
COSTE, A. <i>et al.</i> (2020).	Analisar a associação entre a densidade de culturas agrícolas nos municípios da França e a incidência de LA na infância entre 1990 e 2014.	Agriculture; Childhood leukemia; Ecological study; Pesticides; Record-based study	Coorte Retrospectivo	Associação moderada entre a densidade da viticultura e a incidência de LLA., mas não de LMA.	LLA	Agrotóxicos	Infantil	Ambiental
Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). PATEL, D.M. <i>et al.</i> (2020)	Avaliar a exposição ocupacional dos pais e o risco de leucemia infantil e tumores do sistema nervoso central	agricultural exposures, childhood cancer, childhood leukemia, childhood brain tumors, parental occupation, organic dust, pesticides	Coorte Retrospectivo	A exposição paterna a pesticidas e animais foi associada ao aumento do risco de LMA na infância. Essa primeira análise prospectiva de coortes de nascimentos e exposições ocupacionais dos pais fornece evidências de exposições agrícolas paternas como fatores de risco de LMA na infância. Os diferentes riscos para a LLA infantil associados à exposição a poeira orgânica materna e paterna devem ser mais investigados.	Leucemia	Inseticidas e herbicidas	Infantil	Ambiental

Association of Occupational Pesticide Exposure With Immunochemotherapy Response and Survival Among Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. LAMURE, S. et al. (2019)	Analisar a associação de exposição ocupacional a pesticidas com resposta à imunoterapia e sobrevida entre pacientes tratados para linfoma difuso de células B grandes.		Coorte Retrospectivo	A exposição ocupacional agrícola a pesticidas foi associada à falha do tratamento e menor sobrevida livre de eventos e sobrevida global entre pacientes com linfoma difuso de células B grandes.	Linfoma	Agrotóxicos	Adulto	Ocupacional
Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. LEON, M.E. et al. (2019)	Investigar a possível associação entre uso de pesticidas e risco de neoplasias linfóides em trabalhadores agrícolas	AGRICOH; NHL; Pesticides; cohort; farmers; meta-analysis	Meta-análise	Relações moderadamente elevadas foram observadas para: LNH e uso regular de terbufos; leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico pequeno e deltametrina; e linfoma difuso de células B e glifosato.	Linfoma e leucemia	Agrotóxicos	Adulto	Ocupacional
Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort. TUAL, S. et al. (2019)	Avaliar as associações entre MM e atividades relacionadas a culturas ou animais, com atenção específica à exposição a pesticidas através do uso em animais e culturas ou contato com culturas	Cohort; Corn; Farming; Insecticides; Multiple myeloma; Occupational exposure; Pesticides	Coorte Retrospectivo	O risco de MM foi aumentado nos agricultores que começaram a usar pesticidas nas lavouras na década de 1960, especialmente entre aqueles que aplicavam pesticidas no milho e usavam inseticidas nos animais, especialmente entre criadores de cavalos. Também foram observados riscos	Mieloma múltiplo	Agrotóxicos	Adulto	Ocupacional

	tratadas e exposição a desinfetante			elevados significativos com o uso de desinfetante em celeiros de animais.				
Serum organochlorines and non-Hodgkin lymphoma: A case-control study in Israeli Jews and Palestinians. KLIL-DRORI, A.J. et al. (2018)	Investigar associações de pesticidas organoclorados e bifenilos policlorados (BPC) com linfoma não-Hodgkin	Case-control studies; Chlorinated; Hydrocarbons; Lymphoma; Non-Hodgkin; Pesticides; Polychlorinated biphenyls	Caso-controle	BPCs com alto teor de cloro foram associados a linfoma não-Hodgkin	Linfoma	Inseticidas	Adulto	Ambiental
Maternal Exposure to Pesticides, Paternal Occupation in the Army/Police Force, and CYP2D6*4 Polymorphism in the Etiology of Childhood Acute Leukemia. FERRI, G.M. et al. (2018)	Investigar a associação entre LA Infantil e exposição pré-natal materna a pesticidas, exposição ocupacional paterna a pesticidas, poluentes e patógenos.	pesticides, CYP2D6*4 polymorphism, childhood, acute leukemia	Caso-controle	Aumento do risco para Leucemia Aguda Infantil foi associado ao uso materno pré-natal de inseticidas/rodenticidas e a indivíduos que vivem <100 m de campos tratados com pesticidas.	Leucemia	Inseticidas e raticidas	Infantil	Ambiental
Risk of lymphoma subtypes by occupational exposure in Southern Italy. FERRI, G.M. et al. (2017)	Explorar o risco ocupacional dos principais subtipos de linfoma de células B usando um modelo de estudo de caso-controle.	B-cell lymphoma subtypes; CAREX matrix; Case-control study; Lymphomas; Occupational exposure; Pesticides	Caso-controle	Após o ajuste para os principais fatores de confusão, os agricultores mostraram um risco aumentado de linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) e mieloma múltiplo. A exposição aos pesticidas Captafol, Paraquat e Radon pode estar implicada; o fungicida	Linfoma	Agrotóxicos	Adulto	Ocupacional

				Captafol esteve significativamente associado ao risco de linfoma não-Hodgkin, particularmente ao risco de LDCBG.				
Non-Hodgkin lymphoma among Brazilian agricultural workers: A death certificate case-control study. BOCCOLINI, P.M.M. <i>et al.</i> (2017)	Investigar a associação entre agricultura e risco de Linfoma Não-Hodgkin no Brasil.	Epidemiology; non-Hodgkin lymphoma; occupational hazards; pesticides	Caso-controle	Trabalhadores agrícolas na faixa etária mais jovem (20 a 39 anos) tiveram uma chance 31% maior de morrer de LNH em comparação com trabalhadores não agrícolas na mesma faixa etária. A estratificação também mostrou um ligeiro aumento estatisticamente significativo no risco de morte por LNH entre trabalhadores agrícolas analfabetos em comparação com trabalhadores não agrícolas no mesmo nível educacional.	Linfoma	Agrotóxicos	Adulto	Ocupacional
A task-based assessment of parental occupational exposure to pesticides and childhood acute lymphoblastic leucemia. GUNIER, R.B. <i>et al.</i> (2017)	Investigar associações entre a exposição ocupacional parental a pesticidas e a leucemia linfoblástica aguda na infância.	Childhood leukemia; Job-specific modules; Occupational exposure; Pesticides	Caso-controle	O risco de LLA foi elevado em crianças com exposição ocupacional paterna a pesticidas durante o período perinatal	Leucemia	Agrotóxicos	Infantil	Ocupacional e ambiental

Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project. PRESUTTI, R. <i>et al.</i> (2016)	Investigar associações entre uso de pesticidas e risco de câncer hematológico	carbamates; inseticidas; multiple myeloma; pesticides; pooled case-control study	Caso-controle	Observou-se aumento significativo no risco de MM para o uso de carbaril, captan e DDT.	Mieloma múltiplo	Inseticidas e fungicidas	Adulto	Ocupacional e Ambiental
Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian Community. MALAGOLI, C. <i>et al.</i> (2016)	Avaliar a possível relação entre a exposição passiva a pesticidas agrícolas e o risco de leucemia aguda na infância.	Childhood leukemia; Crop density; Pesticides; Rural area	Caso-controle	Aumento do risco de leucemia entre crianças que residem perto de áreas cultiváveis.	Leucemia	Inseticidas e herbicidas	Infantil	Ambiental
Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. BAILEY, H.D. <i>et al.</i> (2015)	Investigar se a exposição doméstica a pesticidas antes do nascimento e durante os primeiros anos da criança pode aumentar o risco de leucemia infantil.	acute lymphoblastic leukemia acute myeloid leukemia; case-control study; childhood; pesticide; pooled analysis	Meta-análise	Qualquer exposição a pesticidas nos poucos meses que antecederam a concepção, durante a gravidez e após o nascimento foi associada a um risco aumentado de LLA infantil, com pouca variação no tempo período, tipo de pesticida ou entre outros subgrupos. Também descobrimos que qualquer exposição a pesticidas nos poucos meses que antecederam a concepção e durante a gravidez aumentou o risco de LMA na	Leucemia	Inseticidas	Infantil	Doméstica

				infância, mas a exposição após o nascimento não.				
Occupational exposure to pentachlorophenol causing lymphoma and hematopoietic malignancy for two generations. ZHENG, R. et al. (2015)	Explorar dois tipos de associações, uma entre os trabalhadores expostos à PCP com linfoma e neoplasia hematopoiética, a outra entre o linfoma e leucemia infantil com os pais expostos à PCP	Pentachlorophenol; children leukemia; genotoxicity; non-Hodgkin's lymphoma; occupational exposure; preconception	Meta-análise	A exposição ocupacional dos trabalhadores à PCP pode aumentar o risco de linfoma e neoplasia hematopoiética em si e em seus filhos.	Linfoma e leucemia	Herbicida	Adulto e infantil	Ocupacional e ambiental
Relationship between exposure to pesticides and occurrence of acute leukemia in Iran. MARYAM, Z. et al. (2015)	Determinar a relação entre a exposição a pesticidas e a ocorrência de leucemia aguda na província de Fars, sul do Irã.	Pesticides, leukemia, relationship, Iran	Caso-controle	A exposição a pesticidas em ambientes internos foi vista na maioria dos casos e controles. Ser agricultor tinha um risco significativamente maior de desenvolver leucemia aguda em comparação com outros empregos, especialmente para os filhos.	Leucemia	Inseticidas e agrotóxicos	Adulto e infantil	Ocupacional, doméstica e Ambiental
Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. CHEN, M. et al. (2015)	Examinar associações entre exposições residenciais a pesticidas na infância e câncer na infância		Meta-análise	Descobrimos que a exposição infantil a inseticidas residenciais internos, mas não externos, foi associada a um aumento significativo no risco de	Linfoma e leucemia	Inseticidas e herbicidas	Infantil	Doméstica

				leucemia e linfomas infantis. Um aumento significativo no risco de leucemia também foi associado à exposição a herbicidas.				
Pesticide exposure as a risk factor for myelodysplastic syndromes: a meta-analysis based on 1,942 cases and 5,359 controls. JIN, J. <i>et al.</i> (2014)	Investigar a associação da exposição a pesticidas com o risco de SMD.		Meta-análise	Demonstraram uma correlação entre a exposição a pesticidas e um aumento estatisticamente significativo do risco de SMD. Além disso, na análise de pesticidas específicos, o aumento do risco foi associado à exposição a inseticidas, mas não à exposição a herbicidas ou fungicidas.	SMD	Inseticida, herbicida, fungicida	Adulto	Ocupacional e Ambiental
Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. BAILEY, H.D. <i>et al.</i> (2014)	Investigar a associação entre a exposição ocupacional materna a pesticidas durante a gravidez e/ou a exposição ocupacional paterna antes da concepção e aumento do risco de leucemia na prole	childhood; leukemia; meta-analysis; occupation; pesticide; pooled analysis	Meta-análise	Foi encontrado um risco significativamente aumentado de LMA na prole com exposição materna a pesticidas durante a gravidez e um ligeiro aumento no risco de LLA com exposição paterna até um ano antes da concepção, mais evidente em crianças diagnosticadas com 5 anos ou mais de idade e naquelas com LLA de células T, o que levanta questões interessantes sobre possíveis mecanismos.	Leucemia	Agrotóxicos	Infantil	Ambiental

Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men. KACHURI, L. et al. (2013)	Investigar a associação entre o uso durante a vida de vários pesticidas e o risco de MM usando duas métricas de exposição: número de pesticidas usados e dias por ano de uso de pesticidas.	carbamates; case-control study; multiple myeloma; occupational cancer; pesticides	Caso-controle	Tendências positivas de risco foram observadas para fungicidas e pesticidas classificados como provavelmente cancerígenos ou superiores. Riscos excessivos de MM foram observados entre homens que relataram usar pelo menos um pesticida carbamato, um herbicida fenoxi e $\geq 3$ organoclorados. Probabilidades significativamente maiores de MM foram observadas para exposição ao carbaril e captan. O uso de mecoprop por $> 2$ dias por ano também foi significativamente associado ao MM.	Mieloma múltiplo	Inseticida, herbicida, fungicida	Adulto	Ocupacional
Pesticide (endosulfan) levels in the bone marrow of children with hematological malignancies. RAU, A. T. et al. (2012)	Confirmar a presença de resíduos de pesticidas (Endosulfan) na medula óssea (MO) de crianças com neoplasias hematológicas agudas e comparar com os controles.	Endosulfan, bone marrow, hematological malignancy, India	Caso-controle	Crianças com malignidade hematológica tinham níveis aumentados de Endosulfan na medula óssea em comparação com aqueles sem. Todas as crianças com os níveis aumentados de Endosulfan eram de áreas expostas a pesticidas.	Leucemia	Inseticida	Infantil	Ambiental

	Verificar se crianças com Endosulfan na medula residem em áreas pulverizadas com o mesmo.							
Pesticide exposure and lymphohaematopoietic cancers: a case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece). KOKOUVA, M. et al. (2011)	Investigar as relações entre a exposição a pesticidas e cânceres linfohematopoiéticos em uma região agrícola da Grécia.	Caso-controle	A exposição a pesticidas foi associada a casos de câncer linfahematopoiético, síndrome mielodisplásica e leucemia. Um padrão dose-resposta foi observado. Fumar durante a aplicação de pesticidas foi fortemente associado ao total de casos. Essa associação foi ainda mais forte para comer simultaneamente com a aplicação de pesticidas.	SMD, linfoma, leucemia, desordem mieloproliferativa	Inseticida, herbicida, fungicida	Adultos	Ocupacional e Doméstica	

Fonte: a autora. \* LLA, Leucemia linfóide Aguda; LA, Leucemia Aguda; LMA, Leucemia Mielóide Aguda; LDCBG, Linfoma Difuso de Células B grandes; LNH, Linfoma Non-Hodgkin; MM, Mieloma Múltiplo; SMD, Síndrome Mielodisplásica.

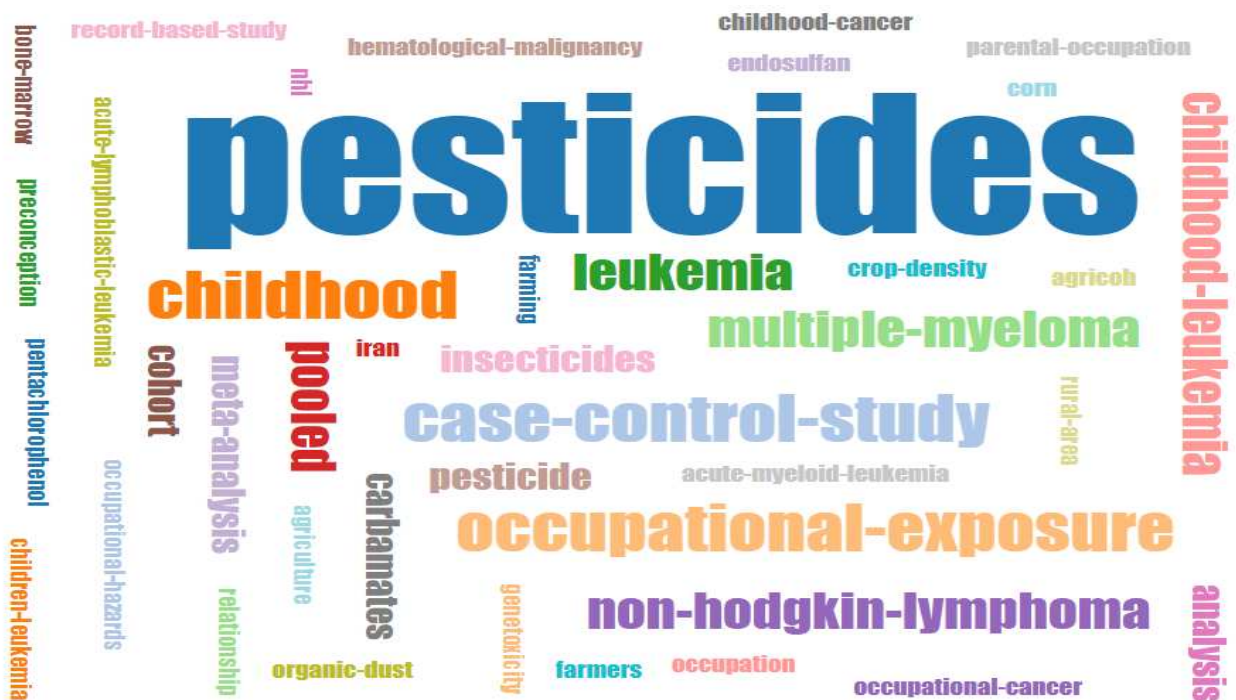
### 4.3 Sobre as palavras-chaves

Para uma observação visual da frequência de ocorrência das *Keywords* dos artigos selecionados, foi gerada de forma online (<https://www.online-toolz.com/tools/word-cloud-generator.php>) uma nuvem de palavras (Figura 4), na qual os termos que mais se repetem aparecem em tamanhos maior.

O termo “*pesticides*” é uma palavra-chave em 14 dos 21 artigos (66,7%), sendo este o termo mais frequente; outros termos também recorrentes foram: *occupational exposure*, *multiple myeloma*, *childhood*, *leukemia* e *non-Hodgkin lymphoma*.

Dessa forma, a nuvem de palavras-chaves oferece um resumo gráfico dos objetivos e resultados dos artigos selecionados e do presente trabalho, que foi exatamente relacionar a exposição a pesticidas com a ocorrência de diferentes neoplasias hematológicas.

Figura 4 - *Cloudword*, gerada a partir das palavras-chaves dos artigos selecionados

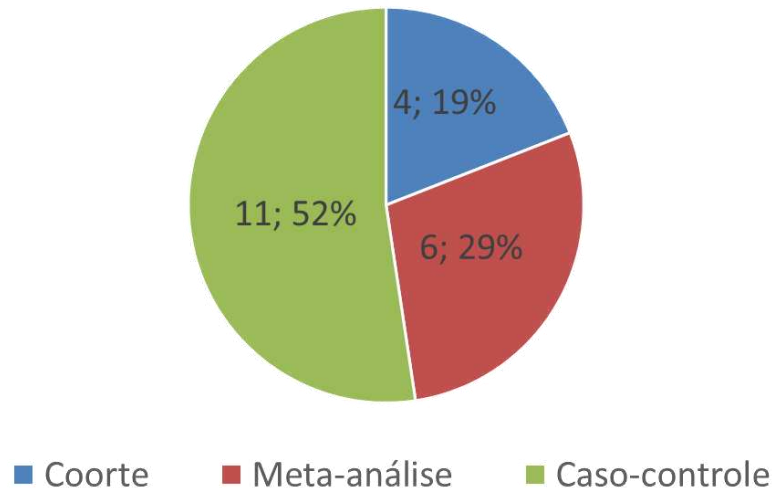


Fonte: a autora.

#### 4.4 Sobre os tipos de estudo

Os artigos selecionados foram de três tipos, Caso-controle, Meta-análise e Coorte-Retrospectivo. As quantidades de cada um estão listadas na Figura 5.

Figura 5 - Tipos de Estudos dos artigos selecionados



Fonte: a autora.

#### 4.5 Sobre os resultados

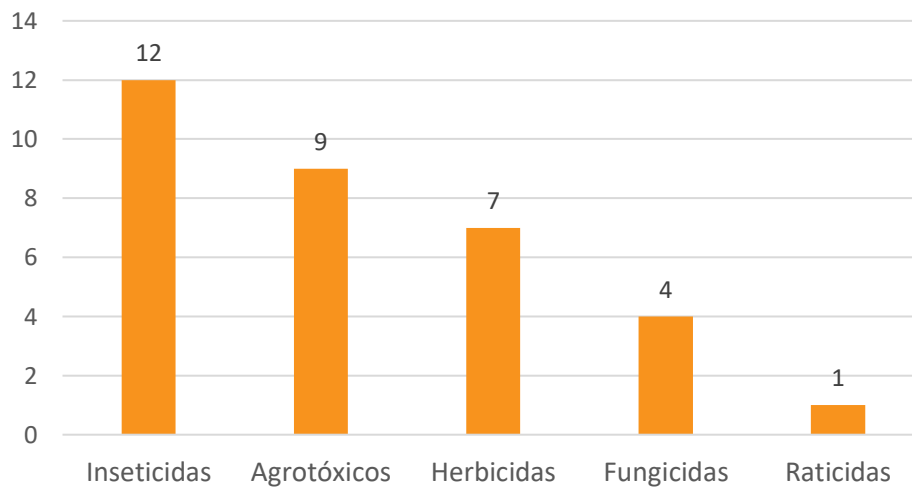
Em todos os artigos foram encontradas relações com tendência positiva entre a exposição ocupacional para os pais e/ou crianças, ou a exposição a pesticidas de uso doméstico, ou a exposição ambiental em regiões próximas a áreas agrícolas e a ocorrência de leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma não-Hodgkin, leucemia linfocítica crônica, linfoma difuso de células B grandes, mieloma múltiplo, SMD, desordem mieloproliferativa e, de uma forma geral, neoplasias hematopoiéticas.

Em apenas três dos 21 artigos avaliados não houve associação entre o desenvolvimento de alguns tumores hematológicos com a exposição. Dentre eles um não encontrou associação entre a proximidade com a área cultivada com LMA, mas observou associação com LLA, outro não observou associação com o uso de herbicidas ou fungicidas com a SMD, mas os inseticidas parecem afetar o desenvolvimento da doença, e outro artigo não relacionou o desenvolvimento de

leucemias e linfomas infantis a inseticidas residenciais externos, mas sim com internos.

De forma menos específica, os artigos abordaram o uso de agrotóxicos, inseticidas, herbicidas, fungicidas e raticidas (Figura 6). Os compostos citados de forma específica nas investigações foram: terbufos, deltametrina, glifosato, bifenilos, policlorados, captafol, paraquat, radon, carbaril, captan, DDT, pentaclorofenol, carbamatos, organoclorados, mecrocop e endosulfan.

Figura 6 - Tipos de compostos analisados



## 5. DISCUSSÃO

O amplo número de retornos na busca já é um forte indicador do quão preocupante é a questão de exposição a pesticidas e sua relação com o desenvolvimento de cânceres hematológicos e também de outros tipos, como esôfago, próstata, mama, bexiga, pulmão, rins, cólon, cérebro, pâncreas, pele, cabeça e pescoço, entre vários outros (PLUTH *et al.*, 2019).

Os compostos presentes nos pesticidas comumente têm atividade cito e genotóxica, que são fatores fundamentais para a carcinogênese, pois acarretam estresse oxidativo, danos ao DNA, aberrações cromossômicas, alterações em processos moleculares importantes que controlam o crescimento e proliferação celular, os quais atuam e interagem de formas tão complexas que ainda não se consegue determinar exatamente a etiologia da maioria dos cânceres (CURL *et al.*, 2020).

Elaborar estudos acurados acerca desta problemática esbarra em questões metodológicas e logísticas, que incluem a dificuldade de quantificar os níveis de exposição, a fim de relacioná-los mais fielmente com as características do tumor (tipo, agressividade e desfechos), isso porque é comum que os sujeitos da pesquisa não lembrem os nomes dos produtos aos quais foram expostos nem saibam especificar frequência, duração e intervalos da exposição (MARYAM *et al.*, 2015).

Além disso, há dificuldade de seguimento dos pacientes, o que resulta em dados incompletos; e frequentemente falta, ainda, informações sobre outros fatores predisponentes como história familiar, características étnicas e imunossupressão, que podem ser a real causa do câncer ou agir de forma sinérgica com a exposição, ou seja, há muitos fatores de confusão (MERHI *et al.*, 2007).

Em relação ao seguimento, as dificuldades nesse quesito levam a impedimentos de comparação de desfechos. Dentre os artigos selecionados, apenas Lamure *et al.* (2019) apontam os impactos da exposição em indicadores como resposta a tratamento e sobrevivência dos pacientes, mostrando que agricultores com linfoma difuso de grandes células B tinham mais riscos de falha terapêutica e menor tempo de sobrevida geral e livre da doença do que pessoas com a mesma patologia, mas sem exposição ocupacional.

Já o emprego de diferentes métodos laboratoriais para analisar níveis de pesticidas em amostras biológicas podem super ou subestimar a contaminação e suas implicações, sendo necessário o desenvolvimento de ferramentas de análise padronizadas e acessíveis para os pesquisadores em diferentes realidades (BROUWER *et al.*, 2016; GUNIER, *et al.*, 2017).

Em trabalhadores rurais, por exemplo, há uma grande dificuldade em estabelecer o tempo exato de exposição, os tipos exatos de agrotóxicos e as combinações com os quais têm contato, se o uso de EPIs é adequado, a presença de hábitos como álcool e fumo (CURL *et al.*, 2020), pois as respostas, que geralmente, são obtidas por questionários, são influenciadas por analfabetismo e falta de conhecimento dos agricultores sobre os produtos que manuseiam (KOKOUVA *et al.*, 2011; BOCCOLINI *et al.*, 2016), e também pelo receio de admitir tabagismo e alcoolismo.

Um estudo conduzido por Zhang *et al.* (2011) detectou metabólitos organofosforados (dietil fosfato, dimetil fosfato, dimetil tiofosfato, dietil tiofosfato e dietil ditiofosfato) na urina de crianças e adolescentes com leucemia aguda com relatado uso de inseticidas, relacionando essa exposição como fator de risco para leucemia aguda em crianças, mas de forma geral nem sempre é possível fazer essa detecção.

Apesar de importante identificar os efeitos dos compostos isoladamente, não foi possível avaliar os tipos mais utilizados, pois muitos estudos não os definiam com exatidão devido, principalmente, às investigações serem conduzidas a fim de inferir os efeitos em áreas muito grandes, onde existiam cultivos diversificados (tomate, batatas, uvas, morangos, etc.), o que demanda uma utilização heterogênea de agrotóxicos e múltiplas combinações (KACHURI *et al.*, 2013; COSTE *et al.*, 2020).

No entanto, a partir da frequência com que determinados produtos químicos ou suas classes foram citadas, de forma geral, é possível ter uma ideia de intensidade de uso e da preocupação que se deve ter com os impactos do uso intensivo e/ou mau uso na saúde pública

Tanto quanto o tipo de composto, o tempo de exposição tem se mostrado um fator importante na predição de risco para câncer, como em Merhi *et al.* (2007), que demonstra em uma meta-análise que um período maior que 10 anos estava relacionado ao aumento de risco de desenvolvimento de linfoma não-Hodgkin,

leucemia e mieloma múltiplo. A questão do tempo de exposição é ainda mais relevante quando se leva em consideração o potencial de bioacumulação dos pesticidas, que geralmente possuem uma estrutura química estável, difícil de degradar, e que permanece no ambiente e nos organismos por muitos anos após a exposição, ou seja, 10 anos de contato com essas substâncias pode ter efeitos devastadores e ainda imprevisíveis (POMBO-DE-OLIVEIRA *et al.*, 2017).

Um dos efeitos, não necessariamente imediato a exposição é o desenvolvimento de leucemias em crianças a partir da exposição ocupacional dos pais, seja durante a gestação ou até mesmo 1 ano antes da concepção, o que dá indícios de que os danos celulares, ao material genético e desregulação imune provocados por esses compostos são graves e podem levar a consequências na fertilidade e desenvolvimento embrionário e fetal (BAILEY *et al.*, 2014; BAILEY *et al.*, 2015; FERRI *et al.*, 2018; GUNIER *et al.*, 2017; PATEL *et al.*, 2020; ZHENG *et al.*, 2015). Esses estudos, apesar de algumas vezes trazerem nos títulos que são sobre exposição ocupacional, foram classificados para o presente trabalho como exposição ambiental, visto que as crianças não trabalham, mas sofrem a influência do ambiente no qual seus pais estão inseridos.

A maioria dos estudos referem-se a pesquisas sobre leucemias e linfomas, e Presutti *et al.* (2016) menciona em seu artigo sobre mieloma múltiplo uma lacuna de conhecimento acerca dessa doença, mostrando a necessidade de mais pesquisas que investiguem o efeito tóxico dos pesticidas na patofisiologia das doenças oncohematológicas, sobre as quais ainda faltam ser desvendados detalhes de mecanismos associados.

Uma boa definição dos padrões de uso de compostos químicos, seus níveis de exposição e as consequências desses aspectos é fundamental para o delineamento de políticas públicas visando a prevenção e cuidados com a população, visto que, como demonstram Kamath e colaboradores (2020), o local onde as pessoas vivem pode influenciar o risco de câncer, levando em consideração a exposição variada a benzeno, inseticidas domésticos, agrotóxicos e outras potenciais genotoxinas.

De forma geral, os resultados dos estudos são compatíveis entre si, demonstrando que há associação entre pesticidas e desenvolvimento de cânceres hematológicos bem como os demais tipos de câncer. No entanto, ainda é necessário

que haja maior padronização metodológica a fim de se realizar comparações mais acuradas, principalmente em populações mais expostas (MOURA *et al.*, 2020).

## **6 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Esta revisão mostrou que a exposição a pesticidas é um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias hematológicas, incluindo as leucemias, linfomas, mieloma e síndrome mielodisplásica, afetando de crianças a idosos, em ambientes urbanos ou rurais, direta ou indiretamente expostos.

A heterogeneidade de compostos, pessoas afetadas, tipos de cânceres e desfechos demonstram a importância desse tema para a Oncohematologia e a necessidade do aprimoramento de metodologias e tecnologias para contornar as dificuldades operacionais e que possibilitem o desenvolvimento de pesquisas que guiem de forma ainda mais acertada a prevenção, diagnóstico e tratamento das neoplasias decorrentes desse tipo de exposição.

Os achados apontam para a importância de esforços multiprofissionais a fim de avaliar mais profundamente os desfechos advindos do amplo uso de pesticidas, em contextos domésticos ou ocupacionais.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDREOTTI, G. *et al.* Pesticide Use and Relative Leukocyte Telomere Length in the Agricultural Health Study. **PLoS ONE** 10(7): e0133382, 2015.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133382>

ANVISA. Nota Técnica Nº 23/2018. **Nota Técnica Preliminar sobre as conclusões da reavaliação do Glifosato com as respectivas recomendações e proposta de minuta de RDC.** Disponível em <  
<http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117833/Nota+t%C3%A9cnica+23+de+2018+-+Glifosato/faac89d6-d8b6-4d8c-8460-90889819aaf7>> Acesso em 08 de setembro de 2020.

BAILEY, H.D. *et al.* Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. **International journal of cancer** 2014;135(9):2157-2172.  
 doi:10.1002/ijc.28854

BAILEY, H.D. *et al.* Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. **International journal of cancer** vol. 137,11 (2015): 2644-63. doi:10.1002/ijc.29631

BOCCOLINI, P.M.M. *et al.* Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, Volume 216, Issue 4, Pages 461-466, 2013.

BOCCOLINI, P.M.M. *et al.* Non-Hodgkin lymphoma among Brazilian agricultural workers: A death certificate case-control study. **Archives of environmental & occupational health** vol. 72,3 (2016): 139-144.

BRASIL. Lei Nº 7802, de 11 de julho de 1989. DOU de 12.7.1989.

BRASIL. Projeto de Lei Nº 6.299, DE 2002. Altera os arts 3º e 9º da Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989.

BROUWER, M. *et al.* Assessment of occupational exposure to pesticides in a pooled analysis of agricultural cohorts within the AGRICOH consortium. **Occupational and environmental medicine** vol. 73,6 (2016): 359-67. doi:10.1136/oemed-2015-103319

CHEN, M. *et al.* Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. **Pediatrics** vol. 136,4 (2015): 719-29.  
 doi:10.1542/peds.2015-0006

COSTA, V.I.B. *et al.* Environmental and occupational exposure to pesticides and the non-Hodgkin lymphoma. **Saúde debate** vol.41 no.112, 2017.

COSTE, A. *et al.* (2020). Agricultural crop density in the municipalities of France and incidence of childhood leukemia: An ecological study. **Environmental research**, 187, 109517. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109517>

- CURL, C. *et al.* Synthetic Pesticides and Health in Vulnerable Populations: Agricultural Workers. **Current environmental health reports** vol. 7,1 (2020): 13-29. doi:10.1007/s40572-020-00266-5
- FERREIRA, J.D. *et al.* *In Utero* Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children < 2 Years of Age. **Environmental Health Perspectives**, Vol. 121, No. 2, 2013.
- FERRI, G.M. *et al.* Risk of lymphoma subtypes by occupational exposure in Southern Italy. **Journal of occupational medicine and toxicology** (London, England) vol. 12 31. (2017). doi:10.1186/s12995-017-0177-2
- FERRI, G.M. *et al.* Maternal Exposure to Pesticides, Paternal Occupation in the Army/Police Force, and CYP2D6\*4 Polymorphism in the Etiology of Childhood Acute Leukemia. **Journal of pediatric hematology/oncology** vol. 40,4 (2018): e207-e214. doi:10.1097/MPH.0000000000001105
- GUNIER, R.B. *et al.* A task-based assessment of parental occupational exposure to pesticides and childhood acute lymphoblastic leukemia. **Environmental research** vol. 156 (2017): 57-62. doi:10.1016/j.envres.2017.03.001
- HOHENADEL, K. *et al.* Exposure to Multiple Pesticides and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in Men from Six Canadian Provinces. **J. Environ. Res. Public Health**, 8(6), 2320-2330, 2011.
- HU, LIQIN. *et al.* The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis. **Environmental Pollution** Volume 231, Part 1, Pages 319-328, 2017.
- HWANG, S.M. *et al.* Short telomere length and its correlation with gene mutations in myelodysplastic syndrome. **J Hematol Oncol** 9, 62 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0287-9>
- IARC. Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. Disponível em: < <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/> > Acesso em 08 de setembro de 2020.
- INCA. **Exposição no trabalho e ambiente – Agrotóxicos**. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>> 2019. Acesso em 07 de Setembro de 2020.
- JIN, J. *et al.* (2014) Pesticide Exposure as a Risk Factor for Myelodysplastic Syndromes: A Meta-Analysis Based on 1,942 Cases and 5,359 Controls. **PLoS ONE** 9(10): e110850. doi:10.1371/journal.pone.0110850
- KACHURI, L. *et al.* Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men. **International journal of cancer** vol. 133,8 (2013): 1846-58. doi:10.1002/ijc.28191
- KAMATH, G.R. *et al.* Where you live can impact your cancer risk: a look at multiple myeloma in New York City. **Annals of epidemiology**, S1047-2797(20)30178-2. 15 May. 2020, doi:10.1016/j.annepidem.2020.05.005

- KLIL-DRORI, A.J. *et al.* Serum organochlorines and non-Hodgkin lymphoma: A case-control study in Israeli Jews and Palestinians. **Chemosphere** vol. 213 (2018): 395-402. doi:10.1016/j.chemosphere.2018.09.069
- KOKOUVA, M. *et al.* Pesticide exposure and lymphohaematopoietic cancers: a case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece). **BMC public health** vol. 11 5 (2011).
- LAMURE, S. *et al.* (2019) Association of Occupational Pesticide Exposure With Immunochemotherapy Response and Survival Among Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **JAMA network open** vol. 2,4 e192093. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.2093
- LANDAU-OSSONDO, M. *et al.* Why pesticides could be a common cause of prostate and breast cancers in the French Caribbean Island, Martinique. An overview on key mechanisms of pesticide-induced cancer. **Biomedicine & Pharmacotherapy** Volume 63, Issue 6, Pages 383-395, 2009.
- LEON, M.E. *et al.* Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. **International journal of epidemiology** vol. 48,5 (2019): 1519-1535. doi:10.1093/ije/dyz017
- LUO, D. *et al.* Exposure to organochlorine pesticides and non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. **Scientific Reports** volume 6, Article number: 25768, 2016.
- MAGALHÃES, S. M. M. *et al.* Epidemiological and clinicopathological data from the brazilian registry of patients with myelodysplastic syndromes and comparative analysis between different geographic areas. **53rd ASH Annual Meeting and Exposition** (2010).
- MALAGOLI, C. *et al.* Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian community. **International journal of hygiene and environmental health** vol. 219,8 (2016): 742-748. doi:10.1016/j.ijheh.2016.09.015
- MARYAM, Z. *et al.* Relationship between exposure to pesticides and occurrence of acute leukemia in Iran. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP** vol. 16,1 (2015): 239-44. doi:10.7314/apjcp.2015.16.1.239
- MERHI, M. *et al.* Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. **Cancer causes & control** vol. 18,10 (2007): 1209-26. doi:10.1007/s10552-007-9061-1
- MOURA, L.T.R. *et al.* Occupational exposure to organophosphate pesticides and hematologic neoplasms: a systematic review. **Revista brasileira de epidemiologia** vol. 23 (2020): e200022. doi:10.1590/1980-549720200022
- NAVARRETE-MENESES, M.P. & PÉREZ-VERA, P. (2019). Pyrethroid pesticide exposure and hematological cancer: epidemiological, biological and molecular evidence. **Reviews on Environmental Health**, 0(0). doi:10.1515/reveh-2018-0070.

- OLIVEIRA, L.B. *et al.* Perfil do uso populacional de inseticidas domésticos no combate a mosquitos. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde** v. 36, n. 1, p. 79-92, jan./jun. 2015. DOI: 10.5433/1679-0367.2015v36n1p79.
- PAHWA, P. *et al.* Multiple Myeloma and Exposure to Pesticides: A Canadian Case-Control Study. **Journal of Agromedicine** Volume 17- Issue 1, 2012.
- PARRÓN, T. *et al.* Environmental exposure to pesticides and cancer risk in multiple human organ systems. **Toxicology Letters** v.230, Issue 2, Pages 157-165 (2014).
- PATEL, D.M. *et al.* Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). **International journal of cancer** vol. 146,4 (2020): 943-952. doi:10.1002/ijc.32388
- PEDROSO, D. C. C. *et al.* Telomere length and telomerase activity in immature oocytes and cumulus cells of women with Polycystic Ovary Syndrome. **Reproductive Sciences**, v. 1, p. 1-10 (2020).
- PERES, F. *et al.* Agrotóxicos, saúde e ambiente: uma introdução ao tema. **É veneno ou é remédio?** Editora FIOCRUZ, 2003.
- PLUTH, T.M.; ZANINI, L.A.G.; BATTISTI, I.D.E. Pesticide exposure and cancer: an integrative literature review. **Saúde debate**. 2019, vol.43, n.122, pp.906-924. <https://doi.org/10.1590/0103-1104201912220>.
- POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S. *et al.* Acute myeloid leukaemia at an early age: Reviewing the interaction between pesticide exposure and KMT2A-rearrangement. **Ecancermedicalscience** vol. 11 782. 30 Nov. 2017, doi:10.3332/ecancer.2017.782
- PRESUTTI, R. *et al.* Pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in men: An analysis of the North American Pooled Project. **International journal of cancer** vol. 139,8 (2016): 1703-14. doi:10.1002/ijc.30218
- RAU, A. T. *et al.* Pesticide (endosulfan) levels in the bone marrow of children with hematological malignancies. **Indian pediatrics** vol. 49,2 (2012): 113-7. doi:10.1007/s13312-012-0025-5
- RIBEIRO, M.G *et al.* Occupational safety and health practices among flower greenhouses workers from Alto Tietê region (Brazil). **The Science of the Total Environment**. 416:121-126, 2012. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2011.11.002.
- SABARWAL, A. *et al.* Hazardous effects of chemical pesticides on human health—Cancer and other associated disorders. **Environmental Toxicology and Pharmacology** Volume 63, Pages 103-114, 2018.
- TUAL, S. *et al.* Occupational exposure to pesticides and multiple myeloma in the AGRICAN cohort. **Cancer causes & control: CCC** vol. 30,11 (2019): 1243-1250. doi:10.1007/s10552-019-01230-x
- WHO. **The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification**, 2019 edition.

WILLIAMS, J. *et al.* Telomere length is an independent prognostic marker in MDS but not in de novo AML. **Br J Haematol**, 178: 240-249 (2017). doi:10.1111/bjh.14666

YILDIRIM, M. *et al.* Non-Hodgkin Lymphoma and Pesticide Exposure in Turkey. **Asian Pacific J Cancer Prev**, 14 (6), 3461-3463, 2013.

ZAKERINIA, M. *et al.* The Relationship between Exposure to Pesticides and the Occurrence of Lymphoid Neoplasm. **Iran Red Crescent Med J**. 14(6): 337–344, 2012.

ZHANG, Y. *et al.* A case-control study on correlation of pesticide exposure with childhood acute leukemia. **Chinese journal of preventive medicine** vol. 45,1 (2011): 41-6.

ZHENG, R. *et al.* Occupational exposure to pentachlorophenol causing lymphoma and hematopoietic malignancy for two generations. **Toxicology and industrial health** vol. 31,4 (2015): 328-42.