


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

## *Occupational exposure to organophosphate pesticides and hematologic neoplasms: a systematic review*

Luiza Taciana Rodrigues de Moura<sup>I,II</sup> , Cheila Nataly Galindo Bedor<sup>I</sup> ,  
Rossana Veronica Mendoza Lopez<sup>III</sup> , Vilma Sousa Santana<sup>IV</sup> ,  
Talita Máira Bueno da Silveira da Rocha<sup>IV,V</sup> , Victor Wünsch Filho<sup>VI</sup> , Maria Paula Curado<sup>II</sup> 

**RESUMO:** *Objetivo:* Atualizar achados de estudos observacionais analíticos sobre a associação entre exposição ocupacional a organofosforados e neoplasias hematológicas. *Métodos:* Revisão sistemática de literatura, incluindo estudos de coorte e caso controle, sem limitação de tempo de publicação, nos idiomas português e inglês. O rastreamento de artigos foi feito no período de junho de 2017 a julho de 2019 nas bases de dados PubMed, MEDLINE, LILACS, Web of Science e Scopus. A avaliação qualitativa de risco de viés foi feita com a Escala Newcastle-Ottawa e com o Checklist Downs e Black. Os resultados foram apresentados segundo as recomendações da Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). *Resultados:* Foram elegíveis 17 estudos avaliados como de boa/alta qualidade metodológica. A exposição a diazinon (um coorte), fonofós (um coorte), diclorvós, crotóxifós e fanfur (um caso controle) associou-se à leucemia, enquanto a exposição a organofosforados associou-se aos linfomas (seis caso controle). O risco de linfoma não-Hodgkin foi maior para os indivíduos expostos a diazinon (um caso controle) e malation (três caso controle), em relação aos não expostos. O mieloma múltiplo ocorreu mais comumente em expostos a organofosforados do que entre os não expostos (um caso controle). *Conclusão:* A exposição ocupacional a organofosforados aumenta o risco de neoplasias hematológicas, sobretudo entre os indivíduos com maior período de exposição. Medidas de monitoramento de trabalhadores e de controle da exposição são recomendadas.

**Palavras-chave:** Neoplasias hematológicas. Agroquímicos. Fatores de risco. Epidemiologia. Revisão. Saúde do trabalhador.

<sup>I</sup>Universidade Federal do Vale do São Francisco – Petrolina (PE), Brasil.

<sup>II</sup>Fundação Antônio Prudente, A.C. Camargo Cancer Center – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>III</sup>Centro de Investigação Translacional em Oncologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>IV</sup>Programa Integrado em Saúde Ambiental e do Trabalhador, Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia – Salvador (BA), Brasil.

<sup>V</sup>Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

<sup>VI</sup>Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil.

**Autora para correspondência:** Maria Paula Curado. Rua Taguá, 440, Liberdade, CEP: 01508-010, São Paulo, SP, Brasil. E-mail: mp.curado@accamargo.org.br

**Conflito de interesses:** nada a declarar – **Fonte de financiamento:** nenhuma.

**ABSTRACT:** *Objective:* To update findings of observational analytical studies on the association between occupational exposure to organophosphates and hematologic malignancies. *Methodology:* Systematic literature review, including cohort and case-control studies, without limitation of publication time, in Portuguese and English. The articles were traced from June 2017 to July 2019 in PubMed, MEDLINE, LILACS, Web of Science, and Scopus databases. The qualitative bias risk assessment was performed using the Newcastle-Ottawa Scale and the Downs and Black Checklist. Results were presented according to the Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA). *Results:* Seventeen studies evaluated as good/high methodological quality were eligible. Exposure to diazinon (1 cohort), fonofos (1 cohort), dichlorvos, crotoxifos and famphur (1 case control) was associated with leukemia, while exposure to organophosphate was associated to lymphomas (6 case control); the risk of non-Hodgkin's lymphoma was higher in those exposed to diazinon (1 control case) and malathion (3 control case) than non-exposed ones. Multiple myeloma occurred more commonly in organophosphate exposed than in non-exposed individuals (1 case-control). *Conclusion:* Occupational exposure to organophosphates increases the risk of hematologic malignancies, especially among individuals with longer exposure periods. Worker monitoring and exposure control measures are recommended.

**Keywords:** Hematologic neoplasms. Agrochemicals. Risk factors. Epidemiology. Review. Occupational health.

## INTRODUÇÃO

A exposição ocupacional a alguns tipos de compostos químicos empregados em agrotóxicos é comum. Entre esses compostos, os pertencentes ao grupo químico dos organofosforados (OF) são os mais estudados, os quais são inseticidas amplamente utilizados na agricultura, como o acefato, quarto ingrediente ativo mais comercializado no Brasil em 2017<sup>1</sup>. Muitos estudos vêm demonstrando que os OF se associam a neoplasias hematológicas (NH)<sup>2-10</sup>, ao analisarem substâncias específicas, bem como diferentes tipos de NH. Essas análises requerem síntese do conhecimento produzido por meio de revisões sistemáticas dos achados.

Em anos recentes foram publicadas revisões sistemáticas (RS) como a de Weichenthal et al.<sup>11</sup>, que focou na exposição a clorpirifós, fonofós e diazinon e na associação dessa exposição com leucemia e NH, nos estudos da coorte Agricultural Healthy Study (AHS). Schinasi e Leon<sup>10</sup> evidenciaram o aumento de linfoma não-Hodgkin (LNH) mediante exposição a clorpirifós, diazinon, malation, forato e terbufós. Hu et al.<sup>12</sup> revisaram a associação entre terbufós, malation, diazinon e LNH.

Além disso, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classificou os inseticidas OF tetraclorvinfós e paration como possivelmente carcinogênicos para humanos (grupo 2B) e o malation e o diazinon como provavelmente carcinogênicos para humanos (grupo 2A), sendo possível associar o malation a LNH e o diazinon a LNH e leucemia<sup>13</sup>.

Estudos analíticos relacionam exposições individuais com a ocorrência de câncer e disponibilizam estimativas de efeito (*odds ratio* ou risco relativo) como a principal medida de associação. Portanto, investigar a associação entre NH e a exposição a OF por meio desses estudos permite

compreender o impacto da exposição a esses compostos sobre o ser humano, especialmente sobre o trabalhador da agricultura, pois se podem avaliar os riscos potenciais, bem como é possível subsidiar a implementação de estratégias de redução de exposição em regiões agrícolas.

Dessa forma, considerando que as RS publicadas anteriormente descreveram a associação entre OF e NH, leucemia e LNH, esse estudo pretende atualizar os achados de estudos que estimaram a associação entre exposição ocupacional a OF e NH, tendo em conta as publicações após a RS de Hu et al.<sup>12</sup> e incluindo os resultados de associação entre OF e mieloma múltiplo (MM).

## MÉTODOS

Foram consideradas elegíveis para a pesquisa publicações com resultados de estudos de coorte e de caso controle, com texto completo, nos idiomas português e inglês e que apresentaram estimativas da associação entre exposição ocupacional a algum composto químico do grupo OF e NH (leucemias, linfomas e mieloma múltiplo). Não se determinou limites para o tempo de publicação. Outros critérios de elegibilidade foram os recomendados na estratégia PICO (acrônimo para Paciente ou Problema, Intervenção, Comparação e Outcomes – desfechos)<sup>14</sup>:

- Participantes/ população: adultos, de ambos os sexos, sem restrição de região de origem
- Intervenção/ exposição: exposição ocupacional a agrotóxicos do grupo químico OF reportada por entrevista ou mensurada em amostras biológicas de plasma, urina ou sangue dos participantes;
- Controles: comparação dos desfechos entre não-expostos e expostos ocupacionalmente a OF;
- Resultados/ desfechos: NH (leucemias, linfomas e MM) e razão de neoplasias entre expostos e não-expostos calculada por *odds ratio* (OR) e risco relativo (RR).

Os critérios de exclusão de estudos foram:

- Editoriais, monografias e estudos de caso, de revisão, ecológicos, com foco na população infante-juvenil (0-19 anos) e estudos em animais;
- Não haver exposição ocupacional dos participantes a OF;
- Estudos que não apresentaram critérios de inclusão e exclusão de participantes na amostra;
- Não haver descrição dos ingredientes ativos ou do grupo químico de agrotóxicos;
- Estudos com resultados de associação apenas por subgrupos específicos diagnosticados com alguma doença (asmáticos, HIV positivos etc.).

## ESTRATÉGIAS DE BUSCA

A busca de publicações foi realizada no período de 14 de junho de 2017 a 23 de julho de 2019, nas bases de dados Public Medline (PubMed), Medical Literature Analysis and

Retrieval System Online (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Web of Science e Scopus, usando combinação de descritores em inglês relacionados à exposição ocupacional a agrotóxicos (*pesticides, pesticide exposure, organophosphorus compounds, organophosphate pesticides*) e a neoplasias (neoplasms, hematologic neoplasms, leukemia, lymphoma, multiple myeloma). Um exemplo de estratégia de busca foi (“hematologic neoplasms” OR leukemia OR lymphoma OR multiple myeloma) AND (pesticides OR “organophosphate pesticides”).

Dois revisores realizaram a busca de modo independente, em casos de discordância um terceiro revisor avaliaria os estudos, porém não houve divergência no processo de seleção. Seguiu-se triagem inicial, após a leitura do título e do resumo, com eliminação de duplicidades. Após a leitura do texto completo, as publicações elegíveis foram identificadas e selecionadas, dessas foram extraídas as variáveis requeridas para a análise desta revisão.

As variáveis do estudo foram:

- Artigo:
  - a) nome dos autores;
  - b) periódico;
  - c) data de publicação;
- População do estudo:
  - a) sexo;
  - b) idade;
  - c) número de casos e referentes ou controles;
  - d) se houve pareamento individual ou por frequência;
  - e) forma de recrutamento;
  - e) país ou região de origem;
  - f) critérios de inclusão e de exclusão;
- Exposição:
  - a) nome do composto químico do grupo dos OF;
  - b) técnica de investigação de exposição percebida (entrevista por telefone, presencial, por chat na internet etc.), ou por medidas quantitativas em amostras biológicas ou matriz de exposição, se houver;
- Resultados:
  - a) tipos de NH (leucemias, linfomas e MM);
  - b) RR ou OR brutos e ajustados;
  - c) erro alfa de 0,005.

## ANÁLISE

Para avaliação qualitativa de viés na metodologia dos estudos foram utilizados a Escala Newcastle-Ottawa (NOS)<sup>15</sup> e o Checklist Downs e Black<sup>16</sup>, que são empregados na análise de revisões sistemáticas de estudos não randomizados incluídos em RS<sup>17</sup>. A NOS é um

instrumento de avaliação qualitativa de estudos não randomizados que possibilita o julgamento em três dimensões: a seleção dos grupos (quatro itens), a comparabilidade dos grupos (um item) e a averiguação da exposição ou desfecho de interesse (três itens) adaptado de acordo com o tipo de estudo (caso controle ou coorte). O sistema de pontuação se baseia na qualidade da seleção e da medida de exposição/desfecho, cujos escores variam de zero a nove estrelas. Quanto maior a pontuação, melhor a qualidade do estudo<sup>15</sup>.

O Checklist Downs e Black é validado para avaliação qualitativa de ensaios clínicos randomizados e de estudos não randomizados. Compreende 27 questões construídas com base nos seguintes domínios: informação ou relato (dez itens), validade externa (três itens), validade interna/ viés de aferição (sete itens), validade interna/ viés de seleção (seis itens) e poder estatístico (um item). As respostas são pontuadas com o valor zero ou um, exceto uma questão do domínio “informação ou relato” que pode ser pontuada de zero a dois e a questão do domínio “poder” que pode receber de zero a cinco pontos. O escore máximo do *checklist* é 32 pontos, há maior qualidade metodológica quando se atinge maior pontuação<sup>16</sup>. Deve-se notar que somente 19 questões são totalmente aplicáveis a estudos observacionais, enquanto oito são específicas para ensaios clínicos randomizados (questões 4, 8, 13, 14, 15, 19, 23 e 24). Neste estudo, empregaram-se a versão adaptada do Checklist Downs e Black (somente com as perguntas específicas para estudos de coorte e caso controle) e escore máximo de 24 pontos<sup>18</sup>.

O protocolo dessa RS foi cadastrado na Plataforma International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO). A apresentação dos resultados seguiu as recomendações Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)<sup>19</sup>.

## RESULTADOS

Foram identificados 823 artigos publicados entre 1986 e 2019, dos quais, após a triagem, foram elegíveis para análise 17 publicações de 1990 a 2015 (Figura 1). Os métodos empregados (população, amostragem, mensuração de exposição e variáveis de ajustamento) e os resultados dos estudos (OR e RR ajustados) estão descritos nos Quadros 1 e 2. Foram selecionados seis artigos de coorte derivados do mesmo estudo (Agricultural Health Study, Estados Unidos) e 11 artigos de estudos caso controle com dados dos Estados Unidos, Canadá, Austrália, República Checa, Alemanha, França, Itália, Irlanda e Espanha. A maioria dos artigos limitou-se à população masculina de aplicadores de agrotóxicos, e a exposição compreendeu diazinon, fonofós, malation, terbufós, forato, coumafós, diclorvós, tetraclorvinfós, fanfur, crotoxifós, dimetoato e parationa metílica.

A maioria dos estudos (n = 16:94,1%) foi classificada com boa/alta qualidade metodológica conforme a NOS e o Checklist Downs e Black. A NOS identificou viés de seleção em virtude do autorrelato sobre exposição em estudos de coorte<sup>20-25</sup> e de quando a definição de caso foi baseada apenas em registros<sup>26</sup>, sem segunda confirmação, por exemplo a revisão do exame anatomopatológico. Houve lacunas na mensuração da exposição,

como no uso de entrevista não cegada para casos e controles<sup>8,27-35</sup>, no autorrelato escrito sobre exposição<sup>26</sup> e na proporção de não resposta diferente ou não descrita entre os grupos caso e controle<sup>8,26-29,32-35</sup>.

Observaram-se vieses de informação e seleção, como a omissão de referência às perdas<sup>27</sup>, o que compromete a compreensão da validade externa, por exemplo do grau de representatividade da amostra<sup>8,28,29</sup> de acordo com o Checklist Downs e Black.

## NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS AGRUPADAS

Seis estudos de coorte investigaram as NH agrupadas<sup>20-25</sup>, todos derivados do AHS, um estudo conduzido com 89.658 pessoas, 57.311 aplicadores de agrotóxicos e 32.347 cônjuges<sup>36</sup>, que se distingue pelo tipo de OF estudado. A exposição ao diazinon<sup>20</sup> associou-se a NH

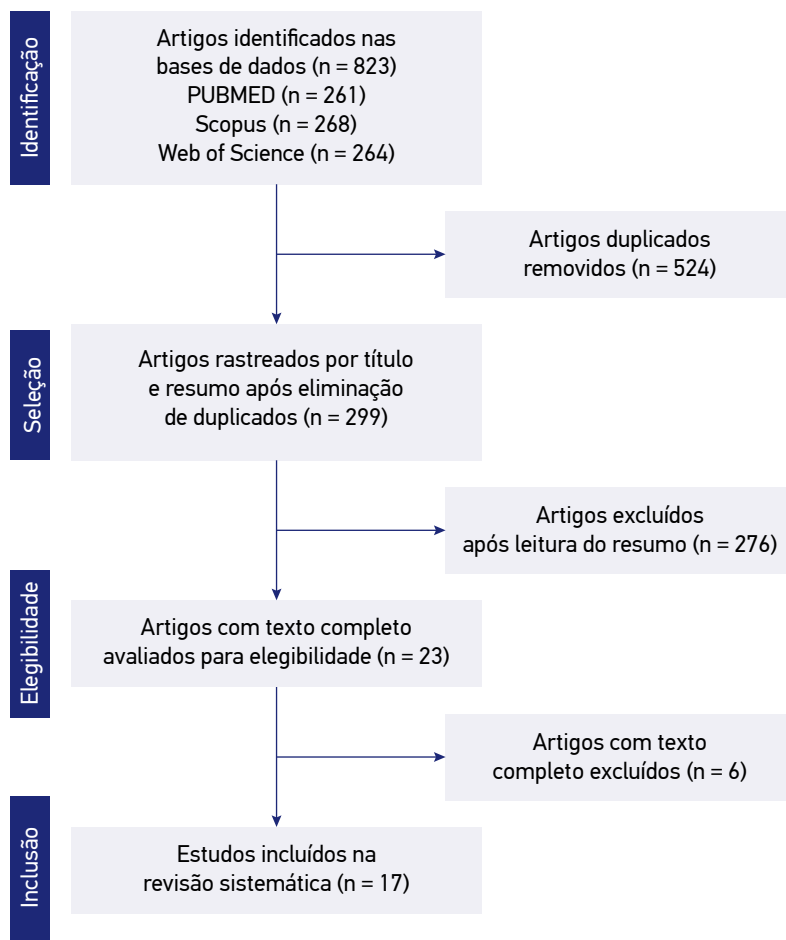


Figura 1. Fluxograma com o processo de triagem e de seleção de artigos para a revisão sistemática.

(RR = 1,84; IC95% 0,89 – 3,82) em geral, porém, entre aqueles com maior número de dias e maior intensidade de exposição ao longo da vida laboral (RR = 2,01; IC95% 1,02 – 3,94) essa associação foi mais evidente, sendo o risco duas vezes maior. A exposição a forato<sup>22</sup>, fonofós<sup>21</sup>, malation<sup>23</sup>, diclorvós<sup>24</sup> e terbufós<sup>25</sup> não se associou a NH.

## LEUCEMIA

Dois estudos de caso controle<sup>26,30</sup> e quatro estudos de coorte<sup>20,21,23,25</sup> investigaram a associação entre exposição a OF e leucemia. Em um desses estudos de caso controle, houve associação entre diclorvós (OR = 2,0; IC95% 1,2 – 3,5), crotoxfifós (OR = 11,1; IC95% 2,2 – 55,0) e fanfur (OR = 11,6; IC95% 1,2 – 107,0) e leucemia em aplicadores de inseticida em animais<sup>30</sup>, embora a força de associação encontrada seja limitada pelo número pequeno

Quadro 1. Características dos estudos de coorte que associam a exposição a organofosforados a neoplasias hematológicas.

Autores/ano/país	População do estudo/ amostra	Mensuração da exposição/desfecho	RR/HR ajustado (IC95%)
Beanne Freeman et al. 2005 EUA <sup>20</sup>	23.106 aplicadores de agrotóxicos	Questionário NH, leucemia e LNH	Diazinon: Leucemia RR = 3,36 (1,08 – 10,49). Alta intensidade exposição NH: RR = 2,01 (1,02 – 3,94); LNH RR = 1,7 (0,56 – 5,18); Leucemia RR = 2,88 (0,92 – 9,93)
Mahajan et al. 2006 EUA <sup>21</sup>	45.372 aplicadores de agrotóxicos	Questionário NH e leucemia	Fonofós: Alta intensidade exposição/dias NH RR = 1,14 (0,64 – 2,02); Leucemia RR = 2,67 (1,06 – 6,70)
Mahajan et al. 2006 EUA <sup>22</sup>	21.016 aplicadores de agrotóxicos	Questionário NH	Forato: Alta exposição em número de dias durante a vida NH RR = 0,64 (0,52 – 2,17)
Bonner et al. 2007 EUA <sup>23</sup>	19.717 aplicadores de agrotóxicos	Questionário NH, leucemia e LNH	Malation. Alta exposição em número de dias durante a vida NH RR = 1,27 (0,75 – 2,16); Leucemia RR = 1,65 (0,71 – 3,86); LNH RR = 0,81 (0,33 – 2,01)
Koutros et al. 2008 EUA <sup>24</sup>	49.762 aplicadores de agrotóxicos	Questionário NH	Diclorvós Alta intensidade exposição/dias NH RR = 1,00 (0,51 – 1,96)
Bonner et al. 2010 EUA <sup>25</sup>	44.624 aplicadores de agrotóxicos	Questionário NH, leucemia e LNH	Terbufós Alta intensidade exposição NH HR = 1,25 (0,83 – 1,87); Leucemia HR = 1,37 (0,69 – 2,75); LNH HR = 1,22 (0,67 – 2,22)

RR: risco relativo; HR: razão de risco; IC95%: intervalo de confiança de 95%; EUA: Estados Unidos; LNH: linfoma não-Hodgkin; NH: neoplasias hematológicas.

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

Autores/ ano/país	População do estudo/amostra	Mensuração da exposição/desfecho	OR ajustado (IC95%)
Kachuri et al. 2013 Canadá <sup>8</sup>	342 Casos/ 1.357 Controles	Questionário e entrevista MM	Uso de 1 tipo de OF OR = 1,16 (0,75 – 1,1) Malation OR = 1,12 (0,71 – 1,74)
Mills et al. 2005 EUA <sup>26</sup>	131 casos/ Controles (5:1)	Dados do formulário de associação do UFW Leucemia, LNH e MM	Leucemia diazinon: OR = 1,32 (0,65 – 2,65)/ malation OR = 1,3 (0,91 – 3,67). LNH: diazinon OR = 1,39 (0,76 – 2,53)/malation OR = 1,77 (0,99 – 3,17). MM sem associação
Waddell et al. 2001 EUA <sup>27</sup>	748 Casos/ 2.236 Controles	Entrevista LNH	Malation > 20 anos de uso OR = 1,7 (1,1 – 2,9)
Hohenadel et al. 2011 Canadá <sup>28</sup>	513 Casos/ 1.506 Controles	Questionário e entrevista LNH	Uso de 1 tipo de OF: OR = 2,10 (1,5 – 2,94). Uso de 2 ou + tipos de OF OR = 1,69 (1,04 – 2,74)
Costas et al. 2015 6 países europeus <sup>29</sup>	2.178 Casos/ 2.457 Controles	Entrevista Linfomas e MM	OF: Linfoma de células B maduras OR = 1,10 (1,01 – 1,2) MM OR = 1,22 (1,06 – 1,41)
Brown et al. 1990 EUA <sup>30</sup>	578 casos/ 1.245 controles	Entrevista Leucemia	Diclorvós OR = 2,0 (1,2 – 3,5); crotoxifós OR = 11,1 (2,2 – 55,0). Uso há > 20 anos: fanfur OR = 11,6 (1,2 – 107,0)
Cantor et al. 1992 EUA <sup>31</sup>	622 casos/ 1.245 controles	Entrevista LNH	Uso desde 1965: diazinon OR = 2,6 (1,2 – 5,9); malation OR = 2,9 (1,1 – 7,4); forato OR = 1,8 (0,7 – 4,5)
Nanni et al. 1996 Itália <sup>32</sup>	187 casos/ 977 controles	Entrevista LNH e LLC	OF: LNH e LLC: OR = 1,7 (0,94 – 3,09). LNH de baixo grau e LLC OR = 2,97(1,28 – 6,91)
McDuffie et al. 2001 Canadá <sup>33</sup>	517 Casos/ 1.506 controles	Questionário e entrevista LNH	OF OR = 1,73 (1,27 – 2,36). Malation até 2 dias/ano OR = 1,82 (1,25 – 2,68). Uso > 2 dias/ano OR = 1,75 (1,02 – 3,03)
Fritschi et al. 2005 Austrália <sup>34</sup>	694 casos/ 694 Controles	Questionário e entrevista LNH	OF: Linfoma folicular OR = 4,28 (1,41 – 13,0)
Cocco et al. 2013 6 países europeus <sup>35</sup>	2.348 Casos/ 2.462 controles	Entrevista Linfomas	OF: Linfoma: OR = 1,6 (0,9 – 2,8). LLC: OR = 2,7 (1,2 – 6,0)

OR: razão de chances; IC95%: intervalo de confiança de 95%; EUA: Estados Unidos; MM: mieloma múltiplo; LNH: linfoma não-Hodgkin; LLC: leucemia linfocítica crônica; OF: organofosforado; UFW: United Farm Workers of America.



de participantes no estudo, o que é evidenciado pelos intervalos de confiança amplos para crotoxfós e fanfur.

A exposição ao diazinon foi analisada em três estudos: uma coorte<sup>20</sup> que estimou a associação com leucemia (RR = 3,36; IC95% 1,08 – 10,49) exclusivamente entre indivíduos com tempo de exposição maior que 38 dias durante a vida laboral. Entretanto, em dois estudos de caso controle, não foi encontrada associação<sup>26,30</sup>.

O fonofós associou-se à leucemia apenas nas categorias de maior número de dias e maior intensidade de exposição ao longo da vida laboral, conforme os achados da coorte de Mahajan et al.<sup>21</sup> (RR = 2,67; IC95% 1,06 – 6,70). Diferentemente de Brown et al.<sup>30</sup> que não encontraram associação entre esse agente químico e a leucemia. Também não houve associação entre exposição a malation<sup>23,26,30</sup>, parationa metílica<sup>26</sup>, terbufós<sup>25,30</sup>, forato, coumafós, tetraclorvinfós<sup>30</sup> e leucemia.

## LINFOMAS

A associação entre exposição a OF e linfomas foi alvo do maior número de publicações, nove estudos de caso controle<sup>26-29,31-35</sup> e três estudos de coorte<sup>20,23,25</sup>. Em geral, os OF associaram-se:

- ao LNH e à leucemia linfocítica crônica (LLC), avaliados conjuntamente por Nanni et al.<sup>32</sup> (OR = 2,97; IC95% 1,28 – 6,91);
- ao LNH nos estudos de McDuffie et al.<sup>33</sup> (OR = 1,73; IC95% 1,27 – 2,36) e de Hohenadel et al.<sup>28</sup> (OR = 2,10; IC95% 1,5 – 2,94 /  $p < 0,01$ );
- ao linfoma folicular, segundo Fritschi et al.<sup>34</sup> (OR = 4,28; IC95% 1,41 – 13,0);
- ao LLC, no estudo de Cocco et al.<sup>35</sup> (OR = 2,7; IC95% 1,2 – 6,0);
- ao linfoma de células B maduras, de acordo com Costas et al.<sup>29</sup> (OR = 1,10; IC95% 1,01 – 1,2).

Foram cinco os estudos que não encontraram associação entre OF e subtipos de linfoma<sup>35</sup>, LNH<sup>27,31,34</sup> e LH<sup>29</sup>.

Os achados para o diazinon mostraram associação com a LNH<sup>31</sup> naqueles com mais de 15 anos de exposição (OR = 2,6; IC95% 1,2 – 5,9), porém em três estudos de caso controle<sup>26,27,33</sup> e em um estudo de coorte<sup>20</sup> não foram encontradas associações.

A medida de associação entre o tempo de exposição ao malation e LNH foi maior nos estudos de Cantor et al.<sup>31</sup> (OR = 2,9; IC95% 1,0 – 7,4), sendo mais de 15 anos de exposição, de McDuffie et al.<sup>33</sup> (OR = 1,75; IC95% 1,02 – 3,03), com uso maior que 2 dias/ano e de Waddell et al.<sup>27</sup> (OR = 1,7/; IC95% 1,1 – 2,9), com uso há mais de 20 anos. Entretanto, outros estudos não corroboram esses resultados para o malation<sup>23,26</sup>. Outros OF como fonofós, forato<sup>27,31</sup>, terbufós<sup>25,27,31</sup>, coumafós, diclorvós, fanfur<sup>31</sup>, dimetoato<sup>33,35</sup> e parationa metílica<sup>26</sup> não se associaram ao linfoma.

## MIELOMA MÚLTIPLO

Apenas três estudos de caso controle investigaram exposição a OF e risco de MM. Houve maior risco de MM em expostos a OF em geral<sup>29</sup> em comparação com os referentes (OR = 1,22; IC95% 1,06 – 1,41). Esse resultado diverge dos achados de Kachuri et al.<sup>8</sup>, o qual não encontrou associação entre OF e malation e MM. Assim como nenhuma associação foi encontrada entre exposição a diazinon, malation, parationa metílica e MM<sup>26</sup>.

## DISCUSSÃO

Os resultados desta RS evidenciam que em dois estudos coorte<sup>20,22</sup> e quatro estudos caso controle<sup>27,30,31,33</sup> os achados foram de associação positiva entre a exposição ocupacional a OF e NH, nos quais o tempo de exposição a agrotóxicos apareceu como variável modificadora de efeito nessas relações causais.

Entre os OF investigados, indivíduos expostos ao diazinon por maior período, em relação aos não-expostos, tiveram maior risco de NH, leucemia e LNH. Essa associação foi estimada independentemente de diferenças metodológicas na mensuração de tempo — em dias de vida laboral, dias por ano ou anos de exposição aos agrotóxicos.

A leucemia foi a neoplasia associada à maior diversidade de OF, como fanfur, croto-xifós, diclorvós, diazinon e fonofós entre os compostos estudados. O aumento de risco pela exposição a diazinon e fonofós ocorreu entre aqueles que tiveram maior tempo de exposição.

Houve divergências em alguns resultados, o que pode ser em função das diferenças no delineamento e nos métodos de análise. Por exemplo, apenas nos estudos de coorte houve uniformidade das variáveis empregadas para ajuste e das estratégias empregadas para a avaliação da intensidade da exposição ocupacional. Porém, na maioria dos artigos houve ajuste por idade, história familiar de câncer, exposição a outros agrotóxicos, tabagismo entre outros; Em relação à avaliação de exposição, alguns estudos consideraram tempo em dias ou em anos e outros utilizaram matrizes de acordo com toxicidade dos agrotóxicos, métodos de aplicação das substâncias, uso de equipamentos de proteção individual (EPI), tempo de exposição, entre outros.. Nenhum dos estudos contou com medidas quantitativas de exposição com biomonitoramento de resíduos ou de atividade enzimática.

A mensuração da exposição a produtos químicos é complexa e compreende:

- intensidade, grau da concentração em medidas externas, ambientais ou em dose do agente no organismo;
- tempo de exposição ou duração;
- frequência com que ocorre, diariamente ou semanalmente, por exemplo;
- exposição cumulativa que corresponde à soma dos tempos de exposição ponderados pelo grau de intensidade.

Outros aspectos a que devem ser considerados são as janelas de susceptibilidade e o tempo de metabolização ou persistência no organismo. Para obtenção de medidas dessas dimensões em estudos epidemiológicos, podem ser utilizados dados de monitoramento ambiental ou biológico, registros de locais de trabalho ou de outras fontes, avaliações de especialistas, matrizes de exposição-trabalho e questionários ou entrevistas com sujeitos ou familiares<sup>37</sup>. Todas essas medidas de base secundária, obtidas por meio de acesso a registros de dados de empresas, podem ser enviesadas.

A análise qualitativa dos artigos demonstrou viés de seleção como: definição de casos com base em registro de sistemas de informação e avaliação de exposição considerando apenas o autorrelato dos participantes. Especificamente a mensuração da exposição baseada em autorrelato possui uma série de lacunas ligadas ao viés de memória, uma vez que os indivíduos podem ter dificuldades em relatar de maneira precisa os tipos de produtos químicos utilizados e a frequência de aplicação ao longo da vida<sup>38</sup>.

## COMPARAÇÃO COM OUTRAS RS

A RS que sumarizou os resultados de estudos oriundos da coorte AHS estimou maior risco de NH entre os expostos a diazinon e clorpirifós nas categorias de maior intensidade de exposição, além da associação entre diazinon, clorpirifós e fonofós e leucemia nos indivíduos expostos por mais tempo ao longo da vida laboral<sup>11</sup>.

Em duas RS com metanálise observou-se que na primeira, Schinasi e Leon<sup>10</sup> revisaram 44 estudos e encontraram associação entre OF em geral, malation e diazinon e LNH, enquanto na segunda, Hu et al.<sup>12</sup> demonstraram a associação entre diazinon e LNH após metanálise de dez estudos observacionais.

Os resultados desta RS, atualizados até julho de 2019, corroboram os achados das RS anteriores para LNH e leucemia e incluem os resultados do estudo caso controle multicêntrico realizado na Europa por Costas et al.<sup>29</sup>, que descreve a associação entre OF e MM, não explorada nas outras RS. Tais achados reforçam a evidência da carcinogenicidade dos OF para as NH.

## AVANÇOS E LIMITES DO ESTUDO

No manual de orientação da NOS não é clara a distinção dos escores dos estudos bons daqueles de baixa qualidade. Assim, nesta revisão adotou-se a classificação utilizada em uma metanálise<sup>12</sup> que considerou como baixa zero a três estrelas, como moderada quatro a seis estrelas e como alta qualidade sete a nove estrelas. As críticas à NOS dirigem-se à definição de caso, uma vez que não há especificação da necessidade de validação por dois examinadores diferentes, e à dificuldade de garantir o cegamento do entrevistador para o status caso controle, pois algumas doenças são visualmente identificadas, por exemplo sinais de

lesões neurológicas<sup>39</sup>. Apesar disso, a NOS tem sido recomendada para verificar a qualidade metodológica e o risco de viés em estudos observacionais analíticos<sup>40</sup>.

É importante destacar o papel dos estudos epidemiológicos no processo de avaliação de carcinogenicidade dos agrotóxicos. Ao integrar resultados de estudos observacionais aos achados de estudos experimentais em animais e de testes mutagênicos, os inseticidas OF tetraclorvinfós e paration foram classificados pela IARC como possivelmente carcinogênicos para humanos (grupo 2B) e malation e diazinon como provavelmente carcinogênicos para humanos (grupo 2A), com possível associação entre malation e LNH, e entre diazinon e LNH e leucemia<sup>13</sup>. Todavia, mesmo com essa classificação alguns desses produtos continuam sendo utilizados na agricultura. O processo de regulamentação de princípios ativos de agrotóxicos é fundamental para reduzir riscos à saúde humana e ao ambiente decorrentes do uso dessas substâncias, porém a regulamentação ocorre de maneira diversa entre as regiões do mundo.

No Brasil, o diazinon e o malation têm seu uso autorizado, o paration já foi banido em 2015, e não há registro de agrotóxicos que empreguem tetraclorvinfós<sup>41</sup>. Nos Estados Unidos todos esses ingredientes ativos estão em uso, mas em processo de reavaliação<sup>42</sup>. Enquanto na União Europeia apenas o malation é liberado para utilização na agricultura, os demais foram proibidos<sup>43</sup>.

Em 2017, o Conselho de Direitos Humanos da Organização das Nações Unidas alertou sobre a falta de padronização nas leis que regulamentam o uso de agrotóxicos mundialmente, sobretudo em países em desenvolvimento, onde a pressão pelo aumento da produção gerada pela exportação de produtos agrícolas tem como consequência o incremento no uso de agroquímicos sem a segurança adequada para o controle dos riscos associados a esses produtos. As lacunas na legislação desses países podem resultar em maior risco de toxicidade em função da permissão da comercialização de produtos altamente tóxicos já banidos em países industrializados<sup>44</sup>.

Considerando a questão do aumento da produção agrícola em países em desenvolvimento, chama a atenção a escassez de estudos oriundos dessas regiões que discutam os riscos da exposição crônica a esses produtos para a saúde humana, particularmente as neoplasias.

Em relação ao Brasil, terceiro maior produtor de soja e milho do mundo em 2016 e segundo país com maior proporção de utilização de agrotóxicos por área plantada em 2014<sup>45,46</sup>, o processo de triagem de artigos identificou três estudos, os quais não foram selecionados na revisão por serem de desenho ecológico<sup>7,47,48</sup>.

Os achados deste estudo coincidem com os de outras revisões sistemáticas, mas devem ser avaliados com cautela em virtude da quantidade de estudos selecionados, além do número pequeno de participantes. Destaca-se que o diazinon é um organofosforado que foi associado a NH, leucemia e LNH. Além disso, observa-se relação entre o tempo de exposição aos agrotóxicos e a ocorrência de neoplasias hematológicas. Nesse sentido, estudos futuros devem analisar essa exposição utilizando padronização da mensuração do tempo, com o objetivo de permitir uma comparação mais acurada entre os achados obtidos em diferentes populações.

Ressalta-se a importância do incremento de pesquisas que identifiquem riscos à saúde principalmente nos grupos mais vulneráveis, como os agricultores e os residentes de países em desenvolvimento com expressiva produção agrícola.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis. Relatórios de comercialização de agrotóxicos [Internet]. 2019 [acessado em 23 jul. 2019]. Disponível em: <https://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>
2. Colt JS, Davis S, Severson RK, Lynch CF, Cozen W, Camann D, et al. Residential insecticide use and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(2): 251-7. <http://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0556>
3. Van Maele-Fabry G, Duhayon S, Mertens C, Lison D. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res* 2008; 106(1): 121-37. <http://doi.org/10.1016/j.envres.2007.09.002>
4. Orsi L, Delabre L, Monneret A, Delval P, Berthou C, Fenaux P, et al. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med* 2009; 66(5): 291-8. <https://doi.org/10.1136/oem.2008.040972>
5. Bertrand KA, Spiegelman D, Aster JC, Altshul LM, Korrick SA, Rodig SJ, et al. Plasma organochlorine levels and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of men. *Epidemiology* 2010; 21(2): 172-80. <http://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181cb610b>
6. Zakerinia M, Namdari M, Amirghofran S. The relationship between exposure to pesticides and the occurrence of lymphoid neoplasm. *Iran Red Crescent Med J* 2012; 14(6): 337-44.
7. Boccolini PMM, Boccolini CS, Chrisman JR, Markowitz SB, Koifman S, Koifman RJ, et al. Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil. *Int J Hyg Env Health* 2013; 216(4): 461-6. <http://doi.org/10.1016/j.ijheh.2013.03.007>
8. Kachuri L, Demers PA, Blair A, Spinelli JJ, Pahwa M, McLaughlin JR, et al. Multiple pesticide exposures and the risk of multiple myeloma in Canadian men. *Int J Cancer* 2013; 133(8): 1846-58. <http://doi.org/10.1002/ijc.28191>
9. Navaranjan G, Hohenadel K, Blair A, Demers PA, Spinelli JJ, Pahwa P, et al. Exposures to multiple pesticides and the risk of Hodgkin lymphoma in Canadian men. *Cancer Causes Control* 2013; 24(9): 1661-73. <http://doi.org/10.1007/s10552-013-0240-y>
10. Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014; 11(4): 4449-527. <https://doi.org/10.3390/ijerph110404449>
11. Weichenthal S, Moase C, Chan P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort. *Ciênc Saúde Colet* 2012; 17(1): 255-70. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232012000100028>
12. Hu L, Luo D, Zhou T, Tao Y, Feng J, Mei S. The association between non-Hodgkin lymphoma and organophosphate pesticides exposure: A meta-analysis. *Environ Pollut* 2017; 231(Parte 1): 319-28. <http://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.08.028>
13. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 490-1. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70134-8](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8)
14. Akobeng A. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child* 2005; 90(8): 837-40. <http://doi.org/10.1136/adc.2005.071761>
15. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2009 [acessado em 28 jul. 2018]. Disponível em: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
16. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52(6): 377-84. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>
17. Higgins JPT, Green S, editores. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. Version 5.1.0. Austrália: The Cochrane Collaboration, 2011 [acessado em 9 maio 2018]. Disponível em: <http://handbook-5-1.cochrane.org>
18. Vieira MCS, Boing L, Machado Z, Guimarães ACA. Sintomas do envelhecimento masculino relacionados à atividade física e qualidade de vida: uma revisão sistemática. *Rev Bras Ciênc Mov* 2017; 25(1): 183-98.

19. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 2009; 6(7): e1000100. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
20. Beane Freeman LE, Bonner MR, Blair A, Hoppin JA, Sandler DP, Lubin JH, et al. Cancer incidence among male pesticide applicators in the Agricultural Health Study cohort exposed to diazinon. *Am J Epidemiol* 2005; 162(11): 1070-9. <http://doi.org/10.1093/aje/kwi321>
21. Mahajan R, Blair A, Lynch CF, Schroeder P, Hoppin JA, Sandler DP, et al. Fonofos exposure and cancer incidence in the agricultural health study. *Environ Health Perspect* 2006; 114(12): 1838-42. <http://doi.org/10.1289/ehp.9301>
22. Mahajan R, Bonner MR, Hoppin JA, Alavanja MCR. Phorate exposure and incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect* 2006; 114(8): 1205-9. <http://doi.org/10.1289/ehp.8911>
23. Bonner MR, Coble J, Blair A, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Sandler DP, et al. Malathion Exposure and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol* 2007; 166(9): 1023-34. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm182>
24. Koutros S, Mahajan R, Zheng T, Hoppin JA, Ma X, Lynch CF, et al. Dichlorvos exposure and human cancer risk: results from the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2008; 19(1): 59-65. <http://doi.org/10.1007/s10552-007-9070-0>
25. Bonner MR, Williams BA, Rusiecki JA, Blair A, Beane Freeman LE, Hoppin JA, et al. Occupational exposure to terbufos and the incidence of cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control* 2010; 21(6): 871-7. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9514-9>
26. Mills PK, Yang R, Riordan D. Lymphohematopoietic Cancers in the United Farm Workers of America (UFW), 1988–2001. *Cancer Causes Control* 2005; 16(7): 823-30. <http://doi.org/10.1007/s10552-005-2703-2>
27. Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burmeister LF, et al. Agricultural use of organophosphate pesticides and the risk of non-Hodgkin's lymphoma among male farmers (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12(6): 509-17. <http://doi.org/10.1023/A:1011293208949>
28. Hohenadel K, Harris SA, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Pahwa P, Dosman JA, et al. Exposure to Multiple Pesticides and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in Men from Six Canadian Provinces. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8(6): 2320-30. <http://doi.org/10.3390/ijerph8062320>
29. Costas L, Infante-Rivard C, Zock JP, Van Tongeren M, Boffetta P, Cusson A, et al. Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. *Brit J Cancer* 2015; 112(7): 1251-6. <http://doi.org/10.1038/bjc.2015.83>
30. Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, et al. Pesticide Exposures and Other Agricultural Risk Factors for Leukemia among Men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1990; 50(20): 6585-91.
31. Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, et al. Pesticides and other agricultural risk factors for Non-Hodgkin's Lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1992; 52(9): 2447-55.
32. Nanni O, Amadori D, Lugaresi C, Falcini F, Scarpi E, Saragoni A, et al. Chronic lymphocytic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas by histological type in farming-animal breeding workers: a population case-control study based on a priori exposure matrices. *Occup Environ Med* 1996; 53(10): 652-7. <https://doi.org/10.1136/oem.53.10.652>
33. McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Fincham S, Dosman JA, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma and specific pesticide exposures in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 2001; 10(11): 1155-63.
34. Fritschi L, Benke G, Hughes AM, Krickler A, Turner J, Vajdic CM, et al. Occupational exposure to pesticides and risk of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Am J Epidemiol* 2005; 162(9): 849-57. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi292>
35. Cocco P, Satta G, Dubois S, Pili C, Pilleri M, Zucca M, et al. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study. *Occup Environ Med* 2013; 70: 91-8. <http://doi.org/10.1136/oemed-2012-100845>
36. Alavanja MCR, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, et al. Cancer incidence in the Agricultural Health Study. *Scand J Work Environ Health* 2005; 31(Suppl. 1): 39-45.
37. International Agency for Research of Cancer. Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans PREAMBLE [Internet]. Lyon: IARC; 2019 [acessado em 20 jan. 2019]. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/01/Preamble-2019.pdf>
38. International Agency for Research of Cancer. Some organophosphate insecticides and herbicides. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans [Internet]. Lyon: IARC, 2015 [acessado em 25 jul. 2018]. v. 112. 464 p. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Evaluation-Of-Carcinogenic-Risks-To-Humans/Some-Organophosphate-Insecticides-And-Herbicides-2017>

39. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25(9): 603-5. <http://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
40. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review. *J Evid Based Med* 2015; 8(1): 2-10. <http://doi.org/10.1111/jebm.12141>
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Regularização de produtos agrotóxicos- Monografias de agrotóxicos [Internet]. Brasil: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019 [acessado em 22 ago. 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/monografia-de-agrotoxicos>
42. United States Environmental Protection Agency. Pesticide chemical search [Internet]. Estados Unidos: United States Environmental Protection Agency; 2019 [acessado em 22 ago. 2019]. Disponível em: <https://iaspub.epa.gov/apex/pesticides/f?p=CHEMICALSEARCH:1>
43. European Commission. Plants: EU pesticides database [Internet]. Europa: EU; 2019 [acessado em 22 ago. 2019]. Disponível em: <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN>
44. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights (OHCHR). Human Rights Council. Thirty-fourth session 27 February-24 March 2017. Report of the special rapporteur on the right to food [Internet]. Genebra: OHCHR; 2017 [acessado em 13 jun. 2018]. Disponível em: <https://documents-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/G17/017/85/PDF/G1701785.pdf?OpenElement>
45. Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAOSTAT Countries by commodity [Internet]. Estados Unidos: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2018 [acessado em 13 jun. 2018]. Disponível em: [http://www.fao.org/faostat/en/#rankings/countries\\_by\\_commodity](http://www.fao.org/faostat/en/#rankings/countries_by_commodity)
46. Food and Agriculture Organization of the United Nations. FAOSTAT Compare data agri-environmental Indicators – Pesticides [Internet]. Estados Unidos: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2018 [acessado em 13 jun. 2018]. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#compare>
47. Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res* 2003; 93(3): 264-71. [http://doi.org/10.1016/s0013-9351\(03\)00065-3](http://doi.org/10.1016/s0013-9351(03)00065-3)
48. Chrisman JR, Koifman S, Sarcinelli PN, Moreira JC, Koifman RJ, Meyer A. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212(3): 310-21. <http://doi.org/10.1016/j.ijheh.2008.07.006>

Recebido em: 16/10/2019

Revisado em: 17/12/2019

Aprovado em: 18/12/2019

Colaborações de autores: Luiza Taciana Rodrigues de Moura e Maria Paula Curado: contribuições substanciais para a concepção e o delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados do trabalho, elaboração de versões preliminares do artigo, concordância em ser responsável por todos os aspectos do trabalho, no sentido de garantir que as questões relacionadas à exatidão ou à integridade de qualquer parte da obra sejam devidamente investigadas e resolvidas. Aprovação da versão final a ser publicada. Cheila Nataly Galindo Bedor, Rossana Veronica Mendoza Lopez, Vilma Sousa Santana, Talita Máira Bueno da Silveira da Rocha, Victor Wünsch Filho: Contribuições substanciais para a concepção e o delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados do trabalho, revisão crítica de importante conteúdo intelectual e aprovação da versão final a ser publicada.

