



Luiza Taciana Rodrigues de Moura^a
 <https://orcid.org/0000-0002-3105-228X>

Cheila Nataly Galindo Bedor^b
 <https://orcid.org/0000-0002-1614-7539>

Guilherme Leocádio Medeiros Sobral^c
 <https://orcid.org/0000-0003-2999-4179>

Vilma Sousa Santana^d
 <https://orcid.org/0000-0003-3399-7612>

Maria Paula Curado^e
 <https://orcid.org/0000-0001-8172-2483>

Fatores ocupacionais associados a neoplasias hematológicas em um polo fruticultor: estudo de caso-controle

Occupational Factors Associated with Hematological Neoplasms in a Fruit Production Pole: A Case-Control Study

Resumo

Objetivos: identificar fatores de risco ocupacionais para neoplasias hematológicas, leucemia, linfomas e mieloma múltiplo. **Métodos:** estudo caso-controle conduzido com casos de neoplasias hematológicas e controles recrutados do mesmo serviço, com outros diagnósticos, pareados por frequência, sexo e idade. Entrevistas individuais foram realizadas por pesquisadores treinados, utilizando um questionário estruturado. Informações sobre a história ocupacional, uso e características de exposições a substâncias químicas, em geral, e a agrotóxicos foram registradas. Foram estimadas *odds ratios* (OR), por meio de modelos de regressão logística não-condicional multivariável para análise exploratória. **Resultados:** foram incluídos 61 casos e 146 controles. Trabalho na agropecuária (OR: 2,18; intervalo de confiança de 95% (IC95%): 1,10;4,30), exposição ocupacional a agrotóxicos (OR: 2,37; IC95%: 1,18;4,77), e tempo total de exposição ocupacional a agrotóxicos na vida laboral em horas – curto (OR: 3,52; IC95%: 1,25;9,87) e longo (OR: 3,95; IC95%: 1,54;10,14) – foram fatores de risco para neoplasias hematológicas, em comparação aos não expostos. Essas medidas foram ajustadas por consumo de álcool e tabagismo, prática de atividade física, renda, escolaridade e história de exposição ocupacional a produtos químicos. **Conclusão:** a exposição ocupacional a agrotóxicos se associa a neoplasias hematológicas, independentemente de características do estilo de vida e nível socioeconômico.

Palavras-chave: neoplasias hematológicas; agricultura; agroquímicos; exposição ocupacional; saúde do trabalhador.

^a Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado de Enfermagem. Petrolina, PE, Brasil.

^b Universidade Federal do Vale do São Francisco, Colegiado de Ciências Farmacêuticas. Petrolina, PE, Brasil.

^c Hospital e Maternidade Santa Maria, Araripina, PE, Brasil.

^d Universidade Federal da Bahia, Instituto de Saúde Coletiva, Programa Integrado de Saúde Ambiental e do Trabalhador. Salvador, BA, Brasil.

^e A.C. Camargo Câncer Center, Fundação Antônio Prudente, Centro Internacional de Pesquisa e Ensino. São Paulo, SP, Brasil.

Correspondência:

Luiza Taciana Rodrigues de Moura
E-mail:
luiza.taciana@univasf.edu.br

Este estudo foi baseado em tese de doutorado intitulada “Fatores de risco associados à presença de neoplasias hematológicas no polo de fruticultura Petrolina (PE)/Juazeiro (BA)” de Luiza Taciana Rodrigues de Moura, apresentada em 2019 no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente, A.C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil.

Os autores declaram que este estudo não foi financiado e que não há conflitos de interesses.

Os autores informam que este estudo não foi apresentado em evento científico.

Recebido: 14/03/2022

Revisado: 27/06/2022

Aprovado: 06/07/2022

Abstract

Objectives: to identify the occupational risk factors for hematological neoplasms, specifically leukemia, lymphomas, and multiple myeloma. **Methods:** this is a case-control study. Cases were individuals with hematological neoplasms and controls were individuals with other diagnoses; frequency-matched by sex and age. Individual interviews were conducted by trained researchers using a structured questionnaire. We collected information on participants' occupational history and chemicals use and exposure, in general, and pesticides, in particular. *Odds ratios* (OR) were used as association measurements, estimated by multivariate non-conditional logistic regression models for exploratory analysis. **Results:** 61 cases and 146 controls were included. We found that agricultural work (OR: 2.18; 95% confidence interval (95%CI): 1.10;4.30), occupational exposure to pesticides (OR: 2.37; 95%CI: 1.18;4.77), and total occupational exposure to pesticides throughout their working life (in hours) — both short (OR: 3.52; 95%CI: 1.25;9.87) and long (OR: 3.95; 95%CI: 1.54;10.14) — constituted risk factors for hematological neoplasms, when compared to those unexposed. We adjusted these measures for alcohol consumption and smoking, physical activity, income, education, and history of occupational exposure to chemicals. **Conclusion:** occupational exposure to pesticides is associated with hematological neoplasms regardless of lifestyle and socioeconomic status.

Keywords: hematologic neoplasms; agriculture; agrochemicals; occupational exposure; occupational health.

Introdução

Em 2020, as estimativas sugerem que 1.278.362 indivíduos foram afetados por neoplasias hematológicas (NH) em todo o mundo¹, dos quais 474.519 consistiam em casos novos de leucemia, 544.352 de linfoma não Hodgkin (LNH), 83.087 de linfoma de Hodgkin (LH) e 176.404 de mieloma múltiplo (MM). De 2006 a 2016, a incidência anual de leucemia e linfomas aumentou 26% e 45%, respectivamente², enquanto o número de casos de MM aumentou 126% entre 1990 e 2016³. O incremento dessas NH vem sendo atribuído, dentre outros fatores, a riscos ambientais e ocupacionais, com ênfase à exposição a produtos químicos⁴.

De acordo com a Agência Internacional da Pesquisa sobre o Câncer (IARC), vários carcinógenos químicos são responsáveis pelo aumento do risco de NH. Para a leucemia, achados de vários estudos indicam como fatores de risco o benzeno, butadieno e formaldeído (usados em processos industriais), além de medicamentos como bussulfano, ciclofosfamida, etoposido, melfalano, semustina e clorambucil^{4,5}. Em relação aos agrotóxicos, o diazinon é classificado como um provável carcinógeno no Grupo IARC 2A (devido às evidências limitadas de que pode causar leucemia)⁶.

Especificamente para os linfomas, os agentes químicos butadieno, ciclosporina, azatioprina; e os pesticidas organoclorados pentaclorofenol e lindano são fatores associados^{4,5}. A literatura também evidenciou que outros agrotóxicos, como malation, diazinon e glifosato, foram classificados como provavelmente carcinógenos nesse mesmo Grupo 2A⁶. Em relação ao MM, pentaclorofenol e butadieno são carcinógenos químicos, mas a literatura ainda apresenta evidências insuficientes para conclusões definitivas sobre a associação entre benzeno, óxido de etileno, estireno, 1,1,1-tricloroetano e MM^{4,5}.

O Brasil ocupa o 4º lugar em exportação de produtos agropecuários no mundo; em 2019, a soma de bens e serviços gerados no agronegócio chegou a R\$ 1,55 trilhão, o equivalente a 21,4% do PIB brasileiro⁷. O agronegócio é o principal consumidor de agrotóxicos e o país, alcançou a 3ª posição mundial no uso desses produtos por área plantada (5,95Kg/ha)⁸. Dados do censo agropecuário de 2017 revelaram um total de 15 milhões de trabalhadores nesse ramo de atividade econômica⁹ e estudos mostram que a exposição ocupacional a agrotóxicos os afeta¹⁰, mas poucos focalizam a associação com NH.

O polo fruticultor Petrolina-Juazeiro, que foi implantado nos estados de Pernambuco e Bahia (Nordeste do Brasil), com atividade econômica voltada para a exportação desde 1960, é considerado o

polo de irrigação mais desenvolvido e um dos mais importantes centros econômicos do sertão. Devido à alta qualidade dos seus produtos (principalmente a uva e a manga), tem mais de 90% de sua produção exportada para Europa, Estados Unidos e Japão¹¹.

Além do desenvolvimento socioeconômico da região, o investimento em fruticultura irrigada, com ênfase na monocultura em grandes propriedades, trouxe consigo a necessidade de intensa utilização de agrotóxicos, característica do modelo produtivo do agronegócio¹². De acordo com o censo agropecuário de 2017, essa região compreende 14.306 propriedades agrícolas cadastradas, das quais 46% empregam agrotóxicos⁹. Um estudo conduzido com pequenas propriedades agrícolas dessa região mostrou que, dentre os 108 agrotóxicos mencionados pelos informantes, o de uso mais comum foi da classe dos inseticidas (43,9%), especificamente dos grupos químicos piretroides (18,4%) e organofosforados (17%)¹³.

Os impactos desse modelo de produção não se distribuem de forma equilibrada nos territórios, pessoas que trabalham no meio rural são o grupo de maior risco em relação aos danos à saúde, devido à exposição contínua e prolongada a essas substâncias químicas e tóxicas, o que aponta para um processo de adoecimento diretamente relacionado ao trabalho e aos agrotóxicos. Além da exposição ocupacional, destaca-se que toda a população ao entorno de áreas agrícolas pode desenvolver efeitos crônicos pela exposição cumulativa por ingestão de água e consumo de alimentos contaminados^{12,14}.

Essa área é, portanto, oportuna para o estudo da associação entre exposições químicas em geral (especialmente agrotóxicos) e NH. Este estudo tem como objetivo identificar os fatores de risco ocupacionais para neoplasias hematológicas, leucemias, linfomas e mieloma múltiplo.

Métodos

Desenho e configuração do estudo

Este estudo caso-controle foi relatado de acordo com as diretrizes *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). Os sujeitos da pesquisa foram identificados nas unidades locais do Sistema Único de Saúde, que abrangem municípios dos estados da Bahia e Pernambuco¹⁵. Os participantes foram recrutados para o grupo de casos na Unidade de Atenção de Alta Complexidade em Oncologia do Centro de Oncologia do Hospital Regional de Juazeiro na Bahia, referência no tratamento da doença (exceto em casos ginecológicos e infantis) em uma área que abrange 53 municípios

constituintes da Rede Interestadual de Atenção à Saúde na Macrorregião do Médio Vale do São Francisco. O grupo controle foi recrutado no ambulatório de especialidades do Hospital Regional de Juazeiro. Os dados foram coletados de outubro de 2016 a julho de 2018.

Participantes

Todos os pacientes vivos cujos diagnósticos clínicos e histopatológicos foram registrados – codificados pela Classificação Internacional de Doenças (CID-10^a Revisão¹⁶) de C81 a C95 (C81-Linfoma de Hodgkin, C82-Linfoma não-Hodgkin Folicular, C83-Linfoma não-Hodgkin difuso, C84-Linfoma de células T, C85-Linfoma não-Hodgkin de outros tipos e não especificados, C86-Outros tipos especificados de linfoma de células T/NK, C88-Doenças imunoproliferativas malignas, C90-Mieloma múltiplo e neoplasias malignas de células plasmáticas, C91-Leucemia linfóide, C92-Leucemia mieloide, C93-Leucemia monocítica, C94-Outras leucemias de tipo celular especificado, C95-Leucemia de tipo celular não especificado) – e admitidos para tratamento de 01/01/2013 a 28/02/2018 de ambos os sexos, com idade superior a 20 anos no diagnóstico (devido ao nosso foco em exposições ocupacionais) foram convidados a participar deste estudo no grupo de casos. Os critérios de exclusão foram: idade inferior a 20 anos e óbito.

Os critérios de inclusão do grupo controle foram: pessoas de ambos os sexos, com idade igual ou superior a 20 anos, sem diagnóstico prévio de câncer ou outras doenças do sistema linfohematopoiético e em atendimento no ambulatório de especialidades do HRJ. Foram excluídos os pacientes diagnosticados com qualquer tipo de câncer no período da pesquisa. Os participantes do grupo controle foram selecionados de maneira probabilística aleatória simples, no mesmo serviço de saúde que é referência no atendimento de doenças agudas e crônicas, provenientes dos mesmos municípios de onde foram identificados e recrutados os do grupo caso. Foram incluídos dois controles para cada caso, pareados segundo sexo e idade na mesma distribuição dos casos (pareamento por frequência).

Não foi realizado cálculo amostral, pois o número de pacientes no centro era pequeno. Em 28 de fevereiro de 2018, 52 pacientes estavam em tratamento ativo para neoplasias hematológicas.

Coleta de dados

As listas com os nomes dos pacientes selecionados para entrevistas presenciais previamente agendadas foram entregues a entrevistadores treinados

(doutorando e estudante de iniciação científica da graduação), que desconheciam os diagnósticos dos participantes. Depois de discutir a pesquisa, eles foram convidados a participar e assinar os formulários de consentimento informado. Em seguida, um questionário semiestruturado – desenvolvido para esta pesquisa a partir da adaptação do questionário para produtores rurais sobre os agrotóxicos utilizados na produção de frutas¹⁷, de Moura et al. 2018¹⁸ – foi aplicado em local reservado, dentro da unidade de saúde. Tanto a equipe quanto os participantes desconheciam a hipótese do estudo. Informações complementares sobre os aspectos clínicos dos casos foram extraídas dos prontuários de pacientes.

Definição das variáveis

A variável de desfecho foi neoplasias hematológicas (1=sim, 0=não), que compreendem casos de leucemia, linfoma e mieloma múltiplo. As variáveis representando fatores associados potenciais foram: trabalho na agropecuária (1=sim, 0=não), exposição ocupacional a agrotóxicos (1=sim, 0=não); história de exposição ocupacional a outros produtos químicos (1=sim, 0=não); período de exposição a agrotóxicos em anos (0=nenhum, 1= ≤ 10 , 2= > 10) e em horas/dia (0=nenhum, 1= ≤ 7 , 2= > 7); e tempo total de exposição ocupacional a agrotóxicos na vida laboral em horas, analisado, categoricamente, como não exposto, curto tempo de exposição – que corresponde aos valores até 50% da distribuição –, e longo tempo de exposição (0=não expostos, 1= ≤ 10.000 , 2= ≥ 10.001). Todas essas variáveis foram baseadas em autorrelato.

A variável *outros produtos químicos* foi investigada, já que o estudo busca avaliar exposição ocupacional, não se restringindo a exposição à agrotóxicos. Como a amostra foi pequena, os produtos químicos foram agrupados em uma só categoria. As informações sobre essa variável foram coletadas por meio de uma questão aberta, que possibilitou múltiplas respostas. Os produtos químicos mais citados foram: tinta de parede, cosméticos à base de formol e hipoclorito de sódio.

As análises foram ajustadas para variáveis de estilo de vida, como o consumo de bebida alcoólica (0=nunca, 1=ex-consumidor/consumidor atual); tabagismo (0=nunca, 1=ex-tabagista/tabagismo atual); atividade física (1=sim, 0=não); renda per capita (0= $\geq 0,5$ salário mínimo, 1= $< 0,5$ salário mínimo); escolaridade (0= ≥ 10 anos, 1= < 10 anos, 2=nenhuma); e histórico de exposição ocupacional a outros produtos químicos (1=sim, 0=não).

O controle de vieses incluiu: 1) ajuste para variáveis de confusão: os grupos foram pareados em frequência por sexo e faixa etária (20-29 anos, 30-39 anos,

40-49 anos, 50-59 anos, 60-69 anos, 70-79 anos e 80 anos e acima) e analisadas via *Odds Ratio* (OR), por regressão logística multivariada não condicional; 2) viés de informação: os dados foram coletados de forma padronizada por dois pesquisadores treinados, por meio dos mesmos instrumentos de coleta para os grupos caso e controle. Os participantes desconheciam a hipótese do nosso estudo; e 3) viés de seleção: os participantes do grupo controle foram selecionados de forma probabilística aleatória simples (sorteio) na unidade de saúde escolhida (referência no atendimento de doenças clínicas agudas e crônicas) e eram provenientes dos mesmos municípios do caso grupo.

Análise estatística

A análise foi conduzida com as três neoplasias malignas, consideradas agregadas devido aos pequenos números de diagnósticos específicos. Medidas de associação correspondem a *Odds Ratio* bruta e ajustada, sendo estimadas empregando-se a regressão logística não-condicional. A modelagem foi do tipo *Stepwise forward*, iniciando-se com as variáveis de exposição (agropecuários, exposição a agrotóxicos e exposição cumulativa a agrotóxicos), analisadas em modelos separados. As variáveis consideradas fatores de confundimento foram selecionadas e inseridas no modelo múltiplo; as variáveis sexo e idade não foram inseridas no modelo, pois os grupos foram pareados. No modelo 2, as variáveis relativas a hábitos de vida (consumo de bebida alcoólica, tabagismo e atividade física) e socioeconômicas (renda per capita mensal e escolaridade) foram consideradas para o ajuste. No modelo 3, além das anteriores, foi acrescida a história de exposição ocupacional a outros produtos químicos. Dados faltantes do período de exposição a agrotóxicos em anos e horas/dia, em controles, foram substituídos pela média aritmética dos que apresentavam valores válidos. A análise de sensibilidade do modelo foi realizada com e sem dados imputados, respectivamente, para verificar se foi introduzido algum viés. A inferência estatística se baseou em intervalos de confiança de 95%, calculados com o método da razão de verossimilhanças. O ajuste geral do modelo foi aferido empregando-se $-2 \text{ Log Likelihood}$ (-2 LL). A análise foi realizada com o Epi Info versão 7.2.2.6.

O estudo foi registrado na Plataforma Brasil e aprovado pelo Comitê de Ética e Deontologia em Estudos e Pesquisas da Universidade Federal do Vale do São Francisco sob o CAAE 54635116.5.0000.5196 em 19 de junho de 2016.

Resultados

Dos 70 casos de NH elegíveis, 61 (87%) concordaram em participar do estudo, enquanto dos 180 controles recrutados, 146 (81,1%) aceitaram. Casos e controles tinham maior proporção de pessoas do sexo masculino, de 60 anos ou mais de idade, 10 ou menos anos de escolaridade, renda per capita mensal de no máximo meio salário mínimo, e de origem no município de Juazeiro, Bahia (**Tabela 1**).

Na **Tabela 2**, verifica-se que o trabalho na agropecuária se associou positivamente a NH (OR: 1,92; IC95%: 1,04;3,56), assim como a exposição ocupacional a agrotóxicos (OR: 1,99; IC95%: 1,04;3,79), mas não a outros produtos químicos (OR: 0,95; IC95%: 0,39;2,29). Para os agrotóxicos, a associação positiva ocorreu nos expostos por mais de sete horas por dia (OR: 2,21; IC95%: 1,03;4,74), por mais de dez anos (OR: 3,68; IC95%: 1,35;10,01); e que tiveram exposição ocupacional curta (OR: 3,15; IC95%: 1,22;8,13) e longa (OR: 2,91; IC95%: 1,22;6,90) a agrotóxicos durante a vida laboral (em horas), no modelo não ajustado.

Observa-se que, com o ajuste simultâneo de variáveis de estilo de vida – consumo de álcool, tabagismo e prática de atividade física –, juntamente com as socioeconômicas – renda per capita e escolaridade –, não houve mudança importante nas associações positivas com o trabalho na agropecuária, mesmo quando se inclui a exposição a outros produtos químicos no trabalho (OR: 2,18; IC95%: 1,10;4,30), semelhante ao encontrado na exposição ocupacional a agrotóxicos (OR: 2,37; IC95%: 1,18;4,77). O mesmo ocorreu para tempo total de exposição ocupacional (em horas), tanto curto (OR: 3,52; IC95%: 1,25;9,87) quanto longo (OR: 3,95; IC95%: 1,54;10,14), a agrotóxicos na vida laboral (**Tabela 3**).

Tabela 1 Características sociodemográficas de casos com neoplasias hematológicas (NH) e controles. Juazeiro (BA), Petrolina (PE), 2018

Variáveis	Casos (n=61)		Controles (n=146)	
	n	%	n	%
Sexo				
Feminino	26	42,6	62	42,5
Masculino	35	57,4	84	57,5
Idade (anos)				
20-39	11	18,0	34	23,2
40-59	22	36,1	47	32,2
60 e +	28	45,9	65	44,6
Escolaridade (anos)				
≥10 anos	15	24,6	38	26,0
<10 anos	32	52,4	84	57,5
Analfabetos	14	23,0	24	16,5
Renda per capita (salários mínimos)				
≥0.5	35	57,4	84	57,5
<0.5	26	42,6	62	42,5
Município de origem				
Outros municípios do NE	22	36,0	42	28,8
Juazeiro	27	44,3	81	55,5
Petrolina	12	19,7	23	15,7

Legenda: NE-Nordeste

Tabela 2 Medidas de associação (*Odds Ratio*, OR) brutas e intervalos de confiança a 95% (IC95%), das variáveis de exposição ocupacional e neoplasias hematológicas (NH) em casos e controles. Juazeiro (BA), Petrolina (PE), 2018

Variáveis	Casos (n=61)	Controles (n=146)	OR	IC95%
Trabalho na agropecuária				
Sím	39	70	1,92	(1,04;3,56)
Não	22	76	1,00	(--- ---)
Tipo de exposições ocupacionais				
Agrotóxicos				
Sím	23	34	1,99	(1,04;3,79)
Não	38	112	1,00	(--- ---)
Outros produtos químicos				
Sím	8	20	0,95	(0,39;2,29)
Não	53	126	1,00	(--- ---)
Agrotóxicos				
Período de exposição (anos)				
≤10	13	26	1,47	(0,68;3,15)
>10	10	8	3,68	(1,35;10,01)
Nenhum	38	112	1,00	(--- ---)
Período de exposição (horas/dia)				
≤7	8	14	1,68	(0,65;4,32)
>7	15	20	2,21	(1,03;4,74)
Nenhum	38	112	1,00	(--- ---)
Tempo total de exposição ocupacional a agrotóxicos na vida laboral em horas*				
≤10.000 (curto)	10	10	3,15	(1,22;8,13)
≥10.001 (longo)	12	13	2,91	(1,22;6,90)
Não expostos	39	123	1,00	(--- ---)

*anos X horas/dia X dias/semana X 42 semanas anuais

Tabela 3 Odds ratio bruta (ORb) e ajustada (ORa) e associação entre variáveis ocupacionais e neoplasias hematológicas (NH). Juazeiro (BA), Petrolina (PE), 2018

Modelos	Modelo 1		Modelo 2		Modelo 3 (Final)	
	ORb	IC95%	ORa	IC95%	ORa	IC95%
Trabalho na agropecuária	1,92	(1,04;3,56)	1,92	(1,00;3,67)	2,18	(1,10;4,30)
Exp. a produtos químicos	---	(--- ---)	---	(--- ---)	1,12	(0,43;2,90)
Consumo de álcool	---	(--- ---)	0,39	(0,19;0,79)	0,38	(0,18;0,77)
Tabagismo	---	(--- ---)	0,83	(0,42;1,64)	0,75	(0,38;1,48)
Atividade física	---	(--- ---)	1,19	(0,60;2,35)	1,17	(0,59;2,32)
Renda per capita	---	(--- ---)	0,74	(0,28;1,94)	0,75	(0,38;1,47)
Escol. baixa (<10 anos)	---	(--- ---)	0,99	(0,45;2,15)	1,05	(0,47;2,32)
Nenhuma Escolaridade	---	(--- ---)	1,57	(0,58;4,25)	1,64	(0,60;4,47)
Exposição a agrotóxicos	1,99	(1,04;3,79)	2,37	(1,18;4,74)	2,37	(1,18;4,77)
Exposição a produtos químicos	---	(--- ---)	---	(--- ---)	1,02	(0,40;2,62)
Consumo de álcool	---	(--- ---)	0,36	(0,17;0,74)	0,36	(0,17;0,74)
Tabagismo	---	(--- ---)	0,79	(0,40;1,58)	0,79	(0,40;1,58)
Atividade física	---	(--- ---)	1,16	(0,58;2,30)	1,16	(0,58;2,30)
Renda per capita	---	(--- ---)	0,78	(0,40;1,51)	0,78	(0,40;1,52)
Escol. baixa (<10 anos)	---	(--- ---)	1,18	(0,53;2,60)	1,18	(0,53;2,61)
Nenhuma Escolaridade	---	(--- ---)	2,06	(0,75;5,66)	2,06	(0,75;5,66)
Tempo total de Exp. Ocupacional a agrotóxicos na vida laboral em horas (curto)	3,15	(1,22;8,13)	3,48	(1,24;9,69)	3,52	(1,25;9,87)
Exp. a produtos químicos	---	(--- ---)	---	(--- ---)	1,18	(0,43;3,01)
Consumo de álcool	---	(--- ---)	0,41	(0,18;0,91)	0,41	(0,18;0,91)
Tabagismo	---	(--- ---)	0,89	(0,41;1,90)	0,88	(0,41;1,90)
Atividade física	---	(--- ---)	0,85	(0,40;1,80)	0,85	(0,40;1,80)
Renda per capita	---	(--- ---)	0,63	(0,30;1,33)	0,64	(0,30;1,35)
Escol. Baixa (<10 anos)	---	(--- ---)	0,42	(0,17;1,01)	0,96	(0,40;2,29)
Nenhuma Escolaridade	---	(--- ---)	0,44	(0,15;1,26)	2,24	(0,07;6,43)
Tempo total de Exp. Ocupacional a agrotóxicos na vida laboral em horas (longo)	2,91	(1,22;6,90)	3,95	(1,54;10,11)	3,95	(1,54;10,14)
Exp. a produtos químicos	---	(--- ---)	---	(--- ---)	0,98	(0,36;2,68)
Consumo de álcool	---	(--- ---)	0,30	(0,13;0,69)	0,30	(0,13;0,69)
Tabagismo	---	(--- ---)	0,75	(0,36;1,56)	0,75	(0,36;1,56)
Atividade física	---	(--- ---)	1,07	(0,51;2,23)	1,07	(0,51;2,24)
Renda per capita	---	(--- ---)	0,71	(0,34;1,46)	0,71	(0,34;1,47)
Escol. Baixa (<10 anos)	---	(--- ---)	0,64	(0,26;1,60)	1,26	(0,52;3,00)
Nenhuma Escolaridade	---	(--- ---)	0,51	(0,16;1,56)	1,95	(0,63;6,02)

Legenda: exp.= exposição; escol.= escolaridade.

Categorias referentes: trabalho na agropecuária (não); consumo de bebida alcoólica (nunca); tabagismo (nunca); atividade física (sim); renda per capita ($\geq 0,5$ salário mínimo); escolaridade (≥ 10 anos); exposição a produtos químicos (nenhuma exposição); exposição a agrotóxicos (nenhuma exposição); tempo total de exposição a agrotóxicos (nenhuma exposição).

Discussão

A ocorrência de NH associada à atividade agropecuária já foi descrita em outros estudos^{19,20}, portanto nossos achados corroboram com a literatura. Uma revisão de escopo objetivou evidenciar o perfil das

pesquisas brasileiras que investigam desfechos de saúde devido a exposição à agrotóxicos, e constatou que estudos apontam correlações positivas entre essa exposição, desfechos hematológicos e danos genéticos nos sujeitos analisados¹², o que destaca a importância da associação entre exposição ocupacional a agrotóxicos e NH.

A associação encontrada no Polo Fruticultor de Petrolina e Juazeiro pode estar relacionada às vulnerabilidades durante os processos de trabalho agropecuário, em que a exposição aos agrotóxicos em condições inseguras, com ausência de orientação técnica em relação ao uso correto desses produtos e monitoramento dos níveis de exposição, aliada aos determinantes sociais, como os baixos níveis de escolaridade e renda encontrados entre os trabalhadores deste estudo, aumentaram os riscos de NH^{4,21}. Considerando outras questões sociais, um estudo feito em Municípios de Mato Grosso com 4751 indivíduos evidenciou que residir entre 90 e 300 metros da lavoura agrícola, na zona rural, e com tempo de moradia de 6 a 10 anos foram fatores associados à prevalência de câncer nessa população²².

A exposição ocupacional aos agrotóxicos por mais de sete horas por dia e por tempo maior a 10 anos aumentou as chances de NH quando comparado aos não expostos; semelhante aos achados de outros autores, que descreveram associação entre agrotóxicos organofosforados (OF) e NH²³, LNH²⁴⁻²⁷ e leucemia^{23,28} nos expostos por maior tempo ou com maior intensidade de exposição. Outro estudo também observou a associação entre exposição de maior intensidade a organoclorados e LNH²⁷.

Destaca-se que, na região do Polo Fruticultor, já foi descrita uma maior frequência de utilização de agrotóxicos inseticidas OF's e piretroides^{13,18,29}. Esses agrotóxicos têm sido avaliados quanto ao seu potencial carcinogênico – como alterações epigenéticas com mudanças no perfil de expressão dos microRNA's, encontrados nos inseticidas diclorvós e triazofós³⁰. Um estudo evidenciou incremento de danos e hipermetilação do DNA em trabalhadores da cultura de soja expostos a mistura de herbicidas, fungicidas e inseticidas (entre eles os OF's acefato, clorpirifós, diclorvós e profenofós), quando comparados a indivíduos não expostos a agrotóxicos³¹.

Há evidências de uma correlação significativa entre intoxicações por agrotóxicos e modulações oncogênicas. No nível molecular, os agrotóxicos podem causar: estresse oxidativo, atuar como desreguladores endócrinos e modular a expressão gênica. Tais alterações são principalmente prejudiciais às células e desempenham um papel fundamental na patogênese de vários distúrbios, incluindo o câncer³².

Em contraponto, nossos resultados divergem dos estudos de coorte que não encontraram associações positivas entre OF e NH agrupadas^{28,33-35}. Essas diferenças nos resultados podem ser oriundas das metodologias distintas da coleta e análise dos dados, além dos vieses relacionados à mensuração da exposição, principalmente quando é baseada apenas nos autorrelatos dos participantes do estudo, que podem ter

dificuldades em descrever os produtos químicos, a intensidade de uso e a frequência de aplicação ao longo da vida laboral³⁶.

A mensuração da exposição do agrotóxico no trabalhador é complexa e, portanto, deve ser considerada a intensidade; grau da concentração em medidas externas ambientais ou de dose do agente no organismo; tempo de exposição, duração e frequência com que ocorre; exposição cumulativa; janelas de suscetibilidade; e tempo de metabolização ou persistência no organismo do agente causal. Podem ser utilizados dados de monitoramento ambiental ou biológico, registros de locais de trabalho ou outras fontes, avaliações de especialistas, matrizes de exposição-trabalho, e questionários ou entrevistas com sujeitos ou familiares. Todas essas medidas, porém, podem estar sujeitas a erros³⁷.

Ainda assim, uma revisão sistemática que investigou como o método de avaliação de exposição aplicado influenciou as estimativas de risco para algumas doenças crônicas, entre elas o LNH, evidenciou que o método para atribuir a exposição ocupacional a agrotóxicos dos trabalhadores não resultou em diferentes estimativas de risco relativo. Em geral, o desenho do estudo, o ano de publicação e a região geográfica onde foi realizado mostraram efeitos maiores no risco relativo estimado do que o método de avaliação da exposição³⁸.

Conclusão

Apesar das limitações deste estudo, como tamanho pequeno de amostra, possibilidade de viés de memória, diferentes malignidades do sistema hematológico consideradas em conjunto e a avaliação bruta da exposição, a análise estatística evidenciou intervalos de confiança aceitáveis, o que indica que, apesar das fragilidades metodológicas, os resultados são significantes e reforçam a hipótese de que a exposição ocupacional a agrotóxicos pode estar associada a NH, independentemente de características do estilo de vida e nível socioeconômico. Assim, acredita-se que medidas de proteção ao trabalhador e proibição de agrotóxicos associados ao aumento de risco devem ser recomendados.

As pesquisas devem considerar a importância desse tipo de estudo, que evidencia os riscos ocupacionais e as vulnerabilidades dos trabalhadores agropecuários, oriundos de um extrato populacional que tem dificuldades de acesso à serviços de saúde e sofrem os efeitos da escassez de políticas públicas de atenção integral à saúde.

Contribuição dos autores

Sobral GLM, Moura LTR, Bedor CNG, Santana VS e Curado MP contribuíram substancialmente para o desenho do estudo, levantamento e análise e interpretação dos dados. Moura LTR, Bedor CNG, Santana VS e Curado MP participaram da elaboração, revisão crítica do manuscrito e aprovação da versão final publicada. Todos os autores assumem total responsabilidade pública pela pesquisa realizada e pelo conteúdo publicado.

Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-68.
3. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1221-7.
4. Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW, editors. *World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention* [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020 [citado 1 mar 2022]. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>.
5. International Agency for Research of Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, IARC Monographs Volumes 1–131 [Internet]. Geneva: WHO; 2022 [citado 13 jun 2022]. Disponível em: https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf
6. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tellaa L, Guha N, et al. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):490-1.
7. Confederação da Agricultura e Pecuária (BR). *Panorama do Agro* [Internet]. Brasília, DF: CNA; 2021 [citado em 7 mar. 2022]. Disponível em: https://www.cnabrazil.org.br/cna/panorama-do-agro#_ftn1
8. Food and Agriculture Organization of the United Nations. *FAOSTAT Land, Inputs and Sustainability - Pesticides indicators* [Internet]. Rome: FAO; 2019 [citado em 7 mar 2022]. Disponível em: <http://www.fao.org/faostat/en/#compare>.
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo Agro 2017: resultados definitivos* [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020 [citado 7 mar 2022]. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3096/agro_2017_resultados_definitivos.pdf
10. United Nations. Office of the United Nations High Commissioner for Human Rights. Report of the special rapporteur on the right to food [Internet]. Geneva: OHCHR; 2017 [citado em 7 mar 2022]. Disponível em: <https://www.ohchr.org/en/documents/thematic-reports/ahrc3761-report-special-rapporteur-right-food-note-secretariat>.
11. Araújo GJF, Silva MM. Crescimento econômico no semiárido brasileiro: o caso do polo frutícola Petrolina/Juazeiro. *Caminhos Geografia.* 2013;14(46):246-64.
12. Daufenback V, Adell A, Mussoi MR, Furtado ACF, Dos Santos SA, Da Veiga DPB. Agrotóxicos, desfechos em saúde e agroecologia no Brasil: uma revisão de escopo. *Saude Debate.* 2022;46(spe 2):482-500.
13. Corcino CO, Teles RBA, Almeida JRGS, Lirani LS, Araújo CRM, Gonsalves AA, et al. Avaliação do efeito do uso de agrotóxicos sobre a saúde de trabalhadores rurais da fruticultura irrigada. *Cienc Saude Colet.* 2019;24(8):3117-28.
14. Netto GF, Gurgel AM, Burigo AC. Contribuições para um debate estratégico na saúde coletiva: da luta contra os agrotóxicos à necessidade de maior envolvimento no campo agroecológico. *Saude Debate* 2022;46(spe 2):7-9.
15. Região e Redes (BR). *Relatório regional: pesquisa, política, planejamento e gestão das regiões e redes de atenção à saúde no Brasil. Petrolina e Juazeiro* [Internet]. [local desconhecido]; 2017 [citado em 7 mar 2022]. Disponível em: <https://bit.ly/2tadChf>.
16. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)* [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [citado 7 jul 2022]. Disponível em: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/II>.
17. Bedor CNG. *Estudo do potencial carcinogênico dos agrotóxicos empregados na fruticultura e suas implicações para a vigilância da saúde* [Tese]. Recife: Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães; 2008.
18. Moura LTR, Aninger PRLC, Barbosa AV, Bedor CNG. Caracterização epidemiológica de trabalhadores com câncer em uma região de fruticultura irrigada. *Rev Baiana Saude Publica.* 2018;42(1):7-25.
19. 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.

20. 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.
21. Carvalho LVB, Costa-Amaral IC, Mattos RCOC, et al. Exposição ocupacional a substâncias químicas, fatores socioeconômicos e saúde do trabalhador: uma visão integrada. *Saude Debate*. 2017;41(spe2):313-26.
22. Pignati WA, Soares MR, De Lara SS, Souza e Lima FAN, Fava NR, Barbosa JR, et al. Exposição aos agrotóxicos, condições de saúde autorreferidas e Vigilância Popular em Saúde de municípios matogrossenses. *Saude Debate*. 2022;46(spe2):45-61.
23. 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.
24. Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burnmeister 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.
25. McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR, et al. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticide exposures in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(11):1155-63.
26. Waddell BL, Zahm SH, Baris D, Weisenburger DD, Holmes F, Burnmeister 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.
27. Alavanja MC, Hofmann JN, Lynch CF, Hines CJ, Barry KH, Barker J, et al. Non-Hodgkin lymphoma risk and insecticide, fungicide and fumigant use in the agricultural health study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109332.
28. 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.
29. Bedor CNG, Ramos LO, Pereira PJ, Rêgo MAV, Pavão NA, Augusto LGS. Vulnerabilidades e situações de riscos relacionados ao uso de agrotóxicos na fruticultura irrigada. *Rev Bras Epidemiol*. 2009;12(1):39-49.
30. Collotta M, Bertazzi PA, Bollat V. Epigenetics and pesticides. *Toxicology*. 2013;307:35-41.
31. Benedetti D, Alderete BL, Souza CT, Dias JF, Niekraszewicz L, Cappetta M, et al. DNA damage and epigenetic alteration in soybean farmers exposed to complex mixture of pesticides. *Mutagenesis*. 2018;33(1):87-95.
32. Sabarwal A, Kumar K, Singh RP. Hazardous effects of chemical pesticides on human health-Cancer and other associated disorders. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2018;63:103-14.
33. 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):1205-09.
34. 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.
35. Bonner MR, Williams BA, Rusiecki JA, Blair A, Freeman LAB, 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.
36. International Agency for Research of Cancer. Some organophosphate insecticides and herbicides: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans volume 112 [Internet]. Lyon: IARC, 2017 [citado 7 mar 2022]. Disponível em: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Organophosphate-Insecticides-And-Herbicides-2017>.
37. International Agency for Research of Cancer. Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans PREAMBLE [Internet]. Lyon: IARC; Amended January 2019 [citado 7 mar 2022]. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/01/Preamble-2019.pdf>.
38. Ohlander J, Fuhrmann S, Basinas I, Cherrie JW, Galea KS, Povey AC, et al. Impact of occupational pesticide exposure assessment method on risk estimates for prostate cancer, non-Hodgkin's lymphoma and Parkinson's disease: results of three meta-analyses. *Occup Environ Med*. 2022;79(8):566-74.