



EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E A LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇA: UMA REVISÃO DE ESCOPO

Juliana Vicente*
Deise Lisboa Riquinho**
Carlise Rigon Dalla Nora***
Adalvane Nobres Damaceno****
Lucia Helena Donini Souto*****

RESUMO

Introdução: A Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) é um tipo de câncer que acomete o processo hematopoiético e está diretamente relacionada a fatores genéticos e ambientais. **Objetivo:** Identificar na literatura a existência de associação entre a exposição à agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças no cenário nacional e internacional. **Métodos:** Realizou-se uma revisão de escopo nas bases de dados LILACS, IBECs, MEDLINE, BDNF, CINAHL e bibliotecas Cochrane e Scielo e Google Scholar. Incluíram-se produções relacionadas à exposição por agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças. **Resultados:** A revisão abrangeu 22 estudos publicados de 2008 a 2017. A associação da exposição a pesticidas com o desenvolvimento de LLA infantil deu-se na exposição materna aos pesticidas domésticos no período pré-concepção, gestacional e exposição da própria criança à pesticidas domésticos na primeira infância. **Conclusão:** Os resultados permitiram identificar as publicações sobre a associação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças. Entretanto, há a necessidade de novos estudos sobre a exposição de crianças à pesticidas domésticos, conhecimento sobre sua toxicidade e danos à saúde humana, assim como medidas para redução do uso.

Palavras-chave: Agroquímicos. Criança. Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras.

INTRODUÇÃO

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são influenciadas por fatores ambientais, genéticos e comportamentais^(1,2). No Brasil, cerca de 70% das mortes por DCNT são representadas por acidente vascular cerebral (AVC), infarto agudo do miocárdio (IAM), hipertensão arterial Sistêmica (HAS), variados tipos de câncer, diabetes Mellitus (DM) e, ainda, doenças respiratórias crônicas. Nesse contexto, as crianças são as mais vulneráveis ao surgimento de novas doenças, por estarem em desenvolvimento físico, nutricional e fisiológico. O câncer, especialmente, revela-se uma doença que pode se desenvolver de diferentes formas, seja como um tumor sólido ou como uma neoplasia de células sanguíneas (leucemias).^(1,2,3)

A Leucemia Linfocítica Aguda é um tipo de

neoplasia que acomete a medula óssea, mais precisamente o processo hematopoiético, em sua linhagem linfóide, afetando os linfócitos B e T e gerando um grande impacto no sistema imunológico⁽²⁾. Essa patologia pode ocorrer em crianças, adolescentes e adultos, sendo que 75% surge em crianças de 2 a 5 anos de idade, podendo ser fatal quando diagnosticada em fase tardia⁽⁴⁾. Ainda não existe uma etiologia determinada para a LLA, porém, sabe-se que sua origem está relacionada a fatores genéticos e, sobretudo, ambientais^(2,4).

Entre os fatores ambientais, está a exposição a agrotóxicos, os quais são produtos químicos (organoclorados, carbamatos, piretróides, entre outros) ou classes (acaricidas, herbicidas, fungicidas, entre outros), destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas e ambientes urbanos⁽⁵⁾. Os produtos utilizados no

*Enfermeira. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: ju.citrica@hotmail.com ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5831-8615>.

**Enfermeira. Doutora em Saúde Pública. Professora Adjunta da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: deise.riquinho@gmail.com ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6604-8985>

***Enfermeira. Doutora em Enfermagem. Professora Adjunta da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: carlise.nora@ufrgs.br ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5501-2146>

****Enfermeiro. Doutorando em Enfermagem pelo Programa de Pós-Graduação da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: adalvane.damaceno@gmail.com ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4681-0602>.

*****Enfermeira. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: l.souto@hcpa.com.br ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2270-8424>.

combate às pragas urbanas apresentam os mesmos princípios ativos dos produtos agrícolas, ocasionando diferentes intoxicações, sendo o ambiente domiciliar um local com grande risco para acidentes. Apesar disso, recebem a denominação de produtos domissanitários ou saneantes domissanitários e são comercializados sem qualquer restrição ou controle⁽⁶⁾.

A exposição de crianças a agrotóxicos ocorre tanto na zona urbana quanto na zona rural. Na zona urbana, a exposição se dá por via ambiental (em casa, na escola, nos gramados e jardins) e via alimentar (água e alimentos contaminados). Na zona rural, as crianças se expõem devido à agricultura familiar, pelo contato com os pais após o manuseio em agrotóxicos no trabalho, podendo ocorrer a contaminação até mesmo pela roupa, e ao fato de suas casas e escolas serem próximas às lavouras. As crianças que, mesmo não expostas diretamente aos agrotóxicos, são alvo de contaminação por várias rotas, como ar, água e solo^(7,8,9).

Os estudos realizados no período de 2014 a 2019 destacam os prejuízos da exposição de crianças a agrotóxicos nas zonas rurais, tais como o aumento de micronúcleos, malformações congênitas, danos citogenéticos, leucemia, efeitos neurológicos, asma, rinite alérgica, alterações de tireoide, entre outros agravos⁽⁹⁾. O câncer mais comum da infância - leucemia linfocítica aguda - ocorre, principalmente, com os fatores de risco, que são os polimorfismos genéticos em CYP2E1, GSTM1, NQO1, NAT2, MDR1 e XRCC1, que aumentam o risco dessa neoplasia quando associados a exposições ambientais, como agrotóxicos e inseticidas domésticos, tabagismo, triaolometanos, consumo de álcool e raios X^(10,11).

Nesse sentido, o presente estudo busca sintetizar as pesquisas que se relacionam à ocorrência da Leucemia Linfocítica Aguda em crianças e sua relação com os agrotóxicos, visto que aspectos ambientais podem relacionar-se com o surgimento de doenças e agravos, como os cânceres, por exemplo. No Brasil, um dos países que lidera o consumo de agrotóxicos no mundo, tais evidências podem fortalecer medidas mais rígidas quanto à liberação e comercialização de agrotóxicos, sendo que muitos deles foram banidos em seus países de origem. Assim, o presente estudo teve por objetivo identificar na literatura evidências sobre a relação entre a exposição a agrotóxicos

e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças no cenário nacional e internacional.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de revisão sistemática, do tipo revisão de escopo. Foi adotada a estrutura de Arksey e O'Malley⁽¹²⁾. Essa forma de síntese do conhecimento mostra-se ideal quando o objetivo é pesquisar, mapear e identificar produções sobre determinado assunto de forma abrangente⁽¹²⁾. Foram seguidas as seguintes etapas metodológicas: 1) identificação da questão de pesquisa; 2) identificação de estudos relevantes; 3) seleção dos estudos; 4) extração de dados; 5) sumarização e relato de resultados⁽¹²⁾. Arksey e O'Malley⁽¹²⁾ ainda recomendam uma sexta etapa considerada opcional em que especialistas são consultados, essa última etapa não foi utilizada neste estudo.

Neste estudo, para elaboração da questão norteadora foi utilizada a estratégia mnemônica PCC (população, conceito e contexto)⁽¹³⁾, sendo (P) População: crianças; (C) Conceito: exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda; e (C) contexto: o cenário nacional e internacional. Assim, a questão de pesquisa deste estudo foi: "Quais são as evidências sobre a relação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças no cenário nacional e internacional?" Um dos pontos fortes de uma *Scopingreview* é a abrangência da busca de evidências sobre um tópico⁽¹²⁾.

Para assegurar a identificação da maioria dos estudos relevantes da temática, várias fontes foram consultadas, inclusive as plataformas BVS (Biblioteca Virtual da Saúde), EBSCO (EBSCOhost Online Research Databases) e Web of Science, que abrangem as bases: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), IBICS (Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Biblioteca Cochrane, SciELO (Scientific Electronic Library Online), BDENF (Base de Dados de Enfermagem), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) e a ferramenta Google Scholar. Ainda, as referências dos estudos incluídos foram verificadas para obter fontes de dados adicionais.

Utilizaram-se os seguintes Decs (Descritores da área da Saúde), Mesh (*Medical*

SubjectHeadings) e/ou palavras-chaves: Agrotóxico; Praguicidas; Criança; Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras; Leucemia Linfoblástica; Leucemia Linfocítica Aguda; Leucemia Linfóide Aguda. Todos esses termos foram buscados em sua equivalência em espanhol e inglês. A estratégia de busca utilizada seguiu a definição de cada base de dado correspondente. Utilizou-se o operador booleano *AND* com as seguintes combinações: Agrotóxico *AND* Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras *AND* Criança; Agrotóxico *AND* Leucemia Linfoblástica *AND* Criança; Agrotóxico *AND* Leucemia Linfocítica Aguda *AND* Criança; Agrotóxico *AND* Leucemia Linfóide Aguda *AND* Criança. Praguicidas *AND* Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras *AND* Criança; Praguicidas *AND* Leucemia Linfoblástica *AND* Criança; Praguicidas *AND* Leucemia Linfocítica Aguda *AND* Criança; Praguicidas *AND* Leucemia Linfóide Aguda

AND Criança. Essas estratégias de buscas foram adotadas em sua equivalência em espanhol e inglês.

Os critérios de inclusão foram: artigos completos originais e teóricos, literatura extraída de organizações governamentais, associações e acervos universitários nos idiomas português, inglês e espanhol. A revisão incluiu estudos com crianças de até 9 anos⁽¹⁴⁾ e/ ou familiares (mãe/pai) em sua amostra. Utilizou-se o recorte temporal entre os anos de 2008 e 2017, permitindo uma análise dos últimos 10 anos. Foram excluídos: editoriais, relato de experiências, estudos de caso, publicações, como outras populações em sua amostra e estudos que não respondessem a questão de pesquisa. As buscas foram realizadas no período de novembro de 2017 a maio de 2018. A figura 1 exibe o processo de busca, de exclusão e de seleção dos estudos encontrados, com base na recomendação PRISMA⁽¹⁵⁾.

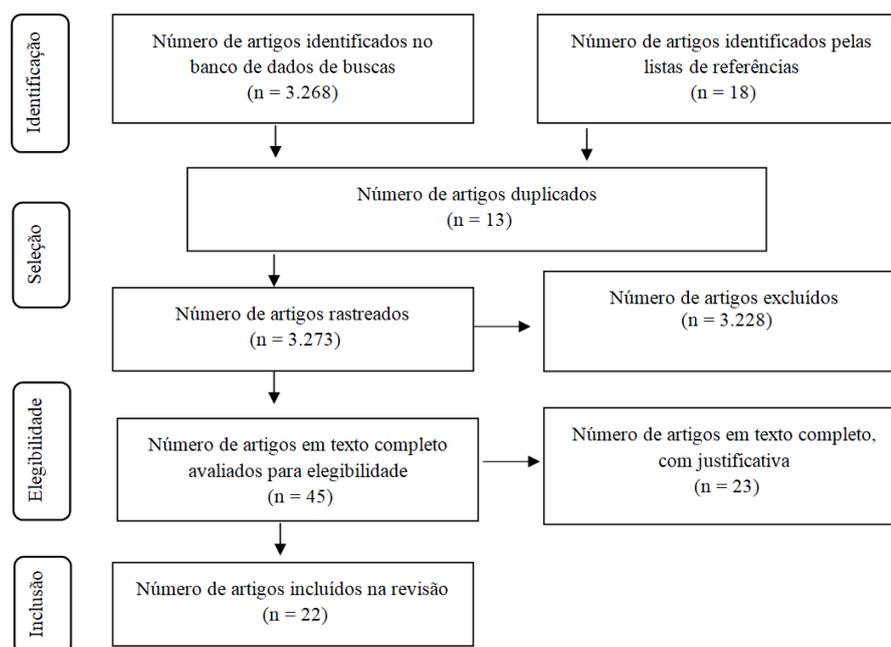


Figura 1. Processo de identificação, triagem e seleção dos estudos nas bases de dados. Porto Alegre, RS, Brasil, 2018.

Para a etapa de extração dos dados, foi utilizado um instrumento estruturado para identificação e descrição dos itens, como ano de publicação, título, país, objetivos e resultados. Esse instrumento permitiu a síntese, a interpretação dos dados e a análise numérica básica da extensão, da natureza e da distribuição dos estudos incorporados na revisão. Em seguida, foi realizada a compilação e a comunicação dos resultados, com a intenção de apresentar a visão geral de todo o material

através de uma construção temática. Os resultados extraídos foram apresentados em um quadro e discutidos de forma narrativa com base em classificações de categorias conceituais.

RESULTADOS

Foram selecionados 22 estudos publicados entre os anos de 2008 e 2017 e analisados segundo informações referentes ao ano de publicação, país de realização do estudo, objetivos e principais resultados (Quadro 1).

Autor/ Ano/ País	Objetivos do estudo	Método dos estudos	Participantes dos estudos	Principais resultados
Mello da Silva CA, Fruchengarten L. 2005 ⁽⁶⁾ Brasil	Rever na literatura médica recente informações disponíveis sobre os riscos da exposição de crianças a agentes químicos no meio ambiente.	Revisão	-	Associou a exposição de crianças a agentes químicos (inclusive pesticidas) a doenças como o câncer.
Lira SVG et al., 2009 ⁽¹⁷⁾ Brasil	Analisar as interações por pesticidas em crianças, adolescentes e jovens atendidos em um hospital de emergência do município de Fortaleza, no período de 2000 a 2004.	Pesquisa documental	1.569 fichas relacionadas à intoxicação por pesticidas.	Os dados evidenciaram que o principal agente tóxico é o raticida (pesticida), causador de intoxicações em 68,2% das crianças do grupo etário de 0 a 4 anos. Associou a exposição de crianças a pesticidas a intoxicações variadas.
Wemec GL, Haselmann MH. 2009 ⁽¹⁸⁾ Brasil	Descrever o perfil dos casos de intoxicações exógenas de crianças administradas em hospitais de emergência da região metropolitana do Rio de Janeiro durante 3 anos.	Pesquisa documental	1.574 casos de intoxicação em crianças de até cinco anos de idade.	Foram registrados 1.547 casos de intoxicações em crianças de até 5 anos, sendo que cerca de 40% dos casos eram produtos químicos de uso doméstico, 35% medicamentos e 15% pesticidas (principalmente chumbinho). Predomínio do sexo feminino. Associou a exposição de crianças a pesticidas a diversas intoxicações.
Wigle DT 2009 ⁽¹⁹⁾ Canadá	Fazer uma metanálise entre a leucemia infantil e a exposição ocupacional de pesticidas dos pais.	Revisão	-	Não houve associação entre a leucemia infantil e a exposição paterna a pesticidas. Houve associação entre a exposição materna pré-concepção e pré-natal a pesticidas e a leucemia infantil.
Wiemels JL et al., 2011 ⁽²⁰⁾ Estados Unidos da América	Identificar a associação da idade materna (ao nascimento) e a hiperdiploidia alta com o tabagismo paterno pré-gestacional; explorar o momento da origem tanto dos rearranjos <i>IGH</i> quanto das mutações <i>RAS</i> ; avaliar o status de mutação <i>RAS</i> em relação ao tabagismo parental.	Estudo epidemiológico de base populacional	A população de pacientes consistia em 517 pacientes com leucemia consecutivos inscritos nos 9 hospitais que participaram do Estudo de Leucemia Infantil do Norte da Califórnia durante os anos de 1995 a 2002.	Não foram encontradas evidências de mutações no <i>KRAS</i> pré-natal. Mutações no <i>KRAS</i> foram associadas a exposições químicas na infância e leucemias em adultos. <i>RAS</i> mutados não foram associados ao tabagismo dos pais.
Chokkalingam AP et al., 2012 ⁽²¹⁾ Estados Unidos da América	Avaliar o papel dos genes envolvidos no transporte e metabolismo de xenobióticos no risco de LLA na infância, tanto isoladamente quanto em conjunto com exposições químicas domésticas, anteriormente associadas ao risco de LLA infantil.	Estudo epidemiológico de base populacional	377 casos e 448 controles, utilizando uma abordagem baseada em haplótipos para avaliar 42 genes de transporte e metabolismo de xenobióticos em conjunto com dados sobre exposições autorrelatadas a produtos químicos domésticos.	Foram identificadas associações entre a exposição domiciliar a pesticidas e alguns haplótipos da LLA infantil.
Rudant J et al., 2015 ⁽²²⁾ França	Investigar as possíveis interações entre os alelos de risco da LLA e os fatores de risco suspeitos não-genéticos que tiveram uma prevalência suficiente no estudo ESCALE francês.	Caso-controle	434 casos LLA e 442 controles de origem europeia retirados do estudo de caso-controle de base populacional ESCALE.	Interações estatísticas foram observadas entre o alelo de risco para LLA e o uso de inseticidas maternos. Associou LLA e o uso materno de inseticidas domésticos à gravidez.
Metayer C et al., 2016 ⁽²³⁾ Estados Unidos da América	Colocar em perspectiva os argumentos de associação versus causação, bem como discutir benefícios versus riscos de ações preventivas imediatas e de longo prazo.	Revisão	-	Os dados publicados disponíveis, que relacionam exposições ambientais precoces à leucemia infantil, são mais abrangentes que a maioria dos outros tipos de cânceres, sejam adultos ou infantis. Associou LLA na infância ao uso doméstico de pesticidas antes e depois do nascimento.
Hernández AF, Menéndez P 2016 ⁽²⁴⁾ Espanha	Revisar as evidências experimentais e epidemiológicas disponíveis, relacionando a exposição a pesticidas à leucemia infantil, e fornecer uma base mecanística para apoiar a associação, focando em eventos moleculares precoces.	Revisão	-	Há evidências epidemiológicas sustentadas para sugerir um risco de leucemia por exposição intra-útero ou após o nascimento a pesticidas. Associou LLA a exposição intra-útero e pós-natal a pesticidas.
Rull RP et al., 2009 ⁽²⁵⁾ Estados Unidos da América	Examinar se a proximidade residencial de aplicações agrícolas de pesticidas está relacionada à leucemia linfoblástica aguda, o subtipo mais comum de câncer infantil.	Caso-controle	Histórias residenciais coletadas de famílias de 213 casos de leucemia linfoblástica aguda e 268 controles correspondentes.	O estudo detectou um aumento modesto no risco de LLA com a proximidade residencial a níveis moderados de uso agrícola de vários tipos de pesticidas, mas não em níveis muito altos de uso. Associou LLA à exposição a pesticidas ao longo da vida.
Bailey HD et al., 2016 ⁽²⁶⁾ França	Investigar se a exposição domiciliar a pesticidas no período que antecedeu a concepção, durante a gravidez ou após o nascimento da criança, aumentou o risco de LLA ou LMA na infância.	Revisão	-	Qualquer exposição a pesticidas nos poucos meses que antecederam a concepção, durante a gravidez ou após o nascimento, foi associada ao aumento no risco de LLA infantil, com pouca variação no tempo/período, tipo de pesticida ou entre subgrupos. Associou LLA a qualquer exposição a pesticidas pouco antes da concepção, durante a gravidez ou após o nascimento.
Whitehead TP et al., 2016 ⁽²⁷⁾ Estados Unidos da América	Fornecer uma perspectiva concisa da epidemiologia da leucemia infantil para o benefício de médicos e formadores de políticas.	Reflexão	-	apoiou o papel da suplementação de folato durante o período pré-concepção, gravidez e/ou amamentação, isoladamente ou com outras vitaminas, na redução do risco de leucemia infantil. Associou a exposição a pesticidas à LLA.
Soldin OP et al., 2013 ⁽²⁸⁾ Estados Unidos da América	Investigar a associação da exposição a pesticidas domiciliares ao risco de LLA em crianças da região metropolitana de Washington DC.	Caso-controle	crianças recém-diagnosticadas com ALL e suas mães (n = 41 pares mãe-criança).	Os níveis de pesticidas foram maiores nos casos que nos controles. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre crianças com LLA e controles para os metabólitos organofosforados na urina. Associou a exposição pré-natal a pesticidas à LLA infantil.

Continua...

Autor/ Ano/ País	Objetivos do estudo	Método dos estudos	Participantes dos estudos	Principais resultados
Brisson GD et al., 2015 ⁽²⁹⁾ Brasil	Compreender a associação entre polimorfismos genéticos e o risco de leucemia infantil.	Revisão	-	As evidências coletadas sugerem que polimorfismos genéticos, em alguns genes específicos, são capazes de modular o risco de leucemia, principalmente quando associados a exposições ambientais, como pesticidas e inseticidas domésticos, tabagismo, trihalometanos, consumo de álcool e raio x. Associou LLA à exposição pré-natal, gestacional e pós-natal a pesticidas.
Castro AA et al., 2017 ⁽³⁰⁾ Brasil	Buscar novos métodos de remediação para intoxicação causada por organofosforados.	Revisão	-	Muitos estudos descreveram algumas possibilidades, como o emprego de enzimas degradantes (biorremediação), que tem se mostrado altamente promissor. Infelizmente, até a data, não foi encontrado nenhum antígeno capaz de reativar a AchE inibida por todos os organofosforados mais potentes.
Mangas I et al., 2010 ⁽³¹⁾ Brasil	Destacar os usos atuais de organofosforados que estão produzindo vários efeitos neurotóxicos.	Revisão	-	Dados recentes provam que outros alvos moleculares, além das AchE, poderiam ser alvo dos organofosforados, desencadeando esses efeitos.
Camponogara S et al., 2017 ⁽³²⁾ Brasil	Conhecer as percepções de familiares de crianças portadoras de neoplasia atuantes, como trabalhadores rurais, acerca do processo de adoecimento e implicações do uso de agrotóxicos.	qualitativo	10 familiares de crianças portadoras de neoplasia	Os resultados demonstraram que as percepções remetem ao uso de agrotóxicos como perigoso, mas necessário, sendo reconhecido como a única forma de se conseguir a produção agrícola. Associou a exposição a pesticidas ao câncer.
Almeida, MD et al., 2017 ⁽³³⁾ Brasil	Contribuir para uma reflexão sobre a temática dos agrotóxicos à luz do arcabouço legal brasileiro, na perspectiva da proteção à saúde humana e ao meio ambiente.	Reflexão	-	Observou-se que o PL 3.200/2015 preza por questões econômicas do mercado produtor de agrotóxicos e contribui para maximizar os impactos sociais e ambientais de curto, médio e longo prazo, gerados pelo uso indiscriminado de agrotóxicos custeados por toda a população.
Nicolopoulou-Stamati P et al., 2016 ⁽³⁴⁾ Grécia	Destacar a necessidade urgente de um novo conceito na agricultura, envolvendo uma drástica redução no uso de pesticidas químicos.	Revisão	-	A necessidade urgente de uma abordagem mais sustentável e ecológica produziu muitas ideias inovadoras: reformas agrícolas e a produção de alimentos, implementando práticas sustentáveis que evoluem para uma soberania alimentar.
Siqueira SL, Kruse MHL 2008 ⁽³⁵⁾ Brasil	Conhecer, reunir e apresentar a contribuição dos profissionais do campo da saúde, principalmente de enfermeiras, para o assunto agrotóxicos e saúde humana, publicados em revistas brasileiras.	Revisão	-	A análise dos artigos destaca que a contribuição dos profissionais de saúde é focada na saúde humana – especialmente na saúde do trabalhador e na qualidade dos alimentos.
Santos CV, 2013 ⁽³⁶⁾ Brasil	Investigar, através de revisão da literatura, a relação entre a exposição a pesticidas e o desenvolvimento da leucemia linfocítica aguda infantil (LLA), bem como definir o grau e a natureza dessa associação.	Revisão	-	Os resultados encontrados sugeriram que a principal via de exposição aos pesticidas acontece pela exposição materna durante a gestação ou pelas crianças na infância.

Quadro 1. Síntese dos artigos incluídos na revisão. Porto Alegre, RS, Brasil, 2018.

Fonte: desenvolvido pelas autoras com base na análise dos estudos selecionados, 2018.

Em relação ao idioma dos estudos selecionados, 11 estavam escritos no idioma inglês^(19-28,31,34) e 10 no idioma português^(16-18,29-35). Quanto à coleta de dados, 10 estudos utilizaram buscas através da literatura^(16-18,29-35), três basearam-se em documentos oficiais (como fichas de notificações e boletins de atendimentos)^(17,18,22) e 10 realizaram entrevistas ou questionários com os pais das crianças^(20-28,32).

Relativo ao delineamento dos estudos, 13 artigos eram quantitativos^(17-23,25-29,31,34,35) e oito qualitativos^(16,24,27,30,31,32,33,35). Quanto aos países onde foram realizados, 10 foram realizados no Brasil^(16-18,29-32,34,35), seis nos Estados Unidos^(20,21,23,25,27,28) e um estudo realizado em cada país: Canadá⁽¹⁹⁾, França⁽²²⁾, Espanha⁽²⁴⁾ e Grécia⁽³⁴⁾.

Tratando-se do tema de cada estudo: seis

abordaram os pesticidas, citando suas definições, características, classificações, usos e efeitos^(30,25,31-34); um elucidava os conceitos gerais sobre a LLA⁽²⁰⁾; dois associaram a exposição de crianças a pesticidas ao câncer infantil^(16,31); outros dois fizeram associação entre a exposição de crianças a pesticidas e o surgimento de variadas intoxicações^(17,18); e 11 estudos associaram a exposição a pesticidas ao desenvolvimento de LLA infantil^(19-29,35).

Dentro do grupo que associou diretamente a exposição a pesticidas à LLA infantil, identificaram-se distintas formas de exposição, podendo ser: exposição materna aos pesticidas domésticos no período de pré-concepção^(19,26,29,36); exposição materna aos pesticidas domésticos no período

gestacional^(19,22,23,24,26,28,29,36); e exposição da própria criança a pesticidas domésticos na primeira infância^(21-27,29,36).

DISCUSSÃO

Cerca de 50% dos estudos relacionam a exposição aos agrotóxicos ao desenvolvimento de LLA infantil. De forma geral, os estudos que citam os danos causados pelos pesticidas referem-se aos pesticidas de uso doméstico, principalmente os inseticidas e fungicidas. Cabe ressaltar que tais substâncias são utilizadas indiscriminadamente nas residências⁽⁷⁾, visto que as pessoas, usualmente, desconhecem a insegurança de seu uso.

Estudo aponta que existe uma associação específica com a LLA infantil, sendo evidenciado a toxicidade de tais substâncias desde o período da pré-concepção. Foi evidenciado nos estudos que os efeitos toxicológicos permanecem no organismo feminino, podendo ocasionar danos em uma futura gestação. Isso alerta para o tempo de subsistência dos pesticidas no organismo humano, que é muito maior que o período de exposição, permitindo pressupor a ocorrência de danos muito antes da manifestação clínica de alguma doença⁽³⁵⁾.

Vale destacar que, apesar deste estudo apresentar todos os tipos de pesticidas, os organofosforados foram citados como a classe mais comum de inseticidas utilizados em casas e jardins⁽²⁸⁾ e, talvez por esse motivo, foram encontrados tanto em adultos quanto em crianças e fetos. A exposição materna a pesticidas antes da concepção, frequentemente ocorria no âmbito domiciliar pelo uso de inseticidas⁽³⁷⁾. Porém, tais produtos não eram percebidos como potenciais riscos à saúde, sendo muitas vezes utilizado como uma medida protetiva contra mosquitos e outros vetores. O uso indiscriminado foi associado à exposição paterna pré-concepção e a danos em células germinativas⁽²⁹⁾. Contudo, devido à inespecificidade do período de exposição, em nenhum estudo houve uma mensuração específica de quanto tempo após a exposição ocorreu a gravidez.

O uso de pesticidas durante a gestação também foi descrito de forma imprecisa nos artigos investigados. Diante de tais evidências não foi possível observar, além do

desenvolvimento da LLA, outros sinais ou sintomas gestacionais que pudessem ser ligados diretamente a exposições aos agrotóxicos. Porém, a exposição materna e paterna aos agrotóxicos corrobora para o surgimento dessa doença em crianças⁽³⁸⁾. Da mesma forma, a amostra selecionada permitiu identificar o desconhecimento das gestantes quanto aos efeitos tóxicos dos pesticidas, as quais acreditavam que eram inofensivos por serem à base d'água. No entanto, esses artigos demonstraram que a exposição materna durante a gravidez pode sim resultar em exposição fetal, visto que foram identificados resíduos de pesticidas no sangue do cordão umbilical, no mecônio e no próprio recém-nascido.

As intoxicações advindas da exposição dos agrotóxicos de maneira contínua são classificadas como crônicas ou subagudas, pois os trabalhadores agrícolas, geralmente, não relacionam os sinais e sintomas com o uso dos produtos. Isso é identificado pelo alto número de casos notificados, sendo que uma das principais faixas etárias foi do zero aos dez anos, com 151 casos de intoxicações no período de 2003 a 2011, no Centro de Controle de Intoxicações do Hospital Universitário Regional de Maringá (CCI/HUM)⁽⁴⁰⁾. É consenso que as fontes mais comuns associadas à exposição a pesticidas para crianças são fontes dietéticas, dérmicas, inalatórias e o contato direto e frequente com animais de estimação tratados com pesticidas (principalmente fungicidas e carrapaticidas)⁽²⁵⁾.

É importante também destacar que a vulnerabilidade acentuada das crianças a tais produtos se deve ao fato de terem uma pele mais permeável, possuírem níveis mais baixos de enzimas de intoxicação em seus fígados e apresentarem o comportamento mão-boca, facilitando a ingestão de pesticidas. Deve-se considerar que a criança se torna mais suscetível a exposições externas, uma vez que há maior desconhecimento e despreendimento a precauções⁽²⁵⁾.

Vale destacar ainda que os resultados dos estudos precisam ser interpretados com cautela, pois os limites da busca utilizada pelos pesquisadores podem ter favorecido a inclusão de estudos em português. Portanto, as autoras reconhecem que importantes pesquisas publicadas em outro idioma podem ter sido

omitidas usando essa estratégia de busca.

CONCLUSÃO

O estudo buscou identificar as publicações sobre a associação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de LLA em crianças. Neste estudo, pôde-se concluir que 11 estudos correlacionaram fortemente o uso de agrotóxicos ao desenvolvimento de LLA em crianças. Tal associação foi identificada em todos os tipos de exposição (pré-concepção, pré-natal ou na primeira infância) e sem variação no tempo de exposição ou no tipo de pesticida exposto.

As implicações deste estudo podem ser percebidas no sentido de fortalecer a sensibilização para o estudo do tema uso de agrotóxicos e o

desenvolvimento de LLA em crianças por parte dos profissionais da saúde, usuários, gestores, formuladores de políticas, educadores e pesquisadores. Uma lacuna que ainda permanece pouco explorada nos estudos é a contribuição dos profissionais da saúde para a prevenção da exposição de crianças ao agrotóxico. Salienta-se a necessidade de estudos contínuos e específicos sobre o tema, atualizando os conhecimentos sobre a toxicidade dos agrotóxicos e danos futuros, com vistas à implementação de medidas para redução do uso desses agrotóxicos nocivos à saúde, principalmente infantil. Recomenda-se que novos estudos sobre o uso de agrotóxicos e sua relação com o desenvolvimento de LLA em crianças entrem na agenda de prioridade da política de saúde brasileira.

PESTICIDE EXPOSURE AND ACUTE LYMPHOCYTIC LEUKEMIA IN CHILDREN: A SCOPE REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) is a type of cancer that affects the hematopoietic process and is directly related to genetic and environmental factors. **Objective:** To identify in the literature the existence of an association between exposure to pesticides and the development of Acute Lymphocytic Leukemia in children in the national and international scenario. **Methods:** A scoping review was carried out in the LILACS, IBECs, MEDLINE, BDNF, CINAHL databases, and Cochrane and Scielo and Google Scholar libraries. Production related to pesticide exposure and the development of Acute Lymphocytic Leukemia in children were included. Results: The review had 22 studies published from 2008 to 2017. The association of pesticide exposure with the development of childhood ALL was due to maternal exposure to domestic pesticides in the pre-conception, gestational period, and the child's exposure to domestic pesticides in early childhood. **Conclusion:** The results allowed us to identify publications on the association between the use of pesticides and the development of Acute Lymphocytic Leukemia in children. However, there is a need for further studies on children's exposure to domestic pesticides, knowledge of their toxicity, and damage to human health, as well as measures to reduce its use.

Keywords: Agrochemicals. Child.Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma.

EXPOSICIÓN A PESTICIDAS Y LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EN NIÑOS: UNA REVISIÓN DEL ALCANCE

RESUMEN

Introducción: la Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) es un tipo de cáncer que acomete el proceso hematopoyético y está directamente relacionada a factores genéticos y ambientales. **Objetivo:** identificar en la literatura la existencia de asociación entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de Leucemia Linfocítica Aguda en niños en el escenario nacional e internacional. **Métodos:** se realizó una revisión del alcance en las bases de datos LILACS, IBECs, MEDLINE, BDNF, CINAHL y bibliotecas *Cochrane* y *Scielo* y *Google Scholar*. Se incluyeron producciones relacionadas a la exposición por pesticidas y el desarrollo de Leucemia Linfocítica Aguda en niños. **Resultados:** la revisión abarcó 22 estudios publicados de 2008 a 2017. La asociación de la exposición a pesticidas con el desarrollo de LLA infantil ocurrió en la exposición materna a los pesticidas domésticos en el período pre-concepción, gestacional y exposición del niño a pesticidas domésticos en la primera infancia. **Conclusión:** los resultados permitieron identificar las publicaciones sobre la asociación entre el uso de pesticidas y el desarrollo de Leucemia Linfocítica Aguda en niños. Pero, hay la necesidad de nuevos estudios sobre la exposición de niños a pesticidas domésticos, conocimiento sobre su toxicidad y los daños a la salud humana, así como medidas para la reducción del uso.

Palabras clave: Agroquímicos. Niño. Leucemia-Linfoma Linfoblástico de Células Precursoras.

REFERÊNCIAS

1. Malta DC, Oliveira TP, Santos MAS, Andrade SSCA, Silva

MMA. Progress with the Strategic Action Plan for Tackling Chronic Non-Communicable Diseases in Brazil, 2011-2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2016, 25 (2): 373-390. DOI: <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742016000200016>.

2. Silva MJS (org.). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. 3ª ed. Rio de Janeiro: Inca, 2017.
3. Landrigan PJ, Miller MD, Marty MA. Children's environmental health. *Pediatric Clinics of North America*. 2016; 16(1): 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acap.2015.10.002>
4. Silva CS, Sousa RR, Cardoso RO. Leukemia Acute Lymphoids in Children and their Complications. *RevInicCient e Ext*. [Internet]. 2018 jun. [citado 03 set 2020];1(2):109-13]. Disponível em: URL:<https://revistasfasesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/58>
5. Carneiro FF, Augusto LGS, Rigotto RM, Friedrich K, Búriquo AC (Org.). Dossiê Abrasco: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: EPSJV; São Paulo: Expressão Popular, 2015.
6. Lima GS, Chagas RDB, Macedo KPC, Silva MC, Leal BS, Vaz JLS et al. Caracterização das intoxicações por produtos de uso domiciliar na cidade de Teresina Piauí. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. 2020; (55): e666. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e666.2020>
7. Riquinho DL, Hennington EA. Sistema integrado de produção do tabaco: saúde, trabalho e condições de vida de trabalhadores rurais no Sul do Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2016. 32(12): e00072415. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311x00072415>
8. Silva MGP, Bedor CNG, Alencar KMCA, Moura LTR. Trends in morbidity and mortality due to child and adolescent cancer in a center of irrigated fruit culture. *Cad. saúde colet*. 2018; 26(1): 38-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462x201800010477>
9. Finkler MG, Battisti IDE, Anastácio ZFC. Exposição de Crianças a Agrotóxicos: uma revisão integrativa. *Rev de Psic*. 2019, (2):147-156. DOI: <https://doi.org/10.17060/ijodaep.2019.n2.v1.1683>
10. Pelaez V, Silva LR, Guimarães TA, Dal Ri F, Teodorovicz T. (des)coordenação de políticas para a indústria de agrotóxicos no Brasil. *Revista Brasileira de Inovação*, 2015;14 (esp.):153-178. DOI: <https://doi.org/10.20396/rbi.v14i0.8649104>
11. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecancer Medical Science*. 2015;9(539):1-28. DOI: <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2015.539>
12. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005; 8(1):19-32. DOI:<https://doi.org/10.1080/136457032000119616>
13. Joanna Briggs Institute Reviewers. *Methodology for JBI Scoping Reviews Manual* 2015. The University of Adelaide, South Australia. Joanna Briggs Institute Reviewers, 2015.
14. World Health Organization (WHO). *Child and adolescent health and development*. Geneva, 2004.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009; 6(7):e1000097. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
16. Silva CAM, Fruchtmann MH. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. *Jornal de Pediatria*. 2005; 81(5): 205-211. DOI: <https://doi.org/10.4025/ciencucidsaude.v8i1.7772>
17. Lira SVG, Silva JG, Abreu RNDC, Moreira DP, Vieira LJES, Frota MA. Intoxicações por pesticidas em crianças, adolescentes e jovens no município de Fortaleza (CE). *Ciência, Cuidado e Saúde*. 2009; 8(1):48-55. DOI:<https://doi.org/10.4025/ciencucidsaude.v8i1.7772>
18. Werneck GL, Hasselmann MH. Intoxicações exógenas em crianças menores de seis anos atendidas em hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2009; 55(3): 302-307. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302009000300023>.
19. Wigle DT, Turner MC, Krewski DA. Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2009; 117(10): 1505-1513. DOI: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0900582>
20. Wiemels JL, Kang M, Chang JS, Zheng L, Kouyoumji C, Zhang L et al. Backtracking RAS mutations in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cells, Molecules, And Diseases*, 2010; 45(3):186-191. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.bcmd.2010.07.007>
21. Chokkalingam AP, Metayer C, Scelo GA, Chang JS, Urayama KY, Aldrich MC et al. Variation in xenobiotic transport and metabolism genes, household chemical exposures, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes & Control*. 2012; 23(8): 1367-1375. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9947-4>
22. Rudant J, Orsi L, Bonaventure A, Goujon-Bellec S, Baruchel A, Petit A et al. ARID5B, IKZF1 and Non-Genetic Factors in the Etiology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ESCALE Study. *Plos One*. 2015; 10(3): 121-348. DOI:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121348>
23. Metayer C, Dahl G, Wiemels J, Miller M. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics*. 2016;138(1): 45-5. DOI:<https://doi.org/10.1542/peds.2015-4268H>
24. Hernández A, Menéndez P. Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms. *International Journal Of Molecular Sciences*. 2016; 17(4): 461-461. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17040461>.
25. Rull P, Gunier R, Behren JV, Hertz A, Crouse V, Buffler PA et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environmental Research*. 2009; 109(7): 891-899. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2009.07.014>
26. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C, Clavel J, Lightfoot T, Kaatsch P et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int. J. Cancer*. 2015; 137(11):2644-2663. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29631>
27. Whitehead TP, Metayer C, Wiemels JL, Singer AW, Miller MD. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *CurrProblPediatrAdolesc Health Care*. 2016; 46(10): 317-352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.08.004>
28. Soldin OP, Nsouly-Maktabi H, Genkinger JM, Loffredo CA, Ortega-Garcia, JA et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Exposure to Pesticides. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2009; 31(4): 495-501. DOI: <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e3181aae982>
29. Brisson GD, Alves LR, Pombo-de-Oliveira MS. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecancer medical science*. 2015; 9(14):1-11. DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.539>
30. Castro AA, Prandi IG, Kuca K, Ramalho TC. Enzimas degradantes de organofosforados: Base molecular e perspectivas para biorremediação enzimática de agroquímicos. *Ciência e Agrotecnologia*. 2017; 41(5):471-482. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/1413-70542017415000417>
31. Mangas I, Vilanova E, Estévez J, França TCC. Neurotoxic Effects Associated with Current Uses of Organophosphorus Compounds. *Journal Of The Brazilian Chemical Society*. 2016; 27(5): 809-825. DOI:<http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20160084>
32. Camponogara S, Rodrigues IL, Dia GL, Moura LN, Viero CM, Miorin JD. Implications of pesticide use: perceptions of families of children with cancer. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*. 2017; 9(3):786-794. DOI:<http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2017.v9i3.786-794>
33. Almeida MD, Cavendish TA, Bueno PC, Ervilha IC, Gregório LDS, Kanashiro NBO et al. The flexibilization of the Brazilian legislation on pesticides and the risks to human health: analysis of Bill of Law 3.200/2015. *Cad. Saúde Pública*. 2017; 33(7):e00181016. DOI:<https://doi.org/10.1590/0102-311x00181016>
34. Nicolopoulou-Stamati P, Maipas S, Kotampasi C, Stamatis P, Hens L. Chemical Pesticides and Human Health: The Urgent Need for a New Concept in Agriculture. *Frontiers In Public Health*, 2016; 4(148):1-8.

DOI:<https://dx.doi.org/10.3389%2Fpubh.2016.00148>

35. Siqueira SL, Kruse MHL. Agrotóxicos y salud humana: contribución de los profesionales de la salud. *Rev. Esc. Enferm. USP*, 2008; 42(3): 584-590. DOI:<http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342008000300024>

36. Santos CV. Correlação entre exposição a pesticida e o desenvolvimento da Leucemia Linfocítica Aguda Infantil (LLA). 2013. 44 f. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo (SP). Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia, 2013.

37. Van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastra L, Lison D. Domestic pesticide exposure and leukemia risk in children and adolescents: updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health*. 2019; 222 (1): 49-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.08.004>.

38. Hyland C, Gunier RB, Metayer C, Bates MN, Wesseling C, Mora AM. Maternal residential pesticide use and risk of childhood leukemia in Costa Rica. *International Journal of Cancer*. 2018; 143: 1295–1304. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31522>

39. Guniera RB, Kanga SA, Hammonda K, Reinierb K, Leac CS, Changd JS et al. A Task-based Assessment of Parental Occupational Exposure to Pesticides and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Environ Res*. 2017; 156:57–62. DOI: <https://doi:10.1016/j.envres.2017.03.001>

40. Hungaro AA, Correia LM, Silvino MCS, Rocha SM, Martins BF, Oliveira MLF. Pesticide poisoning: records of a toxicological assistance sentinel service. *Cienc, Cuid e Saúde*. 2015; 14(3):1362-1369. DOI:<https://doi.org/10.4025/ciencucuidsaude.v14i3.25119>

Endereço para correspondência: Deise Lisboa Riquinho. Rua São Manoel, 963, Rio Branco, CEP: 90620-110, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil. E-mail: deise.riquinho@gmail.com

Data de recebimento: 04/10/2019

Data de aprovação: 04/11/2020