

Exposição parental ambiental e ocupacional aos agrotóxicos e câncer infantojuvenil: uma revisão sistemática

Parental environmental and occupational exposure to pesticides and cancer in childhood: a systematic review

Exposición parental ambiental y ocupacional a pesticidas y cáncer infantil: una revisión sistemática

1
ARTIGO DE REVISÃO

Mariana Rosa Soares¹ <https://orcid.org/0000-0002-0417-2614>, Pablo Cardozo Rocon¹ <https://orcid.org/0000-0003-2696-5786>, Amanda Cristina de Souza Andrade¹ <https://orcid.org/0000-0002-3366-4423>, Wanderlei Antonio Pignati¹ <https://orcid.org/0000-0001-9178-6843>

Resumo O objetivo é descrever e sistematizar os efeitos e as características da exposição parental ambiental e ocupacional aos agrotóxicos no desenvolvimento do câncer infantojuvenil (CIJ). Realizou-se revisão sistemática da literatura (RSL) nas bases de dados BVS, MEDLINE, Pubmed, SciELO, Lilacs e BDENF, conduzida a partir da estratégia PICOS e das recomendações da declaração Prisma. Foram incluídos estudos de coorte e caso-controle que investigaram associação entre a exposição parental e os CIJ. Os achados foram sistematizados por temas e categorias temáticas. Foram encontrados 116 artigos, dos quais 20 foram incluídos com base nos critérios da RSL. A exposição parental ambiental por agrotóxicos em residências foi mais frequente. A principal exposição ocupacional foi o trabalho na agricultura. A exposição ocorreu no período preconcepção, gestação ou na primeira infância, principalmente pelos agrotóxicos dos grupos químicos herbicidas e inseticidas organofosforados. Dos 20 artigos incluídos, apenas 2 não identificaram associação. Os demais indicam associação ou aumento de chance para CIJ na exposição parental ocupacional e ambiental aos agrotóxicos, principalmente leucemias.

Palavras-chave Exposição parental, Exposição ambiental, Agrotóxicos, Câncer infantojuvenil, Revisão sistemática

Abstract The scope of this study was to describe and summarize the effects and characteristics of parental environmental and occupational exposure to pesticides on the development of childhood cancer. A systematic literature review (SLR) was conducted in the VHL, MEDLINE, Pubmed, SciELO, Lilacs and BDENF databases, based on a question formulated based on the PICOS strategy and the recommendations of the Prisma declaration. Cohort and case-control studies that investigated the association between parental exposure and childhood cancer were included. The findings were systematized by themes and thematic categories. A total of 116 articles were found, of which 20 articles were included based on the SLR criteria. Environmental parental exposure to pesticides in the home was more frequent. The main occupational exposure was agricultural work. Exposure occurred in the pre-conception period, pregnancy or early childhood, mainly to pesticides from the herbicide and organophosphate insecticide chemical groups. Of the 20 articles included, only 2 did not identify any association. The others indicate an association or increased chance of childhood cancer in occupational and environmental parental exposure to pesticides, especially leukemia.

Keywords Parental exposure, Environmental exposure, Pesticides, Childhood cancer, Systematic review

Resumen El objetivo es describir y sistematizar los efectos y características de la exposición ambiental y ocupacional de los padres a plaguicidas sobre el desarrollo del cáncer infanto-juvenil (CIJ). Se realizó una revisión sistemática de la literatura (RSL) en las bases de datos BVS, MEDLINE, PubMed, SciELO, LILACS y BDENF, con base en la estrategia PICOS y las recomendaciones de la declaración Prisma. Se incluyeron estudios de cohortes y de caso-control que investigaron la asociación entre la exposición parental y el CIJ. Los hallazgos fueron sistematizados por temas y categorías temáticas. Se encontraron 116 artículos, de los cuales 20 artículos fueron incluídos con base en los criterios RSL. La exposición ambiental de los padres a pesticidas en los hogares fue más frecuente. La principal exposición ocupacional fue el trabajo en la agricultura. La exposición ocurrió en el período previo a la concepción, el embarazo o la primera infancia, principalmente debido a pesticidas de los grupos químicos de herbicidas e insecticidas organofosforados. De los 20 artículos incluídos, sólo 2 no identificaron asociación. Los otros indicaron una asociación o una mayor probabilidad de CIJ en la exposición ocupacional y ambiental de los padres a pesticidas, especialmente leucemia.

Palabras clave Exposición parental, Exposición ambiental, Pesticidas, Cáncer infantil, Revisión sistemática

¹Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal de Mato Grosso, Av. Fernando Correa da Costa, 2.367, Cuiabá, 78060-900 Mato Grosso MT Brasil
enf.marianasoares@gmail.com

Introdução

O câncer infantojuvenil (CIJ) compreende os diagnósticos na faixa etária de 0 a 19 anos¹. Em 2020 estimaram-se 400 mil casos novos e aumento da incidência de casos deste tipo de câncer em todo o mundo, sendo mais frequentes as leucemias, os linfomas e os tumores do sistema nervoso central². O CIJ representa em média de 1% a 4 % dos tumores malignos em escala global, podendo variar nos países desenvolvidos cerca de 1%; nos países em desenvolvimento essa proporção pode chegar até 10%, evento que pode estar relacionado ao acesso em serviços de saúde, bem como maior contaminação química, biológica e industrial^{2,3}. Os cânceres entre crianças e adolescentes são em maioria de natureza embrionária, afetam em grande parte os tecidos sanguíneos e de sustentação, além do comportamento clínico diferenciado⁴.

A importância econômica mundial do mercado de *comodities agrícolas*, em especial nos países em desenvolvimento, reforça a importância de estudos sobre a relação entre exposição parental ocupacional e ambiental aos agrotóxicos e o desenvolvimento do CIJ, dado o caráter químico-dependente do setor produtivo do agronegócio^{5,6}.

A literatura científica tem evidenciado a exposição ocupacional e ambiental aos agrotóxicos como importante fator para o desfecho de câncer em homens e mulheres adultos^{7,8,9,10,11,12}. A exposição a estes químicos tem sido associada: 1. à utilização em larga escala para produção agrícola, resultando em contaminação de ambientes aquáticos, solo, ar e vegetação^{5,6}; 2. à exposição direta dos(as) trabalhadores(as) agrícolas e populações residentes nas proximidades de lavouras¹³; 3. à exposição aos agrotóxicos de utilização residencial e pela saúde pública para o controle de vetores⁶.

A exposição parental aos agrotóxicos tem sido apontada pela literatura como importante fator relacionado ao desenvolvimento de cânceres na infância^{14,15,16,17,18,19,20}.

Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi descrever e sistematizar os efeitos e as características da exposição parental ocupacional e ambiental aos agrotóxicos no desenvolvimento de CIJ através de uma revisão de sistemática.

Métodos

Este estudo foi conduzido a partir de uma revisão sistemática, que pode ser considerada a

melhor fonte de evidências sobre determinado desfecho em saúde, na medida em que possibilita a tomada de decisão quanto a formas de tratamento, diagnóstico e prevenção²¹. Esta RSL foi operacionalizada com base nas recomendações da declaração Prisma destinada à revisão de literatura²² e nas proposições de Galvão e Pereira²³ para delimitação da pergunta de pesquisa.

A questão norteadora da pesquisa foi delimitada de acordo com a adaptação do acrônimo PICOS, conforme Galvão e Pereira²³, onde P (população): crianças e adolescentes entre 0 e 19 anos; I (intervenção): exposição parental aos agrotóxicos; C (comparação): exposição ocupacional ou ambiental ou residencial; O (outcome – desfecho): câncer infantil e/ou juvenil; e S (tipos de estudos): estudos observacionais: caso-controle e coorte.

A partir da estratégia PICO, elaborou-se a pergunta de pesquisa: Quais os efeitos (desfechos) e características da exposição parental ambiental e/ou ocupacional aos agrotóxicos no desenvolvimento de tumores infantojuvenis? As pesquisas para extração dos dados foram realizadas no período de janeiro a abril de 2023 através das bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), US National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) e Base de Dados em Enfermagem (BDENF), conforme Quadro 1.

Foram incluídos estudos de abordagem quantitativa do tipo caso-controle e coorte, nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nos anos de 2003 a abril de 2023. A seleção dos estudos foi realizada com base nos critérios de elegibilidade, a partir da leitura dos títulos e resumos, seguida da leitura dos artigos na íntegra. Foram considerados como critério para inclusão: 1. Títulos: apresentar ao menos duas das palavras-chave: Exposição ocupacional e/ou Parental (mãe, pai ou os dois); Exposição na gestação, de criança e/ou de adolescente; Câncer em Criança e/ou adolescentes e/ou pessoas Jovens; Exposição intrauterina; Pediatria, Agrotóxico, pesticidas. 2. Resumos: que apresentem a relação entre as palavras-chave: entre Exposição ocupacional e/ou Parental (mãe, pai ou os dois) e/ou Exposição intrauterina aos Agrotóxicos e/ou pesticidas com Câncer em Criança e/ou adolescentes e/ou pessoas Jovens. 3. Texto completo: que responda à pergunta norteadora da pesquisa.

Quadro 1. Descritores utilizados na extração dos dados-desafio.

Base de dados	Estratégia de busca
Bvs (medline)	("exposição parental" or "exposição paterna" or "exposição materna") and ("cancer" or "cancer infantil") and ("pesticida or agrotóxico" ("exposicion parentale") and ("cancer") and ("praguicidas")
Pubmed	("parental exposure" or "paternal exposure" or "maternal exposure") and ("cancer" or "childhood cancer" or "child cancer") and ("pesticide")
SciELO	("exposição parental" or "exposição paterna" or "exposição materna") and ("cancer" or "cancer infantil") and ("pesticida or agrotóxico") ("exposicion parentale") and ("cancer") and ("praguicidas")
Lilacs	("exposição parental" or "exposição paterna" or "exposição materna") and ("cancer" or "cancer infantil") and ("pesticida or agrotóxico") ("exposicion parentale") and ("cancer") and ("praguicidas")

Foram excluídos estudos de revisão de literatura, artigos de opinião, trabalhos duplicados, dissertações, teses, publicações em congressos, relato de experiência ou indisponíveis na versão completa. Também não foram incluídos artigos que delimitaram câncer em adultos sem referência à paternidade ou maternidade e/ou exposição parental; poluição industrial e/ou outra forma de contaminação/intoxicação que não seja por agrotóxicos/pesticidas; estudos que não relacionem a exposição parental aos agrotóxicos com o câncer infantil e/ou juvenil.

As etapas apresentadas foram realizadas por dois pesquisadores em momentos diferenciados, a fim de constatar a homogeneidade da inclusão dos estudos. Em três casos houve permanência da divergência; assim, foi acionado um terceiro pesquisador para análise e parecer quanto à inclusão ou exclusão do texto.

A síntese dos resultados foi realizada por meio da caracterização dos textos quanto a autoria, origem, métodos e técnicas utilizadas, faixa etária, tipo de agrotóxico, tipo de tumor e principais resultados (Quadros 3 e 4). Os achados foram agrupados a partir dos eixos preestabelecidos conforme estratégia PICOS – Características ou Efeitos (desfechos). Por meio da categorização temática a partir da análise de conteúdo, foram identificados os núcleos temáticos e as respectivas categorias: Características, 1. Tema: Exposição pelo uso de agrotóxicos residencial – Categorias: Exposição Paterna, Exposição Materna, Exposição Parental (ambos); 2.

Tema: Exposição por residir próximo a lavouras – Categorias: Exposição Paterna, Exposição Materna, Exposição Parental (ambos); 3. Tema: Exposição ocupacional – Categorias: Exposição Paterna, Exposição Materna, Exposição Parental (ambos). Efeitos; 4. Tema: Tipos de Câncer infantojuvenil – Categorias: Sem especificação (Todos os tipos), Leucemias, Tumores renais, Meduloblastoma (MB) e tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), Retinoblastoma, Rabdomyosarcoma, Tumores do Sistema Nervoso Central.

Resultados

Foram identificados 116 artigos nas plataformas de base eletrônicas de dados, sendo 48 na base de dados Medline e 68 na base Pubmed. Após a remoção de 39 artigos duplicados, 79 textos foram eleitos para triagem de títulos. Com a leitura dos títulos, foram excluídas 39 referências; 17 delas não respondiam à pergunta de pesquisa por não tratar de exposição parental a agrotóxicos com desfecho no câncer em crianças ou adolescentes; 11 artigos de revisão (meta-análise, escopo e sistemática); 3 artigos sobre exposição a outros agentes químicos (poluição industrial, sílica e outros metais pesados); 6 artigos que tratavam de cânceres em adultos; e 2 com desfecho de não câncer (desregulação endócrina e urinária). Ao final, 40 artigos foram elegíveis para triagem por resumo, que, após nova triagem, excluiu 16 artigos em razão de 5 não responde-

rem à pergunta de pesquisa por não tratar de exposição parental a agrotóxicos com desfecho no câncer em crianças ou adolescentes; 2 tratavam de exposições alimentares das crianças; 4 artigos de revisão da literatura; e 4 deles não contemplavam o desfecho câncer.

Dos 24 submetidos à triagem pela leitura do texto completo, mais 2 artigos foram excluídos por não serem do tipo caso-controle ou coorte, e 2 por não terem disponíveis os textos completos.

Ao final das etapas de triagem, 20 artigos foram eleitos para análise e sistematização dos achados, 19 foram publicados em inglês e 1 artigo publicado em espanhol. Na Figura 1 apresentamos as etapas da triagem.

A caracterização dos estudos incluídos é apresentada no Quadro 3. Em relação ao ano de publicação, observa-se uma média de 1 artigo publicado por ano no período de 2003 a 2023. Em relação às faixas etárias consideradas pelos artigos, 0 a 19 anos apareceu em 4 estudos, 0 a 14 anos em 11 estudos, 0 a 5 anos (1 artigo), 0 a 8 anos (1 artigo), 0 a 9 anos (1 artigo), 0 a 12 anos (1 artigo), 0 a 15 anos (1 artigo).

Sobre os países de origem dos estudos, 10 foram produzidos na América do Norte, sendo 6 nos Estados Unidos da América (EUA), 4 estudos multicêntricos realizados nos EUA e no Canadá; e 5 estudos produzidos na Europa, sendo 3 com origem na França, 1 na Suécia e 1 na Suíça, 1 estudo multicêntrico envolvendo 3 países da Europa; 1 da Ásia, 2 da Oceania (Dinamarca, Reino Unido, Noruega, Jesuralem (Israel), Austrália e Tasmânia) e 2 artigos com origem na América Latina, sendo 1 estudo do México e 1 da Costa Rica. Sobre os principais métodos utilizados, 16 estudos foram do tipo caso-controle e 4 foram do tipo coorte.

Em relação aos agrotóxicos identificados nos estudos: 1 estudo identificou o tipo de pesticida, 5 relataram todos os tipos de agrotóxicos, 5 estudos apresentaram herbicidas, inseticidas e fungicidas, 4 estudos herbicidas e inseticidas, 2 herbicidas, 1 inseticida, fungicidas, herbicidas, acaricidas, rodenticidas, molusquicidas e nematocidas, 1 identificou 25 tipos de agrotóxicos, dentre eles os herbicidas (2,4-dichlorophenoxyacetic acid 2,4-D), picloram, glyphosate, paraquat, fluazifop, diuron), fungicidas (foxim, benomyl, triadimefon, mancozeb, chlorothalonil, captafol, quintozene, cyproconazole) e inseticidas (methamidophos, terbufos, carbofuran, deltamethrin, methomyl, lead arsenate, malathion, dichlorvos, oxamyl, Aldrin e fenamiphos). Em

relação ao tipo de câncer aos quais as crianças e adolescentes receberam diagnóstico, os tipos morfológicos mais estudados foram as Leucemias, presentes em 6 artigos; 5 artigos estudaram todos os tipos de câncer infantojuvenil, 1 estudo avaliou os tumores do sistema nervoso central e 2 estudos sobre retinoblastoma, um tipo considerado extremamente raro. Ademais, informações estão descritas no Quadro 2.

Os principais resultados apresentados pelos artigos incluídos nesta revisão estão apresentados no Quadro 3.

Os resultados apresentados no Quadro 4 foram categorizados como característica da exposição e do desfecho com as respectivas categorias e temas conforme Quadro 4²⁴⁻⁴⁴.

Foram identificadas 3 subcategorias para a exposição: 1. Exposição pelo uso de agrotóxicos residencial; 2. Exposição por residir próximo a lavouras; e 3. Exposição ocupacional. Na Subcategoria 1, foram identificados 3 estudos que avaliaram a exposição materna de maneira isolada^{29,41,31}, e 7 estudos que avaliaram a exposição materna e paterna^{26,30,36,38,39,42,43}.

Na Subcategoria 2, não foram identificados estudos que vislumbraram aferir exposição parental isolada (apenas materna ou paterna). Evidenciaram-se dois estudos que analisaram a exposição de ambos^{32,37}. Na Subcategoria 3, 3 estudos avaliaram a exposição ocupacional paterna de maneira isolada^{28,33,40}, e 5 estudos analisaram a exposição materna e paterna^{24,25,27,34,35}.

Foram identificados diferentes tipos de câncer infantojuvenil. Na Subcategoria sem especificação (Todos os tipos) encontram-se 5 artigos^{24,25,32,33,39}, Leucemias com 7 artigos^{43,38,35,36} (tipo linfoblástica aguda)²⁸, (tipo aguda)³⁷. Tumores renais foram abordados em 2 artigos^{26,41}; Tumores do Sistema Nervoso Central, em 4 artigos^{27,30,31,42}; Retinoblastoma, em 2 artigos^{29,40}, e Rabdomyosarcoma³⁴.

Discussão

Os resultados dos estudos mostrados anteriormente demonstram a associação entre a exposição ambiental e ocupacional dos pais e o adoecimento por câncer infantojuvenil. Para firmar essa hipótese com base na luz da literatura, optamos por avaliar apenas estudos de caso-controle e coorte, ao qual realizam a comparação entre aqueles que têm o diagnóstico da doença e aqueles que não possuem e a exposição de ambos os grupos e aqueles que foram

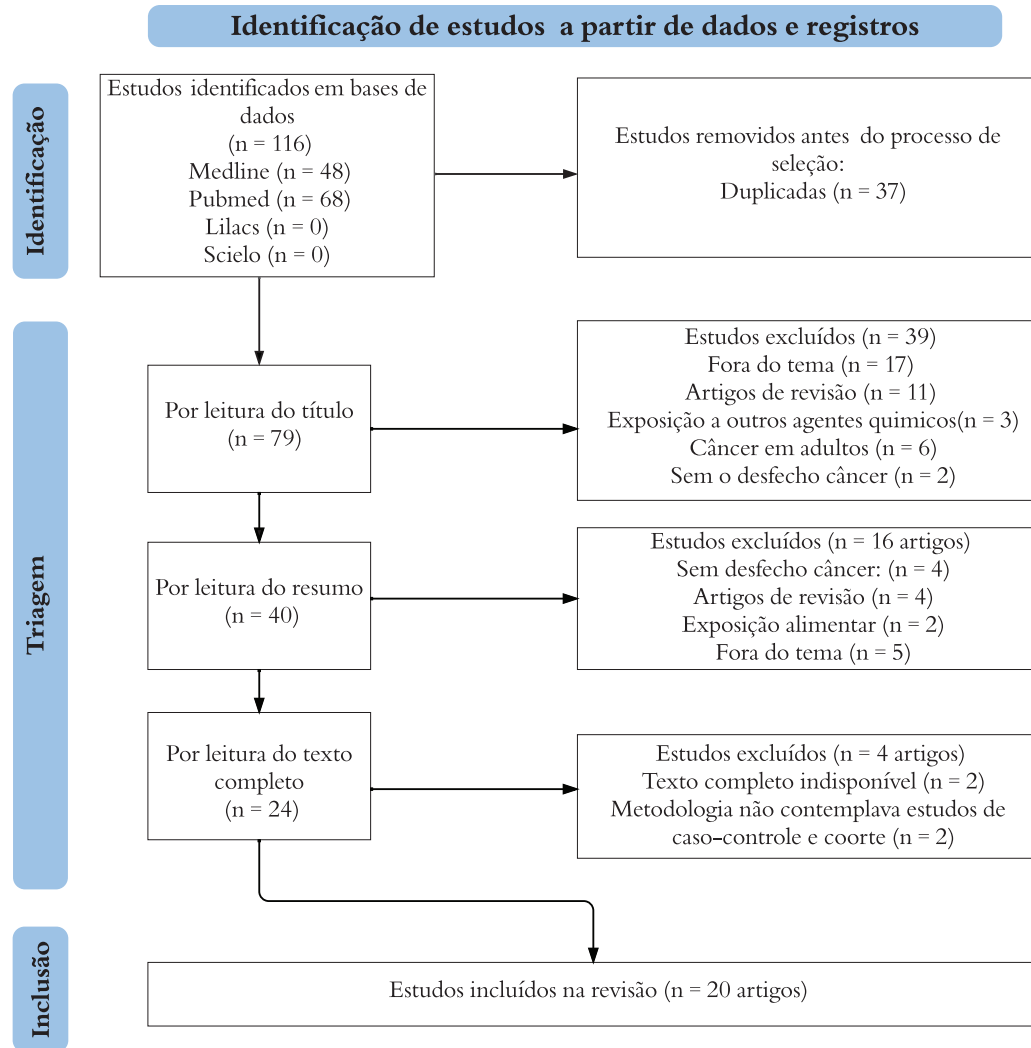


Figura 1. Fluxograma do processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos da revisão sistemática – Cuiabá, Brasil, 2023.

Fonte: Autores.

acompanhados ao longo do tempo. Nos estudos de caso-controle que foram a maioria nessa revisão, os controles foram pareados segundo sexo, faixa etária e raça/etnia, encontrados através de contatos telefônicos informados pelos casos, discagem aleatória e de base hospitalar, ou seja, internados em outros hospitais que eram referências de outros agravos e doenças que não o câncer. Nos estudos de coorte, o tempo máximo de acompanhamento dos casos foi de 25 anos^{25,37} e média de 15 anos de acompanhamento^{27,33}.

Ao avaliar o tempo de exposição parental, seja ela em nível domiciliar ou ocupacional, nota-se que a maioria dos estudos analisou e encontrou associação entre a exposição do tempo anterior a três meses antes da gestação⁴³, um ano antes da gestação^{35,36,42}, durante a gestação^{26,28,30,35,38} e após o nascimento da criança^{30,38,42}, levando a confirmar demais estudos os quais fortalecem que o câncer infantil advém de alterações epigenéticas e embrionárias⁴⁴.

Quadro 2. Síntese das principais características metodológicas dos artigos incluídos na revisão sistemática – Cuiabá, Brasil, 2023.

Autoria	Faixa Etária	Método	País
Rossides et al., 2023	0 a 19 anos	Estudo caso-controle de 9.653 crianças e adolescentes com diagnóstico de câncer entre os anos de 1960 e 2014, e 172.194 controles sem histórico de câncer foram selecionados aleatoriamente do Registro da População Total, usando amostragem por densidade de incidência, e pareadas segundo sexo e faixa etária (25:1). As informações socioeconômicas e demográficas dos pais biológicos dos casos e controles foram coletadas através dos Registros Multigeracionais, que vinculam indivíduos nascidos na Suécia. O histórico da ocupação foi obtido no censo mais próximo do nascimento da criança, ou no Banco de Dados Integrado Longitudinal para Seguro de Saúde e Estudos do Mercado de Trabalho (LISA). Utilizou-se a matriz sueca de exposição profissional (SWEJEM) para examinar a exposição ocupacional materna e paterna aos agrotóxicos. Foi realizada a análise odds ratio (OR) e correspondentes intervalos de confiança (IC) de 95%, usando modelos de regressão logística condicional ajustados para variáveis correspondentes.	Suécia
Coste et al., 2020	0 a 14 anos	Estudo de coorte com crianças nascidas entre 1990 e 2000 e acompanhadas até 2015 com diagnóstico de câncer através da base populacional do Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR), totalizando 1.891 casos. Foram extraídas as ocupações parentais informadas no censo mais próximo do ano de nascimento da criança e estimada a exposição a agrotóxicos por meio de uma matriz de exposição ao trabalho, bem como sexo, data de nascimento, data de nascimento dos pais, residência geocodificada no censo, prenomes (disponíveis apenas para crianças nascidas na Suíça), município de residência do nascimento e nacionalidade. Usamos modelos de regressão de riscos proporcionais de Cox com idade como escala de tempo subjacente para estimar razões de risco (HRs) e intervalos de confiança (ICs) de 95%, comparando o risco de câncer infantil em diferentes categorias de exposição.	Suíça
Rios et al., 2020	0 a 14 anos	Estudo caso-controle com 117 casos de tumor renal diagnosticados nos anos de 2010 e 2011, registrados pelo Registro Nacional Francês de Câncer Infantil e 1.100 controles da população geral francesa, pareados por sexo e idade (9:1). A coleta foi realizada por entrevista por telefone com as mães, através de uma lista de amostra aleatória de telefones residenciais. Os controles foram pareados pelo local de residência e faixa etária. Foi questionado a respeito da frequência e do uso de pesticida dentro de casa, ao ar livre, em animais de estimação e controle de pragas, antes, durante a gestação e depois do nascimento da criança. Foi realizada a análise de regressão logística bivariada e múltipla, e estimadas OR e IC95%, bem como utilizada a análise de correlação de Spearman para calcular a correlação entre as exposições parentais (tabagismo parental, uso materno de pesticidas domésticos).	França
Patel et al., 2020.	0 a 14 anos	Estudo de coorte de dados parentais e infantis agrupados em 329.658 famílias de cinco coortes de nascimento do International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C), com variações temporais de coleta em cada um dos consórcios, que variaram porém de 1964 a 2009, com média de acompanhamento de 14,4 anos. O estudo coletou informações da ocupação parental de ambos os pais durante a gravidez. A ocupação parental foi obtida nas semanas gestacionais 12, 15 e 18 respectivamente, na época do nascimento e por volta do quarto dia após o nascimento. Foram avaliadas as poeiras orgânicas e pesticidas, classificados em 3 graus de exposição. As características e exposições das crianças incluíram sexo, ordem de nascimento, primogênito, aleitamento materno e peso ao nascer. Para a análise, foi realizado o modelo de risco proporcional de Cox para gerar as taxas de risco (HR), considerando o ($p < 0,10$) e IC de 95%.	Dinamarca Reino Unido, Noruega Israel, Austrália e Tasmânia
Gunier et al., 2017	0 a 14 anos	Estudo caso-controle de 669 casos novos de LLA diagnosticados entre os anos de 1995 e 2008; os 1.021 controles foram selecionados aleatoriamente de acordo com as certidões de nascimento de nascidos vivos e pareados (2:1) por idade, sexo, raça e etnia latina e raça materna. Foi avaliada a exposição ocupacional dos pais a pesticidas desde o ano anterior à gravidez até o terceiro ano de vida da criança, através de questionário aplicado com os pais através de entrevista face a face. Foram realizadas avaliações de especialistas usando módulos de trabalho baseados em tarefas (JM) para estimar a exposição a pesticidas entre trabalhadores agrícolas, jardineiros, embaladores agrícolas e aplicadores de pesticidas; além disso, foram coletadas informações pesticidas em casa, o tabagismo dos pais e o histórico residencial da mãe e da criança. Para análise foi realizada a regressão logística bivariada e múltipla (ajustados sexo, idade, raça/etnia e renda familiar da criança) e estimados OR e IC95%.	EUA

continua

Quadro 2. Síntese das principais características metodológicas dos artigos incluídos na revisão sistemática – Cuiabá, Brasil, 2023.

Autoria	Faixa Etária	Método	País
Omidakhsh <i>et al.</i> , 2017	0 a 14 anos	Estudo caso-controle multicêntrico de retinoblastoma esporádico unilateral de 99 pares e bilaterais 56 pares da mesma idade, diagnosticados em um hospital de referência da Filadélfia entre os anos de 2006 e 2011 e de 282 controles indicados pelos casos e pareados por faixa etária (2:1). Foram entrevistados por telefone residencial através de um questionário estruturado com informações sociodemográficas, comportamentos de saúde, recordatório de exposição onde foram coletadas sobre tipo, localização, momento e frequência do uso residencial de pesticidas, realizados pelos pais e serviços terceirizados de jardinagem, paisagismo e controle de roedores durante o período perinatal. Foram utilizadas análises de regressão logística condicional bivariada e múltipla para estimar OR e IC95% para exposição materna a pesticidas e hábitos de vida no mês anterior ou durante a gravidez.	EUA e Canadá
Greenop <i>et al.</i> , 2013	0 a 14 anos	Estudo caso-controle com 303 casos incidentes de tumores do sistema nervoso central diagnosticados entre 2005 e 2010 no Centro de Oncologia pediátrica e 941 controles selecionados por amostragem telefônica aleatória e pareados por idade, sexo e estado de residência (3:1). Foi enviado via e-mail aos pais, e deveria ser respondido com auxílio de um computador, um questionário estruturado com perguntas sobre exposições potencialmente cancerígenas em nível domésticos, por ela ou por serviço terceirizado de um profissional de controle de pragas ocorrido no ano anterior, durante ou após a gravidez da criança. Relativamente à exposição parental ocupacional, foram coletadas informações sobre todos os empregos exercidos durante mais de 6 meses entre os 15 anos de idade e o ano seguinte ao nascimento da criança. Foi realizada a análise de odds ratio, com intervalos de confiança de 95% estimados, utilizando a regressão logística incondicional. A OR foi ajustada para as variáveis (sexo, idade do diagnóstico e estado de residência)	Austrália
Shim <i>et al.</i> , 2009	0 a 9 anos	Estudo caso-controle de 526 casos novos de câncer do sistema nervoso central diagnosticados entre os anos de 1993 e 1997. Os 526 controles foram selecionados por discagem aleatória de dígitos telefônicos, pareados por sexo, raça, ano e estado de nascimento (1:1). Para a coleta, foram realizadas entrevistas telefônicas assistidas por computador com as mães. Foram questionados sobre o uso residencial de pesticidas e empregos ocupados pelos pais durante o período de 2 anos antes do nascimento da criança, sobre a exposição potencial a pesticidas. Para cada trabalho, foi avaliada a probabilidade e a intensidade da exposição. Para análise, foi calculado OR e IC95% por meio de regressão logística condicional, após ajuste para escolaridade materna.	EUA
Carozza <i>et al.</i> , 2009	0 a 8 anos	Estudo caso-controle com 1.778 casos novos de câncer diagnosticados entre os anos de 1995 e 1998 registrados no Registro de Câncer do Texas e 1.802 controles identificados a partir de certidões de nascimento, pareados por idade e sexo (1:1). A coleta de dados deu-se pelos registros de nascimentos, em que foram elencadas as informações sociodemográficas, de exposição ao tabaco e álcool e exposição paterna e materna. Os casos e controles foram georreferenciados pelo local de nascimento, a partir da certidão de nascimento e a distância das residências dos casos de câncer e a localidade geográfica de um raio de 1.000 metros de plantações agrícolas com uso de pesticidas. A distância dos indivíduos expostos foi subdividida entre baixa (FMI<0,54) e alta (FMI> 0,54), de acordo com o índice de massa campo (FMI=área/distância ²). Foram utilizados modelos de regressão logística multivariada para estimar as razões de probabilidade (OR) e os intervalos de confiança (IC) de 95%.	EUA
Flower <i>et al.</i> , 2004	0 a 19 anos	Estudo de coorte com casos de câncer infantojuvenil diagnosticados entre os anos de 1975 e 1998 registrados no Instituto Nacional do Câncer, sendo eles filhos de aplicadores de pesticidas, totalizando 17.357 casos. Anteriormente à autoaplicação do questionário, foi pedido aos aplicadores de pesticidas que preenchessem um questionário com informações sobre práticas de aplicação de pesticidas e comportamentos relacionados com a saúde a serem respondidos em suas residências. As mulheres também foram convidadas a preencher um questionário sobre saúde feminina e familiar que recolhia informação sobre crianças nascidas. Para a análise dos dados, foi criada a razão de incidência padronizada (SIR) para comparar o número observado de casos identificados entre as crianças participantes do estudo. O número esperado de casos foi gerado através da aplicação de critérios de idade, sexo, raça e ano de diagnóstico aos anos-pessoa contribuídos pelas crianças elegíveis na amostra, de acordo com o método de Breslow e Day. Foram utilizadas análises de regressão logística para calcular odds ratios (ORs) e intervalos de confiança (IC) a 95%.	EUA

continua

Quadro 2. Síntese das principais características metodológicas dos artigos incluídos na revisão sistemática – Cuiabá, Brasil, 2023.

Autoria	Faixa Etária	Método	País
Grufferman et al., 2014	0 a 19 anos	Estudo caso-controle com 319 casos de rhabdomyosarcoma diagnosticados entre os anos de 1982 e 1988, registrados no Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) e dos 319 controles que foram encontrados de forma aleatória pelo contato telefônico e pareados por sexo, raça e idade (1:1). Foram realizadas entrevistas por telefone residencial com os pais. A entrevista incluiu perguntas sobre exposições ambientais na infância, características demográficas da família, estilo de vida e características comportamentais dos pais e a ocupação no serviço militar no período da Guerra do Vietnã (nove a vinte e cinco anos anteriores à entrevista). Para análise de dados, foi utilizada a regressão logística condicional, calculada pelo odds ratios ajustada (ORs) e intervalos de confiança (IC) de 95%.	EUA
Monge et al., 2007	0 a 14 anos	Estudo de caso-controle com 334 casos de leucemia, diagnosticados entre os anos de 1995 e 2000 pelo Registro Nacional de Câncer e no Hospital da Criança da Costa Rica. Os 579 controles foram extraídos do Registro Nacional de Nascimentos e pareados por idade e bairro de residência (2:1). Foram realizadas entrevistas face a face com os pais, quando foram coletadas informações demográficas, fatores de risco para leucemia infantil, ocupação dos pais (agricultura ou pecuária) durante o período de avaliação, bem como um formulário ícone-calendário (ICF). Um modelo de exposição foi construído para 22 pesticidas. Foram utilizados modelos de regressão logística bruta e ajustada para estimar o odds ratio (OR) e seus intervalos de confiança de 95% com estimativas de risco relativo, separadamente para os cinco períodos (1 ano antes da concepção, 1º, 2º, 3º trimestre de gestação, 1 ano após o nascimento).	Costa Rica
Deziel et al., 2015	0 a 14 anos	Estudo caso-controle com 277 casos de leucemia diagnosticados entre 1995 e 2008 registrados em clínicas oncológicas pediátricas dos EUA. Os 306 controles foram selecionados aleatoriamente do registro de nascimento da Califórnia (Sacramento, CA) e pareados por idade, sexo, etnia hispânica e raça da mãe (1:1). As entrevistas com o cuidador principal da criança (98% a mãe) foram realizadas no domicílio; as informações coletadas incluíam dados demográficos, tratamentos de pragas em casas e jardins nos últimos doze meses e após três anos do nascimento das crianças, históricos ocupacionais de ambos os cuidadores/pai, além das amostras dos carpetes das residências. Para a análise foi utilizado o modelo de regressão Tobit linear multivariável para cada concentração de poeira de pesticida e tratamentos de pragas autorrelatados alguma vez/nunca nos últimos 12 meses, considerando o ($p < 0,01$).	EUA
Bamouni et al., 2022	0 a 14 anos	Estudo de coorte realizado com 8.747 casos de leucemia com crianças nascidas entre os anos de 1990 e 2015 identificados no Registro Nacional Francês de Câncer Infantil. Foi estimada a densidade de culturas em cada município de residência no nascimento, usando dados do censo agrícola, para dez tipos de culturas. As variações nas razões de incidência padronizadas (RIP) foram avaliadas com modelos de regressão de Poisson, para todas as AL, LLA e leucemia mieloide aguda (LMA), separadamente.	França
Menegaux et al., 2006	0 a 14 anos	Estudo caso-controle com 280 casos novos de leucemia diagnosticados entre os anos de 1995 e 1999 e 288 controles pareados de base hospitalar, por idade, sexo e etnia (1:1). A entrevista realizada por médicos no período da hospitalização, através de um questionário das características sociodemográficas dos pais, as características pré- e pós-natais e o histórico médico da criança, o histórico familiar de câncer e doenças autoimunes, e as ocupações e hábitos dos pais. As questões relacionadas à exposição a pesticidas abrangeram a gravidez e o período desde o nascimento até o diagnóstico. Também foi avaliado o uso de tratamento para pedicose na criança. Análise estatística foi realizada pela razão de chance (OR) estimada através de modelos de regressão logística não condicional, considerando o IC 95%.	França

continua

Quadro 2. Síntese das principais características metodológicas dos artigos incluídos na revisão sistemática – Cuiabá, Brasil, 2023.

Autoria	Faixa Etária	Método	País
Erjaee <i>et al.</i> , 2017	0 a 19 anos	Estudo caso-controle, com 300 casos de diagnóstico de qualquer tipo de câncer e crianças internadas em um hospital de oncologia pediátrica e 600 controles internados em hospitais gerais, pareados por sexo, idade (2:1). Foi realizada uma entrevista face a face e aplicado um questionário contendo informações sobre características demográficas, hábitos de vida da família e do caso, histórico ocupacional, histórico familiar de câncer, abuso de drogas dos pais, número de irmãos, residência perto de energia de alta tensão, exposição a pesticidas, solventes e hidrocarbonetos (>4 vezes/mês), uso de fogões a lenha em casa e contato com animais domésticos, histórico de exposição a radiação, infecções e doenças das mães durante a gravidez, além de alterações ultrassonográficas. A análise dos dados foi realizada por um modelo de regressão logística univariada; em seguida, as variáveis que apresentaram ($P < 0,02$) foram selecionadas e inseridas em modelo de regressão logística múltipla, calculadas pela razão de chance (OR) com IC de 95%.	Irã
Abdollahi <i>et al.</i> , 2013	0 a 12 anos	Este estudo caso-controle com 198 casos de retinoblastoma bilateral foi realizado entre os anos de 1998 e 2006. Os 245 controles foram indicados pelos casos, sendo pessoas da família ou amigos próximos (2:1). O tempo de investigação da exposição paterna foi de 10 anos e 12 meses antes da concepção do caso. As exposições paternas de interesse foram pesticidas, fumos de soldadura, metais não soldáveis, dióxido de enxofre (SO ₂), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (PAH), radiação ionizante, tintas, compostos orgânicos voláteis clorados (OVC) e compostos orgânicos voláteis não clorados. Para análise estatística foi utilizado o modelo de regressão logística realizada pela OR ajustados (ORs) com IC 95%.	EUA e Canadá
Cooney <i>et al.</i> , 2007	0 a 15 anos	Estudo caso-controle com 523 casos de tumor de Wilms diagnosticados entre os anos de 1999 e 2002. Os 517 controles foram identificados por meio de discagem aleatória de dígitos assistida por lista e pareados pela idade e região geográfica (1:1). Foram aplicadas entrevistas por telefone com as mães, a fim de investigar a exposição a pesticidas no domicílio. Os pesticidas residenciais foram definidos como produtos químicos utilizados para controlar insetos, fungos, roedores e ervas daninhas, na casa ou quintal, insetos em animais de estimação, insetos no corpo dos pais ou filhos e extermínio profissional da casa ou gramado no mês anterior à gravidez, durante a gravidez e depois do nascimento da criança, até a data de referência. Para a análise de associação calculou-se o modelo de regressão logística incondicional e estimou-se o odds ratio (OR) com IC95%.	EUA e Canadá
Rosso <i>et al.</i> , 2008	0 a 5 anos	Estudo caso-controle com 318 casos de tumores cerebrais diagnosticados entre os anos de 1991 e 1997. Os 318 controles foram selecionados por discagem aleatória e pareados pelo mesmo código da área do telefone, raça e idade (1:1). Foram realizadas entrevistas por telefone residencial com as mães e os pais. As variáveis foram baseadas em exposições residenciais a pesticidas, solventes, tintas, campos eletromagnéticos e chumbo. O tempo de exposição foi durante a gravidez ou desde o nascimento da criança até a idade de referência da criança. A regressão logística foi utilizada para determinar odds ratios (OR) brutos (OR), ORs ajustados para potenciais fatores de confusão, e intervalos de confiança (IC) de 95% para cada atividade doméstica.	EUA e Canadá
Hernández-Morales <i>et al.</i> , 2009	0 a 14 anos	Estudo caso-controle com 47 casos de leucemia diagnosticados entre os anos de 2007 e 2008; 47 controles foram escolhidos de forma aleatória em outros hospitais gerais, pareados por sexo, idade e residência (1:1). Foi realizada uma entrevista face a face e aplicado um questionário estruturado com as mães. Informações sociodemográficas, antecedentes de câncer, exposição a campos magnéticos e exposição a pesticida (antes e durante a gestação e depois do diagnóstico), em casa, no trabalho e se a residência situava-se a uma distância menor que 60m de áreas agrícolas. As associações foram avaliadas por meio de odds ratio (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95%.	México

Fonte: Autores.

Quadro 3. Síntese dos principais resultados dos artigos incluídos na revisão sistemática – Cuiabá, Brasil, 2023.

Autoria e ano	Tumor	Resultados	Tipo de agrotóxico
Rossiades et al., 2023	Todos os tipos de tumores infantis	Na estratificação por tipo de câncer indicou um risco 42% maior de linfoma associado à exposição materna a pesticidas (OR=1,42 [IC95%: 0,78- 2,57]) e de risco aumentado para outros cânceres sólidos (OR= 1,30 [IC95%: 0,88-1,93]). Quando ambos os pais foram expostos ocupacionalmente a pesticidas, produziram OR um pouco mais alta para linfoma (OR=1,77 [IC95%: 0,84-3,74]), bem como um risco mais elevado de leucemia mieloide em filhos de pais expostos a pesticidas (OR=1,15 [IC95% 0,73-1,79]).	Herbicida, inseticida e fungicida
Coste et al., 2020	Todos os tipos de tumores infantis	Foi constatado um risco aumentado de tumores sólidos para a categoria de exposição mais elevada: HR ajustada (HR=1,84 [IC95%: 1,31-2,84]); elas foram observadas para as mães. Dada a evidência de associação com a exposição paterna e materna para o grupo de tumores sólidos não pertencentes ao SNC, foram investigados subgrupos com pelo menos 50 casos nas amostras para exposição materna ou paterna. Estas análises sugeriram riscos aumentados de “tumores ósseos malignos” (mães e pais) e “sarcomas de tecidos moles e outros sarcomas extraósseos” (mães e pais) entre crianças cujos pais tinham alta probabilidade de exposição.	Todos os tipos
Rios et al., 2020	Tumor renal de Wilms	A utilização materna de qualquer pesticida durante a gravidez foi associada a um risco acrescido de tumor de Wilms (OR= 1,6 [IC95%: 1,1 - 2,3]). O uso de qualquer inseticida foi associado a um risco de tumor de Wilms quando o inseticida foi utilizado isoladamente (OR= 1,6 [IC95%: 1,1 - 2,4]) e quando foi usado em combinação com outros pesticidas (OR= 2,6 [IC95%: 1,2 - 5,7]). A associação foi mais forte quando as mães utilizaram inseticidas mais frequentemente do que uma vez por mês (OR= 1,9 [IC 95%: 1,2 - 3,0]).	Todos os tipos
Patel et al., 2020	Leucemias e tumores do SNC	As exposições paternas a pesticidas foram altamente correlacionadas; 82% dos pais com exposição geral a pesticidas tiveram exposição a todos esses três tipos de pesticidas, que ocorreu principalmente em pais com ocupação agrícola (>85%). Para leucemia mieloide aguda (LMA), os autores consideraram as associações significativas limitrofes com a exposição paterna a herbicidas (HR = 3,22, [IC 95%: 0,97- 10,68]) e inseticidas (HR = 2,85, [IC 95%: 0,99-8,23]). O risco também foi elevado para LMA com exposição ao total de pesticidas (HR = 2,62, [IC 95%: 0,91- 7,55]) e fungicidas (HR = 2,59, [IC 95%: 0,78-8,56]).	Herbicidas, fungicidas e inseticidas.
Gunier et al., 2017	Leucemia linfoblástica aguda (LLA)	O risco de LLA foi significativamente elevado entre as crianças cujos pais foram expostos durante o período perinatal (OR=1,7 [IC 95%: 1,2-2,5]). A relação com a exposição paterna perinatal a pesticidas foi mais forte nas crianças diagnosticadas aos quatro anos de idade ou antes (OR=2,3 [IC 95%: 1,3-4,1]). Observou-se um risco aumentado de LLA para exposição ocupacional paterna a qualquer agrotóxico (OR=1,7 [IC 95%: 1,2-2,5]).	Herbicidas, fungicidas e inseticidas
Omidakhsh et al., 2017	Retinoblastoma	O retinoblastoma unilateral foi associado ao uso de inseticidas pela mãe (OR= 2,8 [IC95%: 1,1-6,7]) e ao uso de serviços profissionais de gramado ou paisagismo (OR=2,8 [IC95%:1,0-8,2]). Para retinoblastoma bilateral, não foram encontradas associações. O fato de os pais usarem o pesticida dentro ou fora de casa também não apresentou associação com o retinoblastoma unilateral.	Herbicidas e inseticidas
Greenop et al., 2013	Tumores do sistema nervoso central	Foram encontradas associações entre a exposição doméstica para tratamentos profissionais de controle de pragas em casa no ano anterior à gravidez (índice (OR= 1,54 [IC 95%: 1,07-2,22]), bem como a exposição exclusivamente um ano antes da gravidez ao tratamento terceirizado de qualquer controle de pragas (OR=1,90 (IC 95%: 1,08-3,36). As OR para exposição durante a gestação a pesticidas em casa foram elevadas para gliomas alto grau (OR= 4,58 [IC 95%: 1,39- 15,14]).	Inseticidas e herbicidas
Shim et al., 2009	Tumores do sistema nervoso central	Houve associação significativa de astrocitoma e exposição parental a herbicidas de uso residencial (OR = 1,9 [IC95%: 1,2- 3,0]). Combinando as exposições dos pais a herbicidas de fontes residenciais e ocupacionais, a associação permaneceu significativa (OR=1,8 [IC95%: 1,1-3,1]). Observou-se pouca associação com tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) para qualquer uma das classes de pesticidas. As OR ajustadas foram significativamente mais baixas para os pais que sempre ou geralmente se lavavam imediatamente depois (OR = 0,4 [IC95%: 0,1-1,0]) ou usavam roupas de proteção (OR = 0,4 [IC95%: 0,2-0,6]) durante a aplicação, em comparação com pais que nunca ou às vezes usavam.	Herbicidas, fungicidas e inseticidas

continua

Quadro 3. Síntese dos principais resultados dos artigos incluídos na revisão sistemática – Cuiabá, Brasil, 2023.

Autoria e ano	Tumor	Resultados	Tipo de agrotóxico
Carozza <i>et al.</i> , 2009	Todos os tipos	Na exposição da residência de nascimento localizada a 1.000 metros de terras de uso agrícola, nenhuma das estimativas apresentou associação. Entre os tumores do sistema nervoso central (SNC) apresentaram risco aumentado associado apenas às categorias de área cultivada mais alta e distância mais baixa (OR área cultivada alta = 1,7 [IC 95% 0,7, 4,4]) (OR distância baixa = 1,6 [IC 95%: 0,6,-4,1] e (OR distância alta = 1,3 [IC 95%: 0,6,-2,7]), (OR distância baixa = 1,5 [IC 95%: 0,8-3,0]), porém também apresentou associação.	Todos os tipos
Flower <i>et al.</i> , 2004	Todos os tipos	O risco para todos os cânceres infantis entre os filhos de aplicadores de pesticida aumentou (SIR = 1,36 [IC95%: 1,03-1,79]). O risco de todos os linfomas aumentou (SIR = 2,18 [IC95%: 1,13-4,19]), assim como o risco de linfoma de Hodgkin (SIR = 2,56; [IC95%: 1,06-6,14]). Foi detectado risco aumentado de câncer entre crianças cujos pais não usavam luvas quimicamente resistentes [(OR = 1,98 [IC 95%: 1,05-3,76]) em comparação com crianças cujos pais usaram. Dos 16 pesticidas específicos utilizados pelos pais no pré-natal, as OR aumentaram para aldrin (OR = 2,66 [IC 95%: 1,08-6,59]).	Herbicidas e inseticidas
Grufferman <i>et al.</i> , 2014		Não houve associações significativas entre o serviço militar dos pais e a RMS infantil. A associação mais forte foi com o serviço militar materno (OR = 3,67 [IC 95%: 1,02- 13,18]); no entanto, essa associação foi atenuada e não permaneceu significativa após ajuste para covariáveis (ORa = 2,75, IC 95% 0,71, 10,62). Uma estimativa de efeito elevada foi encontrada ao avaliar a exposição paterna ao Agente Laranja (AO) e RMS infantil, mas não foi estatisticamente significativa (ORa = 1,72, IC 95%: 0,55- 5,41).	Agente laranja (herbicida)
Monge <i>et al.</i> , 2007	Leucemias	As exposições maternas a quaisquer pesticidas durante o ano anterior à concepção (OR=2,4 [IC95%: 1,0-5,9]), durante o primeiro trimestre (OR=22 [IC95%: 2,8- 171,5]), segundo trimestre (OR=4,5 [IC95% 1,4-14,7] e durante qualquer momento (OR=2,2 [IC95%: 1,0-4,8]). Foi encontrada uma associação para a exposição dos pais a quaisquer pesticidas durante o segundo trimestre (OR=1,5 [IC95%: 1,0-2,3]). Um risco aumentado em relação aos organofosforados foi encontrado para as mães durante o primeiro trimestre (OR= 3,5 [IC95% 1,0-12,2]) e para os pais durante o ano anterior à concepção (OR= 1,5 [IC 95% 1,0-2,2]) e no primeiro trimestre (OR= 1,6, IC 95%: 1,0-2,6]) e aos benzimidazóis durante o primeiro (OR = 2,2 [IC95%: 1,0-4,4], segundo (OR= 2,2 [IC95%: 1,0-5,0]) e terceiro trimestre de gravidez (OR= 2,2 [IC95%: 1,0-5,2,1]).	Todos os tipos
Deziel <i>et al.</i> , 2015	Leucemias	Foi encontrada associação significativa nas famílias dos casos cuja exposição ocorreu no período de pré-natais e concentrações de pesticidas em pó, tais como formigas e clorpirifos (2,4 [IC95%: 1,1-5,5), pulgas/carrapatos em animais de estimação e permetrina (1,7 [IC95%: 1,1-2,6), tratamentos profissionais em interiores com clorpirifos (2,1 [IC 95%: 1,0-4,3]), formigas e ácaros e butóxido de piperonilo (3,8 [IC 95%: 1,3- 11,0]) e tratamento doméstico de ervas daninhas e mecoprope (1,6 [IC 95%: 1,1-2,4]).	Todos os tipos de uso doméstico
Bamouni <i>et al.</i> , 2022	Leucemias agudas	Nesse estudo, não foram identificadas associações entre morar próximo a plantações agrícolas e o desenvolvimento de leucemias. Apenas foi identificado um aumento do risco de leucemia em regiões de plantação de uva (SIR = 1,25 [IC95%:1,01-1,54]).	Não relatou
Menegaux <i>et al.</i> , 2006	Leucemias	O estudo encontrou associação significativa entre leucemia aguda na infância e uso de inseticida domiciliar durante a gravidez (OR = 1,8, [IC 95%: 1,2 - 2,8]) e durante a infância (OR = 1,7 [IC 95%: 1,1 - 2,4]). O uso de inseticida doméstico só foi significativamente associado à leucemia aguda na infância quando a exposição ocorreu durante a infância (OR = 2,0 [IC 95%: 1,2 - 3,1]). O uso de inseticidas (OR = 2,4 [IC95%: 1,3 - 4,3]) e fungicidas (OR = 2,5 [IC95%:1,0 - 6,2]), de jardim e o uso de xampus para tratar pediculus também foi associado à leucemia infantil (OR = 1,9 [IC 95%:1,1 - 3,2]).	Inseticidas, herbicidas e fungicidas de uso doméstico
Erjaee <i>et al.</i> , 2017	Todos os casos	A variação percentual média anual dos cânceres na população estudada é calculada em 45%. A diferença entre o grupo-caso e controle foi significativa em termos de exposição a pesticidas e fertilizantes químicos (OR = 2,27 [IC95% 1,26-4,08]). Malignidades como tumores adrenocorticais (50%), hepatoblastoma (40%), tumor cerebral (22%) e sarcoma de Ewing (20%) foram principalmente relacionadas a exposições químicas dos pais no ambiente domiciliar ou no local de trabalho dos pais no período pré-natal.	Todos os tipos

continua

Quadro 3. Síntese dos principais resultados dos artigos incluídos na revisão sistemática – Cuiabá, Brasil, 2023.

Resultados		Tipo de agrotóxico
Autoria e ano	Tumor	Todos os tipos
Abdollahi <i>et al.</i> , 2013	Retinoblastoma	Todos os tipos
Cooney <i>et al.</i> , 2007	Tumores renal de Wilms	Herbicida, inseticida, fungicida
Rosso <i>et al.</i> , 2008	Tumores de sistema nervoso central	Herbicidas
Hernández-Morales <i>et al.</i> , 2009	Leucemia	Todos os tipos

Fonte: Autores.

Características da exposição parental ocupacional e ambiental

A literatura analisada evidencia a associação entre exposição parental ocupacional e/ou ambiental aos agrotóxicos com o desenvolvimento do CIJ, apresentando como principais características da exposição ambiental a utilização de agrotóxicos em residências, exposição ocupacional parental com o trabalho rural e contato direto com os agrotóxicos, e, com menor impacto, residir nas proximidades de área de produção agrícola.

Na exposição ambiental aos agrotóxicos de uso doméstico, alguns estudos demonstram a associação apenas à exposição materna^{26,29,35}, sendo que para a exposição paterna, a maior parte das associações encontradas foi apenas a das ocupacionais aos agrotóxicos agrícolas^{27,39}, devido em sua maioria ao tamanho da amostra das mulheres que referiram não ser expostas aos agrotóxicos no ambiente de trabalho, mas sim no ambiente doméstico. Ainda na exposição ambiental, mas no componente de residir próximo a lavouras, foi encontrada associação entre o aumento do risco de desenvolver leucemias e morar próximo a uma plantação de uva³⁷.

Todavia, evidencia-se também a ausência de um dado importante, a exposição ocupacional materna isolada. Oesterlund *et al.*⁹ indicaram um limite de informações científicas sobre a exposição ocupacional de mulheres. Em se tratando de efeitos da exposição parental no câncer infantil, há um prejuízo a ser resolvido pela produção científica, tendo em vista que a exposição ocupacional materna pode apresentar características diferentes^{45,46}. Como exemplos, a exposição ocupacional não só no trabalho direto nas lavouras como ocorrido com homens, mas também no auxílio do preparo da calda para pulverização, na lavagem de embalagens de agrotóxicos, na limpeza de residências contaminadas pela deriva de agrotóxicos próximas às lavouras, como a higienização de roupas utilizadas nos processos de pulverização⁴⁷, que não deve ser considerada exposição residencial, dada a sua característica direta de exposição ao agrotóxico aplicado na lavoura e o caráter ocupacional da ação realizada pelas mulheres. Além disso, a exposição ocupacional materna pode apresentar efeitos específicos, dentre eles o abortamento espontâneo⁴⁸ e a malformação congênita⁴⁹, envolvidos diretamente na saúde materno-infantil. Assim, a falta do dado isolado desta característica na exposição materna pode

Quadro 4. Características da exposição parental e os desfechos por meio dos tipos de CIJ avaliados – Cuiabá, Brasil, 2023.

Exposição	<p>Exposição pelo uso de agrotóxicos residencial</p> <p>Materna Omidakhsh <i>et al.</i>, 2017; Cooney <i>et al.</i>, 2007; Shim <i>et al.</i>, 2009</p> <p>Paterna = nenhum</p> <p>Ambos (materna e paterna) Greenop <i>et al.</i>, 2013; Deziel <i>et al.</i>, 2015; Menegaux <i>et al.</i>, 2006; Erjaee A. <i>et al.</i> 2017; Rosso <i>et al.</i>, 2008; Hernández-Morales <i>et al.</i>, 2009; Rios <i>et al.</i>, 2013.</p>
	<p>Exposição por residir próximo a lavouras</p> <p>Ambos (materna e paterna) Bamouni <i>et al.</i>, 2022.</p>
	<p>Exposição ocupacional</p> <p>Ambos (materna e paterna) Rossides <i>et al.</i>, 2023; Coste <i>et al.</i>, 2020; Monge <i>et al.</i>, 2007; Patel., 2019.</p> <p>Materna = nenhum</p> <p>Paterna Gurnier <i>et al.</i>, 2017; Abdolahi <i>et al.</i>, 2013; Flower <i>et al.</i>, 2004.</p>
Desfecho	<p>Tipos de câncer infantojuvenil</p> <p>Sem especificação (Todos os tipos) Rossides <i>et al.</i>, 2023; Coste <i>et al.</i>, 2020; Carozza <i>et al.</i>, 2009; Flower <i>et al.</i>, 2004; Erjaee <i>et al.</i>, 2017.</p> <p>Leucemias Hernández-Morales <i>et al.</i>, 2009, Menegaux <i>et al.</i>, 2006; Monge <i>et al.</i>, 2007; Deziel <i>et al.</i>, 2015; Patel <i>et al.</i>, 2020, Gunier <i>et al.</i>, 2017, Bamouni <i>et al.</i>, 2022,</p> <p>Tumores renais Rios <i>et al.</i>, 2020; Cooney <i>et al.</i>, 2007.</p> <p>Retinoblastoma Omidakhsh <i>et al.</i>, 2017; Abdolahi <i>et al.</i>, 2013.</p> <p>Rabdomiossarcoma Grufferman <i>et al.</i>, 2014.</p> <p>Tumores do Sistema Nervoso Central Rosso <i>et al.</i>, 2008, Patel <i>et al.</i>, 2020; Greenop <i>et al.</i>, 2013; Shim <i>et al.</i>, 2009.</p>

estar produzindo lacunas na maior compreensão dos efeitos no câncer infantil.

Evidencia-se, ainda, a ausência de análise isolada da exposição parental ao uso de agrotóxicos em caráter residencial, que, no contexto discutido, pode ser também reflexo da invisibilização do trabalho rural feminino, pela falta

do reconhecimento da profissão ou até mesmo por um cuidado não remunerado. Isso causa prejuízos no que tange ao direito de cidadania e direitos trabalhistas e reflete também na produção acadêmica, principalmente por estudos conduzidos por homens nos países da Europa e Estados Unidos⁵⁰. Podemos observar que

a exposição materna é vista apenas no âmbito residencial, desconsiderando que ela pode ser uma trabalhadora rural e ter sido exposta no ambiente de trabalho, como acontece nos países da África subsaariana, onde as produtoras rurais representam 80% dos postos de trabalho⁵¹.

Efeitos da exposição parental ocupacional e ambiental

A maioria dos estudos avaliaram as Leucemias^{43,38,35,36,27,28,37}, seguidas de todos os tipos de câncer^{24,25,33,39} e em menores proporções o tipo Rabdossarcoma com apenas um estudo³⁴.

Segundo as estimativas globais, os cânceres infantojuvenis mais incidentes no mundo são as Leucemias e seus subtipos; esse fato pode explicar que a maioria dos estudos estejam relacionados a esse tipo²³. Além disso, os estudos apontaram que tanto a exposição materna quanto paterna apresentaram associação, quando essa ocorre em período anterior à gestação, durante a gestação e após o nascimento da criança, sugerindo os danos do agrotóxico à saúde dos pais e à de seus filhos³⁸.

Um estudo de base populacional conduzido através de uma pesquisa de campo aplicação de inquérito de morbidade autorreferida no Brasil, especificamente em municípios do interior no estado de Mato Grosso, identificou que morar próximo a lavouras, a uma distância de 90 a 300 metros, esteve associado a indivíduos adultos e crianças que referiram ter casos de cânceres e residirem em municípios de grande produção agrícola¹³.

Quanto à exposição parental ocupacional aos agrotóxicos, os estudos encontraram associação com os Linfomas e as Leucemias²⁴, tumores ósseos e sarcomas de partes moles²⁵. Nas exposições maternas aos agrotóxicos de uso doméstico, segundo o grupo químico, os estudos mostraram associações entre ser expostos a inseticidas com os tumores do Sistema Nervoso central³⁰ e tumores renais, com agrotóxicos do grupo químico herbicida e inseticida²⁶. Da mesma forma que a exposição a inseticidas organoclorados³⁵ e fungicidas²⁷ está associada às leucemias.

Também foi observada maior proporção de Leucemias em crianças cujos pais tinham a ocupação de jardineiro/agricultor/enfermeiro e foram expostos no ambiente de trabalho no período perinatal²⁸. Nota-se que a maioria dos estudos aqui identificados, a fim de minimizar

o viés de seleção, utilizaram outras variáveis sociodemográficas de ajuste, como os hábitos de vida, de saúde dos pais, sendo as condições de nascimento dos casos também avaliadas.

Aparentemente, exposições parentais, como o simples cuidado com o gramado ou o uso de pragas domésticas durante a gestação e após o nascimento da criança, apresentaram associação com os Tumores de sistema nervoso central^{30,31,42}. Além do uso de produtos para o controle de pediculose nas crianças-caso, elas também apresentaram aumento no risco de desenvolvimento das leucemias, confirmando a hipótese de que a exposição da criança é um fator de risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer³⁸.

Nesse sentido, é importante destacar que o desenvolvimento de um câncer hematopoiético como a Leucemia requer um tempo mínimo de exposição e latência de 1,5 a 15 anos, que condiz com a faixa etária dos cânceres infantojuvenis^{52,53,54}. Assim, a vulnerabilidade acentuada das crianças aos agrotóxicos relaciona-se com a ausência ou a baixa produção de enzimas de intoxicação em seus fígados, menor senso de perigo e comportamento mão-boca, facilitando a ingestão de pesticidas. Considera-se que a criança se torna mais suscetível a exposições externas e acidentais aos agrotóxicos e que elas ocorram em ambiente doméstico⁵⁵.

Outro ponto que merece destaque é a ausência de estudos realizados no Brasil. É de interesse discutir essa lacuna, pois o Brasil é considerado o maior consumidor de agrotóxicos do mundo, mesmo não sendo o maior produtor agrícola, perdendo para os países da União Europeia (UE) e Estados Unidos (EUA)⁶. Segundo Pignati *et al.*⁵⁶, apenas no ano de 2015, foram utilizados mais de 899 milhões de litros em todo o território brasileiro, com destaque para o estado de Mato Grosso, que usou mais de 200 milhões de litros nesse mesmo ano. O princípio ativo mais empregado no mundo e no Brasil é o Glifosato, ocupando 60% de todo o comércio mundial⁵⁷, que foi objeto de análise em alguns dos estudos identificados nessa revisão. Da classe dos herbicidas, o glifosato é utilizado principalmente na cultura da soja e foi considerado pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (Iarc) como provavelmente cancerígeno (Grupo 2A), apresentando evidências científicas de associação entre a exposição e o adoecimento por linfomas não Hodgkin⁵⁸. Destaca-se que o Brasil apresenta normas, legislações e fiscalização consideradas deficitárias para o controle da

utilização de agrotóxicos no território^{6,59}, com maior tolerância da presença destes químicos nas águas, no solo e no ar, em comparação com outros países como os europeus⁶⁰.

Além disso, uma revisão sistemática conduzida por Mendez *et al.*⁶¹ identificou que, além de efeitos cancerígenos com o adoecimento por linfomas, as leucemias e o câncer de próstata, o Glifosato e os componentes de sua formulação (o surfactante/diluyente POEA, cancerígeno e proibido na UE), o formaldeído (cancerígeno) e o N-nitrosoglifosato (cancerígeno) provocam efeitos negativos na saúde reprodutiva humana, animal e de estudos In-Vitro. A discussão acerca desse princípio ativo é de extrema importância, pois, mesmo com o posicionamento de entidades de pesquisa, a UE quer prorrogar sua licença por mais 10 anos^{62,63} (Anvisa, 2020; Abrasco, 2019).

Um estudo produzido no Brasil identificou a carcinogenicidade do Roundup, nome comercial do glifosato. A exposição mesmo que em baixas doses, consideradas aceitáveis pelos limites de ingestão diária (IDA) ao agente químico, causou um efeito proliferativo de aumento de células desordenadas que contribuíram para o crescimento de nódulos tumorais na glândula tireoide. Além disso, nas amostras analisadas, 58% apresentaram morte celular⁶⁴. Junto com o glifosato, outros ingredientes ativos como a Malationa, inseticida que era amplamente utilizado na saúde pública, com o nome popular de “fumacê”, para o combate de vetores transmissores de doenças como a dengue⁶⁵, e o Diazinon, inseticida de uso proibido nos Estados Unidos e na União Europeia, estiveram associados aos cânceres de pulmão, linfomas não Hodgkin e Leucemias⁵⁸.

Considerações finais

Este estudo buscou identificar as publicações disponíveis na literatura sobre a associação entre a exposição parental ambiental e ocupacional aos agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer em crianças e adolescentes. Aqui, pôde-se concluir que, do total de estudos analisados, apenas os artigos de Carozza *et al.*³² e Grufferman *et al.*³⁴ não identificaram associação. Os demais evidenciaram associação ou uma chance aumentada entre a exposição parental e o desenvolvimento de todos os tipos de cânceres em crianças e adolescente, com destaque para as leucemias. Tais associações foram identificadas em todos os tipos de exposição parental (pré-concepção, gestação ou na primeira infância), principalmente pelos agrotóxicos dos grupos químicos herbicidas e inseticidas organofosforados.

Como limites, identifica-se a heterogeneidade dos estudos incluídos que dificulta a comparabilidade entre os resultados encontrados, tendo em vista as diferentes formas de mensuração da exposição parental. Todavia, essa é a primeira RSL que avaliou a associação para todos os tipos de cânceres infantojuvenis com exposição parental ambiental e ocupacional a agrotóxicos. Evidencia-se a necessidade de estudos que preencham as lacunas aqui identificadas: I. estudos coorte e caso-controle produzidos no Brasil; II. estudos que avaliam a exposição ocupacional feminina; e III. estudo sobre a exposição ao glifosato, com o desfecho CIJ.

Colaboradores

Todos os autores participaram do manuscrito, seja em sua concepção e delineamento metodológico, seja na análise e revisão.

Referências

- American Cancer Society. *Cancer facts & figures* 2014. Atlanta: American Cancer Society; 2014.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71(3):209-249.
- Instituto Nacional de Câncer (Brasil). *Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer*. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
- Little J. Introduction. In: *Little J. Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC; 1999. p. 1-9.
- Pignati WA, Machado JMH, Cabral JF. Acidente rural ampliado: o caso das “chuvas” de agrotóxicos sobre a cidade de Lucas do Rio Verde - MT. *Cien Saude Colet* 2007; 12(1): 105-114.
- Lopes CV, Albuquerque GSC. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. *Saúde em Debate* 2018; 42(117):518-534.
- Boccolini P de MM, Boccolini CS, Chrisman J de R, Markowitz SB, Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil. *Int J Hyg Environ Health* 2013; 216(4):461-466.
- Miranda Filho AL, Koifman RJ, Koifman S, Monteiro GT. Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, ageperiod-cohort study, 1996-2010. *BMC Cancer* 2014; 14:320.
- Oesterlund AH, Thomsen JF, Sekimpi DK, Maziina J, Racheal A, Jørs E. Pesticide knowledge, practice and attitude and how it affects the health of small-scale farmers in Uganda: a cross-sectional study. *Afr Health Sci* 2014; 14(2):420-433.
- Segatto MM, Bonamigo RR, Hohmann CB, Müller KR, Bakos L, Mastroeni S, Fortes C. Residential and occupational exposure to pesticides may increase risk for cutaneous melanoma: a case-control study conducted in the south of Brazil. *Int J Dermatol* 2015; 54(12):e527-38.
- Fortes C, Mastroeni S, Segatto MM, Hohmann C, Miligi L, Bakos L, Bonamigo R. Occupational Exposure to Pesticides with Occupational Sun Exposure Increases the Risk for Cutaneous Melanoma. *J Occup Environ Med* 2016; 58(4):370-375.
- Costa VIB, Mello MSC, Friedrich K. Exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e o linfoma não Hodgkin. *Saúde em Debate* 2017; 41(112):49-62.
- Pignati WA, Soares MR, Lara SS, Lima FANS, Fava NR, Barbosa JR, Corrêa MLM. Exposição aos agrotóxicos, condições de saúde autorreferidas e Vigilância Popular em Saúde de municípios mato-grossenses. *Saúde em Debate* 2022; 46(Spe2):45-61.
- Fernández-Plaza S, Sevilla J, Contra T, Martín N, Madero L. Leucemia aguda en pacientes con síndrome de Down. *Anales de Pediatría* 2004; 61(6):515-519.
- Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 2003; 79(5):293-309.
- Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environmental Health Perspectives* 1998; 106(Suppl. 3):893-908.
- Nasterlack M. Pesticides and childhood cancer: an update. *Int J Hyg Environ Health* 2007; 210(5): 645-657.
- Khan A, Feulefack J, Sergi CM. Exposure to pesticides and pediatric Wilms' tumor. A meta-analysis on pre-conception and pregnancy parental exposure with an IARC/WHO commentary. *Hum Exp Toxicol* 2022; (41):9603271221136211.
- Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 2009; 117:1505-1513.
- Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Saude B Crit* 2007; 10:819918074305.
- Moher D, Tetzlaff J, Tricco AC, Sampson M, Altman DG. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med* 2007; 4(3):e78.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Epidemiol Serv Saude* 2022; 31(2):e2022107.
- Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol Serv Saude* 2014; 23(1):183-184.
- Rossides M, Kampitsi C-E, Talbäck M, Mogensen H, Wiebert P, Tettamanti G, Feychting M. Occupational exposure to pesticides in mothers and fathers and risk of cancer in the offspring: A register-based case-control study from Sweden (1960–2015). *Environmental Research* 2022; 214:113820.
- Coste A, Bailey HD, Kartal-Kaess M, Renella R, Berthet A, Spycher BD. Parental occupational exposure to pesticides and risk of childhood cancer in Switzerland: a census-based cohort study. *BMC Cancer* 2020; 20(1):819.
- Rios P, Bauer H, Schleiermacher G, Pasqualini C, Boulanger C, Thebaud E, Gandemer V, Pellier I, Verschuur A, Sudour-Bonange H et al. Environmental exposures related to parental habits in the perinatal period and the risk of Wilms' tumor in children. *Cancer Epidemiol* 2020; 66:101706.
- Patel DM, Jones RR, Booth BJ, Olsson AC, Kromhout H, Straif K, Vermeulen R, Tikellis G, Paltiel O, Golding J et al. Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Cancer* 2020; 146(4):943-952.
- Gunier RB, Kang A, Hammond SK, Reinier K, Lea CS, Chang JS, Does M, Scelo G, Kirsch J, Crouse V et al. A task-based assessment of parental occupational exposure to pesticides and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res* 2017; 156:57-62. doi: 10.1016/j.envres.2017.03.001.
- Omidakhsh N, Ganguly A, Bunin GR, Von Ehrenstein OS, Ritz B, Heck JE. Residential Pesticide Exposures in Pregnancy and the Risk of Sporadic Retinoblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Am J Ophthalmol* 2016; 176:166-173. doi:10.1016/j.ajo.2017.01.016.

30. Greenop KR, Peters S, Bailey HD, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, Glass DC, Klerk NH, Alvaro F, Armstrong BK, Milne E. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 2013; 24(7):1269-1278. doi: 10.1007/s10552-013-0205-1.
31. Shim YK, Mlynarek SP, van Wijngaarden E. Parental exposure to pesticides and childhood brain cancer: U.S. Atlantic coast childhood brain cancer study. *Environ Health Perspect* 2009; 117(6):1002-6. doi:10.1289/ehp.0800209.
32. Carozza SE, Li B, Wang Q, Horel S, Cooper S. Agricultural pesticides and risk of childhood cancers. *Int J Hyg Environ Health* 2009; 212(2):186-189. doi: 10.1016/j.ijheh.2008.06.002.
33. Flower KB, Hoppin JA, Lynch CF, Blair A, Knott C, Shore DL, Sandler DP. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect* 2004; 112(5):631-635. doi: 10.1289/ehp.6586
34. Grufferman S, Lupo PJ, Vogel RL, Danysh HE, Erhardt EB, Ognjanovic S. Parental military service, agent orange exposure, and the risk of rhabdomyosarcoma in offspring. *J Pediatr* 2014; 165(6):1216-1221. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.08.009.
35. Monge P, Wesseling C, Guardado J, Lundberg I, Ahlbom A, Cantor KP, Weiderpass E, Partanen T. Parental occupational exposure to pesticides and the risk of childhood leukemia in Costa Rica. *Scand J Work Environ Health* 2007; 33(4):293-303. doi: 10.5271/sjweh.1146.
36. Deziel NC, Colt JS, Kent EE, Gunier RB, Reynolds P, Booth B, Metayer C, Ward MH. Associations between self-reported pest treatments and pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health* 2015; 14:27. doi: 10.1186/s12940-015-0015-x.
37. Bamouni S, Hémond D, Faure L, Clavel J, Goujon S. Residential proximity to croplands at birth and childhood leukaemia. *Environ Health* 2022; 21(1):103. doi: 10.1186/s12940-022-00909-0.
38. Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B, Sommelet D, Hémond D, Clavel J. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med* 2006; 63(2):131-134. doi: 10.1136/oem.2005.023036.
39. Erjaee A, Niknam M, Sadeghi A, Dehghani M, Safaei Z, Teshnizi SH, Karimi M. A Significant Breakthrough in the Incidence of Childhood Cancers and Evaluation of its Risk Factors in Southern Iran. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2017; 38(2):158-164. doi: 10.4103/ijmpo.ijmpo_40_16.
40. Abdolahi A, van Wijngaarden E, McClean MD, Herrick RF, Allen JG, Ganguly A, Bunin GR. A case-control study of paternal occupational exposures and the risk of childhood sporadic bilateral retinoblastoma. *Occup Environ Med* 2013; 70(6):372-379. doi: 10.1136/oemed-2012-101062.
41. Cooney MA, Daniels JL, Ross JA, Breslow NE, Pollock BH, Olshan AF. Household pesticides and the risk of Wilms tumor. *Environ Health Perspect* 2007; 115(1):134-137. doi: 10.1289/ehp.9298.
42. Rosso AL, Hovinga ME, Rorke-Adams LB, Spector LG, Bunin GR; Children's Oncology Group. A case-control study of childhood brain tumors and fathers' hobbies: a Children's Oncology Group study. *Cancer Causes Control* 2008; 19(10):1201-1207. doi: 10.1007/s10552-008-9189-7.
43. Hernández-Morales AL, Zonana-Nacach A, Zaragoza-Sandoval VM. Associated risk factors in acute leukemia in children. A cases and controls study. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009; 47(5):497-503.
44. Feinberg AP. The epigenetics of cancer etiology. *Seminars in cancer biology* 2004; 14:427-432. doi: 10.1016/j.semcancer.2004.06.005.
45. Carvalho LVB, Costa-Amaral IC, Mattos RCO, Larentis AL. Exposição ocupacional a substâncias químicas, fatores socioeconômicos e Saúde do Trabalhador: uma visão integrada. *Saude em Debate* 2017; 41:313-326.
46. Garcia, AM. Pesticide exposure and Women's Health. *American Journal of Industrial Medicine* 2003; 44(6):584-594. doi:10.1002/ajim.10256
47. Santos LA, Costa AAS, Souza ET, Bel HD, Roccon PC. Características e efeitos da contaminação por agrotóxicos: a saúde de mulheres do campo. In Roccon PC, organizador. Ambiente, saúde e agrotóxicos: desafios e Perspectivas na defesa da saúde humana, ambiental e do(a) trabalhador(a). São Carlos: Pedro & João Editores, 2023. 364p.
48. Soares MR, Andrade ACS, Pignatti MG, Pignatti WA. Abortos espontâneos em municípios de uso agrícola de agrotóxicos no Mato Grosso. In Pignatti WA, organizadores. *Desastres sócio-sanitário-ambientais do agronegócio e resistências agroecológicas no Brasil*. 1. ed. São Paulo: Outras expressões, 2021. 364p.
49. Oliveira NP, Moi GP, Atanaka-Santos M, Silva AMC, Pignatti WA. Malformações congênitas em municípios de grande utilização de agrotóxicos em Mato Grosso, Brasil. *Cienc Saude Colet* [Internet] 2014; 19(10):4123-4130. doi:10.1590/1413-812320141910.08512014
50. Santos TGD, Isaguirre K, Vasconcelos ALM. Somos mulheres trabalhadoras rurais: da invisibilização ao reconhecimento de direitos previdenciários e da cidadania. *Revista Brasileira de Direito Social - RBDS* 2022; 5(1):65-87.
51. Federici S. *O calibã e a bruxa: mulheres, corpo e acumulação primitiva*. São Paulo: Elefante, 2017.
52. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego (MTE). *Classificação Brasileira de Ocupações*. 3. ed. Brasília: MTE; 2010.
53. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; Organização Fátima Sueli Neto Ribeiro, Ubirani Barros Otero. 2. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro: INCA, 2013.
54. Moraes EL, Mello MSC, Nogueira FAM, Otero UB, Carvalho FN. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. *Cienc Saude Colet* 2017; 22(10):3321-3332.
55. Vicente J, Riquinho DL, Nora CRD, Damaceno NA, Souto LHD. Exposição a agrotóxicos e a leucemia linfocítica aguda em criança: uma revisão de escopo. *Cienc Cuid Saude* 2020; 19:i0.50017.
56. Pignatti WA, Lima FANS, Lara SS, Correia MLM, Barbosa JR, Leão LHC, Pignatti MG. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. *Cienc Saude Colet* 2017; 22(10):3281-3293.
57. Amarante Junior OP, Santos TCR, Brito NM, Ribeiro ML. Glifosato: propriedades, toxicidade, usos e legislação. *Química Nova* 2002; 25(4):589-593.

58. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, Ghissassi FE, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Scoccianti C, Mattock H, Straif K. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology* 2015; 16(5):490-491.
59. Abrasco. Nota Técnica: “Agrotóxicos, exposição humana, danos à saúde reprodutiva e vigilância da saúde”. 2023. Disponível em: <https://abrasco.org.br/wpcontent/uploads/2023/11/Nota-Tecnica-Agrotoxicos-exposicao-humana-dano-a-saude-reprodutiva-e-vigilancia-da-saude.pdf>. Acesso: 08 de dezembro de 2023.
60. Calheiros DF, Pignati WA. Contaminação por agrotóxicos na água de abastecimento em Rondonópolis, Mato Grosso. In Pablo Cardozo Roccon PC, organizador. Ambiente, saúde e agrotóxicos: desafios e perspectivas na defesa da saúde humana, ambiental e do(a) trabalhador(a). São Carlos: Pedro & João Editores, 2023.
61. Mendez F, Ordoñez-Betancourth J, Abrahams N. Effects of Glyphosate Exposure on Reproductive Health: A Systematic Review of Human, Animal and InVitro Studies. *Exposure and Health* 2022; 14:635-669. doi:10.1007/s12403-021-00442-4.
62. Anvisa. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 441, de 2 de dezembro de 2020. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5344168/RDC_441_2020_.pdf/e6ea19287ab347128b19f9dbd-3c0e46c#:~:text=Disp%C3%B5e%20sobre%20a%20manuten%C3%A7%C3%A3o%20do,decorrentes%20da%20sua%20reavalia%C3%A7%C3%A3o%20toxicol%C3%B3gica. Acesso em: 10 dez 2023.
63. Abrasco. Parecer Técnico sobre processo de reavaliação do ingrediente ativo de agrotóxico glifosato utilizado na agricultura e como produto domissanitário, 2019. Disponível em: https://abrasco.org.br/wp-content/uploads/2019/06/Parecer-tecnico-glifosato-GT-SA-26_06_2019-1.pdf. Acesso em: 11 dez 2023.
64. Dal’ Bó IF, Teixeira ES, Rabi LT, Peres KC, Nascimento M, Chiamolera MI, Máximo V, Bufalo NE, Ward LS. Alternation between toxic and proliferative effects of Roundup® on human thyroid cells at different concentrations. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13:904437. doi:10.3389/fendo.2022.904437
65. Bastos PL, Bastos AFTL, Gurgel AM, Gurgel IGD. Carcinogenicidade e mutagenicidade do malathion e seus dois análogos: uma revisão sistemática. *Cienc Saude Colet [Internet]* 2020; 25(8):3273-3298. doi:10.1590/1413-81232020258.10672018

Artigo apresentado em 05/02/2024

Aprovado em 27/05/2024

Versão final apresentada em 29/05/2024

Editores-chefes: Maria Cecília de Souza Minayo, Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva