



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

“Mortalidade por neoplasias potencialmente associadas à atividade agrícola no estado do Rio de Janeiro”

por

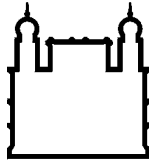
Adalberto Luiz Miranda Filho

Dissertação apresentada com vistas à obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Saúde Pública e Meio Ambiente.

Orientador principal: Prof.^a Dr.^a Gina Torres Rego Monteiro

Segundo Orientador: Prof. Dr. Armando Meyer

Rio de Janeiro, fevereiro de 2012.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Esta dissertação, intitulada

“Mortalidade por neoplasias potencialmente associadas à atividade agrícola no estado do Rio de Janeiro”

apresentada por

Adalberto Luiz Miranda Filho

foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof.^a Dr.^a Valéria Saraceni

Prof.^a Dr.^a Rosalina Jorge Koifman

Prof.^a Dr.^a Gina Torres Rego Monteiro – Orientadora principal

Dissertação defendida e aprovada em 28 de fevereiro de 2012.

Catálogo na fonte
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica
Biblioteca de Saúde Pública

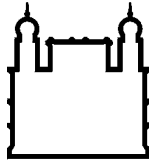
M672 Miranda Filho, Adalberto Luiz
Mortalidade por neoplasias potencialmente associadas à
atividade agrícola no estado do Rio de Janeiro. / Adalberto Luiz
Miranda Filho. -- 2012.
xxii, 105 f.

Orientador: Monteiro, Gina Torres Rego
Meyer, Armando

Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública
Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2012

1. Neoplasias - mortalidade. 2. Agroquímicos - toxicidade.
3. Praguicidas. 4. Atestado de Óbito. 5. Exposição Ocupacional.
6. Estudos de Validação. I. Título.

CDD - 22.ed. – 615.902098153



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

A U T O R I Z A Ç Ã O

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, por processos fotocopiadores.

Rio de Janeiro, 28 de fevereiro de 2012.

Adalberto Luiz Miranda Filho

/ja

Resumo

Introdução: Alguns estudos sugerem que trabalhadores agrícolas possuem um risco maior de desenvolver certos tipos de câncer, sendo a principal hipótese a intensa exposição aos agrotóxicos a que são submetidos. Uma importante fonte de dados para tais estudos é a mortalidade, sendo relevante avaliar sua qualidade. **Objetivos:** Estimar o risco da mortalidade por câncer de cérebro em agricultores do estado do Rio de Janeiro e validar a ocupação agricultor e a causa básica de óbito das neoplasias de cérebro, de esôfago, de estômago, leucemias e linfomas, nos municípios de Petrópolis e Teresópolis. **Material e Métodos:** Foram desenvolvidos dois estudos que deram origem a dois artigos. O estudo caso-controle baseado em DOs de indivíduos do sexo masculino, maiores de 18 anos de idade, residentes no estado do Rio de Janeiro que morreram no período entre 1996 e 2005. Os casos foram indivíduos cuja causa de morte foi neoplasia maligna de cérebro e, para cada caso foram selecionados aleatoriamente dois controles no grupo das DOs elegíveis. O segundo estudo realizou a validação de causa básica de morte informada pelo sistema de mortalidade para neoplasias de cérebro, de esôfago, de estômago, leucemias e linfomas, tendo com referência as informações obtidas no prontuário médico. A população do estudo contemplou 153 DOs, selecionadas entre indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, residentes nos municípios de Petrópolis e Teresópolis que faleceram no ano de 2007, tendo alguma das neoplasias acima reportada na DO, como causa básica ou contribuinte; também foram incluídas as DOs que tinham como causa básica neoplasia maligna sem especificação de localização. A validade da causa básica foi estimada pelo valor preditivo positivo. **Resultados:** No primeiro trabalho, os resultados sugerem que indivíduos ocupados de atividades agrícolas apresentam uma maior estimativa de risco de morte por câncer de cérebro quando comparados com não agricultores (OR: 1,41; IC95%: 1,09-1,85). A análise ajustada aumentou a magnitude da associação (OR_{aj}: 1,83; IC95%: 1,26-2,65). No segundo trabalho, após a revisão dos prontuários o valor preditivo positivo encontrado foi de 89% para a neoplasia de esôfago, 90% para câncer de cérebro e de estômago 90% e 100% para leucemias e linfomas. **Conclusão:** O presente trabalho sugere uma associação entre ocupação agrícola e mortalidade por neoplasia cerebral no estado do Rio de Janeiro. Esse achado corrobora a hipótese de que as exposições ambientais experimentadas por este grupo ocupacional podem ter um papel importante na mortalidade por essas neoplasias. Permite concluir, também, que são válidas as informações referentes à causa básica de morte por neoplasia de cérebro, de estômago, de esôfago, leucemias e linfomas, em indivíduos maiores de 18 anos de idade, residentes nos municípios de Petrópolis e Teresópolis, dado que as taxas de mortalidade antes e após a validação foram similares.

Palavra-chave: neoplasias, agrotóxicos, validação, declaração de óbito

Abstract

Background: Some studies suggest that farm workers have an increased risk of developing certain cancers, the main hypothesis to heavy exposure to pesticides that are submitted. An important source of data for such studies is mortality, and relevant to assess its quality. **Objectives:** To estimate the risk of mortality from brain cancer among workers in the state of Rio de Janeiro and validate the occupation farmer and cause of death from cancers of the brain, esophagus, stomach, leukemia and lymphomas in the municipalities of Petropolis and Teresopolis. **Material and Methods:** We developed two studies that led to two articles. The case-control study based on DOs for males, 18 years old, living in the state of Rio de Janeiro who died between 1996 and 2005. Cases were individuals whose cause of death was malignant neoplasm of brain and in each case two controls were randomly selected group of DOs eligible. The second study performed a validation of underlying cause of death reported by the system of mortality for cancers of the brain, esophagus, stomach, leukemia and lymphomas, and with reference information obtained from medical records. The study population included 153 DOs, selected from among individuals of both sexes, older than 18 years old, living in the cities of Petropolis and Teresopolis who died in 2007, having any of the above neoplasms reported in DCs, as underlying or taxpayer, the DOs were also included as an underlying cause that had malignant neoplasm without specification of site. The validity of the underlying cause was estimated by the positive predictive value. **Results:** In the first study, the results suggest that individuals engaged in agricultural activities have a higher estimated risk of death from brain cancer compared to non-farmers (OR: 1.41, 95% CI: 1.09 to 1.85). Multivariate analysis increased the magnitude of association (AOR: 1.83, 95% CI: 1.26 to 2.65). In the second experiment, after reviewing the medical records found the positive predictive value was 89% for esophageal cancer, 90% for brain cancer and stomach cancer 90% and 100% for leukemias and lymphomas. **Conclusion:** This study suggests an association between agricultural occupation and brain cancer mortality in the state of Rio de Janeiro. This finding supports the hypothesis that environmental exposures occupational experienced by this group may have an important role in mortality from these tumors. Lets also concluded that valid information concerning the underlying cause of death from cancer of the brain, stomach, esophagus, leukemia and lymphomas, in patients over 18 years old, living in the cities of Petropolis and Teresopolis, since mortality rates before and after validation were similar.

Keywords: neoplasm, pesticide, validation, death certification

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Resumo de estudos que avaliam a magnitude da associação entre o trabalho agrícola e as neoplasias cerebrais	6
Quadro 2. Resumo de estudos que avaliam a associação entre expostos a agrotóxicos e linfomas.....	9
Quadro 3 Resumo de estudos que avaliam a magnitude da associação entre o trabalho agrícola e leucemias.....	11
Quadro 4. Resumo de estudos que avaliaram a validade da causa básica de morte por neoplasias selecionadas.....	16

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1. Características de casos e controles incluídos no estudo.....	36
Tabela 2. Odds Ratio e intervalos de confiança de 95% dos modelos de regressão logística entre mortalidade por câncer de cérebro e ocupações agrícolas no estado do Rio de Janeiro, 1996-2005.....	36
Tabela 3. Odds Ratio e intervalos de confiança de 95% dos modelos de regressão logística entre de acordo com a microrregião de residência	37
Tabela 4. MOR por neoplasias cerebrais, de acordo com o quartil de consumo per capita de agrotóxicos dos municípios do Rio de Janeiro no ano de 1985	37
Tabela 1a. Características demográficas da população de estudo de acordo com o município de residência no ano de 2007.....	46
Tabela 2a. Critérios de confirmação da causa de morte por revisão de prontuário de óbitos de residentes em Petrópolis e Teresópolis, 2007.....	46
Tabela 3a. Valor Preditivo Positivo e Intervalos de Confiança após revisão de óbitos de residentes em Petrópolis e Teresópolis, 2007	47
Gráfico 1. Comparação das taxas de mortalidade obtidas com os dados do SIM e após validação por tipo específico de neoplasia.....	47

SUMÁRIO

1.	Apresentação	1
2.	Referencial teórico	1
2.1.	Os agrotóxicos e o trabalho agrícola.....	2
2.2.	Neoplasias potencialmente associadas a agrotóxicos.....	4
2.2.1.	Câncer de cérebro.....	4
2.2.2.	Linfomas.....	7
2.2.3.	Leucemias	8
2.2.4.	Câncer de esôfago.....	10
2.2.5.	Câncer de estômago.....	11
2.3.	Dados ocupacionais.....	12
2.4.	Validade de mensurações.....	13
2.5.	Qualidade dos dados ocupacionais.....	13
2.6.	Atividade agrícola no estado do Rio de Janeiro.....	17
3.	Justificativa.....	18
4.	Objetivos.....	19
4.1.	Objetivo Geral	19
4.2.	Objetivos Específicos	19
5.	Material e Métodos.....	20
6.	Câncer de cérebro em agricultores do estado do Rio de Janeiro:um estudo caso-controle de base populacional, 1996-2007.....	21
7.	Validação de causa básica de óbito por neoplasias selecionadas em residentes dos municípios de Petrópolis e Teresópolis/2007.....	37
8.	Considerações finais	48
9.	Referências Bibliográficas	49

1. Apresentação

Nos últimos anos, o desenvolvimento tecnológico tem propiciado uma maior expectativa de vida às populações ao redor do mundo. No entanto, esses avanços têm sido acompanhados de uma enorme quantidade de riscos à saúde humana. Pela primeira vez na história, centenas de substâncias químicas sintéticas estão amplamente distribuídos em todo território do planeta. As exposições experimentadas pelos humanos a essas substâncias vêm determinando um novo padrão de agravos a saúde e, nesse cenário, as neoplasias vêm se configurando como uma importante causa de morte.

Nos dias atuais, as neoplasias merecem atenção pelo papel de destaque que vêm ocupando no perfil epidemiológico de algumas populações. As diferenças geográficas e as variações de incidência e mortalidade dos diversos tipos de neoplasia pelo mundo sugerem uma forte influência das exposições ambientais.

No Brasil, desde a década de 1950 o processo tradicional de trabalho na agricultura sofreu profundas mudanças, trazendo importantes impactos sobre o ambiente e a saúde humana. Novas tecnologias, muitas delas baseadas no uso extensivo de agentes químicos, foram disponibilizadas para o controle de pragas. Entretanto, essas facilidades não foram acompanhadas pela implantação de programas de qualificação da força de trabalho, e pelo controle das entidades governamentais, expondo as comunidades rurais a um conjunto de riscos ainda pouco explorado (Reis, 1996; Moreira, 2002).

Um dos principais desafios para enfrentar a contaminação por agrotóxico é compreender mais profundamente sua ação, tanto sobre o meio ambiente quanto sobre a saúde humana, assim como as relações entre ambos. O presente estudo pretende abordar essas relações através da exploração de dados de mortalidade, obtidos no sistema de mortalidade brasileiro, e metodologias analíticas que permitem estimar resultados mais robustos. Estudos nesse banco de mortalidade são de suma importância para a construção do conhecimento científico, para a elaboração de políticas públicas e para a prevenção de agravos crônicos à saúde.

2. Referencial teórico

O uso de substâncias químicas na agricultura se dá a mais de 1000 anos antes de Cristo. As primeiras que se tem notícia foram os extratos alcoólicos de piretrina,

enxofre e arsênio. A partir do século XIX, foram realizadas as primeiras pesquisas com moléculas orgânicas sintetizadas (Pimentel, 2006).

Em 1820 foi sintetizado o hexaclorociclohexano (BHC), cujas propriedades inseticidas foram exploradas entre 1933 e 1942. Por sua vez o dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) foi sintetizado em 1874 e amplamente disseminado pelo mundo a partir de 1939 (Klaassen, 2001; Hodgson, 2004).

Na década de 1960, a publicação pela revista *New York Times* de uma série de artigos de Rachel Carson, posteriormente reunidos no seu livro “*Silent Spring*”, revelou o enorme perigo das substâncias organocloradas, pois possuem alta persistência no ambiente e nos organismos. Ela observou a ocorrência de diversas más-formações nas gerações seguintes de organismos expostos a essas substâncias (Carson, 1962).

A partir dessas fortes evidências dos efeitos dos organoclorados, em 1972 os EUA decretaram a proibição de seu uso em todo território americano, enquanto no Brasil a decisão só foi tomada em 1985. Desde então, passou-se a substituir os organoclorados por outras classes de substâncias, notadamente os organofosforados que, nos dias atuais, são os principais agrotóxicos disponíveis no mercado (Pimentel, 1996).

2.1. Os agrotóxicos e o trabalho agrícola

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define um agrotóxico como qualquer substância ou agente de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas nativas, de culturas florestais e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados prejudiciais a atividade agrícola. Também são incluídos na definição as substâncias e os produtos empregados como desfolhantes, desseccantes, estimuladores e inibidores de crescimento (Anvisa, 2010).

O uso de agrotóxicos na produção de alimentos, aliado ao uso de fertilizantes, permitiu o aumento da produtividade agrícola. Contudo, a utilização de tais compostos tem sido associada a vários problemas ambientais e de saúde humana, dentre eles, as intoxicações agudas e distúrbios crônicos nos sistemas neurológico, reprodutivo e endócrino, além do desenvolvimento de câncer em humanos (Pimentel, 1996).

A substituição de substâncias organocloradas por outras classes de substâncias como os organofosforados, carbamatos e piretróides dentre outros trouxe inúmeros problemas, notadamente nos países em desenvolvimento, pois fatores culturais e socioeconômicos são determinantes no que tange aos casos de intoxicação aguda, principalmente de trabalhadores rurais (Silva et al., 2001).

A Organização Mundial da Saúde estima a ocorrência anual de cerca de três milhões de intoxicações agudas por agrotóxicos em todo o mundo (WHO/UNEP, 1990). Destas, dois terços seriam de intoxicações intencionais (suicídios e homicídios) e um terço seria devido a exposições não intencionais, incluindo as ocupacionais. Aproximadamente 70% desses casos ocorrem nos países em desenvolvimento, onde o difícil acesso às informações e à educação por parte dos usuários desses produtos, bem como o baixo controle sobre sua produção, distribuição e utilização são alguns dos principais determinantes na constituição dessa situação (Peres, 1998).

Os agrotóxicos podem agir como iniciadores ou como promotores de câncer em mamíferos. A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) reuniu um conjunto de informações toxicológicas sobre a carcinogenicidade de vários agrotóxicos e avaliou os estudos publicados até 1991 sobre 18 agrotóxicos utilizados na agricultura, sendo que em nove deles encontrou evidências suficientes de carcinogenicidade e em outras nove evidências limitadas (IARC, 1991). Também o *National Toxicology Program* (NTP) reuniu estudos que avaliaram carcinogenicidade em animais de 47 agrotóxicos e encontrou evidências positivas em 23 deles (NTP, 2000).

Mais de uma centena de agrotóxicos são capazes de se acumular no solo e nos sedimentos dos rios, contaminar a cadeia alimentar, se ligar a receptores endócrinos nos organismos e promover alterações na síntese, secreção, metabolismo e/ou ação hormonais. Essas substâncias são capazes de se ligar ao DNA, promovendo alterações no processo de divisão celular especialmente relacionado com o controle e alterações na diferenciação das células, resultando na perda de suas características funcionais e na formação de tumores (Bern, 1992; Cunningham et al., 1995; Rodvall et al., 2003; Fontenele et al., 2009).

2.2. Neoplasias potencialmente associadas a agrotóxicos

A exposição aos agrotóxicos é uma condição potencialmente associada ao desenvolvimento do câncer, por sua possível atuação como iniciadores (capazes de se

ligar ao DNA), ou como promotores de tumor (podem atuar como estimulante de divisão celular de uma célula cancerígena). No entanto, os mecanismos mais complexos de interação entre a exposição a essas substâncias e o desenvolvimento de neoplasias são pouco elucidados, principalmente no que tange à plausibilidade biológica desta associação (Acquavella et al., 2003; Santos et al., 2008).

De um modo geral, os carcinógenos químicos são compostos eletrofílicos que se ligam ao núcleo de carga negativa do DNA. Assim, acredita-se que o processo de carcinogênese resulta do acúmulo de alterações na estrutura ou expressão de certos genes vitais por mecanismos variados como: mutação pontual induzida pelos aductos de DNA, amplificação gênica, translocação, perda cromossômica, conversão gênica ou metilação do DNA (Cunningham et al., 1995). O surgimento da célula neoplásica dependerá principalmente da via de absorção (e metabolização) e de alguns fatores de susceptibilidade individual (Perera, 1996; Santos et al., 2008).

Os grupos populacionais mais expostos aos agrotóxicos são os trabalhadores agrícolas, assim como as comunidades rurais. Ao longo dos últimos anos, diversas metanálises revelaram maiores incidências e mortalidade por algumas neoplasias, sugerindo como hipótese a exposição a agrotóxicos à qual esse grupo está submetido (Acquavella et al., 1998; Blair et al., 1992; Blair e Zahm, 1995; Dich et al., 1997; Keller-Byrne et al., 1995; Keller-Byrne et al., 1997; Khuder and Mutgi, 1997; Van Maele-Fabry and Willems, 2004). Esse conjunto de estudos inclui os cânceres hematológicos (leucemias e linfomas), os hormônios-dependentes (próstata, testículos, mama, ovário e tireóide), além dos primários de estômago, esôfago e cérebro.

Os trabalhadores agrícolas possuem maior risco de desenvolvimento de um conjunto de neoplasias, entre as quais: o câncer de cérebro (Kunder et al., 1998), os linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin (Blair et al., 1992; Davis et al., 1992; Zheng et al., 2000; Cantor et al., 1992; Fritschi et al., 2005), as leucemias (Blair 1990; Burmeister et al., 1982; Keller e Howe, 1994), o câncer de próstata (Sharma-Wagner et al., 2000; Alvaranja et al., 2003) e o de mama (Brophy et al., 2002).

2.2.1. Câncer de cérebro

Os tumores cerebrais são raros, mas sua incidência e mortalidade vêm aumentando ao longo das últimas décadas em vários países, motivando estudos por parte de pesquisadores de diversas áreas à busca de explicações para esse incremento.

Esses tumores respondem por aproximadamente 10% das neoplasias malignas diagnosticadas no mundo (Inskip et al., 1995). Eles representam um conjunto de aproximadamente vinte tipos de neoplasia que podem ser divididos em dois grandes agrupamentos: gliomas e meningiomas, sendo os primeiros mais comuns em homens e os últimos em mulheres (Devita, 2001).

No Brasil, os tumores no cérebro representam uma parcela relativamente pequena nas mortes por neoplasias, mas vêm aumentando nos últimos anos. As taxas de mortalidade, ajustadas pela população mundial, variaram entre 2,77 /100.000 habitantes, em 1996, e 3,81/100.000 habitantes, em 2007; enquanto no estado do Rio de Janeiro foram de 3,53 e 4,08/100.000, respectivamente (Monteiro, Koifman & Koifman, 2004). Parte do incremento observado ao longo dos anos na magnitude das taxas se deve a fatores como melhoria do diagnóstico clínico e o envelhecimento da população, pois a idade representa um importante fator de risco para esses tumores (Inskip et al., 1998).

A etiologia dos tumores cerebrais é pouco conhecida, embora se acredite que múltiplos fatores estejam relacionados ao seu desenvolvimento. A literatura aponta: exposições ambientais a substâncias químicas, radiação ionizante e campos eletromagnéticos; infecções virais; traumatismo craniano; algumas características ligadas aos hábitos de vida, como consumo de nitosaminas na dieta, tabagismo, etilismo; tinturas de cabelo; telefone celular. Algumas condições genéticas específicas, como neurofibromatose, esclerose tuberosa, adenomatose, síndrome Li-Fraumeri e síndromes hereditárias mutantes no gene p53, também foram descritas, pela literatura, como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento desses tumores (Wrensch et al., 2002).

Pesquisas mostram correlação entre esses tumores e a frequência de mutação no gene p53, associada às exposições ambientais específicas de agentes químicos e virais (James et al., 2002). Dentre os agentes biológicos, as infecções virais causadas por retrovírus, papovavírus e adenovírus provocam tumores de cérebro em animais nos modelos experimentais (Gavin e Yogev, 1999). Em um estudo caso-controle na Baía de São Francisco, Wrensch et al. (2001) observaram que os casos tinham menor chance de ter anticorpos para o vírus da varicela quando comparados aos controles. Entre os agentes biológicos não virais, o *Toxoplasma gondii* promoveu o desenvolvimento de gliomas em animais nos estudos experimentais realizados por Berleur & Cordier (1995).

Sabe-se que as pessoas que vivem no meio rural apresentam menores taxas de mortalidade por todas as causas quando comparados à população geral (Blair et al., 2005). Contudo, alguns estudos mostram que indivíduos com ocupações agrícolas, assim como não agricultores que residem em comunidades rurais, apresentam maiores taxas de mortalidade para algumas neoplasias específicas, dentre elas cérebro, esôfago, estômago, leucemias, linfomas e próstata. A principal hipótese para esse excesso na mortalidade é a exposição aos agrotóxicos, de acordo com algumas metanálises (Blair et al., 1992; Blair e Zahm, 1995; Dich et al., 1997; Keller-Byrne et al., 1997; Van Maele-Fabry and Willems, 2004).

O Quadro 1 resume alguns estudos publicados a partir de 1998, que revelam a possível magnitude da associação entre a atividade agrícola e a mortalidade por neoplasias cerebrais.

Quadro 1. Resumo de estudos que avaliam a magnitude da associação entre o trabalho agrícola e as neoplasias cerebrais

Autores	Localidade	Tipo de estudo	Forma de avaliação	Estimativa de risco
Waggoner et al., 2010	EUA	Coorte	Aplicadores de pesticidas (questionário)	SMR 1,42 (1,10-1,83)
Jonhsons et al., 2010	EUA	Coorte	Questionário de avaliação de exposição a agentes virais e agrotóxicos	SMR 1,7 (0,9-2,8)
Lee et al., 2008	EUA	Caso-controle	Aplicadores de pesticidas (questionário)	OR 3,4 (1,2-9,7)
Samanic et al., 2008	EUA	Caso-controle	Aplicadores de pesticidas (questionário)	OR 1,10 (0,70-1,90)
Schlehofer et al., 2004	Multicêntrico	Caso-controle	Informação obtida através de entrevista	OR 1,04 (0,75-1,43)
Viel et al., 1998	França	Ecológico	<i>proxi</i> de exposição em 89 áreas geográficas	RR 1,11 (1,09-1,19)
Kunder et al., 1998		Meta-análise	Estudos caso-controle e coorte	RR 1,30 (1,09-1,56)

Na França, Viel et al. (1998) observaram uma mortalidade maior por câncer de cérebro entre agricultores quando comparados com a população geral (RR: 1,11; IC95% 1,03-1,19). Nos Estados Unidos, Johnson et al. (2010) estimaram haver excesso de risco de morte por câncer de cérebro entre trabalhadores agrícolas ocupados na produção de aves (SMR: 1,7; 0,9-2,8). Na Coreia do Sul, Lee et al. (2008) encontraram uma associação entre as áreas geográficas com intensa atividade agrícola e mortalidade por câncer de cérebro em homens adultos (RR: 1,42; IC95% 1,31-1,53).

Uma metanálise reuniu 33 estudos relacionados a casos de câncer de cérebro em agricultores comparados a outros grupos populacionais, realizados em diversos países, publicados entre 1981 e 1996. Observou-se um risco relativo igual a 1,30 (CI95% 1,09-1,56) (Khunder et al., 1998).

Cocco et al. (1999) relataram um aumento do risco de mortalidade por câncer do cérebro e outras partes do sistema nervoso central, em indivíduos que teriam sido expostos a inseticidas e fungicidas (OR: 1,3; IC95% 1,1-1,5). Lee et al. (2005) observaram que trabalhadores agrícolas expostos por mais de 25 anos aos agrotóxicos apresentaram um risco elevado de desenvolvimento de glioma (OR: 3,9; IC95% 1,8-8,6).

Por outro lado, alguns estudos evidenciaram uma associação inversa entre alergias e tumores cerebrais em diversos países. Um estudo internacional, realizado na França, Austrália, Alemanha, Canadá e EUA, reunindo 1178 casos de glioma e 2493 controles, avaliou o histórico de alergias e observou uma associação inversa com *odds ratio* de 0,6 (IC95% 0,5-0,7) (Schlehofer et al., 1999). Também Wiemels et al. (2002), em estudo desenvolvido em São Francisco, EUA, observaram uma associação inversa com *odds ratio* de 0,5 (IC95% 0,3-0,7).

2.2.2. Linfomas

Os linfomas representam o quinto tipo de neoplasia diagnosticada em todo o mundo, atingindo 19 casos por 100000 indivíduos, nos EUA (SEER, 2003). No Brasil, dados dos registros de câncer de base populacional relativos ao período 1996/2000, apontam uma variação de 4,3 a 14,1 casos por cem mil homens e 3,2 a 8,2 casos por cem mil mulheres, sendo as menores taxas em João Pessoa/PB e as maiores no Distrito Federal. A incidência aumenta rapidamente a partir dos 65 anos de idade, enquanto a forma mais agressiva é diagnosticada em pacientes menores de 50 anos de idade (INCA, 2010).

Os linfomas são tumores sólidos do sistema imunológico, classificados basicamente em dois grupos. O primeiro deles é a doença de Hodgkin (DH), que se trata de um distúrbio maligno no sistema linfático que afeta o linfonodo e representa 12% dos linfomas diagnosticados (Bierman et al., 1993; Portlock et al., 2001). O segundo grupo, mais comum, é composto pelos linfomas não-Hodgkin (LNH) que representam um conjunto de 20 subtipos diferentes de tumores. A diversidade de subtipos dos LNH traz grandes desafios às pesquisas, principalmente porque o mais provável é que sejam originados por uma multiplicidade de diferentes agentes etiológicos (Harris et al., 1999).

Os mecanismos específicos para o desenvolvimento dos LNH são pouco conhecidos, embora se saiba que os linfócitos surgem a partir de células-tronco hematopoiéticas e sofrem diferenciação. A transformação de uma célula normal em cancerígena se dá a partir do processo de diferenciação para um fenótipo específico. Essa transformação, possivelmente causada por algum agente exógeno, é induzida por processos celulares que envolvem o acúmulo de lesões genéticas que resultam em translocação cromossômica, ocorrendo expansão maligna das células T e B, característica observada em 90% dos LNH (Offit et al., 1991; Grogan e Miller, 1995; Ye, 2002).

Um fator de predisposição associado ao LNH é o estado de imunossupressão. As síndromes de imunodeficiência congênita são responsáveis por 12 a 25% do risco de desenvolver essa doença. Os LNH representam o principal tipo de tumor maligno associado a infecções causadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Outro fator importante é a alta prevalência do vírus Epstein-Barr (EBV), agindo como regulador de imunodeficiência subaguda, predispondo ao desenvolvimento de LNH (Filipovich et al., 1992). Indivíduos submetidos a transplante de órgãos possuem um risco relativo até 67% maior de desenvolvimento de LNH (Opelz and Henderson, 1993).

Um grande número de vírus e outros agentes biológicos são associados com LNH, embora o papel desses patógenos ainda esteja em debate. Dentre esses, pode-se destacar: EBV e membros (vírus da família herpes); HTLV e vírus da T-cell leucemia/linfoma ATLL; *Helicobacter pylori*; e o vírus da hepatite C (Melbye et al., 1996; Fisher and Fisher, 2004).

Nos últimos anos, estudos sugerem uma relação entre a atividade agrícola e o desenvolvimento de LNH (Quadro 2).

Cantor et al. (1992) realizaram um estudo caso-controle em Minnesota e Iowa, nos Estados Unidos, que estimou a razão de chances da exposição aos agrotóxicos em indivíduos diagnosticados com LNH, encontrando uma OR de 1,2 (IC95%: 1,0-1,5) para aqueles ocupados em atividades agrícolas. Também nos Estados Unidos, um estudo realizado por Ruder & Yiin (2011), em uma coorte com seguimento entre 1940 e 2005, com 2122 trabalhadores da indústria de produção do pesticida pentaclorofenol, observou um excesso de risco de mortalidade por Linfoma não-Hodgkin, cuja SMR foi de 1,98 (IC95% 1,15-3,17).

Outro estudo, realizado na Austrália, em 2000-2001, avaliou a exposição a diversos tipos de agrotóxicos e o desenvolvimento de LNH (694 casos e 694 controles), detectando uma razão de chances de 3,09 (CI 95%: 1,42-6,70) (Fritschi et al., 2005).

Na Grécia, Kokouva et al. (2011) realizaram um estudo caso-controle de base hospitalar, com o objetivo de investigar a associação entre a exposição a pesticidas e câncer linfomatóide. A casuística do estudo foi de 354 casos e 408 controles, tendo sido observado um excesso de risco para linfomas, com OR de 2,72 (IC95% 1,02-8,0).

A cianazina é um pesticida de uso freqüente nos EUA. Assim, Lynch et al. (2006) avaliaram a associação entre a exposição e este pesticida e o desenvolvimento de câncer em humanos em uma coorte de 20.824 aplicadores e observaram um excesso de risco de desenvolver linfoma, embora sem significância estatística, com RR:1,25 (IC95% 0,47-3,35). Na mesma coorte, Bonner et al. (2010) observaram um excesso de risco de Linfoma não-Hodgkin, em indivíduos expostos ao organofosforado terbufós: HR 1,94 (IC95% 1,16 - 3,22).

Na Irlanda, Kelleher et al. (1998) investigaram a incidência de linfoma em um período de 11 anos (1980- 1990). As taxas por grupo ocupacional, comparadas com a população geral, apontaram que os agricultores apresentaram SIR de 169 (IC95% 124-266).

Quadro 2. Resumo de estudos que avaliam a associação entre expostos a agrotóxicos e linfomas

Autores	Localidade	Período	Tipo de estudo	Forma de avaliação	Estimativa de risco
Ruder & Yiin, 2011	USA	1940-2005	Coorte	expostos ocupacionalmente a pentaclorofenol (questionário)	SMR 1,98, IC95% 1,15-3,17
Kokouva et al, 2011	Grecia	2003-2006	Caso-controle	Avaliação da exposição a pesticidas (questionário)	OR: 2.72, IC95% 1.02-8.00
Fritschi et al., 2005	Australia	2001-2002	Caso-controle	Exposição a pesticidas (questionário)	OR:3,09 (CI 95%: 1,42-6,70)
Aquavella et al, 2004	USA	1968-1999	Coorte	Mortalidade de expostos ocupacionalmente a alaclor (questionário)	SMR 215 IC95% 26 – 776
Lynch et al, 2006	EUA	1993-1997	Coorte	Exposição a cianazina (questionário)	RR 1.25 IC 95%, 0.47–3.35
MacLennan et al, 2003	EUA	1970-1997	Coorte	Trabalhadores da produção atrazina (questionário)	SMR :372, IC95% 101-952
Kelleher et al, 1998	Irlanda	1980-1990	Coorte	Agricultores e expostos a pesticidas (questionário)	SIR 169, IC95% 124- 266
Cantor et al. (1992)	EUA		Caso-controle	Aplicadores de pesticidas (questionário)	OR 1,2 (IC95%: 1,0-1,5)

2.2.3. Leucemias

A leucemia é uma neoplasia maligna dos glóbulos brancos (leucócitos) que se origina no sistema hematopoiético. Tem como causa o acúmulo de distúrbios na

diferenciação e proliferação de células imaturas das linhagens linfóides e mieloide (Devita, 2001). É classificada, basicamente, em quatro subtipos: Leucemia Linfóide Crônica (LLC), Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e Leucemia Linfóide Aguda (LLA). Os três primeiros são mais comuns em idosos, enquanto a LLA ocorre tipicamente em menores de 15 anos de idade. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer, a estimativa para o ano de 2011 é de 9.580 casos novos no Brasil (INCA, 2010).

A etiologia das leucemias é pouco conhecida, sendo apenas a exposição à radiação ionizante comprovadamente associada ao seu desenvolvimento (Vendrame-Goloni *et al.*, 2005). Outros potenciais fatores de risco têm sido apontados: o tabagismo, o uso de medicamentos, as infecções virais (principalmente por retrovírus), a exposição a substâncias químicas (como o benzeno e os agrotóxicos), além de fatores hereditários (Björk *et al.*, 2001).

As leucemias resultam de mutações no DNA em uma célula imatura da medula óssea, ocorrendo translocações, inversões e deleções de cromossomos que podem resultar na expressão de oncogenes ou de genes associados ao controle do crescimento celular e apoptose (Cammenga, 2005). As alterações no DNA e a perda do mecanismo de reparo podem ocorrer devido às exposições ambientais a substâncias como benzeno e óxido de etileno.

Diversos estudos sugerem uma associação entre leucemia e a atividade agrícola, principalmente pela exposição aos agrotóxicos (Blair *et al.*, 2001; Rull *et al.*, 2009; Mills *et al.*, 2005; Kokouva *et al.*, 2011). (Quadro 4)

Na Nova Zelândia, o estudo caso-controle realizado por MacLean *et al.* (2009), com 225 casos do registro de câncer e 442 controles selecionados aleatoriamente da lista de eleitores, revelou uma razão de chances de 2,62 (IC95%: 1,51-4,55) para o desenvolvimento de LMA em agricultores que trabalham especificamente com horticultura e fruticultura.

Nos EUA, no estado da Califórnia, Mills *et al.* (2005) realizaram um estudo com 131 casos incidentes de neoplasias linfohematopoiéticas entre 1988 e 2001. Tais autores observaram um excesso de risco de leucemia em trabalhadores agrícolas OR: 2,35 (IC95%: 1,12-4,95).

Na Grécia, Kokouva *et al.* (2011), realizou um estudo caso-controle de base hospitalar, com o objetivo de investigar a associação entre a exposição a pesticidas e

câncer linfocitopoiético, a casuística do estudo foi de 354 casos. Foi observado um excesso de risco para as leucemias OR: 10,5 IC95% 2,15- 65,6.

Nos Estados Unidos, um estudo realizado por Ruder & Yiin (2011), em uma coorte com seguimento entre 1940 e 2005, com 2122 trabalhadores da indústria de produção do pesticida pentaclorofenol, observou um excesso de risco de mortalidade por leucemia SMR 4,57 IC95% 1,25 – 11,7.

Nos EUA, Bonner et al. (2010), avaliou através de um estudo a associação entre a exposição e este pesticida e o desenvolvimento de câncer em humanos, o estudo foi realizado em uma coorte com 20.824 aplicadores, e foi observado um excesso de risco de leucemias, em indivíduos expostos ao organofosforado terbufós HR 2,38 IC95% 1,35 – 4,21.

Em meta-análise Van Maele-Fabru et al.(2007) avaliaram 14 estudos publicados entre os anos de 1984 e 2005, que exploravam a associação entre exposição ocupacional em indústrias e manufaturas de pesticidas e leucemias. O RR observado para todas as leucemias foi 1,43 IC95% 1,05- 1,94. Na análise apenas para leucemia mielóide o RR foi superior 6,99 IC95% 1,69 – 24,9.

Quadro 3. Resumo de estudos que avaliam a magnitude da associação entre o trabalho agrícola e leucemias

Autores	Localidade	Período	Tipo de estudo	Forma de avaliação	Estimativa de risco
Rubber & Yiin, 2011	USA		Coorte	Expostos ocupacionalmente a pentaclorofenol (questionário)	SMR 4,57, IC95% 1,25-11,7
Kokouva et al, 2011	Grecia	2003-2006	Caso-controle	exposição a pesticidas (questionário)	OR:10,5, IC95% 1.09-4.20
Van Maele-Fabry et al, 2007		1970 - 2006	Metanálise	Exposição ocupacional a pesticidas (questionário)	RR: 1.43, IC95% 1.02–2.34
Bonner et al, 2011	USA	1968-1999	Coorte	Aplicadores expostos ao organofosforado terbufós (questionário)	HR 2,38 IC95% 1,35 – 4,21
Mills et al, 2004	Califórnia EUA	1988-2001	Caso-controle	Trabalhadores agrícolas expostos a pesticidas (questionário)	OR 2,35 IC95% 1,12 – 4,95
McLean et al., 2009	Nova Zelândia	2003-2004	Caso-controle	Registro de câncer (ocupação informada no registro)	OR 2,62 IC95% 1,51 – 4,55

2.2.4. Câncer de esôfago

O câncer de esôfago é a oitava neoplasia mais diagnosticada em todo o mundo. Acomete homens e mulheres, principalmente após os 50 anos de idade, sendo a maior

incidência em homens a partir dos 65 anos. A distribuição de sua incidência no mundo apresenta diferenças consideráveis, sendo mais elevada na China e no Japão (Devesa *et al.*, 1998).

No Brasil, esses tumores representam a sexta neoplasia em homens e nona nas mulheres. A estimativa do INCA para 2011 é que 10.630 novos casos sejam diagnosticados, sendo 7.890 homens e 2.740 mulheres. Em relação à mortalidade, o câncer de esôfago representa a sexta causa entre as neoplasias. A sobrevivência global nos EUA, no ano de 1997, alcançou 62% (Dietz *et al.*, 2000; INCA, 2010).

Essa neoplasia pode ser de dois tipos histológicos, o epidermóide – responsável por 96% dos casos – e o adenocarcinoma que vem tendo um aumento significativo do número de casos nos últimos anos (INCA, 2009). As causas do câncer de esôfago são pouco conhecidas, no entanto fatores ambientais têm sido identificados como associados à etiologia desta neoplasia, entre eles o tabagismo, o etilismo, alguns fatores dietéticos e agentes infecciosos, tais como o Papiloma vírus humano e o *Helicobacter pylori* (Hensel *et al.*, 1999; Thomazini *et al.*, 2006).

2.2.5. Câncer de estômago

O câncer de estômago é o terceiro tipo de neoplasia mais diagnosticada em homens e o quinto nas mulheres. No Brasil, aproximadamente 65% dos casos diagnosticados ocorrem em indivíduos com mais de 50 anos de idade. De acordo com estimativas do INCA, 21.500 novos casos serão diagnosticados no ano de 2011, sendo 13.820 em homens e 7.680 em mulheres.

O câncer de estômago surge de alterações no epitélio gástrico normal, passando por gastrite crônica, evoluindo para atrofia com perda de glândulas, seguida de metaplasia e neoplasia (Correa, 1988). Em relação à histologia, 95% dos tumores diagnosticados no Brasil são adenocarcinoma (INCA 2010).

Estudos apontam os trabalhadores agrícolas com um elevado risco de por câncer de estômago, sendo a exposição a agrotóxicos a principal hipótese para explicar o excesso de risco neste grupo ocupacional (Mills & Yang, 2007).

Agentes infecciosos, especialmente a bactéria *Helicobacter pylori*, podem lesar a mucosa gástrica. Sua associação com o câncer de estômago tem sido corroborada por diversos estudos (Cullen *et al.*, 1993; Maaroos *et al.*, 1995; Muller *et al.*, 2007).

Certos padrões dietéticos têm sido associados à ocorrência desse tipo de neoplasia (Brito, 1997). O sal é considerado como causador de lesões na mucosa gástrica, pois evidências experimentais *in vivo* demonstraram sua capacidade de levar a atrofia gástrica (Kodama et al., 1984). Também os compostos N-nitrosos (nitrosaminas e nitrosamidas) estão fortemente associados ao câncer de estômago (Kono, 1996).

2.3. Ocupação e câncer

Ao longo da história, a epidemiologia do câncer ganhou muita importância, principalmente por explorar os problemas de saúde relacionados aos processos laborais (Nobre & Freitas, 1995). O risco de doenças relacionado ao trabalho há muito tempo vem sendo objeto de interesse de muitos médicos e cientistas. No final do século XVI, Percivall Pot (1713-1788) evidenciou uma associação entre limpadores de chaminés e câncer de escroto (Brown and Thornton, 1957). Outro estudo clássico, realizado por Doll (1955), demonstrou uma estimativa de risco dez vezes maior entre trabalhadores da indústria têxtil e câncer de pulmão.

No entanto, o dimensionamento da relação entre as atividades ocupacionais e a magnitude da mortalidade por neoplasias continua sendo um desafio, seja pelas fragilidades metodológicas, pela precariedade das informações sobre a ocupação na declaração do óbito ou por não se associar o diagnóstico de agravos com o trabalho. Nobre (2007) ressalta que, apesar dessas limitações, os dados de mortalidade são úteis para o monitoramento de tendências de mortalidade de agravos crônicos sabidamente de origem ocupacional.

Estudos analíticos com dados de mortalidade têm sido úteis para testar hipóteses e explorar associações entre grupos ocupacionais sob risco de desenvolvimento de neoplasias em pequenos espaços geográficos. Entretanto, os dados de mortalidade são coletados para compor as estatísticas vitais, com isso o uso desses dados em estudos analíticos, por definição, possui limitações, principalmente no poder de apontar causalidade, pois, não é possível controlar fatores de confundimento como tabagismo, etilismo, dieta, outros hábitos de vida. Outro aspecto importante é a dificuldade em separar as exposições cotidianas das ocupacionais (Steenland & Beaumont, 1984; Nobre, 2007).

A forma utilizada no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) para o preenchimento do item relativo à ocupação na DO é preconizada internacionalmente

como a ocupação tida como habitual, ou seja, aquela que o indivíduo exerceu a maior parte de sua vida. Com isso a informação sobre ocupação na DO poderia ser usada como uma aproximação da exposição ocupacional (Rutstein et al., 1983; Balmes et al., 1992).

No Brasil, estudo que avaliam a validação das informações contidas na DO são escassos. Um estudo realizado por Cordeiro et al. (1999) avaliou a validade do uso de informações ocupacionais, pela análise de concordância entre histórias ocupacionais obtidas em entrevistas independentes com os próprios trabalhadores e seus familiares. O coeficiente Kappa para a concordância da informação ocupação principal, segundo as duas fontes, foi de 0,86 (0,85 – 0,88).

2.4. Validade de mensuração

As mensurações sempre comportam algum tipo de variação, o que pode gerar erros aleatórios, que são variações inerentes a toda medida, ou erros sistemáticos, aqueles introduzidos por distorções ou observações não padronizadas (Carmines & Zeller, 1990). A validade pretende assegurar que as medidas observadas traduzem a variável teórica estudada. Segundo Kelsey et al. (1986), “validade é o grau em que um instrumento mede o que se propõe a medir”.

Uma importante dimensão da validade é a chamada validade de critério que pode ser definida como o grau em que um instrumento de medida produz o mesmo resultado que um padrão-ouro (Krishner & Guayatt, 1985).

Em estudos epidemiológicos, uma das principais formas de se avaliar um teste de mensuração é calcular sua sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo. O valor preditivo positivo representa a probabilidade de um indivíduo classificado como positivo pelo teste, seja realmente positivo segundo o padrão utilizado.

2.5. Qualidade dos dados de mortalidade em neoplasias

No Brasil, o banco de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) representa uma importante fonte de dados para os estudos epidemiológicos. Este sistema foi desenvolvido pelo Ministério da Saúde no ano de 1975, e desde então publica anualmente estatísticas sobre mortalidade. Na atualidade, a o SIM possui

cobertura universal, embora os dados das regiões mais afastadas possam estar incompletos (França et al., 2007).

A Declaração de Óbito (DO) é o documento oficial, padronizado, de uso obrigatório em todo o território nacional para a coleta das informações sobre o óbito. A DO é o documento hábil para os fins do Artigo 77 da Lei nº 6.015/1973 para a lavratura da Certidão de Óbito pelo Cartório de Registro Civil (Art. 10 da Portaria nº 116 MS/SVS de 11/02/2009). Sua distribuição é de responsabilidade da secretaria estadual de saúde, sendo as secretarias municipais de saúde responsáveis pela distribuição às unidades notificadoras (Ministério da Saúde, 2010).

A DO é composta por três vias, sendo as duas primeiras entregue aos familiares para o registro do óbito no cartório e a terceira arquivada na instituição de saúde (no caso dos óbitos hospitalares) ou no arquivo do médico que assinou o óbito domiciliar. O cartório arquiva a segunda via e guarda a primeira até que seja recolhida pela secretaria municipal de saúde. Essas DO são digitadas em banco de dados próprio que é encaminhado para a Secretaria Estadual de Saúde e para o Ministério da Saúde, compondo a informação publicada nas estatísticas oficiais, disponibilizadas pelo DATASUS (Ministério da Saúde, 2010).

O preenchimento da DO é de responsabilidade do médico. Este documento é constituído por nove blocos, sendo o sexto – condições gerais de óbito – destinado a qualificar as condições e causas que provocaram o óbito, ou seja, onde são declaradas as informações sobre a causa de morte. As causas a serem anotadas na DO são todas as doenças, os estados mórbidos ou as lesões que produziram a morte ou contribuíram para mesma, além das circunstâncias do acidente ou da violência que produziram essas lesões. Na parte II, o médico deve declarar outras condições mórbidas pré-existentes e sem relação direta com a morte, que não entraram na seqüência causal declarada na parte I (Oliveira, 2006; Ministério da Saúde, 2007).

O conceito causa de morte está de acordo com especificações da Organização Mundial da Saúde. A Causa básica dá origem a uma sucessão de afecções que são chamadas conseqüenciais, a última das quais chamada causa terminal ou direta. Qualquer doença ou lesão que, a juízo médico, tenha influído desfavoravelmente, contribuindo assim para a morte, não estando relacionada com o estado patológico que conduziu diretamente ao óbito são denominadas causas contribuintes. As

consequenciais e as contribuintes constituem o que se chama de causas associadas (Leurenti et al., 1974)

As informações do SIM, como qualquer outra, são susceptíveis a erros e devem ter a qualidade de seus dados constantemente avaliada. Dada a importância da informação de mortalidade, há várias décadas muitos pesquisadores pelo mundo avaliaram a sua validade. Uma das principais formas de se avaliá-la é pela comparação dos dados da declaração de óbito com a revisão do prontuário hospitalar, considerando esse último como padrão-ouro (Percy et al., 1981; German et al., 2011; Rao et al., 2007).

Monteiro et al. (1997) realizaram a validação da informação oficial de óbitos devidos a câncer de estômago no município do Rio de Janeiro, por meio da revisão de prontuários médicos, avaliando os dados clínico-laboratoriais para a confirmação do diagnóstico e construção de um novo atestado, considerado como padrão-ouro. Observaram um valor preditivo positivo de 90,7% (IC 95%: 84,6-96,8). Ainda no Brasil, a acurácia da causa básica de óbito por neoplasia foi avaliada por outros estudos, tais como Queiroz et al., (2003), que avaliaram a confiabilidade e a validade da causa básica de morte câncer de boca, no município do Rio de Janeiro. Foi considerado como padrão-ouro o diagnóstico de câncer de boca formulado com base no exame histopatológico e/ou história clínica. De acordo com os autores, observou-se concordância simples de 95,1% e coeficiente kappa de 0,93. O valor preditivo positivo correspondeu a 86,5%. Em Belém, Nunes et al. (2004) avaliaram a validade da causa básica de óbito câncer de útero, os prontuários médicos e/ou laudos histopatológicos, foram considerados como padrão-ouro para análise da validade de critério. Observou-se concordância simples de 94,0% e coeficiente kappa de 0,87.

O Quadro 4 apresenta alguns estudos, publicados entre 1994 e 2011, que avaliaram a validade da causa básica de morte por neoplasias.

Quadro 4. Resumo de estudos que avaliaram a validade da causa básica de morte por neoplasias selecionadas

Autores	Localidade	Neoplasia	Características/ Critério	Valor Preditivo Positivo	IC95%
Ron et al., 1994	Japão	Estômago	Validação de causa básica de óbito	82,4	
		Esôfago	Validação de causa básica de óbito	69,1	
Monteiro et al., 1997	Brasil	Estômago	Validade do diagnóstico de neoplasia de estômago/ Histopatológico	72,1	
Queiroz et al., 2003	Brasil	Câncer de boca	Validade de critério/Revisão de historia clínica	86,5	80,1-92,9
		Estômago		89	
		Esôfago		78	
Pérez Gomes et al., 2006	Espanha	Cérebro	Revisão de literatura de estudos publicados entre 1980 e 2002	85	86-100
		Linfomas		80	
		Leucemias		93,9	
		Estômago		97,1	
Rao et al., 2007	China	Esôfago	Validade de diagnóstico/Revisão de historia clínica	93,9	86-100
		Cérebro	Validade de diagnóstico/Revisão de historia clínica	93,0	92.1–93.8
		Estômago		91.9	91.1–92.8
German et al, 2011	EUA	Esôfago	Concordância entre causa básica de óbito e revisão de prontuário médico	76.4	75.0–77.9
		Linfomas		94.4	93.8–95.0
		Leucemias		88.0	87.1–88.8

Nos Estados Unidos, Percy et al. (1981) verificaram a validade do diagnóstico da causa básica de óbito por neoplasias, utilizando como padrão-ouro dados obtidos pela revisão de prontuários hospitalares. Os autores verificaram que 86,7% das DOs analisadas tinham o mesmo sítio anatômico reportado no óbito e no prontuário médico.

Na França, um estudo de validade, realizado entre 1982 e 1994 por Laplanche (1998), verificou a validade da causa básica de morte para algumas localizações anatômicas de câncer (mama, colo e reto, pulmão, cabeça e pescoço, colo de útero e pâncreas). Comparando a causa básica de óbito obtida no registro oficial com a revisão de prontuários médicos observaram um percentual de confirmação para o conjunto das neoplasias de 95%.

Ron et al. (1993), no Japão, avaliaram a validade da causa de morte codificada no atestado de óbito, tendo a autópsia como padrão-ouro. Na análise para o conjunto das neoplasias, a concordância global foi superior a 70%; no caso de câncer de estômago, o

valor preditivo positivo foi de 82,4% e, no câncer de esôfago, o valor preditivo positivo de 69,1%.

Na China, Rao et al. (2007) realizaram a validação da causa de morte de 2917 óbitos ocorridos em seis províncias chinesas. O critério utilizado para a validação foi a revisão do prontuário médico. Quando a causa de morte era câncer no estômago observou-se um valor preditivo positivo de 97,1%, enquanto para a neoplasia do esôfago, o valor preditivo positivo observado foi de 93,9%.

German et al. (2011) avaliaram a acurácia dos dados de mortalidade por neoplasias específicas no período entre 1993 e 2004 nos estados do Colorado, California e Idaho nos EUA. Tais autores verificaram a validade da informação contida no sistema de mortalidade, tendo como padrão-ouro os dados do registro de câncer de base populacional. Para todos os tipos de câncer observou-se um VPP de 82,8% (IC95%: 82,6–83,0), enquanto para as neoplasias hematopoiéticas o VPP observado foi de 94,4% (IC95%: 93,8–95,0) para os linfomas e de 88,0% (IC95%: 87,1–88,8) para as leucemias. Para os tumores sólidos, foi observado os seguinte valores preditivo positivo: Cérebro 93,0% (IC95% 92,1–93,8), Esôfago 76,4% (IC95% 75,0–77,9) e Estômago 91,9% (IC95% 91,1–92,8).

Na Espanha, Pérez-Gómez et al. (2006) realizavam uma revisão bibliográfica para identificar estudos que avaliaram a qualidade das DOs por câncer. No total, foram identificados 14 estudos publicados entre 1984 e 2002. As medidas resumo dos VPPs observados para as neoplasias de interesse no presente estudo foram: estômago, 89%; esôfago, 78%; cérebro, 85%; linfomas, 80%; e leucemias, 93%.

Em um estudo realizado na Tailândia, Pattaraarchachai et al. (2010) avaliaram as DOs do ano de 2005. Os autores observaram um VPP de 83,3% (IC95%: 76-91) para câncer de pulmão, 85,3% (IC95% 77-94) para câncer de fígado e 30,4% (IC95% 20- 41) para as demais neoplasias.

2.6. Atividade agrícola no estado do Rio de Janeiro

No Brasil, o agronegócio representa a terceira fonte de riqueza: cerca de 30% do produto interno bruto (PIB) é composto pela atividade agrícola. O uso de agrotóxicos no país vem crescendo a várias décadas, tornando-se o maior consumidor em todo o mundo em 2010 (ANVISA, 2010). Entretanto, estudos sobre o impacto da exposição a estes compostos no perfil de morbi-mortalidade e o desenvolvimento de câncer em

populações rurais ainda são escassos (Koifman et al, 2002; Meyer et al, 2003; IBGE 2010).

Atualmente cerca de um milhão e oitocentos mil hectares de terras produtivas são destinadas à agricultura no estado do Rio de Janeiro, absorvendo aproximadamente cento e sessenta mil homens e mulheres na atividade agrícola (IBGE,2006)

A maior parte da área rural concentra-se nos municípios de Teresópolis, Petrópolis e Nova Friburgo, num total de 4.988 hectares de terra. Desses, aproximadamente 3.800 hectares são destinados a horticultura e fruticultura, sendo que Teresópolis e Nova Friburgo concentram a maioria das propriedades agrícolas: 2.881 e 1.658 hectares, respectivamente (IBGE, 2006).

A região serrana é o principal polo agrícola do estado, sendo suas principais culturas são a olericultura e a fruticultura, que abastecem toda a região metropolitana do estado. Em Nova Friburgo, a produção de flores também merece destaque (IBGE, 2006).

A agricultura familiar representa cerca de 80% dos estabelecimentos agrícolas do estado. Ela dispõe de apenas de 32% da área agricultável, mas contribui com 41,3% da produção e 64% da mão de obra agrícola de todo o estado, sendo que 87,5% usam exclusivamente a força manual (Fauré e Hasanclever, 2005). Na região serrana, há o predomínio de estabelecimentos familiares e o consumo de agrotóxico é considerado elevado: 18 vezes acima da média estadual (Peres & Moreira, 2007).

Um estudo em Cachoeiras de Macacu, município que possui características agrícolas semelhantes às da região serrana, observou que 92,5% das propriedades rurais utilizavam agrotóxicos (Castro & Confalonieri, 2005). Um estudo transversal no município de Nova Friburgo avaliou a exposição múltipla a agrotóxicos e identificou que 69% da população usam com frequência o fungicida maconzed (ditiocarbamato) (Araujo et al., 2007). Apesar de proibidos há mais de vinte anos, há relatos de que alguns agentes organoclorados, como o DDT, foram usados na agricultura até os anos 2000, inclusive na região serrana do Rio de Janeiro, obtidos por contrabando e comércio ilegal (Peres & Moreira 2003; Araujo et al., 2007).

Um estudo realizado por Meyer et al. (2003) evidenciou um perfil diferenciado de mortalidade por câncer em agricultores residentes na região serrana do estado, revelando excesso de morte por câncer de algumas localizações anatômicas (esôfago, estômago, fígado, cavidade oral, próstata, testículos, sarcoma de tecidos moles, mama e

próstata) e de leucemias em agricultores quando comparados a outros grupos ocupacionais. Um estudo caso-controle de base hospitalar, desenvolvido na região metropolitana do Rio de Janeiro, avaliou o risco de neoplasias intracranianas e exposições ocupacionais por ramos de atividade, sugerindo um risco elevado (OR: 2,52; IC95%: 1,15-5,53) para indivíduos com ocupações relacionadas às atividades agrícolas (Muzi, 2009).

3. Justificativa

A agricultura moderna é altamente dependente do uso de agrotóxicos que estão presentes em todas as etapas da produção de alimentos. No Brasil, o agronegócio representa a terceira fonte de riqueza, respondendo por cerca de 30% do produto interno bruto nacional. Atualmente, 89 princípios ativos possuem autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para sua comercialização (Anvisa, 2010). Esses princípios estão na fórmula de 1090 substâncias, sendo 180 caracterizadas como extremamente tóxico (classe I) e 248 substâncias caracterizadas como tóxica (classe II) (IBGE, 2010).

Em 2010, o Brasil tornou-se o maior consumidor de agrotóxicos do mundo (Anvisa, 2010). Na região serrana do estado do Rio de Janeiro, o uso de agrotóxicos é intenso, com um consumo *per capita* 18 vezes superior à média do estado (Peres & Moreira, 2007).

A metodologia proposta pelo presente trabalho permite avançar no conhecimento acerca da relação entre a atividade agrícola o desenvolvimento das neoplasias. Uma vez que os municípios de Teresópolis e Petrópolis não contam com registros de câncer de base populacional, os estudos epidemiológicos lá desenvolvidos utilizam os dados da base de mortalidade, sendo importante avaliar a qualidade desses dados.

A literatura científica aponta a associação da exposição a agrotóxicos com o desenvolvimento de algumas neoplasias, notadamente leucemias, linfomas e aquelas localizadas no cérebro, esôfago e estômago. Nesse contexto, torna-se importante e necessário avaliar a validade dos óbitos atribuídos a tais neoplasias na região, contribuindo assim para a melhoria do Sistema de Informação sobre Mortalidade, para sua utilização em estudos epidemiológicos e para o aprimoramento das estratégias de prevenção e controle de câncer.

4. Objetivos

4.1. Objetivos gerais

Estimar o risco da mortalidade por câncer de cérebro em agricultores do estado do Rio de Janeiro e validar a causa básica de óbito das neoplasias de cérebro, esôfago, estômago, leucemias e linfomas nos municípios de Petrópolis e Teresópolis.

4.2. Objetivos específicos

- Estimar a razão de chances da mortalidade por câncer de cérebro em indivíduos classificados na DO como agricultores em relação aos classificados como não agricultores, no estado do Rio de Janeiro no período de 1996 a 2005;
- Estimar a *Mortality Odds Ratio* (MOR) entre os quartis de consumo *per capita* de agrotóxicos e fertilizantes no ano de 1985 e a mortalidade por câncer de cérebro entre 1996 e 2005 nos municípios do estado do Rio de Janeiro;
- Determinar através da pesquisa em prontuário médico a causa básica de óbito pelas neoplasias de cérebro, esôfago, estômago, leucemias e linfomas em residentes dos municípios de Petrópolis e Teresópolis em 2007;
- Estimar o valor preditivo positivo do óbito por essas mesmas neoplasias nesses municípios, em 2007;
- Estimar as taxas de mortalidade por essas neoplasias antes e após a validação.

5. Material e Métodos

O presente trabalho foi desenvolvido em dois estudos que deram origem a dois artigos.

Os dois primeiros objetivos específicos foram respondidos através de um estudo caso-controle, intitulado como “Câncer de cérebro em agricultores do estado do Rio de Janeiro/Brasil: um estudo caso-controle de base populacional, 1996-2005”. O segundo estudo respondeu a três objetivos específicos, e trata-se de uma validação de causa básica de óbito intitulada “Validação da causa básica de óbito por neoplasias selecionadas nos municípios de Petrópolis e Teresópolis, Rio de Janeiro, 2007”. A metodologia utilizada está descrita em cada estudo a seguir.

Esta pesquisa teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca – Fundação Oswaldo Cruz, sob parecer número 239/10 de 31/03/2011, e aprovação da secretaria de saúde dos municípios de Petrópolis e Teresópolis.

6. Câncer de cérebro em agricultores do estado do Rio de Janeiro/Brasil: um estudo caso-controle de base populacional, 1996-2005¹

Adalberto Luiz Miranda Filho¹, Gina Torres Rego Monteiro², Armando Meyer³

¹ Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil

² Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil

³ Instituto de Estudos em saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

Resumo

Introdução: Estudos sugerem que trabalhadores agrícolas possuem um risco maior de desenvolver certos tipos de câncer, notadamente as neoplasias cerebrais. A principal hipótese é a intensa exposição aos agrotóxicos, a qual esse grupo se encontra submetido. **Objetivos:** Estimar a magnitude da associação entre a ocupação agricultor informada na declaração de óbito (DO) e neoplasias cerebrais, assim como da associação entre escolaridade, raça/cor da pele e localidade de residência em casos e controles. **Métodos:** Trata-se de um estudo caso-controle baseado em DOs, cuja população foi formada por indivíduos do sexo masculino, maiores de 18 anos de idade, residentes no estado do Rio de Janeiro que morreram no período entre 1996 e 2005. Os casos são indivíduos que foram a óbito, tendo câncer de cérebro como causa básica informada na DO. Para cada caso foram selecionados dois controles de forma randomizada no grupo de indivíduos elegíveis. **Resultados:** Os resultados sugerem que indivíduos ocupados de atividades agrícolas apresentam uma maior estimativa de risco de morte por câncer de cérebro quando comparados com não agricultores (OR: 1,41; IC95%: 1,09-1,85). A análise ajustada aumentou a magnitude da associação (OR_{aj}: 1,82; IC95%: 1,21-2,71). Também se observa uma maior magnitude de associação em indivíduos de maior escolaridade, de raça/cor da pele branca e residentes na microrregião Serrana, Cantagalo/Cordeiro e Vale do Paraíba. **Conclusão:** Acompanhando evidências internacionais o presente trabalho sugere uma associação entre trabalhadores agrícolas e mortalidade por neoplasia cerebral no estado do Rio de Janeiro. Esse achado corrobora a hipótese de que as exposições ambientais experimentadas por este grupo ocupacional podem ter um papel importante na mortalidade por essas neoplasias.

Palavras-chave: câncer de cérebro, agricultores, epidemiologia, Mortality Odds Ratio, Brazil

¹ Miranda-Filho, A.L., et al., Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: A population-based case-control study, 1996-2005. *Int. J. Hyg. Environ. Health* (2011), doi:10.1016/j.ijheh.2011.10.007

Introdução

No Brasil, as neoplasias malignas do sistema nervoso central representam uma importante causa de morte, no ano de 2007, estes tumores foram à oitava causa mais freqüente entre homens 4,1% (Brazil,2008). Esses tumores representam um conjunto de aproximadamente vinte tipos de neoplasia que podem ser divididos em dois grandes agrupamentos: gliomas e meningiomas, sendo os primeiros mais comuns em homens e os últimos em mulheres (Inskip et al., 1995; Devita, 2001).

Esses tumores representam uma parcela relativamente pequena nas mortes por neoplasias, mas vêm aumentando nos últimos anos, as taxas de mortalidade, ajustadas pela população mundial, variaram entre 2,77 /100.000 habitantes, em 1996, e 3,81/100.000 habitantes, em 2007; enquanto no estado do Rio de Janeiro foram de 3,53 e 4,08/100.000, respectivamente (Monteiro, Koifman & Koifman, 2004). Parte do incremento observado ao longo dos anos na magnitude das taxas se deve a fatores como melhoria do diagnóstico clínico e o envelhecimento da população, pois a idade representa um importante fator de risco para esses tumores (Inskip et al., 1998).

A etiologia dos tumores cerebrais é pouco conhecida, embora se acredite que múltiplos fatores estejam relacionados ao seu desenvolvimento. A literatura aponta, entre outros: exposições ambientais a substâncias químicas, radiação ionizante e campos eletromagnéticos; infecções virais; traumatismo craniano; algumas características ligadas aos hábitos de vida, como consumo de nitosaminas na dieta, tabagismo, etilismo; tinturas de cabelo; telefone celular. Algumas condições genéticas específicas, como neurofibromatose, esclerose tuberosa, adenomatose, síndrome Li-Fraumeri e síndromes hereditárias mutantes no gene p53, também foram descritas, pela literatura, como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento desses tumores (Wrensch et al., 2002).

Sabe-se que agricultores apresentam menores taxas de mortalidade por todas as causas quando comparados à população geral (Blair et al., 2005). Contudo, alguns estudos mostram que indivíduos com ocupações agrícolas, assim como não agricultores que residem em comunidades rurais, apresentam maiores taxas de mortalidade para algumas neoplasias específicas, entre as quais cérebro, esôfago, estômago, leucemias, linfomas e próstata. A principal hipótese para esse excesso na mortalidade é a exposição aos agrotóxicos, de acordo com algumas metanálises (Blair et al., 1992; Blair e Zahm, 1995; Dich et al., 1997; Keller-Byrne et al., 1997; Van Maele-Fabry and Willems,

2004). Cocco et al. (1999) relataram um aumento do risco de mortalidade por câncer do cérebro e outras partes do sistema nervoso central, em indivíduos que teriam sido expostos a inseticidas e fungicidas (OR: 1,3; IC95% 1,1-1,5). Lee et al. (2005) observaram que trabalhadores agrícolas expostos por mais de 25 anos aos agrotóxicos apresentaram um risco elevado de desenvolvimento de glioma (OR: 3,9; IC95% 1,8-8,6).

No Brasil, a atividade agrícola representa cerca de 30% do produto interno bruto (IBGE, 2010). Nesse cenário, o uso de agrotóxicos no país vem crescendo há várias décadas, tornando-se em 2010 o maior consumidor em todo o mundo (ANVISA 2010). Entretanto, estudos sobre o impacto da exposição a estes compostos sobre o perfil de morbi-mortalidade e o desenvolvimento de câncer em populações rurais ainda são escassos (Koifman et al., 2002; Meyer et al., 2003).

Na região serrana do estado do Rio de Janeiro, um estudo da mortalidade realizado por Meyer et al. (2003) encontrou risco elevado de morte por câncer de esôfago, estômago, fígado, cavidade oral, próstata, testículos, além de leucemia, sarcoma de tecidos moles, mama e próstata em agricultores quando comparados a outros grupos ocupacionais. Também um estudo caso-controle de base hospitalar, desenvolvido na região metropolitana do Rio de Janeiro, avaliou o risco de neoplasias intracranianas e exposições ocupacionais por ramos de atividade, sugerindo um risco elevado (OR: 2,52; IC95%: 1,15-5,53) para indivíduos com ocupações relacionadas às atividades agrícolas (Muzi, 2009).

A literatura científica aponta a associação da exposição aos agrotóxicos com o desenvolvimento de algumas neoplasias, notadamente aquelas localizadas no cérebro. Assim, o presente trabalho tem por objetivo estimar a associação entre a ocupação agrícola informada na declaração de óbito e o câncer de cérebro, em indivíduos do sexo masculino, residentes no estado do Rio de Janeiro. Também foi investigada a magnitude da associação segundo escolaridade, raça/cor da pele e localidade de residência.

Material e Métodos

Delineamento de estudo

Foi realizado um estudo caso-controle baseado em dados de mortalidade. Os dados foram obtidos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), disponibilizados por via eletrônica pelo DATASUS, do Ministério da Saúde (Brasil,

2010), os dados sobre o consumo municipal de agrotóxicos e fertilizantes foram obtidos no Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Classificação da ocupação

O SIM utiliza a Classificação Brasileira de Ocupação (CBO), para identificar a profissão usual do falecido (CBO, 2002). Foram considerados como agricultores os indivíduos classificados como: produtores na exploração agropecuária (códigos 61), trabalhadores na exploração agropecuária (códigos 62) e trabalhadores de mecanização agrícola (códigos 64).

A CBO origina-se da *Standard Classification of Occupations* (ISCO-88), possibilitando a comparação com estudos internacionais. As atividades ocupacionais considerados neste estudo correspondem ao grupo de agricultores, código seis, da ISCO-88.

População de estudo

A população de estudo foi formada pelos indivíduos do sexo masculino, maiores de 18 anos de idade, residentes no estado do Rio de Janeiro que morreram no período entre 1996 e 2005.

Foram considerados como casos os indivíduos que foram a óbito, tendo câncer de cérebro como causa básica na Declaração de Óbito (DO). Esses tumores são classificados, segundo a 10ª Revisão da Classificação Internacional de Doenças (Organização Mundial da Saúde, 1997) como: neoplasia maligna das meninges cerebrais (C70.0); neoplasia maligna do encéfalo (C71.0 a C71.9); neoplasia maligna dos nervos cranianos (C72.2 a C72.5). Foram excluídos indivíduos cuja informação sobre ocupação estivesse ausente ou fosse inconclusiva (códigos CBO 99). Foi considerado como informação inconclusiva (aposentados, ocupações não identificáveis e ignorados), dentre os casos 278 (9,6%) não tinham informação e 571 (19,4%) são considerados inconclusivos. No grupo de onde foram selecionados os controles 59775 (11,3%) não tinham informação sobre a ocupação e 164639 (31%) eram inconclusivas. Também foram excluídos indivíduos que tiveram óbito pelas neoplasias (C00 a D48 da CID10) ou doenças do sistema nervoso central (G00 – G99 da CID10).

Após a identificação dos casos no banco de dados, foram selecionados os controles do subconjunto de indivíduos elegíveis. Os controles foram obtidos por

amostra aleatória, na proporção de dois controles para cada caso, com pareamento por ano de ocorrência do óbito e por frequência de idade (mais ou menos cinco anos). Os controles apresentaram a seguinte distribuição de causa de óbito, por capítulo da CID-10: 35% por doenças do aparelho circulatório, 17,1% por causas externas, 6,3 por doenças do aparelho respiratório, 12,3% por sintomas, sinais e achados anormais (causas mal definidas), 6,9% por doenças infecciosas e parasitárias e 10,5% pelas demais causas (exceto neoplasias e doenças do sistema nervoso central).

Variáveis de estudo

A variável dependente do estudo foi óbito por câncer de cérebro (sim ou não). A presença da exposição aos agrotóxicos foi mensurada de forma indireta por meio da variável ocupação informada na DO, como agricultor versus não agricultor. As demais variáveis independentes consideradas no estudo foram: raça/cor da pele (classificada como branca e não branca), escolaridade (sem estudo, de 1 a 3, 4 a 7, 8 a 11 e mais de 12 anos de estudo), idade (estratificada em décadas dos 20 aos 79 anos e acima dos 80 anos de idade) e microrregião de residência, tendo como base a divisão proposta pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Análise estatística

Realizou-se uma análise descritiva da frequência das variáveis: idade, raça/cor de pele, escolaridade, ocupação e microrregião de residência. Para avaliar as possíveis diferenças entre casos e controles, foi usado um teste qui-quadrado (χ^2). O risco foi estimado por meio das razões de chance (*odds ratio*: OR) bruta e ajustada pelas variáveis raça/cor da pele, idade e microrregião de residência, por regressão logística não condicional. Os intervalos de confiança (95%) das OR foram estimados pelo método *Wald*, a avaliação da adequação do modelo é feita pelo teste de *Hosmer-Lemeshow*.

A fim de se verificar uma possível associação entre o consumo de agrotóxicos e fertilizantes, e a mortalidade por neoplasias cerebrais, os municípios do estado do Rio de Janeiro foram distribuídos em quartis de consumo *per capita* no ano de 1985. Então, verificou-se uma associação entre esses quartis, tendo como referência o primeiro. Com isso estimou-se a *Mortality Odds Ratio* (MOR), de acordo com metodologia sugerida por Miettinen *and* Wang (1981).

Resultados

A população de estudo incluiu 2040 casos e 4140 controles selecionados no banco de dados, totalizando 6180 óbitos em residentes do estado do Rio de Janeiro, entre 1996 e 2007. As causas básicas das neoplasias malignas de cérebro apresentaram a seguinte distribuição topográfica: 97,4% do encéfalo, 2,0% dos nervos cranianos e 0,6% das meninges cerebrais.

A Tabela 1 mostra a distribuição das mortes segundo faixa etária, raça/cor da pele, escolaridade e ocupação. A distribuição etária de casos e controles foi similar, sendo que 4.717 (70,0%) dos indivíduos tinham mais de 50 anos de idade. Houve diferença estatisticamente significativa na distribuição de casos e controles para raça/cor da pele e escolaridade ($p < 0,0001$). Indivíduos brancos foram mais frequentes entre os casos (1.310; 71,3%), assim como aqueles com mais de oito anos de estudo (659; 47,3%). No caso da variável microrregião de residência, não houve diferenças estatisticamente significativas na distribuição geográfica. E por fim, a variável ocupação apresentou diferença estatisticamente significativa entre as proporções de casos e controles ($p = 0,0102$).

A Tabela 2 apresenta a razão de chance de mortalidade bruta e ajustada entre casos e controles. Indivíduos masculinos ocupados de atividades agrícolas apresentaram uma maior estimativa de risco de morte por câncer de cérebro (OR: 1,41; IC95%: 1,09-1,85). A análise ajustada pelas variáveis: idade, raça/cor da pele, escolaridade e microrregião de residência aumentou a magnitude da associação (OR_{aj}: 1,82; IC95%: 1,21-2,71). A estimativa do risco foi maior entre os indivíduos com raça/cor da pele branca (OR: 1,89; IC95%: 1,68-2,14), no entanto, quando ajustada observou-se uma diminuição da magnitude de associação (OR_{aj}: 1,73; IC95%: 1,48-2,01).

Na análise da variável escolaridade, os indivíduos que possuíam entre oito e onze anos de estudo apresentaram uma maior estimativa de risco em relação aos àqueles que nunca estudaram (OR: 2,04; IC95%: 1,50-2,76), mantendo a associação, com maior magnitude, ao ser ajustada (OR_{aj}: 2,07; IC95%: 1,48-2,90). Entre os indivíduos com mais de doze anos de escolaridade a associação foi mais de três vezes superior (OR: 3,59; IC95%: 2,65-4,86), com magnitude similar após o ajuste (OR_{aj}: 3,50; IC95%: 2,50-4,89). Observa-se uma relação dose-resposta entre os níveis de escolaridade e o risco de mortalidade por neoplasias cerebrais ($p\text{-trend} < 0,0001$). Finalmente, as

estimativas de risco foram superior nas microrregiões Serrana, Cantagalo/Cordeiro e Vele do Paraíba (Tabela 3).

A Tabela 4 apresenta a MOR por neoplasias cerebrais, de acordo com o quartil de consumo per capita de agrotóxicos dos municípios do Rio de Janeiro no ano de 1985. Os resultados sugerem que, o terceiro quartil, representado pelo grupo de municípios com alto consumo de agrotóxicos, possui uma estimativa de MOR elevada 1,24 (IC95% 1,00 – 1,53) em relação ao primeiro quartil. Ademais, não observou-se tendência nos resultados) p-trend 0,0843.

Discussão

Foi observada uma associação positiva entre a informação da DO de ocupação agrícola e mortalidade por câncer de cérebro em indivíduos adultos do sexo masculino residente no estado do Rio de Janeiro que foram a óbito no período compreendido entre 1996 e 2005, ajustadas pela idade, escolaridade e localidade de residência.

Acompanhando evidências internacionais, o presente estudo sugere que a classe ocupacional dos agricultores do estado do Rio de Janeiro possui um risco de mortalidade por neoplasias cerebral significativamente maior quando comparados com os não agricultores. Esse achado corrobora a hipótese de que as exposições ambientais, experimentadas por este grupo ocupacional, podem ter um papel importante na mortalidade por esse tipo de neoplasia.

Diversos estudos baseado em mortalidade observaram uma associação positiva entre trabalho agrícola e câncer de cérebro. Na França, Viel et al. (1998) observaram uma mortalidade maior por câncer de cérebro entre agricultores quando comparados com a população geral (RR: 1,11; IC95% 1,03-1,19). Nos Estados Unidos, um estudo realizado por Johnson et al. (2010) analisou dados de mortalidade de 20.132 trabalhadores do abate de aves e do processamento de plantas. Nesse estudo, observou-se um risco significativamente superior de mortalidade por neoplasias cerebrais (RR: 1,7; IC95%: 0,90-2,80) quando comparados com a população geral. Ainda nos EUA, Waggoner et al. (2011), no Agricultural Health Study, observaram uma maior mortalidade por câncer de cérebro e sistema nervoso central entre aplicadores de pesticidas (SMR: 1,42; IC95% 1,10-1,83).

A associação entre ocupações agrícolas e o desenvolvimento de neoplasias cerebrais é controversa (Bohnen and Kurland, 1995). Os resultados deste trabalho

acompanham achados de alguns estudos analíticos do tipo caso-controle que observaram uma maior estimativa de risco de desenvolvimento de neoplasias cerebrais em agricultores, sugerindo a exposição aos agrotóxicos como principal responsável (Musicco et al. 1982; Musicco et al., 1988; Khuder et al. 1998; Ruder et al., 2009). No entanto, outros estudos do tipo caso-controle não confirmam essa associação (Carreo'n et al., 2005; Ruder et al., 2004; Samanic et al., 2008).

No presente estudo, observou-se também um risco elevado de morte pelas neoplasias cerebrais em indivíduos considerados com a cor da pele branca em relação aos demais. Resultado similar, principalmente em relação aos gliomas, foi observado em um estudo realizado nos Estados Unidos (Wrensch et al., 2001). Tem-se observado uma maior prevalência de alterações no gene p53 entre não-brancos quando comparados aos brancos, sendo gliomas são mais comuns em indivíduos brancos, que nos sugere que possivelmente fatores genéticos de diferenças étnicas podem estar relacionados com gliomas (Chen et al., 2001). Entretanto, essas diferenças relativas a cor da pele devem ser analisadas com cautela, pois podem ser atribuídas a questões como nível socioeconômico, acesso aos cuidados médicos e práticas de diagnóstico (Surawicz et al., 1999).

Os resultados sugerem um aumento na magnitude do risco de morte em indivíduos nos maiores estratos de escolaridade, este pode ser usada como uma aproximação do nível sócio econômico Schlehofer et al.,(2005). Observa-se neste trabalhouma relação de dose-resposta. No mesmo sentido, dados publicados pela Surveillance Epidemiology Estatistic and Result (SEER), revelaram um aumento na tendência da incidência de gliomas em homens, nos maiores níveis sócio econômicos, no período entre 1972 e 1992. Neste mesmo período, na cidade de Los Angeles, a Proportional Incidence Ratio (PIR) de tumores primários de cérebro por nível sócio econômico se mostra elevada em indivíduos no maior nível social = 119.9 (Preston-Martin et al, 2006). O nível educacional mais elevado pode favorecer a percepção e reconhecimento dos sintomas, assim como a busca e acesso aos cuidados médicos.Por outro lado, não se pode descartar a existência de outros fatores etiológicos relacionados a classe social (Inskip et al., 2003)

Um aspecto importante é a distribuição geográfica do risco de mortalidade por esses tumores no estado do Rio de Janeiro. O presente estudo encontrou uma estimativa de risco elevada e estatisticamente significativa nas microrregiões de Nova Friburgo.

Essa microrregião geográfica é localizada na macrorregião Serrana, que por sua vez é o principal pólo agrícola do estado, sendo suas principais culturas, a olericultura e a fruticultura, que abastecem toda a região metropolitana do Rio de Janeiro. Em Nova Friburgo, a produção de flores merece destaque (IBGE, 2006).

A agricultura familiar representa cerca de 80% dos estabelecimentos agrícolas do estado. Ela dispõe de apenas 32,0% da área agricultável, mas contribui com 41,3% da produção e 64,0% da mão de obra agrícola de todo o estado, sendo que 87,5% usam exclusivamente a força manual (Fauré e Hasancklever, 2005).

No Brasil, o uso de agrotóxicos é considerado intenso e, em 2010, o país assumiu o posto de maior consumidor dessa classe de substâncias em todo planeta (Chrisman et al., 2009; Anvisa 2010). Na região Serrana, o consumo *per capita* dessas substâncias, é cerca de 18 vezes maior que a média do estado (Peres & Moreira, 2007). A interpretação das diferenças geográficas da mortalidade por tumores cerebrais deve ser feita com cautela, pois tais diferenças podem estar sob influência de questões relativas ao acesso aos serviços de saúde, isso subestimaria as medidas de associação do presente trabalho (Preston-Martin e Mack, 1996; Anvisa 2010).

A exposição a agrotóxicos tem sido apontada na literatura como um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias cerebrais, nesse sentido, a análise da MOR, nos indica a nível ecológico uma possível associação entre o consumo per capita e a mortalidade por essas neoplasias. Podendo tal fato contribuir de forma significativa para o incremento na mortalidade de agricultores por essas neoplasias no estado do Rio de Janeiro. No entanto, não podemos fazer essa afirmação a nível individual. A estimativa se refere ao consumo per capita de agrotóxicos e fertilizantes, com isso não se pode saber quais tipos e classes de agrotóxicos que foram utilizados. Um aspecto é importante é o nível de exposição individual ao agrotóxico, pois o uso de Equipamento de Proteção Individual (EPI) contribui significativamente para definição da dose de exposição.

O estudo apresenta algumas limitações, inerentes ao desenho de estudo, principalmente no que tange ao seu poder de apontar relações de causalidade entre a exposição aos agentes químicos e biológicos e o aumento observado na mortalidade por câncer de cérebro entre agricultores. Não é possível controlar potenciais fatores de confundimento, como tabagismo, etilismo e dieta. Trata-se de um estudo com base em registros de mortalidade, podendo afirmar apenas que o indivíduo foi referido como

sendo agricultor na DO, com isso não possibilitando levar em consideração o tempo de exposição vivenciada pelo mesmo. Assim, não se pode inferir sobre as exposições ambientais dos indivíduos do estudo, mas apenas afirmar que são agricultores. É preciso, ainda, considerar a dificuldade em separar as exposições ocupacionais e daquelas da vida cotidiana.

No Brasil, estudos sobre acurácia de causa básica de óbito por neoplasias são escassos, não havendo estudo específico para câncer de cérebro. Entretanto, em estudo sobre a qualidade dos dados de mortalidade de doenças crônicas, Laurenti et al. (2004) concluíram que a informação é fidedigna para as neoplasias. Especificamente para o estado do Rio de Janeiro, Monteiro, Koifman e Koifman, (1997), observaram uma concordância de 90,1% no conjunto das neoplasias, com coeficiente kappa de 0,89 (95% IC 0,86-0,92). Outros estudos apontam boa acurácia da causa básica de morte por câncer de estômago (Monteiro, Koifman, Koifman, 1997), de boca (Queiroz et al., 2003) e de colo de útero (Nunes et al., 2004).

Outro aspecto importante é o grande número de indivíduos sem informação – ou com informações inconclusivas, como aposentados – sobre a ocupação. Foi feita uma comparação entre as proporções de casos incluídos versus casos não incluídos (por não apresentar informação sobre ocupação), e não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre essas duas proporções de todas as variáveis estudadas (dados não apresentados). Do mesmo modo, foi realizada uma comparação entre as proporções dos indivíduos controles incluídos no estudo e dos indivíduos controles excluídos do estudo, os resultados sugerem que também não há diferenças entre as proporções das variáveis analisadas.

Os achados deste trabalho apontam um caminho para as pesquisas que exploram a relação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de neoplasias cerebrais, no estado do Rio de Janeiro. Do mesmo modo, alerta a necessidade de estudos analíticos com metodologias mais robustas, que abordem a associação entre outros tipos de neoplasias, possivelmente associado à atividade agrícola, como as leucemias e linfomas e alguns tumores sólidos como no estômago e esôfago.

Uma atenção deve ser dada a região agrícola Serrana a qual faz parte Nova Friburgo, pois, essas áreas apresentaram estimativas de risco de mortalidade superiores quando comparadas com a microrregião geográfica do Rio de Janeiro.

Conclusão

Os resultados do presente trabalho sugerem uma associação estatisticamente significativa entre mortalidade por neoplasia cerebral e agricultores quando comparados com a população de não agricultores no estado do Rio de Janeiro em indivíduos do sexo masculino maiores de 18 anos de idade. E apontam a necessidade de novos estudos analíticos seja realizado nessa população, principalmente nas regiões de intensa atividade agrícola.

Referência Bibliográfica

- Anvisa, 2010. Agrotóxicos Agência discute o controle de resíduos no Senado (boletim informativo), Available from <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa> (accessed 02.09.10).
- Bhat, A.R., Wani, M.A., Kirmani, A.R., 2010. Brain cancer and pesticide relationship in orchard farmers of Kashmir. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 14 (3), 78–86.
- Blair, A., Sandler, D., Tarone, R., et al., 2005. Mortality among participants in the agricultural health study. *Ann. Epidemiol.* 15 (4), 279–285.
- Blair, A., Zahm, S., 1995. Agricultural exposures and cancer. *Environ. Health Persp.* 103, 205–208.
- Blair, A., Zahm, S., Pearce, N., Heineman, E., Fraumeni, J.J., 1992. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand. J. Work Environ. Health* 18, 209–215.
- Bohnen, N.I., Kurland, L.T., 1995. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: a review of the epidemiologic data. *J. Neurol. Sci.* 132, 110–121.
- Brazil – Ministry of Health, 2008. Mortality Information System (MIS), Available at http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm (Accessed 09.02.10).
- Carreón, T., Butler, M.A., Ruder, A.M., et al., 2005. Gliomas and farm pesticide exposure in women: the Upper Midwest Health Study. *Environ. Health Persp.* 113 (5), 546–551.
- CBO – Brazilian Classification of Occupations, 2002. Ministry of Labor and Employment – Brazil, Available <http://www.mtecbo.gov.br> (Accessed 10.09.10).
- Chen, P., Aldape, K., Wiencke, J.K., et al., 2001. Ethnicity delineates different genetic pathways in malignant glioma. *Cancer Res.* 61, 3949–3954.
- Chrisman, J.R., Koifman, S., Sarcinelli, P.N., et al., 2009. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212 (3), 310–321.
- Dich, J., Zahm, S.H., Hanberg, A., Adami, H.O., 1997. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 8 (3), 420–443.
- Hasenclever, L., Fauré, Y.A., Carvalho, R.L., 2005. Atividades Fluminenses: as tendências econômicas estruturais em longo prazo. In: Yves André Fauré; Lia Hasenclever. (Org.). *O Desenvolvimento Econômico Local no Estado do Rio de Janeiro. Estudos avançados nas realidades municipais*, vol. 1, 1a ed. Rio de Janeiro, pp. 43–71.
- IBGE – Brazilian Institute for Geography and Statistics, 1990. *Regional Division of Brazil in Meso and Micro-geographical*, vol. 1, IBGE, Rio de Janeiro.
- ILO – International Labor Organization, 2003. *International Standard Classification of Occupations (ISCO-88)*, Available <http://www.ilo.org/stat/lang-en/index.htm> (Accessed 08.09.10).
- Inskip, P.D., Linet, M.S., Heineman, E.F., 1995. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol. Rev.* 17, 382–414.
- Inskip, P.D., Mellekjaer, L., Grindley, G., Olsen, J.H., 1998. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control* 9, 109–116.
- Inskip, P.D., Tarone, R., Hatch, E., et al., 2003. Sociodemographic indicators and risk of brain tumors. *Int. J. Epidemiol.* 32, 225–233.
- Johnson, E.S., Ndetan, H., Lo, K.-M., 2010. Cancer mortality in poultry slaughtering/processing plant workers belonging to a union pension fund. *Environ. Res.* 110, 588–594.

- Khuder, S.A., Mutgi, A.B., Schaub, E.A., 1998. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am. J. Ind. Med.* 34, 252–260.
- Koifman, S., Koifman, R.J., Meyer, A., 2002. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 18 (2), 435–445.
- Laurenti, R., Mello-Jorge, M.H., Gotlieb, S.L., 2004. The accuracy of the official mortality and morbidity statistics related to chronic non-communicable diseases. *Ciência Saúde Coletiva* 9 (4), 909–920.
- Lee, W.J., Colt, J.S., Heineman, E.F., McComb, R., Weisenburger, D., Lijinsky, W., Ward, M.H., 2005. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup. Environ. Med.* 62, 786–792.
- Meyer, A., Chrisman, J., Moreira, J.C., Koifman, S., 2003. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environ. Res.* 93, 264–271.
- Miettinen, O.S., Wang, J.D., 1981. An alternative the proportionate mortality ratio. *Am. J. Epidemiol.* 114, 144–148.
- Monteiro, G.T., Koifman, R., Koifman, S., 1997. Reliability and accuracy of reported causes of death from cancer. II. Accuracy of stomach cancer reported in the municipality of Rio de Janeiro County, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 13 (Suppl. 1), 53–65.
- Monteiro, G.T.R., Koifman, S., 2003. Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980–1998. *Cad. Saúde Pública* 19 (4), 1139–1151.
- Musicco, M., Filippini, G., Bordo, B.M., Melotto, A., Morello, G., Berrino, F., 1982. Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 116 (5), 782–790.
- Musicco, M., Sant, M., Molinari, S., Filippini, G., Gatta, G., Berrino, F., 1988. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am. J. Epidemiol.* 128 (4), 778–785.
- Preston-Martin, S., Munir, R., Chakrabarti, I., 2006. Neoplasms of the nervous system. In: Schottenfeld, D., Fraumeni Jr., J.F. (Eds.), *Cancer Epidemiology and Prevention*. , second ed. Oxford University Press, New York, pp. 1173–1194.
- Provost, D., Cantagrel, A., Lebailly, P., Jaffré, A., Loyant, V., Loiseau, H., Vital, A., Brochard, P., Baldi, I., 2007. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup. Environ. Med.* 64, 509–514.
- Ruder, A.M., Carreón, T., Butler, M.A., et al., 2009. Exposure to farm crops, livestock, and farm tasks and risk of glioma: the Upper Midwest Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 169 (12), 1479–1491.
- Ruder, A.M., Waters, M.A., Butler, M.A., et al., 2004. Gliomas and farm pesticide exposure in men: the Upper Midwest Health Study. *Arch. Environ. Health* 59 (12), 650–657.
- Samanic, M.C., Anneclaire, J., De Roos, A.J., Stewart, P.A., Rajaraman, P., Waters, M.A., Inskip, P.D., 2008. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am. J. Epidemiol.* 167, 976–985.
- Schlehofer, B., Hettlinger, I., Ryan, P., et al., 2005. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an International Case Control Study of Adult Brain Tumours. *Int. J. Cancer* 113, 116–125.
- Surawicz, T.S., McCarthy, B.J., Kupelian, V., Jukich, P.J., Bruner, J.M., Davis, F.G., 1999. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors. *Neurooncol.* 1, 14–25.

- Szwarcwald, L.C., Damacena, N.G., 2008. Complex sampling design in population surveys: planning and effects on statistical data analysis. *Rev. Bras. Epidemiol.* 38 11 (Suppl. 1), 38–45.
- Viel, J.F., Challier, B., Pitard, A., Pobel, D., 1998. Brain cancer mortality among French farmers: the vineyard pesticide hypothesis. *Arch. Environ. Health* 53 (1), 65–70.
- Waggoner, J.K., Kullman, G.J., Henneberger, P.K., et al., 2011. Mortality in the agricultural health study, 1993–2007. *Am. J. Epidemiol.* 173 (1).
- Wensch, M., Minn, Y., Chew, T., Bondy, M., Berger, S.M., 2002. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuroepidemiology* 4, 278–299.
- Wensch, M., Weinberg, A., Wiencke, J., Miike, R., Barger, G., Kelsey, K., 2001. Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am. J. Epidemiol.* 154, 161–165.

TABELAS:

Tabela 1. Características de casos e controles incluídos no estudo

Variáveis	Total	Casos		Controles		p-valor(χ^2)
		N	%	N	%	
Faixa etária						
18-29 anos	358	124	6.08	234	5.65	
30-39 anos	525	176	8.63	349	8.43	
40-49 anos	1017	327	16.03	690	16.67	
50-59 anos	1323	431	21.13	892	21.55	
60-69 anos	1510	506	24.80	1004	24.25	
70-79 anos	1108	365	17.89	743	17.95	
>80 anos	339	111	5.44	228	5.51	0,984
Total	6180	2040	100	4140	100	
Raça/cor da pele						
Branca	3430	1310	71.39	2120	56.79	
Não branca	2138	525	28.61	1613	43.21	<0.0001
Escolaridade						
Nenhuma	311	69	4.96	242	9.13	
1 a 3 anos	930	258	18.53	672	25.35	
4 a 7 anos	1290	406	29.17	884	33.35	
8 a 11 anos	767	282	20.26	485	18.29	
12 e mais	745	377	27.08	368	13.88	<0.0001
Ocupações						
Agrícolas	233	95	4.66	138	3.33	
Não Agrícolas	5947	1945	95.34	4002	96.67	0,0102
Total	6180	2040	100	4140	100	

Tabela 2, Odds Ratio e intervalos de confiança de 95% dos modelos de regressão logística entre mortalidade por câncer de cérebro e ocupações agrícolas no estado do Rio de Janeiro, 1996-2005

Variáveis	OR	IC 95%	OR(aj)*	IC 95%
Ocupações				
Agrícolas	1,41	1,09 - 1,85	1,82	1,21-2,71
Raça/Cor da pele				
Branca	1,89	1,68 - 2,14	1,73	1,48-2,01
Escolaridade				
Nenhuma escolaridade **	(Referência)			
1 a 3 anos	1,34	0,99-1,82	1,43	1,03-1,98
4 a 7 anos	1,61	1,20-2,14	1,71	1,24-2,36
8 e 11 anos	2,04	1,50-2,76	2,07	1,48-2,90
+ 12 anos	3,59	2,65-4,86	3,50	2,50-4,89

* Ajustado por: ocupação, faixa etária, raça, escolaridade e microrregião de residência,

** *p-trend* <0,0001

Tabela 3, Odds Ratio e intervalos de confiança de 95% dos modelos de regressão logística entre de acordo com a microrregião de residência

Microrregião de residência	Caso	Controls	OR	IC95%	aOR*	IC95%
Rio de Janeiro	1425	3091	(Reference)			
Itaperuna	41	58	1.53	1.02-2.30	0.86	0.43-1.71
Santo Antônio de Padua	27	37	1.58	0.96- 2.60	1.55	0.76-3.19
Campos dos Goytacazes	67	138	1.05	0.78-1.42	1.17	0.75-1.83
Macaé	20	32	1.35	0.77-2.37	1.56	0.68-3.55
Três Rios	27	46	1.27	0.78-2.05	0.73	0.22-2.48
Cantagalo/Cordeiro	15	18	1.81	0.90-3.59	3.38	1.06-10.78
Nova Friburgo	40	57	1.52	1.01-2.29	0.68	0.27-1.73
Santa Maria Madalena	3	3	2.17	0.43-10.7	6.10	0.55-68.17
Bacia de São João	14	19	1.60	0.79-3.19	1.46	0.53-4.03
Lagos	51	108	1.02	0.72-1.44	0.93	0.59-1.46
Vale do Paraíba	98	158	1.34	1.03-1.74	1.72	1.24-2.39
Barra de Pirai	23	50	1.00	0.60-1.64	0.81	0.40-1.66
Baía de Ilha Grande	24	42	1.24	0.74-2.05	1.22	0.64-2.29
Vassouras	24	54	0.96	0.59-1.56	1.03	0.56-1.87
Serrana	99	144	1.49	1.14-1.94	1.50	0.95-2.37
Macacu-Caceribu	18	33	1.18	0.66-2.10	1.19	0.52-2.73
Itaguaí	24	52	1.00	0.61-1.63	0.91	0.47-1.74

p-value (x²) 0.0334

* aOR: Odds Ratio ajustada por ocupação, grupo etário, escolaridade e microrregião de residência

Tabela 3. MOR por neoplasias cerebrais, de acordo com o quartil de consumo per capita de agrotóxicos dos municípios do Rio de Janeiro no ano de 1985

Quartis de consumo <i>per capita</i> nos municípios em 1985	N		Agrotóxicos	
	Caso	Controle	MOR*	IC95%
Primeiro (referência)	1570	3195	1	
Segundo	271	576	0,96	0,82 - 1,12
Terceiro	156	256	1,24	1,00 - 1,53
Quarto	113	200	1,15	0,90 - 1,47

* Mortality Odds Ratio p-trend 0,0843

7. Validação da causa básica de óbito por neoplasias selecionadas nos municípios de Petrópolis e Teresópolis, Rio de Janeiro, 2007

Adalberto Luiz Miranda Filho¹, Armando Meyer^{1,2}, Gina Torres Rego Monteiro^{1,3}

¹ Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil

² Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

³ Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca-FIOCRUZ, Rio de Janeiro, Brasil

Resumo

Introdução: No Brasil, Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) representa uma fonte importante de dados para os estudos epidemiológicos. Esses dados podem ser utilizados para subsidiar programas de controle e prevenção, monitorar tendências e levantar hipóteses sobre a etiologia de doenças. Portanto, esta informação deve ser validada. **Objetivos:** validar a causa básica de óbito pelas neoplasias de cérebro, esôfago e estômago, leucemias e linfomas, em maiores de 18 anos de idade, ocorridas no ano de 2007, que residiam dos municípios de Petrópolis e Teresópolis, Rio de Janeiro. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de validação de causa básica de morte informada pelo SIM, tendo como referência as informações obtidas nos prontuários médicos. As declarações de óbito (DOs) foram obtidas no sítio eletrônico do SIM e os prontuários foram consultados nas instituições de saúde onde os indivíduos morreram ou realizaram tratamento. A população de estudo foi de 153 DOs. **Resultados:** Após a revisão dos prontuários, o valor preditivo positivo (VPP) foi de 88,9% para as neoplasias de esôfago, 90,2% nas de estômago, 90,0% nas de cérebro, enquanto que para as leucemias e linfomas houve confirmação em 100% dos casos. Não se observou diferença importante entre as taxas obtidas pelos dados originais do SIM e após a validação. **Conclusão:** Pode-se concluir que são válidas as informações referentes à causa básica de morte pelas neoplasias de cérebro, estômago, esôfago, leucemias e linfomas, nos municípios de Petrópolis e Teresópolis.

Palavras-chave: neoplasias; validação; declaração de óbito; Rio de Janeiro.

Introdução

No Brasil, a base de dados do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) tem abrangência nacional e disponibiliza os principais dados dos óbitos que ocorrem a cada ano, representando uma fonte importante para os estudos epidemiológicos. Os dados de mortalidade podem ser utilizados para subsidiar programas de controle e prevenção, além de monitorar tendências e levantar hipóteses sobre a etiologia de doenças.

Dada à importância da informação de mortalidade, há várias décadas pesquisadores de diversos países investigam a sua validade, sendo a principal forma de fazê-lo pela comparação dos dados do sistema de mortalidade com aqueles obtidos de prontuário hospitalar, tomando esses últimos como referência (German et al., 2011; Rao et al., 2007; Ministério da Saúde, 2008).

No Brasil, ainda há poucos estudos sobre acurácia de causa básica de óbito por neoplasia. Monteiro et al. (1997) realizaram a validação da informação oficial de óbitos devidos a câncer de estômago no município do Rio de Janeiro. Queiroz et al. (2003) avaliaram a validade da causa básica de morte câncer de boca, no município do Rio de Janeiro. Em Belém, estado do Pará, Nunes et al. (2004) revisaram a causa básica de óbito câncer de útero.

Os municípios de Petrópolis e Teresópolis fazem parte da microrregião serrana do estado do Rio de Janeiro. Estes municípios, em 2007, tinham uma população de 456.937 habitantes, sendo 306.645 em Petrópolis e 150.268 em Teresópolis. Neles, as neoplasias representam a segunda causa de morte nos indivíduos maiores de 20 anos de idade. Em 2007, nesse grupo etário, para ambos os sexos, neoplasias potencialmente associadas à exposição a agrotóxicos estavam entre as mais frequentes: estômago (3^a), esôfago (7^a), cérebro (8^a), linfomas (10^a) e leucemias (16^a). Avaliar a qualidade dessa informação é de extrema relevância para aprimorar o SIM e contribuir com estudos epidemiológicos que utilizam tais dados.

Assim, o presente trabalho tem por objetivo validar a causa básica de óbito pelas neoplasias de cérebro, esôfago e estômago, leucemias e linfomas, ocorridas no ano de 2007, em residentes dos municípios de Petrópolis e Teresópolis, estado do Rio de Janeiro/Brasil, tendo como referência as informações obtidas nos prontuários médicos.

Material e Métodos

Delineamento de estudo

Trata-se de um estudo de validação da causa básica de morte informada na base de mortalidade do SIM.

Fonte dos dados

Os dados individuais das declarações de óbito (DO) foram obtidos no sítio eletrônico do Sistema de Informação de Mortalidade (Brasil, 2009).

Na DO são informadas todas as morbidades que contribuíram para o óbito, sendo aquela que deu início ao processo denominada causa básica da morte e as demais como causas associadas (Leurenti et al., 1974).

População de estudo

Foram incluídas no estudo 153 DOs de indivíduos de ambos os sexos, maiores de 18 anos de idade, residentes nos municípios de Petrópolis e Teresópolis que faleceram no ano de 2007, sendo 133 e tiveram como causa básica: neoplasia de cérebro (C70 a C72; 21 DOs), esôfago (C15; 22 DOs), estômago (C16; 59 DOs), leucemia (C91 a C95; 11 DOs) ou linfoma (C81 a C85; 17 DOs). Foram também incluídas 9 DOs que apresentaram alguma dessas neoplasias informada da DO, como causa associada, e outras 11 DOs cuja causa básica era neoplasia maligna sem especificação de localização (C80). Estas DOs foram selecionadas por apresentarem maior probabilidade de uma das neoplasias do estudo ser a real causa básica, caracterizando assim um falso negativo. Assim, a população de estudo totalizou 153 DOs.

Coleta da informação

Os prontuários foram consultados nas instituições de saúde onde os indivíduos morreram ou realizaram tratamento. Os critérios de confirmação diagnóstica foram: os exames laboratoriais (histopatologia, citologia e imunohistoquímica), radiológicos (endoscopia, tomografia, cintilografia) e, quando não foi possível obter tais exames, considerou-se a história clínica e/ou conduta terapêutica descrita no prontuário.

Análise estatística

Realizou-se análise descritiva das características demográficas da população estudada. A causa de morte determinada após a revisão do prontuário foi adotada como padrão. De acordo com metodologia amplamente utilizada em outros estudos de validação (Percy et al., 1981; German et al., 2011; Rao et al., 2007), a comparação da causa básica da DO com a obtida na revisão de prontuário permitiu calcular o valor preditivo positivo (VPP) para cada neoplasia. Os intervalos de confiança (95%) foram estimados pelo método de Wald.

Efetuiu-se a comparação da taxa de mortalidade por cem mil habitantes com os dados do SIM e com aqueles confirmados pela validação. O numerador dessa última taxa foi composto pelo número de mortes por determinada neoplasia após a revisão dos prontuários, somado ao produto do valor preditivo positivo dessa neoplasia pelo número de perdas da mesma.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa ENSP/FIOCRUZ-RJ e pelas secretarias de saúde dos municípios de Petrópolis e Teresópolis.

Resultados

A população de estudo foi constituída por 153 DOs, sendo que, 133 tinham uma das neoplasias do estudo como causa básica e 9 como causa associada e 11 sem localização de especificação. Não foi possível recuperar os prontuários de 23 indivíduos

(15%). Essas perdas foram devidas a não localização dos prontuários no arquivo do hospital, em alguns casos por ter sofrido alagamento em enchentes, ou pela não autorização do acesso ao prontuário pela direção da unidade. Estas seguiram a seguinte distribuição, de esôfago 4, de estômago 7, de cérebro 2, linfomas 1, leucemias 3, sem especificação de localização 4 e outras causas 2. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os indivíduos que tiveram os prontuários analisados e as perdas para as variáveis disponíveis na DO: sexo, cor da pele, faixa etária, escolaridade e ocupação (dados apresentados em anexo: Apêndice 2).

Do conjunto das DOs selecionadas para investigação, 61,4% de indivíduos residentes do município de Petrópolis e 38,6% em Teresópolis. Observou-se que a maioria das mortes ocorreu no sexo masculino (66,1%), com predominância da cor da pele branca (75%), em ambos os municípios. Em relação à idade, 83% tinham 50 anos ou mais, sendo similar a distribuição nos dois municípios (Tabela 1a).

Não havia informação de escolaridade em 41% das DOs; entre aquelas que possuíam esse dado, 73,3% tinham frequentado escola por menos de sete anos, sendo similar a distribuição entre os dois municípios. Quanto à ocupação, daqueles indivíduos tinham a informação, 10,6% foram classificados como agricultores, sendo a maior proporção no município de Teresópolis.

Foi possível realizar a revisão do prontuário de 130 DOs: 114 em que a causa básica das neoplasias era uma das neoplasias selecionadas, 7 sem localização de especificação e 9 como causa associada.

Em relação as 114 DOs cuja causa básica de morte foi uma das neoplasias de estudo, 104 foram concordantes quanto ao sítio anatômico informado na DO (dados apresentados no Apêndice 1). Foi possível recuperar resultados de exames laboratoriais (histologia, citologia, imunohistoquímica, imunofenotipagem e radiologia) para confirmar ou refutar o diagnóstico de neoplasia em 70% dos óbitos. Em 10% dos casos a confirmação do diagnóstico foi possível a partir de informações de cirurgias e 20% foram confirmados pela história clínica ou conduta terapêutica relatadas nos prontuários médicos (Tabela 2a).

No conjunto das 7 DOs sem especificação de localização (C80), em dois casos foi possível recuperar a localização primária da neoplasias. Um dos casos tratava-se de um câncer de língua, cuja histologia revelou uma lesão maligna vegetante, sendo o paciente submetido a cirurgia para retirada da massa tumoral. No outro caso, a revisão do prontuário revelou que o paciente fazia tratamento de uma neoplasia maligna de na loja amigdaliana direita cujo laudo histológico informou tratar-se de carcinoma indiferenciado do tipo linfoepitelioma. Nos outros cinco óbitos, foi possível manter o diagnóstico original (C80) levando-se em consideração os exames radiológicos (2) ou a história clínica e conduta terapêutica relatada nos prontuários médicos localizados (3).

Por fim, foram revisadas 9 DOs selecionadas por mencionar alguma das neoplasias do estudo. Em uma delas, o prontuário relatava que o paciente recebia tratamento para LMA há 2 anos, tinha passado por várias internações para quimioterapia, foi submetido a transplante de medula óssea e apresentou rejeição, configurando a leucemia como causa básica do óbito. A revisão dos outros 8

prontuários confirmou que a neoplasia mencionada era causa associada, tendo sido mantida a causa básica original.

A Tabela 3a apresenta o valor preditivo positivo, por causa básica de óbito, após a revisão dos prontuários. O VPP variou de 89% (câncer de esôfago) a 100% (linfomas e leucemias).

O Gráfico 1 apresenta as taxas de mortalidade antes (segundo o SIM) e após a validação. Não foram observadas diferenças importantes na magnitude das taxas de mortalidade para as neoplasias no esôfago, cérebro, leucemias, linfomas. Por outro lado, a taxa de mortalidade por neoplasia de estômago diminuiu de 18,3 para 16,8 mortes por 100 mil habitantes.

Discussão

O presente estudo observou a validade da causa básica de morte informada nos registros do Sistema de Informação sobre Mortalidade nos municípios de Petrópolis e Teresópolis no ano de 2007, para as neoplasias localizadas no estômago, esôfago, cérebro, leucemias e linfomas, tendo como referência a informação do prontuário médico. O valor preditivo positivo variou de 88%, para câncer de estômago, a 100% para leucemias e linfomas, revelando a boa qualidade da informação da causa de óbito de acordo com a literatura (Percy et al., 1981; Perez-Goméz et al., 2006; Rao et al., 2007; German et al., 2011).

As neoplasias selecionadas são sítios comuns de morte no estado do Rio de Janeiro. Este trabalho sugere que os valores preditivos positivos observados são comparáveis a alguns estudos em países industrializados que também usaram as informações de prontuários médicos como padrão ouro.

Na Espanha, Garcia-Perez et al. (2006) reuniram estudos de validação da declaração de óbito por câncer publicados entre 1989 e 2005 e calcularam o VPP da causa básica para algumas localizações de neoplasias, agrupando os dados dos estudos em que avaliaram cada localização. No caso das neoplasias malignas de estômago, encontraram um VPP de 89%. Esse valor foi similar aos 90,7% observados por Monteiro et al. (1997) no município do Rio de Janeiro. Na China, Rao et al. (2007) realizaram a validação de 2917 mortes ocorridas em seis províncias na última década, tendo como referência o registro médico, relatando um VPP de 97,1% para a causa de morte por câncer no estômago. Nos EUA, German et al. (2011) realizaram a validação da causa básica de morte de 265.862 óbitos por câncer, ocorridos nos estados Califórnia, Colorado e Idaho, entre os anos de 1993 e 2004. A confirmação foi feita a partir de dados dos registros de câncer destes estados, sendo o VPP para neoplasia de estômago de 91,9%.

Para a neoplasia de esôfago, o VPP encontrado no presente estudo foi superior aos observados por German et al. (2011) e Garcia-Perez et al. (2006): 76,4 e 78%, respectivamente. Entretanto foi inferior ao observado por Rao et al. (2007) na China de 93,9%.

No caso de neoplasia no cérebro, o resultado do presente estudo foi semelhante ao reportado por German et al. (2011) nos EUA (VPP 93,7%), e superior ao observado por

Garcia-Perez et al. (2006) (VPP 85%) na Espanha. Por outro lado, até a realização deste trabalho, não foi encontrado estudo brasileiro publicado em periódico científico relativo à validação da causa básica de morte.

Observou-se um elevado valor preditivo positivo para os linfomas, similar ao observado por German et al. (2011) VPP 94,4% nos EUA e aos observados por Garcia-Perez et al.(2006) VPP 80% na Espanha. Por fim, para as leucemias foi possível obter informações que permitissem a confirmação em 100% dos casos, sendo superior ao VPP 88% observado nos EUA por German et al.(2011) e similar ao observado por Garcia-Perez et al.(2006) VPP 93% na Espanha.

Este trabalho possui algumas limitações. Primeiro, trata-se de uma avaliação restrita aos óbitos ocorridos no ano de 2007. Entretanto, para cada neoplasia estudada, foram selecionados todos os óbitos em que ela tinha sido mencionada independente de ter sido, ou não, selecionada como causa básica. Segundo, não foi possível revisar os prontuários médicos de todas as DOs selecionadas, pois algumas instituições de saúde tiveram problemas de perda de arquivo relacionados a enchentes e outras não permitiram o acesso a eles, levando a 15% de perda. No entanto, tal perda não deve ter comprometido os resultados, pois não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as características disponíveis dessas DOs e as selecionadas.

Uma contribuição importante do presente estudo é a confirmação da magnitude da mortalidade das neoplasias selecionadas. Assim, os dados do SIM podem ser utilizados para estudos epidemiológicos, pois não se observou diferença importante entre as taxas obtidas pelos dados originais e após a validação, não obstante a pequena superestimação do câncer de estômago: 1,5 óbitos por 100.000 habitantes (Gráfico 1).

Vale ressaltar que o grupo dos “Sintomas, sinais e achados anormais de exames clínicos e de laboratório, não classificados em outras partes conhecidas” (Capítulo XXIII da CID10) representou 3,5% do total das mortes registradas nos municípios de Petrópolis e Teresópolis em 2007. De acordo com França et al. (2007), valores abaixo de 6% indicam uma boa qualidade do diagnóstico de óbito.

Na população de estudo houve um elevado número de indivíduos classificados como trabalhadores agrícolas (10,6%). De acordo com dados do censo agrícola do IBGE no ano de 2006, este grupo ocupacional representa aproximadamente 2% em Petrópolis e 7% em Teresópolis. Nestes municípios a atividade agrícola é intensa, um estudo observou um maior risco de morte por câncer de cérebro em indivíduos residentes na microrregião serrana, principalmente agricultores (Miranda-Filho et al., 2011).

Conclusão

O presente trabalho contribui de forma relevante para a avaliação da qualidade da informação do SIM. Podemos concluir que são válidas as informações referentes à causa básica de morte pelas neoplasias de cérebro, estômago, esôfago, leucemias e linfomas, em indivíduos maiores de 18 anos de idade, residentes nos municípios de Petrópolis e Teresópolis.

Agradecimentos

Os autores agradecem às secretarias municipais de saúde dos municípios de Teresópolis e Petrópolis. Agradecem, também, aos funcionários dos hospitais São José e Clínicas, em Teresópolis, Alcides Carneiro, UNIMED, Beneficência Portuguesa, Dr. Nelson de Sá Earp, Sanatório de Corrêa e Sanatório Oswaldo Cruz, em Petrópolis, pelo apoio à pesquisa.

Referências bibliográficas

- Brasil – Ministério da Saúde, 2008. Sistema de informação sobre Mortalidade (SIM), Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm (Acessado 09.02.11).
- German R, Fink A and Heron M. The Accuracy of cancer mortality statistics based on death certificates in the United States. *Cancer Epidemiol*, 2011(35)126-131
- Laplanche A. Qualité des certificats de décès en cas de décès par cancer en France. *Bulletin Cancer*, 1998(11):967-969.
- Laurenti R. A análise da mortalidade por causa básica e por causas múltiplas. *Ver Saúde Pub*, São Paulo, 8:421-435, 1974
- Ministério da Saúde, 2008. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm. Acessado 9-2-2010.
- Miranda-Filho, AL, Monteiro GTR, Meyer A. Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: A population-based case-control study, 1996–2005. *Int. J. Hyg. Environ. Health* (2011), doi:10.1016/j.ijheh.2011.10.007
- Monteiro GTR, Koifman RJ and Koifman S. Confiabilidade e Validade dos atestados de óbito por neoplasias. II Validação do câncer de estômago como causa básica dos atestados de óbito no município do Rio de Janeiro. *Cad de Saúde Pública*, 1997(13)(supl 1):53-65.
- Nunes J, Koifman RJ, Mattos IE, Monteiro GTR. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, 2004(5): 1262-1268.
- Percy C, Stanek EI, Gloeckler L. Accuracy of Cancer Death Certificates and Its Effect on Cancer Mortality Statistics, 1981 71:242 – 50
- Pérez-Gomez B, Aragonés N, Pollán M et al, 2006. Accuracy of câncer death certificates in Spain: a summary of available information. *Gac Sanit*. 20;42-51
- Queiroz RCS, Mattos IE, Monteiro GTR, Koifman S. Confiabilidade e validade das declarações de óbito por câncer de boca no Município do Rio de Janeiro. *Cad. Saúde Pública*, 2003(6): 1645-1653.
- Rao C, Gonghuan Y, Jianping H, et al. Validation of cause-of-death statistics in urban China. *International Journal of Epidemiology*, 2007(36)642–651.

Anexo:

Tabela 1a. Características demográficas da população de estudo de acordo com o município de residência no ano de 2007.

Variáveis	Total		Petrópolis		Teresópolis		valor p
	n	%	n	%	n	%	
Total	153	100	94	100	59	100	
Sexo							
Masculino	94	61,4	55	58,5	39	66,1	0,157
Feminino	59	38,6	39	41,5	20	33,9	
Cor da pele (n=150)							
Branca	113	75,3	69	75	44	75,9	0,1572
Não-branca	37	24,7	23	25	14	24,1	
Faixa etária							
18 e 49 anos	26	17	18	19,1	8	13,6	0,2201
50-59 anos	30	19,6	14	14,9	16	27,1	
60-69 anos	46	30,1	27	28,7	19	32,2	
70-79 anos	26	17	16	17	10	16,9	
>80 anos	25	16,3	19	20,2	6	10,2	
Escolaridade (n=90)							
Nenhuma	9	10	5	8,2	4	13,8	0,2415
1 a 3 anos	31	34,4	20	32,8	11	37,9	
4 a 7 anos	26	28,9	19	31,1	7	24,1	
8 a 11 anos	15	16,7	11	18	4	13,8	
12 e mais	9	10	6	9,8	3	10,3	
Ocupações (n=132)							
Agrícolas	14	10,6	7	9,1	7	18,9	0,1578
Não Agrícolas	76	57,6	42	54,5	15	40,5	
Aposentado	28	21,2	23	29,9	11	29,7	
Dona de casa	14	10,6	5	6,5	4	10,8	

Tabela 2a. Critérios de confirmação da causa de morte por revisão de prontuário de óbitos de residentes em Petrópolis e Teresópolis, 2007

Localizações	Método de confirmação do diagnóstico						Total
	Histologia	IHQ/IFT*	Citologia	Cirurgia	Radiologia	Outro**	
Esôfago	7	1	2	4	2	2	18
Estômago	29	1	1	6	6	8	51
Cérebro	10		1	2	3	4	20
Linfomas	6	3	3			4	16
Leucemias		3	1			5	9
Todos os sítios	54	7	8	12	11	22	114

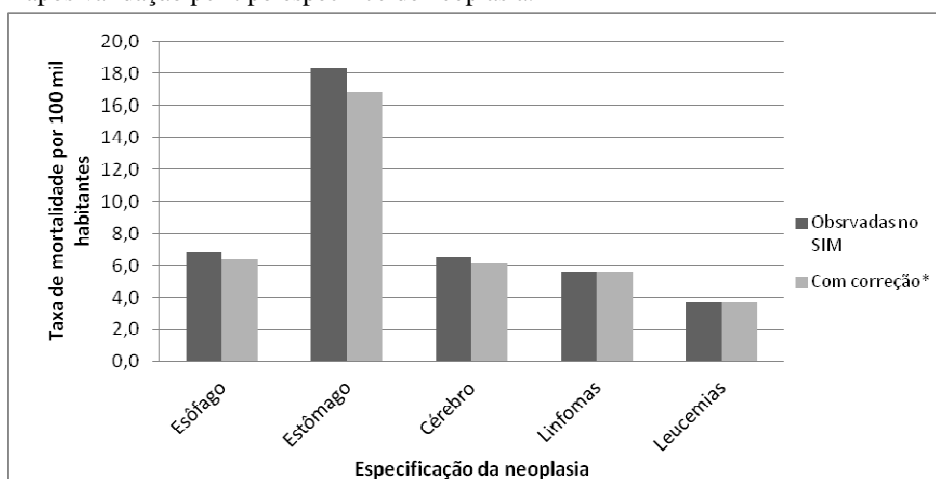
*Imunohistoquímica e Imunofenotipagem

** História clínica ou conduta terapêutica

Tabela 3a. Valor Preditivo Positivo e Intervalos de Confiança após revisão de óbitos de residentes em Petrópolis e Teresópolis, 2007

Causa básica	DO	Prontuário	VPP	IC95%
Esôfago	18	16	88,9	72 – 100
Estômago	51	46	90,2	83 – 99
Cérebro	20	18	90,0	74 – 100
Linfomas	16	16	100	
Leucemias	9	9	100	
Todos os sítios	114	104	91	89 – 98

Gráfico 1. Comparação das taxas de mortalidade obtidas com os dados do SIM e após validação por tipo específico de neoplasia.



Apêndice 1.

	Cérebro	Esôfago	Estômago	Linfomas	Leucemias
Cérebro	18				
Esôfago		16			
Estômago			46		
Linfomas				15	
Leucemias					9
Pulmão	1				
Mama	1				
Nasofaringe		1			
Lábios		1			
Cólon			1		
Reto			1		
Fígado			1		
Próstata			1		
Síndrome de Fourier			1		
Neo soe				1	
	20	18	51	16	9

Apêndice 2.

Distribuição das características	Amostra		Perdas		valor p
	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	81	62,3	13	56,5	0,1572
Feminino	49	37,7	10	43,5	
Total	130		23		
Cor da pele					
Branca	97	74,6	17	73,9	0,1991
não-branca	31	23,8	5	21,7	
sem informação	2	1,5	1	4,3	
Faixa etária					
18 e 49 anos	23	17,7	3	13,0	0,2651
50-59 anos	22	16,9	5	21,7	
60-69 anos	44	33,8	7	30,4	
70-79 anos	21	16,2	3	13,0	
>80 anos	20	15,4	4	17,4	
Escolaridade					
Nenhuma	8	6,2	2	8,7	0,2635
1 a 3 anos	27	20,8	6	26,1	
4 a 7 anos	21	16,2	4	17,4	
8 a 11 anos	13	10	3	13,0	
12 e mais	7	5,4	1	4,3	
Sem informação	54	41,5	7	30,4	

Ocupações					
Agrícolas	13	10	1	4,3	
Não Agrícolas	69	53,1	8	34,8	0,1246
Aposentado	21	16,2	9	39,1	
Dona de casa	13	10	1	4,3	
Sem informação	14	10,8	4	17,4	

8. Considerações finais

O presente trabalho é inédito, ao analisar com maior detalhamento os dados de morte por neoplasias potencialmente associadas à exposição aos agrotóxicos na região serrana do estado do Rio de Janeiro.

Em consonância com outros estudos, observou-se maior risco de morte por neoplasia cerebral em indivíduos que ocupados em atividade agrícola, demonstrando um cenário preocupante no que diz respeito à epidemiologia do câncer de cérebro no estado do Rio de Janeiro, especialmente na região serrana, onde se concentra essa atividade. O trabalho na agricultura se caracteriza pela presença de muitos perigos, principalmente pela exposição a agrotóxicos, fertilizantes e outros produtos químicos, além da exposição a agentes físicos e virais.

Os resultados reiteram a necessidade de consolidar mecanismos eficientes de vigilância em saúde e orientação ao uso adequado de agentes químicos, principalmente para a população residente nestas áreas, em especial os municípios de Teresópolis e Petrópolis. Nesse contexto, é preciso pensar estratégias de proteção em saúde, sendo necessário entender melhor o papel de cada agente no desenvolvimento das neoplasias cerebrais, assim como se diferenças genéticas poderiam conferir certa vulnerabilidade a estas populações.

Outro aspecto relevante, diz respeito à confirmação da qualidade dos dados de mortalidade nos municípios de Petrópolis e Teresópolis. O estudo de validação revelou a veracidade da causa básica de morte para as neoplasias selecionadas (câncer de cérebro, de estômago, de esôfago, linfomas e leucemias).

Finalmente, a confirmação da boa qualidade dos dados de mortalidade para as neoplasias associadas a atividades agrícolas dá suporte a que sejam propostos novos estudos na região, com vistas a estimar o papel dos agrotóxicos e de outros potenciais fatores de risco no desenvolvimento de neoplasias. Nesse contexto, seria interessante a proposição de estudos observacionais, utilizando questionários validados e exames laboratoriais que possibilitem estimar dose de exposição e variações genéticas.

9. Referências Bibliográficas

- Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S and Holden L. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann. Epidemiol.* 1998; 8: 64–74
- Alavanja MCR, Samanic C, Dosemeci M, Lubin J, Tarone R, Lynch, CF, Knott C, Thomas K, Hoppin JA, Barker J, Coble J, Sandler DP, Blair A. Use of agricultural pesticides and prostate cancer risk in the Agricultural Health Study cohort. *American Journal of Epidemiology.* 2003; 157:800-814
- Anvisa, 2010. Agrotóxicos: Agência discute o controle de resíduos no Senado; (boletim informativo). Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa>. Acessado em 20 set/2010.
- Araújo, A.J., Lima, S.J., Moreira, J.C., et al, 2007. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. *ciênc saúde coletiva*; 12(1):115-130
- Berleur, M.P., Cordier, S., 1995. The role of chemical, physical, or viral exposures and health factors in neurocarcinogenesis: implications for epidemiologic studies of brain tumors. *CCC*; 6: 240-56.
- Bierman, P.J., Bagin, R.G., Jagannath, S., et al, 1993. High dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue in Hodgkin's disease: long term follow-up in 128 patients. *Ann Oncol*; 4: 767–773.
- Björk, M., Albin, H., Welinder, H., et al, 2001. Are occupational, hobby, or lifestyle exposures associated with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukaemia? *Occup Environ Med* ;58:722-727
- Blair, A., 1990. Herbicides and non-Hodgkin's lymphoma: new evidence from a study of Saskatchewan farmers. *Journal of The National Cancer Institute*; 82:544-45.
- Blair, A., Sandler, D.P., Tarone, R., et al, 2005. Mortality among participants in the agricultural health study, *Ann Epidemiol*; 15:279–285,
- Blair, A., Zahm, S., 1995. Agricultural exposures and cancer. *Environ Health Perspect.* 103: 205-208.
- Blair, A., Zahm, S., Pearce, N., Heineman, E., et al, 1992. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*; 18: 209-215.
- Blair, A., Zheng, A., Linos, P.A., et al, 2001. Occupation and leukemia: A population-based case-control study in Iowa and Minnesota. *Am J Ind Med*; 40(1): 3–14.
- Bohnen, N.I., Kurland, L.T., 1995. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: 362 a review of the epidemiologic data. *J. Neurol. Sci.* 132, 110–121.
- Bonner MR, Williams A, Rusiecki J, et al. Occupational Exposure to Terbufos and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Causes Control.* 2010 June ; 21(6): 871–877,
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 98 p., 2009.
- Cammenga, J., 2005. Gatekeeper pathways and cellular background in the pathogenesis and therapy of AML Leukemia; 19, 1719–1728

- Cantor, K.P., 1982. Farming and mortality from non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study. *Int J Cancer*; 29:239-47.
- Carlson, R., *Silent Spring*. (Ed.40). Marine Books edition 2002.
- Castro, J., & Confalonieri, U., 2005. Uso de agrotóxicos no Município de Cachoeiras de Macacu (RJ). *Ciênc. saúde coletiva*, 10(2), 473-482.
- Castro, J., & Confalonieri, U., 2005. Uso de agrotóxicos no Município de Cachoeiras de Macacu (RJ). *Ciênc. saúde coletiva*, 10(2), 473-482.
- CBTRUS (Central Brain Tumor Registry of the United States) (2000) Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States 1992-1997. Chicago: Central Brain Tumor Registry of the United States.
- Cocco P, Fadda D, Billai B, D'Atri M, Melis M, Blair A. Cancer Mortality among Men Occupationally Exposed to Dichlorodiphenyltrichloroethane. *Cancer Res*, 2005; 65: 9588-9594.
- Código Brasileiro de ocupação (CBO) 2002. Ministério do Trabalho. Disponível em: www.mtocto.gov.br
- Cordeiro et al. Validade das informações ocupação e causa básica em declarações de óbito de Botucatu, São Paulo. *Cadernos de Saúde Pública*, Rio de Janeiro, vol. 15(4):719-728, out/dez, 1999.
- Correa, P., 1988. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Research*; 48:3554-3560.
- Cullen, D.J.E., Collins, B.J., Christiansen, K.J., et al, 1993. When is *Helicobacter pylori* infection acquired? *Gut*; 34:1681-2.
- Cunningham, M.L., Matthews, H.B., 1995. Cell proliferation as determining factor carcinogenicity of chemicals: studies with mutagenic carcinogens and mutagenic noncarcinogens. *Toxicol Letters*, 82/83: 9-14.
- Davis FG, Kupelian V, Freels S, McCarthy B, Surawicz T. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by behavior and major histology groups. *Neuro-Oncology*. 3(3):152-158, 2001.
- Devessa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinomas in the United States. *Cancer*. 1998; 83:2049
- Devita. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th edition (July 2001): by Vincent T. Devita (Editor), Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg (Editor) By Lippincott Williams & Wilkins Publishers
- Dich J, Zahm SH, Hanberg A, Adami HO. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control*, 1997; 8(3):420-43
- Dietz J et al. Pesquisa de micronúcleos na mucosa esofágica e sua relação com fatores de risco ao câncer de esôfago. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2000; 46:3
- Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *British Journal of Industrial Medicine*,(1955);12:81-86 doi:10.1136/oem.12.2.81
- Fauré YA e Hasancler L. O Desenvolvimento Local no Estado do Rio de Janeiro – estudos avançados nas realidades municipais: E-Papers Serviços Editoriais, 2005

- Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res*, 1992; (Suppl 52):5465s-5467s.
- Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*, 2004; 23:6524-34.
- Fritschi LG, Benke AM, Hughes A, Krickler J, Turner CM, Vajdic A, Grulich S, Milliken J, Kaldor and Armstrong BK. Occupational Exposure to Pesticides and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma *Am J Epidemiol*, 2005; 162(9):849-857.
- Gavin P, Yogev R. Central nervous system abnormalities in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Neurosurg*, 1999; 31:115-123.
- Grogan T and Miller T. *Cancer Treatment* Haskell CM (ed). WB Saunders: Philadelphia, 1995; 979-1005.
- Harris, N.L., Jaffe, E.S., Diebold, J., et al, 1999. The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann Oncol*; 10: 1419-1432.
- Hensel, F., Constanze, K., Ralph, H., et al, 1999. Mitogenic autoantibodies in *Helicobacter pylori*-associated stomach cancerogenesis. *Int J cancer*, Volume 81, Issue 2, pages 229-235, 12
- Hodgson, E., 2004. *A textbook of modern toxicology*. United States of America: Wiley-Interscience, 3rd.
- IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Occupational exposures in insecticide application and some pesticides. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* 1991; 53:179-249.
- IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Occupational exposures in insecticide application and some pesticides. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* 1991; 53:179-249.
- IBGE (Intituto Brasileiro de Geografia e estatística). Censo agropecuário (2006): disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/> . acessado em out de 2010.
- IBGE (Intituto Brasileiro de Geografia e estatística). Sistema do IBGE de Recuperação Automática (SIDRA), disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/> . acessado em out de 2010.
- INCA- Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/esofago/definicao> Acessado em: 25 nov. 2010.
- Inskip, P.D., Linet, M.S., Heineman, E.F., 1995. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol Rev*;17:382-414.
- Inskip, P.D., Mellemkjaer, L., Grindley, G., 1998. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *CCC* 9: 109-116.
- Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Vigilância do câncer e de fatores de Risco*, 2010. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/incidencia.html> acessado em: 08/05/2010.
- ISCO-88 (International Standard Classification of Occupations). Disponível em: www.oil.org

- John R. Brown and John L. Thornton. Percivall Pott (1714-1788) and Chimney Sweepers' Cancer of the Scrotum: *Br J Ind Med.* 1957 January; 14(1): 68–70.
- Kelleher C, Newell J, MacDonagh-White C, et al. Incidence and occupational pattern of leukaemias, lymphomas, and testicular tumours in Western Ireland over an 11 year period. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:651–656
- Keller-Byrne, J.E., Khuder, S.A., Schaub, E.A., 1995. Meta-analyses of prostate cancer and farming. *Am. J. Ind. Med.* 31: 580–586
- Keller-Byrne, J.E., Khuder, S.A., Schaub, E.A., McAfee, O., 1997. A meta-analysis of nonHodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. *Am. J. Ind. Med.* 31: 442–444. 17
- Khuder, S.A., Mutgi, A.B., Schaub, E.A., 1997. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am. J. Ind. Med.* 34: 252–260.
- Kirschner B, Guyatt G. A methodologic framework for assessing health indices. *J Chronic Dis.* 1985; 38:27-36.
- Klaassen, C.D in Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001
- Kodama, M., Kodama, T., Suzuki, H., & Kon, K., 1984. Effect of rice and salty rice diet on the structure of mouse stomach. *Nutrition Cancer*, 6:135-147.
- Koifman, S., Koifman, R.J., Meyer, A., 2002. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 18 (2), 435–445.
- Koifman. S., Koifman, R.J., Meyer, A., 2002. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad de Saúde Púb* 18(2): 435-445.
- Kokouva M, Bitsolas N, HadjigeorgiouGM, et al. Pesticide exposure and lymphohaematopoietic cancers: a case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece), *Public Health* 2011, 11:5
- Kono, S., Hirohata, T., 1996. Nutrition and stomach cancer. *Cancer cause e control*;7:41-55
- Laplanche, A. 1998. Qualité des certificats de décès en cas de décès par cancer en France. *Bulletin Cancer*, 85(11):967-969.
- Laurentir R. Medidas das Doenças. In: Forantini OP. *Epidemiologia Geral.* 2. ed. Laurenti R. A análise da mortalidade por causa básica e por causas múltiplas. *Ver Saúde Pub, São Paulo*, 8:421-435, 1974
- Lee W' J S Colt, E F Heineman' R McComb, D D Weisenburger, W Lijinsky, M H Ward' Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States: *Occup Environ Med* 2005;62:786-792
- Maaroos HI. Helicobacter pylori infection in Estonian population: is it a health problem? *Ann Med* 1995;27:613-6.
- Maele-Fabry, G., Willems, J.L., 2008. Risk leukemia among pesticide manufacturing work: A review and meta-analise of coort studies. *Int Arch Occup Environ Health*; 77:559–570

- Mahajan R, Blair A, Lynch CF, Schroeder P, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Fonofos exposure and cancer incidence in the agricultural health study. *Environ Health Perspect.* 2006 Dec;114(12):1838-42.
- McLean D, Mannetje A, Dryson E et al, Leukaemia and occupation: a New Zealand Cancer Registry-based case-control Study. *International Journal of Epidemiology* 2009;38:594-606
- McLean, D., Andrea 't, M., Evan, D., et al, 2009. Leukaemia and occupation: a New Zealand Cancer Registry-based case-control Study: *Epidemiol*;38:594
- Melbye, M., Adami, H.O., Hjalgrim, H., Glimelius, B., 1996. Ultraviolet light and non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol*; 35(6):655-657
- Mendonca, G.A., Eluf-Neto, J., Andrada-Serpa, M.J., et al, 1999. Organochlorines and breast cancer: a case-control study in Brazil.: *Int J Cancer*; 83(5): 596-600,
- Meyer, A., Chrisman, J., Moreira, J.C., Koifman, S., 2003. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environ. Res.* 93, 264-271.
- Meyer, A., Chrisman, J., Moreira, J.C., Koifman, S., 2003. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environ Res*; 93: 264-271.
- Mills, K.I., Gilkes, A.F., Walsh, V., et al, 2005. Rapid and sensitive detection of internal tandem duplication and activating loop mutations of FLT3. *British Journal of Haematology*; 130, 203-208
- Ministério da Saúde/ FUNASA. Manual instrução para preenchimento da declaração de óbito. Brasília. MS/FUNASA. 1999.
- Miranda-Filho, AL, Monteiro GTR, Meyer A. Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: A population-based case-control study, 1996-2005. *Int. J. Hyg. Environ. Health* (2011), doi:10.1016/j.ijheh.2011.10.007
- Monteiro GTR, Koifman RJ, Koifman S. Confiabilidade e Validade dos atestados de óbito por neoplasias. II Validação do câncer de estômago como causa básica dos atestados de óbito no município do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*, 1997; 13(supl 1):53-65.
- Moreira CJ et al. Avaliação integrada do impacto do uso de agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2002; 7(2):299-311.
- Muller LB, Borges FR, Moraes CC, Rampazzo A. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e das lesões precursoras do câncer gástrico em pacientes dispépticos. *Arq. Gastroenterol*, 2007; 44(2):93-98.
- Muzi CD. Ocupações e neoplasias intracranianas: estudo caso-controle na região metropolitana do Rio de Janeiro, Brasil. / Camila Drumond Muzi. Dissertação de Mestrado. Rio de Janeiro: ENSP/FIOCRUZ, 2009.
- Nobre LCC & Freitas CU. Sistema de Informação em Saúde do Trabalhador no Sus – Proposta de Sistema de Informação de Riscos e Danos no Trabalho a Partir do

- Nível Local. Brasília: Ministério da Saúde. Organização Pan-Americana da Saúde. Fev 1995. 49 p.
- Nobre, Letícia da Costa. Trabalho precário e morte por acidente de trabalho: a outra face da violência e a invisibilidade do trabalho-Salvador (2007) 283f. (Tese de doutorado) ISC-UFBA
- NTP /National Toxicology Program. Department of Health and Human Service: (2000): Disponível em: <http://ntp.niehs.nih.gov/>
- Nunes J, Koifman RJ, Mattos IE, Monteiro GTR. Confiabilidade e validade das declarações de óbitos por câncer de útero no município de Belém, Pará, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2004; 20(5): 1262-1268.
- Offit, K., Parsa, N.Z., Gaidano, G., et al, 1993. 6q deletions define distinct clinicopathologic subsets of non-Hodgkin's lymphoma. Blood; 21 57-2 162.
- Oliveira, Maria Helena Cunha. Óbitos em mulheres em idade fértil (MIF): um estudo de Opelz and Hendreson R. Incidence of non-Hodgkin lymphoma in kidney and heart transplant recipients. Lancet, 1993; 342: 1514-1516
- Percy C, Stanek E, Gloecler L. Accuracy of Cancer death certificates and its effect on cancer mortality statistics. American Journal of Public Health, 1981; 71(3):242-250.
- Peres, F., 1998. Os desafios da educação ambiental e em saúde para a saúde pública no limiar do milênio. In: Mata SF, Gavazza S, Almeida MCM, Ottoni AB, organizadores. Educação ambiental, desafio do século: um apelo ético. Rio de Janeiro: Terceiro Milênio; 156-62.
- Peres, F e Moreira, J.C., 2007. Saúde e ambiente em sua relação com o consumo de agrotóxico em um pólo agrícola do estado do Rio de Janeiro. Rev.Saúde Pública,Rio de Janeiro, 23 Sup 4:S612-S621
- Pimentel, D., 1996. Green revolution agriculture and chemical hazards. Sci Total Environ 188: S86-S98.
- Pimentel, D., 1996. Green revolution agriculture and chemical hazards. Sci Total Environ 188: S86-S98.
- Preston-Martin S, Mack W, Henderson BE. Risk factors for gliomas and meningiomas in males in Los Angeles County. Cancer Research, 1989; 49: 6137-6143.
- Queiroz RCS, Mattos IE, Monteiro GTR, Koifman S. Confiabilidade e validade das declarações de óbito por câncer de boca no Município do Rio de Janeiro. Cad. Saúde Pública, 2003; 19(6): 1645-1653.
- Rao Chalapati; Gonghuan Yang; Jianping Hu; Jiemin Ma; Wan Xia and Alan D Lopez.. Validation of cause-of-death statistics in urban China. International Journal of Epidemiology 2007;36:642-651.
- Reis, E.J., 1996 The expansion of the Brazilian agricultural frontier: a survey of the literature. Rio de Janeiro: IPEA/DIPES. Mimeografado.
- Rodvall, Y., Dich, J., Wilklund, K., 2003. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. Occupational Environment Medicine; 60:798-801.

- Ron, E; Carter, R; Jablon, S and Mabuchi, K. Agreement between Death Certificate and Autopsy Diagnoses among Atomic Bomb Survivors. *Epidemiology* January 1994, Volume 5 Number 1.
- Ruder AM, Yiin J. Mortality of US pentachlorophenol production workers through 2005. *Chemosphere* 83 (2011) 851–861
- Rull RP, Gunier R, Von Behren J, Hertz A, Crouse V, Buffler PA, Reynolds P. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environmental Research*, 2009; 109 (7), pp. 891-899
- Rustein DD e cols. Sentinel Health Events (occupational): a Basis for Physician Recognition and Public Health Surveillance. *American Journal of Public Health*, 73: 1054-62, 1983.
- São Paulo. Artes Médicas, 1996; p.57-81.
- Schinitman A. Análise da fidedignidade da declaração de causa básica de morte por câncer em Salvador, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 1990; 24(6):490-496.
- Schlehofer B, Blettner M, Preston-Martin S, Niehoff D, Wahrendorf J, Arslan A, Ahlbom A, Choi WN, Giles GG, Howe GR, Little J, Menegoz F, et al. Role of medical history in brain tumour development: results from the international adult brain tumour study. *Int J Cancer* 1999;82:155– 60
- SEER (Surveillance, Epidemiology & End Results Program). Public-Use Data 1973–2000, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, 2003.
- Silva, J.J.O., Alves, S.R., Meyer, A., et al. 2001. Influência de fatores socioeconômicos na contaminação por agrotóxicos, Brasil. *Revista de Saúde Pública*; 35(2): 130-135.
- Steenland K. & Beaumont J. The Accuracy of Occupation and Industry Data on Death Certificates. *Journal of Occupational Medicine*, vol. 26(4):288-296, April 1984.
- Thomazini, C.M., Pinheiro, N.A., Pardini, M.I., et al, 2006.. Infecção por *Helicobacter pylori* e câncer gástrico: frequência de cepas patogênicas *cagA* e *vacA* em pacientes com câncer gástrico, *J Bras Patol Med Lab*; 42(1):25-30.
- Vendrame-Goloni CB, Ricci Jr O, Fett-Conte AC. Occupational exposition to carcinogenic agents of patients with chronic myeloid leukemia. *Arq Ciênc Saúde*, 2005;12(1):55-6
- WHO/UNEP – World Health Organization/ United Nations Environment Programme. Public Health Impact of Pesticides Used in Agriculture. WHO, Geneva. 1990.
- Wiemels JL, Wiencke JK, Sison JD, Miike R, McMillan A, Wrensch M. History of allergies among adults with glioma and controls. *International Journal of Cancer*, 2002; 98: 609–615
- Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncol*, 2002; 4:278-299
- Ye BH. BCL-6 in the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Investig*, 2002;18, 356–365.
- Ye, B.H., 2002. BCL-6 in the pathogenesis of non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Investig*;18, 356–365.

ANEXOS



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

International Journal of Hygiene and Environmental Health

journal homepage: www.elsevier.de/ijheh

Brain cancer mortality among farm workers of the State of Rio de Janeiro, Brazil: A population-based case–control study, 1996–2005

Adalberto Luiz Miranda-Filho^{a,*}, Gina Torres Rego Monteiro^{a,b}, Armando Meyer^{a,c}^a Environmental and Public Health Program, National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil^b Department of Epidemiology and Quantitative Methods, National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil^c Institute for Studies in Collective Health, Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 June 2011

Received in revised form 5 October 2011

Accepted 14 October 2011

Keywords:

Brain neoplasm

Farm workers

Epidemiology

Mortality odds ratio

Brazil

ABSTRACT

Background: Farm workers seem to be at an increased risk of developing some cancers, notably in the brain. One of the hypotheses rose to explain such elevated risk is the intense exposure to pesticides.

Aim: To estimate the brain cancer mortality risk among agricultural workers exposed to pesticides in the State of Rio de Janeiro, Brazil.

Methods: A case–control study based on death certificates of males, 18 years or older, resident in the State Rio de Janeiro who died between 1996 and 2005. Cases ($n = 2040$) were defined as individuals with brain cancer as the underlying cause of death. For each case two controls ($n = 4140$) were randomly selected in the same database, matched for age group and region of residence. Besides the descriptive analysis, crude and adjusted odds ratios and mortality odds ratio (MOR) according to quartiles of potential exposure to pesticides, were calculated.

Results: Agricultural workers showed higher brain cancer mortality risk estimates when compared with non-farm workers (aOR: 1.82, 95% CI 1.21–2.71). In addition, the magnitude of this association was higher among white patients, with higher education, and residence in an agricultural region.

Conclusion: This study suggests an association between agricultural work and brain cancer mortality in Rio de Janeiro state. It also suggests that pesticide exposure may play a role in such risk.

© 2011 Elsevier GmbH. All rights reserved.

Introduction

In Brazil, malignant neoplasms of the central nervous system represent an important cause of death. In 2007, these tumors were the eighth most common among Brazilian men (Brazil, 2008). Their incidence and mortality have been increasing during recent decades in many countries, motivating researchers from different areas to study their distribution and get answers for this increase. These tumors consist of a group of about twenty types of cancer divided into two major groups: gliomas and meningiomas, the former being more common in men and the latter in women (Inskip et al., 1995).

Brain cancer mortality in Brazil, as observed in other countries, accounts for a relatively small percentage of all cancer, but such distribution has been increasing (Monteiro and Koifman, 2003). Age adjusted brain cancer mortality rate increased from 2.77 per 100,000 in 1996 to 3.81 per 100,000; in Rio de Janeiro state there was an increase from 3.53 and 4.08 per 100,000, respectively (Brazil,

2008). Such increase has been partially associated to the improvement of clinical diagnosis and population aging, since age is an important risk factor for these tumors (Inskip et al., 1998).

Although there are multiple factors related to the development of brain tumors, their etiology is still poorly understood (Wrensch et al., 2002). Some studies suggest that agricultural workers are at higher risk to die by some specific cancers, including brain tumors. The main hypothesis for this excess of mortality is the more intense exposure to pesticides experienced by these workers (Blair et al., 1992; Blair and Zahm, 1995; Blair et al., 2005; Dich et al., 1997). In the United States, Lee et al. (2005) observed that agricultural workers exposed to pesticides for more than 25 years had an elevated risk of developing glioma (OR 3.9, 95% CI 1.8–8.6). Also, in India, there was a dramatic increase in the risk of death by brain tumors among workers exposed to pesticides, at a level about ten times higher than those not exposed (Bhat et al., 2010).

In Brazil, around 30% of gross domestic product is agriculture-based and the use of pesticides in the country has been growing for several decades, now becoming the largest user in the world in 2010 (Anvisa, 2010). In the highlands of Rio de Janeiro state, a study of mortality conducted by Meyer et al. (2003) found elevated risk of death from esophagus cancer, stomach cancer, liver cancer, oral cavity cancer, prostate cancer, testis cancer, leukemia, soft tissue

* Corresponding author at: Rua Leopoldo Bulhões 1480, sala 812, Manguinhos, CEP 21.041-210, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Tel.: +55 21 25982617; fax: +55 21 25909110.
E-mail address: luizmiranda@ensp.fiocruz.br (A.L. Miranda-Filho).

sarcoma, breast cancer and prostate cancer in farm workers when compared to other occupational groups.

Although the scientific literature suggests an association between exposure to pesticides and the development of brain tumors, there are few Brazilian studies that dealt with the impact of these compounds on the cancer morbidity and mortality of rural populations (Koifman et al., 2002; Meyer et al., 2003). Thus, the association between agricultural occupation and brain cancer reported on the death certificate in males, residents in Rio de Janeiro state was the aim of this study.

Methods

Study design

This was a case–control study based on information from death certificates. The data were obtained from the Mortality Information System, made available electronically by the, Brazilian Ministry of Health (Brazil, 2008).

Classification of occupation

Mortality Information System uses the Brazilian Classification of Occupation (BCO) to identify the deceased's usual occupation (BCO, 2002). This classification is based on the *Standard Classification of Occupations* (ISCO-88), which allows comparisons with international studies (ILO, 2003). Farm workers were considered as those involved in farming and cattle raising production (BCO 61); farm workers in farming production (BCO 62), and workers of agricultural machinery (BCO 64). These activities correspond to the farming group code six in ISCO-88.

Study population

The study group comprised male individuals, 18 years or older, resident in the State of Rio de Janeiro, who died between 1996 and 2005.

Cases were defined as those who died with brain cancer as the underlying cause ascertained on their death certificate (DC). These tumors are classified according to the 10th revision of International Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) as: malignant neoplasm of cerebral meninges (C70.0), malignant neoplasm of brain (C71.0–C71.9), and malignant neoplasm of cranial nerves (C72.2–C72.5). In the present study, was considered inconclusive information regarding occupation those attested in the death certificate as retired, unidentifiable, or ignored. In that sense, among all potential cases, 278 (9.6%) had no occupational information registered at all (missing), and 571 (19.4%) were considered inconclusive. From the group of deaths from which controls were drawn, 59,775 (11.3%) had no occupational information, and 164,639 (31%) had inconclusive occupational information. Those individuals whose data on occupation were missing or inconclusive were excluded from the study. Also excluded were those whose causes of death were from other neoplasms (C00 to D48, the ICD-10) or disease of the central nervous system (G00–G99, ICD-10).

After identification of cases in the database, the controls were selected from among those remaining. Controls were randomized in the ratio of two controls for each case, being matched by year of death and by frequency of age (in decades).

Distribution of the causes of death among controls, according to the ICD-10 chapters was: diseases of the circulatory system (ICD-10: I00–I99, 35%), external causes of morbidity and mortality (ICD-10: V01–Y98, 17.1%), Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified (ICD-10: R00–R99, 12.3%), certain infectious and parasitic diseases (ICD-10: A00–B99; 6.9%), diseases of the respiratory system (ICD-10: J00–J99, 6.3%), all

other causes (except neoplasms and diseases of the central nervous system; 10.5%).

Study variables

The dependent variable was death from brain cancer (yes or no). The presence of pesticide exposure was measured indirectly by the occupation variable reported in the DC, as farm worker versus non-farm worker. The other independent variables considered in the study were race/ethnicity (white or nonwhite), education (without education, 1–3, 4–7, 8–11 and 12 or more years of schooling), age (18–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79 years and above 80 years of age) and micro-region of residence, according to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE, 1990). Data from pesticide use were estimated from information on the IBGE's sales volume of pesticides in 1985, by micro-region of residence.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the frequency of independent variables was performed. To evaluate possible differences between cases and controls, a chi-square (χ^2) was used. The risk was estimated by the Crude (OR) and Adjusted Odds Ratio (aOR) for the variables race/ethnicity, age and micro-residence, by unconditional logistical regression. Confidence intervals (95%) of OR were estimated by the Wald method, evaluating the model appropriateness the Hosmer–Lemeshow test was used.

In order to verify a possible association between pesticide use and brain cancer mortality, municipalities in Rio de Janeiro state were divided into quartiles of per capita consumption of these products in 1985. Then, there was the distribution of deaths by quartile, with reference to the first, using the Mortality Odds Ratio (MOR) in accordance with the methodology suggested by Miettinen and Wang (1981).

Results

The study population included 2040 cases and 4140 controls selected in the mortality database, total of 6180 deaths among residents of Rio de Janeiro state, between 1996 and 2005. Malignant brain neoplasms had the following distribution sites: 97.4% of the brain, 2.0% of cranial nerves and 0.6% of the cerebral meninges.

Table 1 shows the distribution of deaths by age, race/ethnicity, education, occupation and place of residence. Given the strategy of matching the age distribution of cases and controls, the results were similar, with 69.2% of subjects being over 50 years of age. A statistically significant difference in the distribution of cases and controls for race/ethnicity, with higher frequency of cases among whites (71.3%, $p < 0.0001$), and also for education that was higher among cases ($p < 0.0001$). There was a statistically significant difference in geographic distribution, according to micro-region of residence or occupation (agricultural vs. non-agricultural) between cases and controls.

Table 2 shows the odds ratio of crude and adjusted mortality between cases and controls. Male individuals engaged in agricultural activities had a higher estimated risk of death from brain cancer. The analysis adjusted for variables: age, race/ethnicity, education and micro-region of residence increased the magnitude of the association to 1.82. The risk estimate was greater among white individuals, but the magnitude of such risk was slightly lower after adjustments for covariates. In the analysis of schooling, individuals who had between eight and eleven years of study had higher risk estimates in relation to those who had never studied, and the association was even in a greater magnitude, when adjusted. Compared to the illiterates, individuals with more than twelve years of education showed a brain cancer mortality risk more than three

Table 1

Main characteristics of cases and controls.

Variables	Total	Cases		Controls		p-Value
		N	%	N	%	
Age group						
18–29	358	124	6.1	234	5.6	0.9804
30–39	525	176	8.6	349	8.4	
40–49	1017	327	16	690	16.7	
50–59	1323	431	21.1	892	21.5	
60–69	1510	506	24.8	1004	24.2	
70–79	1108	365	17.9	743	17.9	
>80	339	111	5.4	228	5.5	
Total	6180	2040	100	4140	100	
Race/ethnicity						
White	3430	1310	71.4	2120	56.8	<0.0001
No white	2138	525	28.6	1613	43.2	
Education (years)						
None	311	69	5	242	9.1	<0.0001
1–3 years	930	258	18.5	672	25.3	
4–7 years	1290	406	29.2	884	33.3	
8–11 years	767	282	20.3	485	18.3	
12 and more years	745	377	27.1	368	13.9	
Occupation						
Agricultural	233	95	4.7	138	3.3	0.0102
Non Agricultural	5947	1945	95.3	4002	96.7	
Total	6180	2040	100	4140	100	

times higher, with similar magnitude after adjustment. There was a dose–response relationship between education levels and risk of brain cancer mortality (p -trend <0.0001).

Regarding the location of residence, taking the capital (Rio de Janeiro city) as a reference, a positive association was detected in the micro-region of Cantagalo/Cordeiro (aOR: 3.38; 95% CI: 1.06–10.78), Vale do Paraíba (aOR 1.72; 95% CI: 1.24–2.39) and Serana (1.50; 95% CI: 0.95–2.37) (Table 3).

Table 4 shows the brain cancer mortality odds ratios, according to the quartiles of per capita potential exposure to pesticides. A slightly higher brain cancer mortality risk was observed for those agricultural workers who resided in cities of the 3rd and 4th quartiles. Such a risk was borderline statistically significant in the third quartile over the first (MOR: 1.24, 95% CI 1.00–1.53). In addition, chi-square test indicated a non-linear trend for the risk to die by brain cancer among agricultural workers, according to the quartiles of potential exposure to pesticides ($p = 0.084$).

Discussion

After adjusting for age, education and residence location, there was a positive association between the DC information of agricultural occupation and brain cancer mortality in adult males, residents in Rio de Janeiro state, who died during 1996 and 2005.

Confirming international data, there was evidence that farmers from the State of Rio de Janeiro were at significantly higher risk to

die by brain cancer when compared with non-farm workers. This may imply that the environmental toxic exposures experienced by this occupational group can have an important role in mortality from this cancer.

In several studies based on mortality, there is positive association between agricultural work and brain cancer. In France, Viel et al. (1998) reported a higher mortality for brain cancer among those working on farms in comparison to the general population (RR: 1.11, 95% CI 1.03–1.19). In the United States, a study by Johnson et al. (2010), analyzed the mortality data of 20,132 workers in poultry slaughtering and processing plants, and found a significantly higher risk of brain cancer mortality (RR: 1.7, 95% CI 0.90–2.80) compared to the general population. Also in US, the Agricultural Health Study, one of the largest studies of pesticide exposure and its impacts on human health, noted a higher mortality from cancers of the brain and central nervous system among pesticide users (SMR: 1.42, 95% CI 1.10–1.83) (Waggoner et al., 2011).

The association of agricultural occupation and the development of brain tumors is controversial (Bohnen and Kurland, 1995). The results of this study reflect the findings of other analytical case–control studies, which found an increased risk of brain tumors in farm workers, suggesting that exposure to pesticides as a major contributor (Musicco et al., 1982, 1988; Khuder et al., 1998; Provost et al., 2007; Ruder et al., 2009). However, other case–control studies have not confirmed this association (Carreón et al., 2005; Ruder et al., 2004; Samanic et al., 2008).

Table 2

Crude and adjusted odds ratios for brain cancer mortality, Rio de Janeiro state, 1996–2005.

Variables	OR	95% CI	aOR ^a	95% CI
Occupations				
Agricultural	1.41	1.09–1.85	1.82	1.21–2.71
Race/ethnicity				
White	1.89	1.68–2.14	1.73	1.48–2.01
Education (years)**				
None	(Reference)			
1–3 years	1.34	0.99–1.82	1.43	1.03–1.98
4–7 years	1.61	1.20–2.14	1.71	1.24–2.36
8–11 years	2.04	1.50–2.76	2.07	1.48–2.90
12 years and more	3.59	2.65–4.86	3.50	2.50–4.89

^a aOR: odds ratio adjusted for occupation, age group, race, education and micro-region residence.

** p -Trend <0.0001.

Table 3

Crude and adjusted odds ratios for brain cancer mortality, according to the micro-region of residence, Rio de Janeiro state, 1996–2005.

Micro-region of residence	Case	Control	OR	95% CI	aOR ^a	95% CI
Rio de Janeiro	1425	3091	(Reference)			
Itaperuna	41	58	1.53	1.02–2.30	0.86	0.43–1.71
Santo Antônio de Padua	27	37	1.58	0.96–2.60	1.55	0.76–3.19
Campos dos Goytacazes	67	138	1.05	0.78–1.42	1.17	0.75–1.83
Macaé	20	32	1.35	0.77–2.37	1.56	0.68–3.55
Três Rios	27	46	1.27	0.78–2.05	0.73	0.22–2.48
Cantagalo/Cordeiro	15	18	1.81	0.90–3.59	3.38	1.06–10.78
Nova Friburgo	40	57	1.52	1.01–2.29	0.68	0.27–1.73
Santa Maria Madalena	3	3	2.17	0.43–10.7	6.10	0.55–68.17
Bacia de São João	14	19	1.60	0.79–3.19	1.46	0.53–4.03
Lagos	51	108	1.02	0.72–1.44	0.93	0.59–1.46
Vale do Paraíba	98	158	1.34	1.03–1.74	1.72	1.24–2.39
Barra de Pirai	23	50	1.00	0.60–1.64	0.81	0.40–1.66
Baia de Ilha Grande	24	42	1.24	0.74–2.05	1.22	0.64–2.29
Vassouras	24	54	0.96	0.59–1.56	1.03	0.56–1.87
Serrana	99	144	1.49	1.14–1.94	1.50	0.95–2.37
Macacu-Caceribu	18	33	1.18	0.66–2.10	1.19	0.52–2.73
Itaguaí	24	52	1.00	0.61–1.63	0.91	0.47–1.74

p-Value (χ^2) 0.0334^a aOR: Odds Ratio adjusted for occupation, age group, race, schooling and micro-region residence.

In the present study, there was also a high risk of death from brain tumors in white people in relation to others. A similar result, especially with regard to gliomas, was observed in one US study (Wrensch et al., 2001). A higher prevalence of alterations in the p53 gene was observed among non-whites compared to whites. As gliomas are more common in the last, such observation suggests that ethnic differences may be related to gliomas (Chen et al., 2001). However, these differences in skin color should be analyzed with caution, as they can be attributed to related issues, such as socio-economic status or access to medical care (Surawicz et al., 1999).

Education can be considered an approximation of socioeconomic status (Schlehofer et al., 2005). The results of this study suggest that the magnitude of the brain cancer mortality risk increases with the increment of educational level. These findings are consistent with data published by the Surveillance Epidemiology Statistics and Result (SEER) which show an increase in the trend of glioma incidence in males of higher socio-economic levels, between 1972 and 1992. In the same period in the city of Los Angeles, the Proportional Incidence Ratio (PIR) of primary tumors of the brain by socio-economic status was higher for individuals in the upper social level: PIR = 119.9 (Preston-Martin et al., 2006). According to Inskip et al. (2003), a more elevated educational level facilitates awareness and recognition of the symptoms, as well as the search and access to medical care. On the other hand, one cannot rule out the existence of other etiological factors related to social class.

An important aspect is the geographical distribution of mortality risk for these tumors in Rio de Janeiro state. There was a higher risk estimate for the farm workers living in the micro-regions of Cantagalo/Cordeiro, Vale do Paraíba and Serrana, which is part of the main farming area in the state. This area focuses mainly on horticulture, fruit growing and, also, flower production which supplies the Rio de Janeiro metropolitan region.

Table 4

Brain cancer mortality odds ratio, according to quartile of per capita potential exposure to pesticides of municipalities of Rio de Janeiro in 1985.

Quartiles	N		Pesticides	
	Cases	Controls	MOR ^a	95% CI
First (reference)	1570	3195	1	
Second	271	576	0.96	0.82–1.12
Third	156	256	1.24	1.00–1.53
Fourth	113	200	1.15	0.90–1.47

^a Mortality odds ratio; p-trend 0.0843.

In Rio de Janeiro state, family farming comprises about 80% of all farm activities developed in the state. Only 32.0% is arable land, but it accounts for 41.3% of the production and 64.0% agricultural labor force throughout the state, with 87.5% of the farms using exclusively manual labor (Hasenclever et al., 2005).

In Brazil, pesticides are widely used and in 2010, it was the largest worldwide consumer of this type of substances (Anvisa, 2010; Chrisman et al., 2009). Exposure to pesticides has been pointed out as a risk factor for developing brain tumors. Results of the present study indicate a possible association, at the ecological level, between the per capita usage of pesticides and brain cancer mortality. This finding helps explain the increase in brain tumor mortality risk among farm workers in Rio de Janeiro state. However, this inference cannot be affirmed at the individual level.

The study is restricted, especially regarding its ability to establish a causal relationship between exposure to chemical and biological agents and the consequent increase in mortality from brain cancer among farm workers. Also there were factors not considered such as smoking, alcohol consumption and diet. This is a study based on mortality, and asserts only that the individual was referred to as a farm worker in DCs, not accounting for the pesticide exposure time they were subjected to. Thus, one cannot infer on environmental exposures of the study subjects, but rather that they are farm workers. We must also consider the difficulty in separating occupational exposures and those other factors of everyday life.

The use of mortality databases to investigate health problems may raise some potential issues regarding the quality of data registered in such databases that need to be addressed. Underreporting and misclassification of deaths still represent a problem in the Brazilian Mortality Information System (Szwarcwald and Damacena, 2008), but in a much less extent in the most developed states of the country, such as Rio de Janeiro. For instance, in a study

about the quality of the data on mortality from chronic diseases, Laurenti et al. (2004) concluded that the information is reliable for cancers. Specifically for the state of Rio de Janeiro, Monteiro et al. (1997) found a concordance of 90.1% for all cancers, with a kappa coefficient of 0.89 (95% CI 0.86–0.92).

The estimated consumption is based on per capita sales of pesticides in municipalities without discriminating the types and classes of pesticides actually used, nor the individual level of exposure, but it is known that the use of Personal Protective Equipment (PPE) accounts significantly to cutting down the exposure level. Nevertheless, there should be caution in interpreting geographical differences in brain tumor mortality, because they are influenced by availability of adequate local health services (Inskip et al., 1995). Another important issue is the great number of individuals without information, or with inconclusive information, about their occupation, such as the retirees. However, the difference between the proportions of cases included versus cases not included, due to no occupational data, revealed no statistically significant difference in any of the variables. Nor there was any difference in the comparison of the distribution of these variables in controls included and excluded from the study (data not shown).

Moreover, this study brings important contributions to the knowledge of brain tumors in the Brazilian reality. These results indicate a path for research which investigates the relationship between pesticide exposure and the development of brain tumors, in Rio de Janeiro state. Similarly, it highlights the necessity for analytical studies with more robust methods to address the association between brain, and possibly other cancers, such as leukemias, lymphomas and tumors of the stomach and esophagus linked to agricultural activity. The study also draws greater attention to the highland micro-regions where family farming is the basis of the local economy, and where there was a notably increased risk of brain cancer mortality when compared to the state capital.

Conclusion

A statistically significant association between brain cancer mortality and agricultural activity among male, 18 or older farm workers, resident in the State of Rio de Janeiro was observed. In addition, the brain cancer mortality risk was of greater magnitude for those workers living in regions of more intense use of pesticides. Studies in this population group are ongoing, especially in regions of intense agricultural activity, to further determine the causes for the increase of these cancers mortality, especially where pesticides are in use.

Acknowledgments

The authors thank Sergio Koifman and IJHEH reviewers for their helpful suggestions. This study was partially supported by the following agencies: Adalberto Luiz Miranda Filho is supported by Coordination of Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) fellowship. Armando Meyer is supported by the State of Rio de Janeiro Research Council (FAPERJ); Armando Meyer was also supported by the Brazilian National Research Council (CNPq; 477385/2007-9).

References

- Anvisa, 2010. Agrotóxicos Agência discute o controle de resíduos no Senado (boletim informativo). Available from <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa> (accessed 02.09.10).
- Bhat, A.R., Wani, M.A., Kirmani, A.R., 2010. Brain cancer and pesticide relationship in orchard farmers of Kashmir. *Indian J. Occup. Environ. Med.* 14 (3), 78–86.
- Blair, A., Sandler, D., Tarone, R., et al., 2005. Mortality among participants in the agricultural health study. *Ann. Epidemiol.* 15 (4), 279–285.
- Blair, A., Zahm, S., 1995. Agricultural exposures and cancer. *Environ. Health Persp.* 103, 205–208.
- Blair, A., Zahm, S., Pearce, N., Heineman, E., Fraumeni, J.J., 1992. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand. J. Work Environ. Health* 18, 209–215.
- Bohnen, N.I., Kurland, L.T., 1995. Brain tumor and exposure to pesticides in humans: a review of the epidemiologic data. *J. Neurol. Sci.* 132, 110–121.
- Brazil – Ministry of Health, 2008. Mortality Information System (MIS). Available at <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10.indice.htm> (Accessed 09.02.10).
- Carreón, T., Butler, M.A., Ruder, A.M., et al., 2005. Gliomas and farm pesticide exposure in women: the Upper Midwest Health Study. *Environ. Health Persp.* 113 (5), 546–551.
- BCO – Brazilian Classification of Occupations, 2002. Ministry of Labor and Employment – Brazil, Available <http://www.mteco.gov.br> (Accessed 10.09.10).
- Chen, P., Aldape, K., Wiencke, J.K., et al., 2001. Ethnicity delineates different genetic pathways in malignant glioma. *Cancer Res.* 61, 3949–3954.
- Chrisman, J.R., Koifman, S., Sarcinelli, P.N., et al., 2009. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 212 (3), 310–321.
- Dich, J., Zahm, S.H., Hanberg, A., Adami, H.O., 1997. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control* 8 (3), 420–443.
- Hasenclever, L., Fauré, Y.A., Carvalho, R.L., 2005. Atividades Fluminenses: as tendências econômicas estruturais em longo prazo. In: Yves André Fauré; Lia Hasenclever. (Org.). *O Desenvolvimento Econômico Local no Estado do Rio de Janeiro. Estudos avançados nas realidades municipais*, vol. 1, 1^ª ed. Rio de Janeiro, pp. 43–71.
- IBGE – Brazilian Institute for Geography and Statistics, 1990. Regional Division of Brazil in Meso and Micro-geographical, vol. 1, IBGE, Rio de Janeiro.
- ILO – International Labor Organization, 2003. International Standard Classification of Occupations (ISCO-88), Available <http://www.ilo.org/stat/lang-en/index.htm> (Accessed 08.09.10).
- Inskip, P.D., Linet, M.S., Heineman, E.F., 1995. Etiology of brain tumors in adults. *Epidemiol. Rev.* 17, 382–414.
- Inskip, P.D., Mellemkjaer, L., Grindley, G., Olsen, J.H., 1998. Incidence of intracranial tumors following hospitalization for head injuries (Denmark). *Cancer Causes Control* 9, 109–116.
- Inskip, P.D., Tarone, R., Hatch, E., et al., 2003. Sociodemographic indicators and risk of brain tumors. *Int. J. Epidemiol.* 32, 225–233.
- Johnson, E.S., Ndetan, H., Lo, K.-M., 2010. Cancer mortality in poultry slaughtering/processing plant workers belonging to a union pension fund. *Environ. Res.* 110, 588–594.
- Khuder, S.A., Mutgi, A.B., Schaub, E.A., 1998. Meta-analyses of brain cancer and farming. *Am. J. Ind. Med.* 34, 252–260.
- Koifman, S., Koifman, R.J., Meyer, A., 2002. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad. Saúde Pública* 18 (2), 435–445.
- Laurenti, R., Mello-Jorge, M.H., Gotlieb, S.L., 2004. The accuracy of the official mortality and morbidity statistics related to chronic non-communicable diseases. *Ciência Saúde Coletiva* 9 (4), 909–920.
- Lee, W.J., Colt, J.S., Heineman, E.F., McComb, R., Weisenburger, D., Lijinsky, W., Ward, M.H., 2005. Agricultural pesticide use and risk of glioma in Nebraska, United States. *Occup. Environ. Med.* 62, 786–792.
- Meyer, A., Chrisman, J., Moreira, J.C., Koifman, S., 2003. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environ. Res.* 93, 264–271.
- Miettinen, O.S., Wang, J.D., 1981. An alternative the proportionate mortality ratio. *Am. J. Epidemiol.* 114, 144–148.
- Monteiro, G.T., Koifman, R., Koifman, S., 1997. Reliability and accuracy of reported causes of death from cancer. II. Accuracy of stomach cancer reported in the municipality of Rio de Janeiro County, Brazil. *Cad. Saúde Pública* 13 (Suppl. 1), 53–65.
- Monteiro, G.T.R., Koifman, S., 2003. Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980–1998. *Cad. Saúde Pública* 19 (4), 1139–1151.
- Musicco, M., Filippini, G., Bordo, B.M., Melotto, A., Morello, G., Berrino, F., 1982. Gliomas and occupational exposure to carcinogens: case-control study. *Am. J. Epidemiol.* 116 (5), 782–790.
- Musicco, M., Sant, M., Molinari, S., Filippini, G., Gatta, G., Berrino, F., 1988. A case-control study of brain gliomas and occupational exposure to chemical carcinogens: the risk to farmers. *Am. J. Epidemiol.* 128 (4), 778–785.
- Preston-Martin, S., Munir, R., Chakrabarti, I., 2006. Neoplasms of the nervous system. In: Schottenfeld, D., Fraumeni Jr., J.F. (Eds.), *Cancer Epidemiology and Prevention*, second ed. Oxford University Press, New York, pp. 1173–1194.
- Provost, D., Cantagrel, A., Lebailly, P., Jaffré, A., Loyant, V., Loiseau, H., Vital, A., Brochard, P., Baldi, I., 2007. Brain tumours and exposure to pesticides: a case-control study in southwestern France. *Occup. Environ. Med.* 64, 509–514.
- Ruder, A.M., Carreón, T., Butler, M.A., et al., 2009. Exposure to farm crops, livestock, and farm tasks and risk of glioma: the Upper Midwest Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 169 (12), 1479–1491.
- Ruder, A.M., Waters, M.A., Butler, M.A., et al., 2004. Gliomas and farm pesticide exposure in men: the Upper Midwest Health Study. *Arch. Environ. Health* 59 (12), 650–657.
- Samanic, M.C., Anneclaire, J., De Roos, A.J., Stewart, P.A., Rajaraman, P., Waters, M.A., Inskip, P.D., 2008. Occupational exposure to pesticides and risk of adult brain tumors. *Am. J. Epidemiol.* 167, 976–985.
- Schlehofer, B., Hettinger, I., Ryan, P., et al., 2005. Occupational risk factors for low grade and high grade glioma: results from an International Case Control Study of Adult Brain Tumours. *Int. J. Cancer* 113, 116–125.

- Surawicz, T.S., McCarthy, B.J., Kupelian, V., Jukich, P.J., Bruner, J.M., Davis, F.G., 1999. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors. *Neuro-oncol.* 1, 14–25.
- Szwarcwald, L.C., Damacena, N.G., 2008. Complex sampling design in population surveys: planning and effects on statistical data analysis. *Rev. Bras. Epidemiol.* 38 11 (Suppl. 1), 38–45.
- Viel, J.F., Challier, B., Pitard, A., Pobel, D., 1998. Brain cancer mortality among French farmers: the vineyard pesticide hypothesis. *Arch. Environ. Health* 53 (1), 65–70.
- Waggoner, J.K., Kullman, G.J., Henneberger, P.K., et al., 2011. Mortality in the agricultural health study, 1993–2007. *Am. J. Epidemiol.* 173 (1).
- Wrensch, M., Minn, Y., Chew, T., Bondy, M., Berger, S.M., 2002. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuroepidemiology* 4, 278–299.
- Wrensch, M., Weinberg, A., Wiencke, J., Miike, R., Barger, G., Kelsey, K., 2001. Prevalence of antibodies to four herpesviruses among adults with glioma and controls. *Am. J. Epidemiol.* 154, 161–165.

Validação da causa básica de óbito por neoplasias selecionadas em residentes nos municípios de Petrópolis e Teresópolis no ano de 2007.

Número de ordem _____

DADOS DA DO

Número da DO _____ Município de residência () Petrópolis () Teresópolis

Nome _____

Endereço _____

Bairro _____ Cidade _____

Idade: _____ Sexo: _____ Raça/cor da pele: _____ Escolaridade: _____

Ocupação _____

Local de ocorrência _____ Unidade de saúde _____ Causa básica _____

DADOS DO PRONTUÁRIO

Hospital _____ Número do prontuário _____

Nome: _____

Data de nascimento ____/____/____ ou idade _____ Sexo _____ Anos de estudo _____

Ocupação _____

INFORMAÇÕES SOBRE DIANÓSTICO

Data da primeira internação: ____/____/____ Data da última internação: ____/____/____

Hipótese diagnóstica na última internação: _____

Queixa Principal:

História da doença atual (HDA):

História de doença pregressa (HDP):

Tratamentos:

Comorbidades:

EXAMES RELEVANTES

Citologia 1: ____/____/____:

Citologia 2: ____/____/____:

Histologia 1: ____/____/____:

Histologia 2: ____/____/____:

Histologia 3: ____/____/____:

Exames radiológicos: (discriminar tipo de exame)

_____: ____/____/____, _____

_____: ____/____/____, _____

Metástase, localização e meio diagnóstico: _____

Data do diagnóstico final: ____/____/____

Por: () necropsia, () histologia, () citologia, () cirurgia, () radiologia, () clinica, () ignorado, () outro: _____

Data do óbito: ____/____/____: Causa mortis _____



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca
Comitê de Ética em Pesquisa



Rio de Janeiro, 17 de março de 2011.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – CEP/ENSP, constituído nos Termos da Resolução CNS nº 196/96 e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao Protocolo de Pesquisa, conforme abaixo, discriminado:

PROTOCOLO DE PESQUISA CEP/ENSP - Nº 239/10
CAAE: 0252.0.031.000-10

Título do Projeto: “Mortalidade por neoplasias potencialmente associadas à atividade agrícola no estado do Rio de Janeiro”

Classificação no Fluxograma: Grupo III

Pesquisador Responsável: Adalberto Luiz Miranda Filho

Orientadora: Gina Torres Rego Monteiro

Co-orientador: Armando Meyer

Instituição onde se realizará: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – ENSP/FIOCRUZ

Data de recebimento no CEP-ENSP: 20 / 12 / 2010

Data de apreciação: 16 / 02 / 2011

Parecer do CEP/ENSP: Aprovado. (Cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/ENSP a anuência das Secretarias de Saúde dos municípios Petrópolis e Teresópolis)

Ressaltamos que a pesquisadora responsável por este Protocolo de Pesquisa deverá apresentar a este Comitê de Ética um relatório das atividades desenvolvidas no período de 12 meses a contar da data de sua aprovação (*item VII.13.d, da resolução CNS/MS Nº 196/96*) de acordo com o modelo disponível na página do CEP/ENSP na internet.

Esclarecemos, que o CEP/ENSP deverá ser informado de quaisquer fatos relevantes (incluindo mudanças de método) que alterem o curso normal do estudo, devendo a pesquisadora justificar caso o mesmo venha a ser interrompido.

Ângela Esher
Coordenadora do
Comitê de Ética em Pesquisa
CEP/ENSP
Matr. SIAPE: 1355884