

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

***“Análise da mortalidade por leucemia e linfoma em adultos e sua correlação com uso de agrotóxicos na Região Serrana, estado do Rio de Janeiro, 1980-2010”***

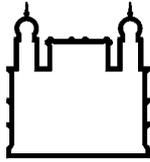
*por*

***Gustavo dos Santos Souza***

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

*Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Gina Torres Rego Monteiro*

*Rio de Janeiro, março de 2013.*



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

*Esta dissertação, intitulada*

***“Análise da mortalidade por leucemia e linfoma em adultos e sua correlação com uso de agrotóxicos na Região Serrana, estado do Rio de Janeiro, 1980-2010”.***

*apresentada por*

***Gustavo dos Santos Souza***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Cristiane de Oliveira Novaes

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Carmen Freire Warden

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Gina Torres Rego Monteiro – Orientadora

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

S729 Souza, Gustavo dos Santos  
Análise da mortalidade por leucemia e linfoma em adultos e sua correlação com uso de agrotóxicos na Região Serrana, estado do Rio de Janeiro, 1980-2010. / Gustavo dos Santos Souza. -- 2013.  
119 f. : tab. ; graf. ; mapas  
  
Orientador: Monteiro, Gina Torres Rego  
Dissertação (Mestrado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2013  
  
1. Leucemia - mortalidade. 2. Linfoma - mortalidade.  
3. Agroquímicos - toxicidade. 4. Coeficiente de Mortalidade.  
5. Praguicidas - toxicidade. I. Título.

CDD - 22.ed. – 632.95098153

## RESUMO

Este estudo teve como objetivo analisar a tendência de mortalidade por leucemias e linfomas, em adultos, na região Serrana do estado do Rio de Janeiro, no período 1980-2010, assim como correlacionar a taxa de mortalidade por essas neoplasias com o consumo estimado de agrotóxicos. As taxas de mortalidade foram calculadas para a população maior de 20 anos e padronizadas com base na população mundial. O consumo de agrotóxico foi estimado a partir do gasto com o produto, em reais, 1995/96, pela população adulta total e de trabalhadores agrícolas, na Serrana e estados brasileiros. Os resultados mostraram tendência ao aumento da mortalidade por leucemias na Serrana de 1980-2006, com *Annual Percent Change* (APC) = 1,16 e subsequente queda, sem significância estatística. Tendência significativa de declínio da mortalidade por Linfoma de Hodgkin (LH) foi encontrado no período investigado (APC= -4,46), enquanto para Linfoma não Hodgkin (LNH) foi observada estabilidade (APC= 0,48). Correlação forte da taxa de mortalidade em adultos e consumo por trabalhador agrícola foi encontrada para leucemias ( $r= 0,778$ ) e LNH ( $r= 0,793$ ). Os resultados sugerem estabilidade, ou mesmo aumento, da mortalidade por leucemias e LNH nessa região, enquanto regiões do mundo apresentam tendência de queda. Os achados para LH estão em consonância com a tendência mundial de declínio da mortalidade. Corroborando a literatura, correlação significativamente forte foi encontrada para leucemias e LNH. A situação desfavorável encontrada na tendência por leucemias e LNH deve permanecer no foco de estudos, com vistas ao controle e prevenção do câncer associado às questões ambientais.

**Descritores:** Leucemia - mortalidade. Linfoma - mortalidade. Agroquímicos - toxicidade. Coeficiente de Mortalidade. Praguicidas - toxicidade.

## ABSTRACT

This study analyzed the mortality trends from leukemia and lymphomas in adults over 20 years in Serrana region, state of Rio de Janeiro, 1980-2010. Furthermore, mortality from these neoplasms was correlated to estimated use of pesticides by agricultural worker. Mortality rates were computed for the population over 20 years on the basis of the world standard population. The use of pesticide was estimated by expenditure product, 1995/96, per agricultural worker and per total adult population. The results showed a statistically significant trend of increasing from leukemia in Serrana (APC = 1.16), 1980-2006 and subsequent fall with no significance. Significant decline from LH mortality was found in the investigated period (APC = -4.46) in both sex, while NHL remained stable (APC = 0.48). Strong correlation was found for leukemia ( $r = 0.778$ ) and NHL ( $r = 0.793$ ). The results suggest stability or increased mortality from leukemia and NHL in Serrana, while regions around the world show a downward trend. The findings for LH are in accordance with the global trend of steady decrease over time. Corroborating the literature, significant and strong correlation was detected for leukemia and NHL. The unfavorable situation found out in mortality trend from leukemia and NHL must remain in focus on other studies, in order to controlling and preventing cancer associated to environmental issues.

**Describers:** Leukemia - mortality. Lymphoma - mortality. Agrochemicals - toxicity. Mortality Rate. Pesticides - toxicity.

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 2.1</b> - Toxicidade aguda - DL50 em ratos (mg/Kg de peso corpóreo) ....	4
<b>Tabela 2.1</b> - Pessoal ocupado em estabelecimentos agropecuários, com 14 anos e mais, na regional Serrana RJ, 2006 .....	16
<b>Tabela 2.2</b> - Características demográficas, socioeconômicas, epidemiológicas e ambientais da regional Serrana e do estado do Rio de Janeiro .....	17
<b>Quadro 2.2</b> – Estudos de selecionados de tendência de mortalidade por leucemias .....	18
<b>Quadro 2.3</b> – Estudos selecionados de tendência de mortalidade por linfomas .....	22
<b>Tabela 6.1</b> - Características sociodemográficas dos óbitos por leucemias na região serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010 .....	36
<b>Tabela 6.2</b> - Distribuição dos óbitos por leucemias na região Serrana e estado do Rio de Janeiro, segundo a categoria da CID, 1980-2010.....	37
<b>Tabela 6.3</b> - Características sociodemográficas dos óbitos por leucemias em trabalhadores agrícolas da região Serrana, 1980-2010 .....	39
<b>Tabela 6.4</b> - Taxas de mortalidade padronizadas por leucemias em maiores de 20 anos, por ambos os sexos, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010 .....	40
<b>Tabela 6.5</b> - Características sociodemográficas dos óbitos por linfomas na regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010 .....	43
<b>Tabela 6.6</b> - Características sociodemográficas dos óbitos por linfomas em trabalhadores agrícolas da regional serrana, 1980-2010 .....	45
<b>Tabela 6.7</b> - Distribuição dos óbitos por linfomas na regional Serrana e estado do Rio de Janeiro segundo a categoria da CID, 1980-2010.....	45
<b>Tabela 6.8</b> - Taxas de mortalidade padronizadas por LNH e LH em adultos, ambos os sexos, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010 ....	46
<b>Tabela 7.1</b> - Taxa de mortalidade por leucemia em adultos e sua tendência, segundo sexo, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010.....	62

<b>Tabela 7.2</b> - Taxa quinquenal de mortalidade por leucemia e correspondente mudança percentual, em adultos, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-1984; 2006-2010 .....	63
<b>Tabela 7.3</b> - Correlação entre consumo de agrotóxico e taxa de mortalidade por leucemia no triênio 2004/2006, região Serrana do estado do Rio de Janeiro e estados brasileiros .....	64
<b>Tabela 8.1</b> - Características sociodemográficas e classificação, segundo a CID, dos óbitos por linfomas em adultos na regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010 .....	84
<b>Tabela 8.2</b> - Taxa quinquenal de mortalidade por linfomas e correspondente mudança percentual, em adultos, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-1984; 2006-2010 .....	85
<b>Tabela 8.3</b> - Taxa de mortalidade por linfomas em adultos e sua tendência, segundo sexo e grupo de linfoma, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010 .....	86
<b>Tabela 8.4</b> - Análise de tendência da mortalidade por LNH em adultos, segundo grupo etário e sexo, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010 .....	87
<b>Tabela 8.5</b> - Correlação entre consumo de agrotóxico e taxa de mortalidade por LNH e LH no triênio 2004/2006, região Serrana do estado do Rio de Janeiro e estados brasileiros .....	87
<b>Tabela 12.1</b> - Consumo de agrotóxico por trabalhador agrícola nos estados brasileiros e regional Serrana RJ, 1995/96, e respectivas taxas de mortalidade por leucemia e linfomas, triênio 2004/2006.....	103
<b>Tabela 12.2</b> - Taxas de mortalidade por quinquênio e respectiva variação percentual, Serrana e estado do RJ, 1980-2010.....	112

## LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 2.1 - Mapa do estado do RJ dividido por regiões. Fonte: Brasil, 2007 .	15
Gráfico 6.1 - Distribuição das categorias de leucemia por sexo, Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010 .....	38
Gráfico 6.2 - Taxa de mortalidade por leucemia, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana – 1980/82 a 2007/10 .....	41
Gráfico 6.3 - Taxa de mortalidade por leucemia, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana – 1980/82, 1990/92 e 2008/10 .....	41
Gráfico 6.4 - Taxa de mortalidade por leucemia, ambos os sexos, por faixa etária, estado do Rio de Janeiro, 1980/82 a 2007/10.....	42
Gráfico 6.5 - Escolaridade dos óbitos por linfomas, segundo sexo, regional Serrana, 1980-2010 .....	44
Gráfico 6.6 - Taxa de mortalidade por LNH, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana – 1980/82 a 2007/10 .....	47
Gráfico 6.7 - Taxa de mortalidade por LNH, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana – 1980/82, 1990/92 e 2008/10 .....	48
Gráfico 6.8 - Taxa de mortalidade por LH, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana – 1980/82, 1990/92 e 2008/10 .....	48
Gráfico 12.1 – Distribuição das categorias de linfoma por sexo, Região Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2009 .....	102
Gráfico 12.2 - Tendência da mortalidade por leucemias, ambos os sexos, região Serrana, 1980-2010.....	104
Gráfico 12.3 - Tendência da mortalidade por leucemias, masculino, região Serrana, 1980-2010 .....	105
Gráfico 12.4 - Correlação da mortalidade por leucemias com consumo de agrotóxicos por trabalhador agrícola, região Serrana e estados brasileiros...	106

Gráfico 12.5 - Tendência da mortalidade por leucemias, feminino, região Serrana, 1980-2010 .....	107
Gráficos 12.6 - Tendência de mortalidade por LNH, ambos os sexos, região Serrana, 1980-2010 .....	108
Gráficos 12.7 - Tendência de mortalidade por LH, ambos os sexos, região Serrana, 1980-2010 .....	109
Gráfico 12.8 - Correlação da mortalidade por LNH com consumo de agrotóxicos por trabalhador agrícola, região Serrana e estados brasileiros .....	110
Gráfico 12.9 - Correlação da mortalidade por LH com consumo de agrotóxicos por trabalhador agrícola, região Serrana e estados brasileiros .....	111

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	3
2.1 Agrotóxicos, ambiente e saúde .....	3
2.2 Leucemias e Linfomas.....	7
2.3 Estudos de tendência da mortalidade .....	12
2.4. Região Serrana do estado do Rio de Janeiro.....	14
3. JUSTIFICATIVA .....	29
4. OBJETIVOS .....	31
4.1 Objetivo geral .....	31
4.2 Objetivos específicos .....	31
5. SUJEITOS E MÉTODOS .....	32
6. ANÁLISE DESCRITIVA: Mortalidade por leucemias e linfomas em adultos da região Serrana do estado do Rio de Janeiro, 1980-2010.....	33
6.1 Leucemias .....	33
6.2 Linfomas.....	34
6.3 Gráficos e tabelas .....	36
7. ARTIGO: Tendência de mortalidade por leucemias em adultos na Região Serrana do estado do Rio de Janeiro, 1980-2010.....	49
Resumo.....	49
7.1 Introdução .....	50
7.2 Sujeitos e Métodos.....	52
7.3 Resultados .....	54
7.4 Discussão.....	55
7.4 Referências .....	59
7.5 Tabelas.....	62

8. ARTIGO: Análise da mortalidade por linfoma em adultos e sua correlação com o consumo de agrotóxico na região Serrana do estado do Rio de Janeiro .....	66
Resumo.....	66
8.1 Introdução .....	67
8.2 Sujeitos e Métodos.....	69
8.3 Resultados .....	72
8.4 Discussão.....	74
8.5 Referências .....	79
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	88
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	90
11. ANEXOS .....	101

## 1. INTRODUÇÃO

A região serrana do Rio de Janeiro é um polo agrícola do estado caracterizada pela policultura e pela multiexposição aos agrotóxicos (Peres & Moreira, 2007). Os trabalhadores desta região envolvidos na produção agrícola são representados em sua maioria por homens jovens, média de 35 anos e, portanto, em período produtivo da vida; com baixa escolaridade, 76% deles possuem até sete anos de estudo; o início do trabalho na atividade agrícola se dá precocemente, em torno dos 13 anos. Com relação à vida na agricultura, estes trabalhadores participam de todas as fases do processo produtivo, sem que haja interrupção sazonal, e o envolvimento de crianças e mulheres em período gestacional neste processo se faz presente (Araújo *et al.*, 2007).

Alguns estudos têm sido realizados na Serrana a fim de descrever e analisar o comportamento de doenças crônicas, como o câncer, potencialmente associadas ao uso de agrotóxicos (Meyer *et al.*, 2010; Meyer *et al.*, 2003). Contudo, ainda não há trabalhos analisando a tendência de mortalidade por leucemias e linfomas na região.

Ainda que os agrotóxicos não representem fator de risco bem estabelecido para neoplasias hematológicas (Hartge *et al.*, 2006; Linet *et al.*, 2006; Mueller & Grufferman, 2006), algumas metanálises têm demonstrado consistência no excesso de risco, embora pequeno, para câncer do sistema linfático e hematopoiético (Blair & Freeman, 2009; Acquavella *et al.*, 1998; Blair *et al.*, 1992).

A metanálise realizada por Blair *et al.* (1992) apresentou excesso no risco de morte por leucemia e linfoma de Hodgkin (LH) em trabalhadores agrícolas. O risco relativo (RR) sumário foi de 1,07 para os 23 estudos analisados para leucemias e de 1,16 para LH dos 12 estudos avaliados, ambos com significância estatística. Na metanálise realizada por Acquavella *et al.* (1998) o RR sumário para leucemia, obtido a partir dos 21 estudos analisados, foi de 1,10, estatisticamente significativo. Khuder *et al.* (1998) encontraram um RR sumário de 1,10 para linfoma não-Hodgkin (LNH), nos 36 estudos realizados especificamente para esta neoplasia.

Na população adulta de um modo geral, a mortalidade por leucemias, LH e LNH vem decaindo nos países desenvolvidos. Essa tendência favorável se manifestou a partir dos anos 70 para as leucemias, enquanto para o LNH, tal tendência somente pôde ser perceptível nos anos 90 (La Vecchia *et al.*, 2010; Bosetti *et al.*, 2008).

As leucemias e os linfomas são neoplasias hematológicas que podem afetar os seres humanos em qualquer fase da vida. Assim, um estudo que descreva a mortalidade por leucemias e linfomas na população adulta, numa região com vocação agrícola como a Serrana do estado do Rio, pode refletir de algum modo a exposição a agrotóxicos precocemente vivenciada pelos agricultores.

Respostas imunotóxicas e genotóxicas observadas em humanos e animais após a exposição a agrotóxicos sugerem mecanismos que levariam ao desenvolvimento de leucemias e linfomas (Kokouva *et al.*, 2011; Maele-Fabry *et al.*, 2008).

A exposição ocupacional a agrotóxicos ocorre em duas situações: no processo de manufatura deste produto ou em sua utilização, envolvendo trabalhadores agrícolas e aplicadores (Maele-Fabry *et al.*, 2008). Apesar de os trabalhadores rurais experiencarem menor mortalidade global em relação à população geral (Viel *et al.*, 1993), este grupo encontra-se sob risco aumentado para certos tipos de câncer (Blair & Zahm, 1995), entre eles, leucemias e linfomas (Kokouva *et al.*, 2011; Bonner *et al.*, 2007; Mahajan *et al.*, 2006).

Este trabalho tem como finalidade analisar a tendência da mortalidade por leucemias e linfomas em maiores de 20 anos na região Serrana do estado do Rio de Janeiro, entre 1980 e 2010, assim como correlacionar uma estimativa de consumo de agrotóxico, em 1995/96, com a taxa de mortalidade por tais neoplasias em adultos, no triênio 2004/06, da Serrana e estados brasileiros. Desse modo, será possível caracterizar e compreender melhor, a partir de bases epidemiológicas, o processo saúde-doença relacionado ao meio ambiente nesta região.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Agrotóxicos, ambiente e saúde

Agrotóxico é o termo utilizado no Brasil para denominar as substâncias – ou mistura de substâncias – utilizadas na agricultura capazes de prevenir, repelir, destruir ou mitigar um organismo alvo, tido como “peste”. Este termo seria capaz de evidenciar o potencial tóxico destas substâncias à saúde humana e ao meio ambiente.

Os agrotóxicos são, por definição,

*“substâncias ou mistura de substâncias utilizadas na produção, colheita ou no armazenamento de alimentos. Eles são bioativos e capazes de prevenir, destruir ou combater espécies indesejáveis que, de alguma maneira, possam interferir na produção, no processamento, armazenamento, transporte e estocagem de alimentos, produtos agrícolas em geral, madeira e produtos derivados de madeira. Esta definição também compreende substâncias utilizadas no combate a insetos domésticos ou quaisquer agentes preventivos à ação de vetores de doenças que possam ser transmitidas ao homem ou animais domésticos como, por exemplo, febre amarela, dengue, doença de Chagas, malária, entre outras. Substâncias usadas como reguladoras no crescimento de plantas, agentes desfolhantes e dessecantes também são denominadas agrotóxicos.”*  
(Larini, 1999).

Segundo a *United States Environmental Protection Agency* (EPA, 2012), a classificação dos agrotóxicos pode se basear no organismo alvo a que se propõe controlar, como fungicida, herbicida, inseticida, algicida, acaricida, raticida, etc. Outra classificação usualmente utilizada pela EPA (2012) refere-se ao grupo químico a que estas substâncias estão relacionadas, a saber, organofosforados, carbamatos, organoclorados, piretroides e outros.

- Organofosforados: esta classe de agrotóxicos é capaz de interagir com a enzima que regula a acetilcolina, um neurotransmissor, desregulando este mecanismo. A maioria dos organofosforados é inseticida e seus efeitos sobre os seres humanos foram descobertos em 1932. Apesar de sua elevada toxicidade, de um modo geral, eles não são persistentes no meio ambiente;
- Carbamatos: atuam no organismo humano afetando o sistema nervoso ao interferir na enzima que regula os níveis da acetilcolina. Este mecanismo envolvendo a enzima e a regulação da acetilcolina, geralmente é reversível;
- Organoclorados: largamente utilizados no passado, vêm sendo removidos do mercado em vários países por seus efeitos à saúde e persistência no meio ambiente. São compostos de grande estabilidade química, lipossolúveis, possuem atividade estrogênica, são capazes de causar danos ao DNA e atuam principalmente sobre o sistema nervoso central e imunológico em humanos;
- Piretroides: versão sintética da piretrina, substância naturalmente encontrada nos crisântemos, têm sido modificados a fim de se tornarem mais estáveis no ambiente. São potencialmente tóxicos ao sistema nervoso (EPA, 2012).

Outra maneira de classificar os agrotóxicos é segundo sua toxicidade, como pode ser visto no Quadro 2.1.

**Quadro 2.1** - Toxicidade aguda - DL50 em ratos (mg/kg de peso corpóreo)

Classe	Classificação	Oral	Dérmica
Ia	Extremamente tóxicos	<5	<50
Ib	Altamente tóxicos	5-50	50-200
II	Moderadamente tóxicos	50-2000	200-2000
III	Pouco tóxicos	>2000	>2000
U	Improvável perigo agudo	≥5000	

Fonte: The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard (2009).  
(extraído de: [http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides\\_hazard\\_2009.pdf](http://www.who.int/ipcs/publications/pesticides_hazard_2009.pdf))

Acredita-se que o uso de agrotóxicos seja responsável pelo aumento na produtividade agrícola e pela redução dos custos no processo de produção. Contudo, seu uso é capaz de impactar a saúde humana e o meio ambiente (Atreya *et al.*, 2011). Um dos efeitos não desejáveis dos agrotóxicos diz respeito à contaminação de espécies não alvo, dentre elas, a humana.

Para Zearth (1998), a dispersão de agrotóxicos nos recursos hídricos representa um dos principais eventos ambientais adversos associados à agricultura. Tal evento é capaz de interferir na ocorrência e distribuição de espécies animais, o que pôde ser observado num estudo conduzido na comunidade agrícola de Nova Friburgo (Moreira *et al.*, 2002).

Segundo Peres & Moreira (2007), trabalhos vêm discutindo as principais vias e formas de contaminação ocupacional por agrotóxicos. A absorção dérmica, a contaminação indireta de crianças, familiares e gestantes (por contato com as roupas dos agricultores expostos ou envolvimento no processo de trabalho), a inalação ou mesmo a ingestão de ar poluído com agrotóxicos são descritas na literatura (Maele-Fabry *et al.*, 2008; Curwin *et al.*, 2005; Lee *et al.*, 2004; Blair & Zahm, 1995).

De certo modo, as exposições na agricultura são amplas e podem abranger: agrotóxicos, fertilizantes químicos, solventes, poeiras orgânicas e inorgânicas, fumaça de soldagem, produtos da combustão de motores, outros químicos, micotoxinas, zoonoses, calor, barulho e vibração. Frente a isso, os agrotóxicos merecem destaque por apresentarem propriedades genotóxicas e imunotóxicas possíveis de estar envolvidas na etiologia do câncer (Blair & Freeman, 2009).

As exposições no setor agrícola são difíceis de ser avaliadas e mensuradas, dada a variedade, o uso concomitante de mais de um tipo agrotóxico na realização de uma tarefa e a complexidade em se quantificar o período e tempo da exposição individual. Em consonância com o exposto, Blair & Freeman (2009) sugerem que as direções futuras nos estudos que avaliam o excesso de câncer observado entre agricultores devam apontar para uma melhor avaliação das exposições, sobretudo quanto às classes específicas de agrotóxicos. Novas estratégias para estimar a intensidade da exposição nas análises epidemiológicas vêm sendo abordadas. Inclusive, Coble *et al.* (2011)

revisaram o algoritmo utilizado pela *Agricultural Health Study* (AHS), a fim de obterem uma estimativa mais acurada da exposição nos estudos realizados nessa coorte.

Uma estratégia para enfrentar a complexidade de se mensurar a exposição nos estudos analíticos, e naqueles que pretendem estabelecer correlação entre uso de agrotóxicos e câncer, se baseia na utilização de *proxy*, capaz de obter uma estimativa da real exposição. Assim, a razão entre o gasto com agrotóxico em uma região e sua população num período definido, pode, por exemplo, ser utilizada como alternativa para estimar a exposição de uma população quando não se dispõe de meios mais precisos para avaliá-la. Isso pode ser observado com certa frequência em trabalhos realizados sobre esta temática no Brasil (Jobin *et al.*, 2010; Chrisman *et al.*, 2008; Stoppelli & Crestana, 2005; Meyer *et al.*, 2003).

O período de latência entre a exposição a carcinógenos e o aparecimento do câncer depende de fatores como idade, dose e concentração, de modo que a exposição intensa (altas concentrações) e menor período de tempo apresentam uma latência mais curta do que aquela decorrente de menores doses e maior período de exposição (Weisenburger, 1992). Em se tratando de leucemias e linfomas, Weisenburger (1992) sugere similaridade no período de latência para seu aparecimento em situações de exposição a agentes carcinogênicos. Com relação à exposição por agrotóxico e o desenvolvimento dessas neoplasias, alguns autores têm considerado um período de latência de, no mínimo 10 anos, para sua ocorrência (Eriksson *et al.*, 2008; Maele-Fabry *et al.*, 2008).

De um modo geral, os agrotóxicos estão relacionados a intoxicações agudas, crônicas, ingestão acidental ou intencional (tentativa de suicídio), produzindo efeitos no organismo humano que variam conforme a classe química a que pertencem, a dose e o período de exposição, podendo levar à morte (Alavanja, 2005; Blair *et al.*, 2005; London *et al.*, 2005).

Com foco nos efeitos crônicos, estes apresentam um período de latência prolongado e estão associados ao aumento de casos de câncer em populações expostas (Weisenburger, 1992). Outro potencial efeito dos agrotóxicos sobre a saúde humana é sua ação como disruptores nos sistemas endócrinos e/ou

reprodutivos, conforme observado em animais (Fernandez *et al.*, 2007; Sallmén *et al.*, 2006; Koifman *et al.*, 2002; Schreinemachers, 2000).

O agronegócio é um importante setor da economia nos países em desenvolvimento. O Brasil, nos últimos três anos, ocupou a posição de maior consumidor mundial de agrotóxicos (Carneiro *et al.*, 2012). Em 2008, o mercado de agrotóxicos movimentou R\$ 7 bilhões no país, mais do que o dobro em relação ao ano de 2003 (ANVISA, 2009). No Brasil, o uso extensivo de agrotóxicos se difundiu na agricultura brasileira durante o período 1969-1983, sob forte influência da política de concessão de crédito agrícola para aquisição desses insumos (Frenkel & Silveira, 1996). A partir de então, o potencial efeito maléfico dos agrotóxicos sobre a saúde humana e ambiental passou a representar um desafio a ser enfrentado pela saúde pública.

O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) disponibiliza um indicador que informa o consumo médio anual do país por área plantada e reflete, sobretudo, as culturas de grãos. Segundo este indicador, o consumo mostrou-se estável no período de 2000-2005, não ultrapassando 3,5 quilogramas por hectare por ano (kg/ha/ano) (IBGE, 2010).

Sabe-se que os agricultores experienciam uma mortalidade menor quando comparados com a população geral. Todavia, para alguns tipos de câncer, como leucemias e linfomas, a mortalidade aparece mais elevada do que o esperado nesse grupo ocupacional (Blair & Freeman, 2009).

Na revisão sistemática, realizada por Bassil *et al.* (2007), relativa ao uso de agrotóxicos e câncer, identificou-se associação positiva para leucemias, em 14 dos 16 estudos criteriosamente selecionados para revisão, e linfomas não-Hodgkin em 23 dos 27 trabalhos incluídos.

## **2.2 Leucemias e Linfomas**

### **2.2.1 Leucemias**

No processo de formação do sangue, um pequeno conjunto de *stem cell* (células-tronco) capaz de persistir ao longo da vida de um indivíduo, se diferencia em células precursoras e se divide em múltiplos subtipos, produzindo por fim, um grande número de células descendentes das linhagens mieloide e

linfoide. As células oriundas destas linhagens apresentam um tempo de vida curto. As leucemias são consequência de um desarranjo do crescimento e diferenciação de células imaturas das linhagens linfóide e mieloide (Linnet *et al.*, 2006).

Com o objetivo de padronizar os conceitos das neoplasias hematológicas e facilitar a comunicação entre os diversos profissionais ao redor do mundo, duas organizações (*The Society for Hematopathology* e *European Association of Hematopathologists*) se uniram para desenvolver uma classificação deste grupo de doenças para a Organização Mundial de Saúde (OMS). Nessa classificação, as neoplasias hematológicas se agrupam primariamente conforme a linhagem das células de origem em neoplasmas mieloide, linfóide, dos mastócitos e dos histiócitos. Dentro de cada categoria, essas neoplasias são subdivididas, levando em consideração a combinação dos fatores: morfológico, imunofenótipo, características genéticas e síndromes clínicas (Harris *et al.*, 1999).

A décima revisão da Classificação Internacional das Doenças (CID-10) agrupa as leucemias em C91-C95. As leucemias podem ser classificadas também conforme o prognóstico e o tipo de células acometidas, em quatro subtipos: leucemia linfóide crônica (LLC); leucemia mieloide crônica (LMC); leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia linfóide aguda (LLA). Todos estes subtipos acometem os adultos, principalmente os três primeiros (INCA, 2011).

As leucemias, de um modo geral, acometem mais os homens do que as mulheres e a etnia branca em relação às demais (Deschler & Lübbert, 2006). Este padrão é encontrado em todo o mundo e foi observado também nos Estados Unidos (SEER, 2008).

No mundo, a taxa de incidência para leucemias foi de 5,0 por cem mil habitantes em 2008, enquanto no Brasil foi de 4,21 em 2010, ambas padronizadas pela população mundial (IARC, 2008). Em relação à mortalidade, no mundo a taxa padronizada pela população mundial foi de 3,6 por cem mil, em 2008 (IARC, 2008). No Brasil, a taxa bruta de mortalidade por leucemia foi de 3,11 por cem mil em 2010 (Brasil, 2012).

Segundo Deschler e Lübbert (2006), a incidência das leucemias agudas representa menos de 3% de todos os tipos de cânceres, mas constitui a

principal causa de morte por câncer em menores de 39 anos. No ocidente, a LMA corresponde a 25% de todas as leucemias em adultos, sendo considerada a forma mais comum (Deschler & Lübbert, 2006).

Os fatores de risco para leucemias em adultos contemplados na literatura são derivados de estudos epidemiológicos analíticos e incluem a exposição a radiação ionizante, benzeno, formaldeído, agrotóxicos, drogas quimioterápicas e tabaco (Linnet *et al.*, 2006). Outras exposições vêm sendo estudadas, não havendo, contudo, uma quantidade suficiente de trabalhos que as sustentem. Como exemplo, pode-se citar a radiação não ionizante, o cloranfenicol e outros medicamentos, alguns agentes infecciosos, fatores genéticos e familiares, dentre outros (Linnet *et al.*, 2006).

As leucemias estão associadas a exposições ambientais e ocupacionais (Linnet *et al.*, 2006), de modo que o risco de desenvolvimento desta neoplasia atribuído a fatores ocupacionais estão estimados em 10% nos EUA e 5-10% na Europa (Descatha *et al.*, 2005).

Os agrotóxicos podem ser classificados quanto ao grupo químico a que pertence seu princípio ativo. Desse modo, a heterogeneidade química desses grupos é responsável por diferentes mecanismos de ação e potenciais carcinogênicos.

Ainda que não esteja bem estabelecido o papel do sistema colinérgico extraneural encontrado em linfócitos, acredita-se que a acetilcolina sintetizada por estas células tenha ação imunorreguladora via receptores muscarínicos e nicotínicos (Kawashima & Fujii, 2003). Assim, acredita-se que os efeitos leucemogênicos dos organofosforados se devam à capacidade dos mesmos de causar estímulos prolongados aos receptores da acetilcolinesterase levando à inibição irreversível dos mesmos (Kawashima & Fujii, 2003).

O organoclorado heptacloro é capaz de induzir mecanismos promotores de tumor em células humanas de leucemia mieloide aguda e de linfomas. Além disso, possui a capacidade de diminuir a expressão do gene supressor de tumor p53 em células humanas de linhagem linfoide (Chuang & Chuang, 1998).

Além dos trabalhos experimentais realizados no sentido de revelar o potencial leucemogênico dos agrotóxicos, estudos epidemiológicos têm apontado a associação causal entre leucemia e exposição por agrotóxico.

Frente a isso, um estudo de metanálise avaliou a associação entre exposição ocupacional a agrotóxicos e leucemia mieloide, encontrando um risco relativo (RR) de 1,21 (IC 95% 0,99-1,48). Apesar das limitações apontadas pelos autores, o estudo evidenciou um excesso de risco ocupacional para trabalhadores da manufatura e aplicadores de agrotóxicos (Maele-Fabry *et al.*, 2007).

### **2.2.2 Linfomas**

A classificação dos linfomas vem passando por mudanças ao longo das últimas décadas em decorrência do ganho de conhecimento no campo da imunologia, da biologia molecular e da melhor compreensão dos aspectos clínicos da doença (Feldman *et al.*, 2006).

Atualmente, a classificação da OMS está estruturada conforme a diferenciação entre células T e B. A distinção de cada subtipo desta doença se baseia na combinação de análises morfológicas, imunofenotípicas e genotípicas, no comportamento clínico, no padrão de disseminação pelo corpo e na resposta terapêutica (Ottensmeier, 2001).

Os linfomas são agrupados em Linfoma de Hodgkin (LH), também chamado de Doença de Hodgkin, e Linfoma Não Hodgkin (LNH), uma vez que apresentam características bastante distintas (Ottensmeier, 2001). O LH é uma doença maligna que envolve os órgãos do sistema imunológico e sua patologia e epidemiologia sugerem uma etiologia infecciosa (Mueller & Grufferman, 2006). Os LNH se originam nos órgãos linfáticos durante os estágios progressivos do desenvolvimento das células linfóides. São muito heterogêneos quanto à clínica e à etiologia, uma vez que englobam uma variedade de formas histológicas (Hartge *et al.*, 2006).

No mundo, a taxa de incidência geral, ajustada pela população mundial, foi de 1,0 por cem mil habitantes para LH e 5,1 por cem mil para LNH, ambas em 2008. Quanto à mortalidade no mundo, as taxas ajustadas foram de 0,4 e 2,7 por cem mil habitantes para LH e LNH, respectivamente, também no ano de 2008 (IARC, 2008). Para cada caso de LH, quase oito casos de LNH são diagnosticados e, para cada óbito, 14 mortes por LNH são observadas (American Cancer Society, 2005).

Nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade por linfomas, ajustada pela população americana, foi de 7,3 por cem mil habitantes, tendo como base os óbitos ocorridos entre 2003 e 2007 (SEER, 2010). No Brasil, a taxa bruta de mortalidade por linfomas foi 2,25 por cem mil para ambos os sexos, em 2010 (Brasil, 2012). Restringindo-se ao LNH, a taxa de mortalidade ajustada pela população mundial no Brasil é de 2,0 por cem mil, representando a segunda neoplasia hematológica mais frequente em ambos os sexos (Brasil, 2008).

A magnitude da incidência do LH varia em relação à idade e à condição socioeconômica. Em populações com melhores condições econômicas, o pico de incidência ocorre em adultos jovens, enquanto em naquelas com condições econômicas desfavoráveis, ocorre na infância, principalmente entre meninos (Mueller & Grufferman, 2006).

Assim como ocorre nas leucemias, evidências sugerem que a exposição a agrotóxicos, assim como a outros fatores capazes de interagir de alguma maneira com o sistema imune, causando efeito de estimulação antigênica crônica ou imunossupressão (Farrel & Jarret, 2011; Fisher & Fisher, 2004), seria capaz de suprimir o sistema imunológico e facilitar o desenvolvimento de linfomas (Pahwa *et al.*, 2012).

No nível molecular, a translocação cromossômica t (14;18), capaz de iniciar uma sucessão de eventos causais para o desenvolvimento de LNH, se mostrou mais frequente em células sanguíneas de agricultores expostos a agrotóxicos em comparação ao grupo não exposto (Agopian *et al.*, 2009).

A infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) é o principal fator de risco para LH. Igualmente, os familiares próximos de um caso têm risco aumentado de desenvolverem a doença, seja por fatores genéticos envolvidos, seja por estarem submetidos às mesmas exposições. Fatores de risco ambientais, ocupacionais, fumo, dieta, condições médicas associadas, função imune, e outros, têm sido investigados, sem que haja, entretanto, uma associação causal estabelecida (Mueller & Grufferman, 2006).

A metanálise realizada por Merhi *et al.* (2007) com estudos caso-controle, cujo objetivo foi avaliar a associação entre neoplasias hematológicas e exposição a agrotóxicos, obteve uma odds ratio (OR) sumária de 1,3 (IC 95% 1,3-1,5) a partir de 13 trabalhos. Tal metanálise apresentou ainda como

resultado, um aumento na estimativa de risco de 35% para LNH (OR = 1,35; IC 95% 1,2–1,5).

A infecção pelo HIV e a idade avançada são fatores sabidamente associados ao desenvolvimento do LNH. Todavia, outros potenciais fatores de risco vêm sendo investigados, sem que haja uma associação bem definida. São eles: algumas infecções virais, radiação, exposição a agrotóxicos, tinturas de cabelo, solventes industriais, dieta, fumo, outras condições médicas (doenças do sistema imune), fatores hormonais, genéticos, familiares, entre outros (Bassig *et al.*, 2012; Eriksson *et al.*, 2008; Hartge *et al.*, 2006).

### **2.3 Estudos de tendência da mortalidade**

Os estudos de tendência se propõem a analisar o comportamento de algum fenômeno ao longo do tempo. Assim, uma série temporal ou série histórica se define como uma sequência de dados obtidos regularmente em intervalos de tempo, num dado período (Latorre, 2001).

A análise de uma série temporal é composta por três etapas fundamentais: a primeira refere-se à modelagem do fenômeno estudado; na segunda, descreve-se o comportamento da série, permitindo elaborar uma estimativa; na terceira, fazem-se inferências ou, segundo as palavras de Latorre (2001), “avaliam quais fatores influenciam o comportamento da série, buscando definir relações de causa e efeito entre duas ou mais séries”.

As análises da tendência de mortalidade realizadas com base na técnica de *joinpoint* permitem a identificação nos anos da série, de variação significativa na tendência (*joinpoints*). As análises da variação percentual anual (*Annual Percentage Change – APC*) possibilitam estimar o percentual de mudança da mortalidade no período estudado ou em parte dele (Curado *et al.*, 2011).

#### **2.3.1 Tendência da mortalidade por leucemia**

Há muito, as leucemias vêm apresentando tendência favorável ou de decréscimo na mortalidade, o que se atribui a avanços terapêuticos (Levi *et al.*, 2000). Na União Europeia (EU), percebeu-se uma queda global de 8% na

mortalidade por leucemia, em ambos os sexos, entre 1990 a 2004 (La Vecchia *et al.*, 2010).

No ano de 2000, as taxas de mortalidade por leucemias nas Américas foram maiores em homens do que em mulheres e, também, as taxas da América do Norte em relação ao Brasil (Bosetti *et al.*, 2005). Ademais, uma tendência de decréscimo constante da mortalidade por leucemias tem sido observada nos Estados Unidos (EUA) e Canadá, desde a década de 70, em decorrência de melhorias no diagnóstico e tratamento, especialmente entre crianças e adultos jovens (Levi *et al.*, 2000).

Para a América Latina, a tendência de declínio é menos evidente e se mostra heterogênea, de modo que países como Equador e México apresentaram tendência de aumento, sugerindo atraso na adoção de protocolos terapêuticos mais modernos no combate a esta neoplasia, embora não se possa descartar um incremento artificial, decorrente de diagnósticos mais acurados e maior qualidade nos registros de óbito (Bosetti *et al.*, 2005).

Outro estudo que analisou a tendência de mortalidade por leucemias em crianças e adultos jovens nos países da América Latina, utilizando a técnica de *joinpoint*, apontou um discreto declínio da mortalidade no período estudado (1980-2004), com percentual de mudança global de -2,21% para homens e -5,88% para mulheres, na faixa etária de 15 a 24 anos, no Brasil (Curado *et al.*, 2011).

Um sumário desses estudos pode ser visto no final do capítulo (Quadro 2.2).

### **2.3.2 Tendência da mortalidade por linfoma**

O LNH foi um dos poucos neoplasmas com tendência a aumento na Europa, América do Norte e Japão até os anos 90 (Levi *et al.*, 2002; Bosetti *et al.*, 2008). Nos anos subsequentes, tem-se observado declínio na Europa, de aproximadamente 7% para todas as idades, em ambos os sexos, e superior a 10%, na faixa de 35-64 anos (La Vecchia *et al.*, 2010).

No Brasil, um estudo analisou a tendência de mortalidade por LNH nas capitais da região sudeste, em indivíduos com idade igual ou superior a 20 anos, no período de 1980-2007, revelando um comportamento distinto entre as

capitais estudadas, bem como nas diferentes faixas etárias. Assim, observou-se que em Belo Horizonte e São Paulo as taxas de mortalidade apresentaram crescimento constante na faixa etária de 60 anos ou mais. No Rio de Janeiro, na mesma faixa de idade, as taxas foram crescentes na maior parte do período, porém estável no final (Luz & Mattos, 2011).

Com relação ao LH notou-se, em um estudo de tendência da mortalidade realizado na UE, declínio contínuo de 40% nos homens e 35% nas mulheres, a partir dos anos 90 (La Vecchia *et al.*, 2010). Outro estudo analisou a tendência de mortalidade por LH na faixa etária de 15-24 anos na Europa e comparou-a àquelas dos EUA e Japão, no período de 1965-1998. Assim, nos homens foram detectados decréscimos de 81,0%, 79,1% e 88,2% na UE, Estados Unidos e Japão, respectivamente. As tendências de queda registradas para as mulheres foram bem similares nestas regiões, aproximadamente 78% (Levi *et al.*, 2003).

Foi mostrado em outro estudo que a mortalidade por LH apresenta situação de estabilidade ou queda na maioria dos países europeus, estando em conformidade com os achados anteriores. A isso, atribuíram-se melhorias no sistema de estadiamento da doença e no uso de esquemas terapêuticos mais adequados, com base nas características individuais do tumor (Karin-Kos, 2008).

Um resumo dos estudos pode ser visto no final do capítulo (Quadro 2.3).

#### **2.4. Região Serrana do estado do Rio de Janeiro**

O estado do Rio de Janeiro está dividido em oito regiões geográficas, estabelecidas pelo Centro de Informações e Dados do Rio de Janeiro (Fundação Cide), órgão da Secretaria de Estado de Planejamento (Figura 2.1). Dentre elas, a região Serrana representa 5,3% da população do estado e é composta por 16 municípios: Bom Jardim, Cachoeira de Macacu, Cantagalo, Carmo, Cordeiro, Duas Barras, Guapimirim, Macuco, Nova Friburgo, Petrópolis, Santa Maria Madalena, São José do Rio Preto, São Sebastião do Alto, Sumidouro, Teresópolis e Trajano de Moraes (Brasil, 2007).

Essa divisão política da região Serrana equivale, em termos de municípios, à *Regional de Saúde Serrana*, terminologia utilizada pelo Sistema

Único de Saúde (SUS) em seu banco de dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS). Dessa maneira, os dados da Regional de Saúde Serrana foram utilizados como referência ao que se considerou Região Serrana, no presente estudo.

Em termos econômicos, a região Serrana se divide em dois polos. O mais desenvolvido se caracteriza pelo maior dinamismo e desenvolvimento econômico em função de atividades industriais, turísticas e produção de hortigranjeiros, enquanto o outro apresenta atividades agrícolas em solos bastante empobrecidos (Brasil, 2007). Assim, tanto no polo mais desenvolvido economicamente, quanto no mais pobre, a atividade agrícola se faz presente.



**Figura 2.1** - Mapa do estado do RJ dividido por regiões.

Fonte: Brasil, 2007

O pessoal ocupado em estabelecimentos agropecuários (atividades agrícolas), com 14 anos e mais, na região Serrana, representa 25,2% de todo estado do Rio de Janeiro. A maior parte deles está ocupada na agricultura familiar, como se pode observar na Tabela 2.1.

**Tabela 2.1** - Pessoal ocupado em estabelecimentos agropecuários, com 14 anos e mais, na regional Serrana RJ, 2006

Variável	Regional Serrana		Estado do Rio de Janeiro	
	N	%	N	%
Total de pessoas ocupadas com atividades agrícolas	38852		154275	
Agricultura familiar	26212	67,5	89321	57,9
Agricultura não familiar	12640	32,5	64954	42,1

Fonte: IBGE, 2006

Essa região representa o principal polo olerícola do estado do Rio de Janeiro, contribuindo para o abastecimento da região Metropolitana. Nela, a atividade agrícola é caracterizada pelo predomínio da agricultura familiar intensiva, pela policultura ininterrupta ao longo do ano e pela multiexposição aos agrotóxicos no desenvolvimento das atividades de trabalho (Peres & Moreira, 2007).

Entre as pessoas envolvidas em atividades agrícolas na região, 98% têm idade superior a 14 anos, e destas, 74% são do sexo masculino. Além disso, o estado do Rio de Janeiro apresenta uma proporção de área destinada à agricultura familiar de 22,9%, enquanto na região Serrana esta proporção é de 33,6% (IBGE, 2006).

As transformações sociais e econômicas relacionadas à lógica da transição epidemiológica refletiram também no perfil de adoecimento da população desta região. Frente a isso, as doenças do aparelho circulatório representam a principal causa de morte, com uma taxa de mortalidade de 39,2 por cem mil habitantes em 2007, seguida pelas neoplasias (15,3/100.000) e causas externas (11,6/100.000) (Brasil, 2007).

A rede de serviços de saúde na região está organizada de modo que 62,9% da população se encontra coberta pelo modelo da atenção básica, enquanto no estado esta cobertura é de 23%. A rede hospitalar é composta por 33 hospitais, dentre os quais 37,5% são públicos. Os municípios de Petrópolis, Teresópolis e Nova Friburgo são polos para referência especializada, uma vez que, juntos, representam 60,6% da concentração dos hospitais da região (Brasil, 2007). A Tabela 2.2 apresenta a caracterização socioeconômica, epidemiológica e ambiental da regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, para fins de comparação.

Um estudo transversal, realizado com 102 pequenos agricultores da região da micro bacia de São Lourenço, Nova Friburgo, avaliou os efeitos à saúde e os quadros de intoxicação nos agricultores e familiares expostos a agrotóxico, revelando uma elevada prevalência (46,1%) de intoxicação aguda, subaguda ou crônica por agrotóxicos. Além deste achado, o trabalho apontou que os grupos químicos dos agrotóxicos mais utilizados na comunidade rural do Córrego de São Lourenço, em ordem decrescente, são: organofosforados, carbamatos, dipirílicos, ftalonitrilas, inorgânicos e piretroides sintéticos (Araújo *et al.*, 2007). Meyer *et al.* (2003) corroboram esta informação citando os três primeiros grupos como os mais utilizados na região Serrana.

**Tabela 2.2** - Características demográficas, socioeconômicas, epidemiológicas e ambientais da regional Serrana e do estado do Rio de Janeiro

Variável	Regional Serrana	Estado do Rio de Janeiro
População – 2010	911383	15989929
Área (Km <sup>2</sup> )	8258,2	43780,172
<b>Indicadores</b>		
Densidade demográfica (hab/km <sup>2</sup> )	110,361	365,23
Razão de sexo	0,93	0,91
Índice de analfabetismo - proporção da população ≥ 15 anos não alfabetizada (%)	6,20	4,20
Taxa de mortalidade infantil por mil nascidos vivos (2000)	21,80	19,70
Índice de desemprego - proporção da população ≥ 16 anos economicamente ativa desocupada (%)	6,20	8,28
PIB <i>per capita</i> municipal 2009 (reais)	15649,39	22103,04
Índice de GINI por município (2010)	≥ 0,4298 ≤ 0,5696	0,6116
Consumo agrotóxico - gasto com agrotóxico (mil reais) /trabalhador agrícola/1995	123,90	62,08
Consumo agrotóxico - kg princípio ativo/ trabalhador agrícola/2006	5,51	3,49
Taxa de mortalidade por leucemia em adultos, por cem mil habitantes, ambos os sexos, padronizada pela população mundial (2010)	3,36	4,25
Taxa de mortalidade por LNH em adultos, por cem mil habitantes, ambos os sexos, padronizada pela população mundial (2010)	2,72	3,00
Taxa de mortalidade por LH em adultos, por cem mil habitantes, ambos os sexos, padronizada pela população mundial (2010)	0,74	0,41

Fontes: Brasil 2007; IBGE, 2006

## 2.5 Quadros

**Quadro 2.2 – Estudos de selecionados de tendência de mortalidade por leucemias**

<b>Autor/Ano</b>	<b>Região e período</b>	<b>Medida</b>	<b>Faixa etária</b>	<b>Principais resultados</b>
Bosseti <i>et al.</i> , 2005	Américas (1970-2000)	Taxa de mortalidade	35-64 anos	Taxa de mortalidade: <i>Homens</i> - América Latina (2000): 3 a 5 por 100000; - Canadá e EUA (2000): 5 a 6 por 100000;  <i>Mulheres</i> - América Latina, Canadá e EUA (2000): 2 a 4 por 100000;  Tendência: - Declínio na América do Norte a partir dos anos 70;
Chatenoud <i>et al.</i> , 2010	Brasil (1980-2004)	APC	Total; 34-65 anos	Total <i>Homens</i> : APC= <b>0,92%</b> (1989-2004) <i>Mulheres</i> : APC= <b>0,71%</b> (1988-2004)  <b>35-64 anos:</b> <i>Homens</i> : APC=-0,01% (1980-2004) <i>Mulheres</i> : APC=-0,08% (1980-2004)
Croccetti <i>et al.</i> , 2012	Itália (1998-2005)	APC	Total	<i>Homens</i> : APC= <b>-1,4%</b> (1998-2005) <i>Mulheres</i> : APC=0,2% (1998-2005)
Curado <i>et al.</i> , 2011	América Latina (1980 – 2004)	Variação percentual; Taxa de mortalidade; APC	15-24 anos	Brasil: - Variação percentual em homens: -2,21% - Variação percentual em mulheres: -5,88%. -Taxa mortalidade truncada (15-24 anos: 2000-2004): 1,77/100.000 homens e 1,12/100.000 mulheres.

				<p><i>Joinpoint:</i>  <i>Brasil:</i>  Homens: -3,64 (1980-1986); 0,59 (1986-2004)  Mulheres: -0,22 (1980-2004)</p> <p><i>México:</i>  Homens: <b>0,93%</b> (1980-2004)</p> <p><i>Argentina:</i>  Homens: - <b>0,97%</b> (1980-2004)  Mulheres: - <b>1,13%</b> (1980-1985)</p>
Edwards <i>et al.</i> , 2009	EUA (1975-2006)	AAPC	Total	<p><i>Homens:</i>  AAPC=-<b>0,8%</b> (1997-2006)  AAPC=-<b>0,8%</b> (2002-2006)  <i>Mulheres:</i>  AAPC=-<b>1,2%</b> (1997-2006)  AAPC=-<b>1,6%</b> (2002-2006)</p>
La Vecchia <i>et al.</i> , 2009	União Europeia	Variação percentual	Total	<p>Ambos os sexos:  8% de decréscimo (1990/94-2000/04)</p>

Levi <i>et al.</i> , 2000	União Europeia, EUA e Japão	Variação percentual	Total	<p>União Europeia:  <i>Homens</i>: -11,7% (1960/64-1995/97)  <i>Mulheres</i>: -20,9% (1960/64-1995/97)</p> <p>EUA:  <i>Homens</i>: -17,1% (1960/64-1995/97)  <i>Mulheres</i>: -24,5% (1960/64-1995/97)</p> <p>Japão:  <i>Homens</i>: 14,3% (1960/64-1995/97)  <i>Mulheres</i>: -7,4% (1960/64-1995/97)</p>
Levi <i>et al.</i> , 2003	União Europeia, Japão e EUA (1965-1969; 1995-1998)	Variação percentual	15-24 anos	<p>Mortalidade por milhão (percentual de declínio):</p> <p><i>Homens</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- União Europeia: 16,1 (39,7%)</li> <li>- EUA: 14,2 (43,7%)</li> <li>- Japão: 17,6 (38,9%)</li> </ul> <p><i>Mulheres</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- União europeia: 10,5 (43,9%)</li> <li>- EUA: 9,6 (36,8%)</li> <li>- Japão: 11,0 (49,1%)</li> </ul>
Malvezzi <i>et al.</i> , 2004	México	Variação percentual	Total; 35-64 anos	<p><b>Total:</b></p> <p><i>Homens</i>: 67,45% (1970/74-1995/99)  <i>Mulheres</i>: 54,13% (1970/74-1995/99)</p> <p>35-64 anos:</p> <p><i>Homens</i>: 54,21% (1970/74-1995/99)  <i>Mulheres</i>: 45,71% (1970/74-1995/99)</p>
Malvezzi <i>et al.</i> , 2012	União Europeia	Variação percentual	Total	<p><i>Homens</i>: 11% de declínio (2007-2012)  <i>Mulheres</i> 12% de declínio (2007-2012)</p>

Nasseri, 2004	EUA – Califórnia (1970-1998)	Variação percentual	Total; Raças: branco não hispânico; hispânico; asiático; negro não hispânico	<p>Percentual de mudança (1970/71- 1997/98);</p> <p><i>Homens:</i>          -Branco não hispânico: -17,1          -Negro não hispânico: -18,1          -Hispanica: -23,9          -Asiática: -5,0</p> <p><i>Mulheres:</i>          -Branco não hispânico: -26,7          -Negro não hispânico: -27,2          -Hispanica: 2,2          -Asiática: 9,2</p>
Novak <i>et al.</i> , 2012	Croácia (1988-2009)	AAPC; Variação percentual	Total	<p><b>AAPC (1988-2009)</b></p> <p><b>LLA+LLC</b>          -Homens:-0,3          -Mulheres:0,1</p> <p><b>LMA+LMC</b>          -Homens: 0,2          -Mulheres:0,3</p> <p><b>Mudança percentual (1988/92- 2005/09)</b></p> <p><b>LLA+LLC</b>          -Homens:-4%          -Mulheres:1%</p> <p><b>LMA+LMC</b>          -Homens: 8%          -Mulheres:6%</p>

**Quadro 2.3 – Estudos selecionados de tendência de mortalidade por linfomas**

Autor/Ano	Região e período	Medida	Faixa etária	Principais resultados
Bosetti <i>et al.</i> , 2008	União Europeia ( <b>cada país separadamente</b> ), EUA e Japão	- Variação percentual	Total; 34-65 anos	<p><b>LNH (total: 1992-97; 1997-02)</b>  <i>Homens:</i>  - União Europeia: <b>3,1; -5,8</b>  - EUA: 3,0; <b>-15,6</b>  - Japão: <b>6,1; -3,4</b></p> <p><i>Mulheres:</i>  - União Europeia: <b>5,0; -6,6</b>  - EUA: 3,5; <b>-17,1</b>  - Japão: <b>4,2; -0,5</b></p> <p><b>LNH (35-64 anos: 1992-97; 1997-02)</b>  <i>Homens:</i>  - União Europeia: 2,2; <b>-11,6</b>  - EUA: -0,9; <b>-24,6</b>  - Japão: 2,9; <b>-9,8</b></p> <p><i>Mulheres:</i>  - União Europeia: 2,4; <b>-11,4</b>  - EUA: -0,2; <b>-22,6</b>  - Japão: 3,4; -1,6</p>
Chatenoud <i>et al.</i> , 2010	Brasil (1980-2004)	- Taxa de mortalidade	Total; 34-65 anos	<p><b>Quinquênio (2000-04) - total; 35-64 anos</b>  <b>LH</b>  <i>Mulheres:</i> 0,19; 0,22  <i>Homens:</i> 0,31; 0,44</p>

				<b>LNH</b> <i>Mulheres:</i> 1,57; 2,01 <i>Homens:</i> 2,33; 3,22
Crocetti <i>et al.</i> , 2012	Itália (1998-2005)	- APC	Total	<b>LNH (joinpoint) (1998-05):</b> <i>Ambos os sexos:</i> APC= -2,9
Edwards <i>et al.</i> , 2009	EUA (1975-2006)	- AAPC	Total, todas as raças.	<b>LNH (joinpoint) (1975-06):</b> <i>Homens:</i> AAPC= -3,0 <i>Mulheres:</i> AAPC= -3,7  <b>LNH (AAPC) (1997-06)</b> <i>Homens:</i> - <i>Todas as raças:</i> -3,0 - <i>Branco:</i> -2,9 - <i>Negros:</i> -3,3 - <i>Hispânicos:</i> -3,9 - <i>Não hispânicos:</i> -2,8  <i>Mulheres:</i> - <i>Todas as raças:</i> -3,3 - <i>Branco:</i> 3,3 - <i>Negras:</i> -2,4 - <i>Hispânicas:</i> -3,3 - <i>Não hispânicas:</i> -3,4
Fernandez <i>et al.</i> , 2001	Espanha/ Catalunha (1975-1998)	- APC	Total	<b>LNH</b> <i>Homens:</i> 3,4 (1975-98); 5,6 (1975-91); -1,9 (1991-98) <i>Mulheres:</i> 4,2(1975-98); 7,3 (1975-90); -1,1 (1990-98)  <b>LH</b>

				<p>Homens: -2,9 (1975-98) Mulheres: -3,5 (1975-98)</p>
Howe <i>et al.</i> , 2001	EUA (1973-1998)	- Variação percentual (PC)	Total	<p><b>LNH (1992-98) (PC)</b> Ambos os sexos: APC=1,1 Mulheres: APC=1,0 Homens: APC=1,1</p> <p><b>LNH (joinpoint)</b> Ambos os sexos (1977-95): APC=2,2 Mulheres (1975-95): APC=2,0 Homens (1977-91): APC=2,5 (1991-98): APC=1,2</p>
Karim-Kos <i>et al.</i> , 2008	Regiões/países da Europa	- APC	Total	<p><b>LH (%; IC); período</b></p> <p>Homens:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dinamarca: -16,4 (-28,5; -2,4); 1994–2003</li> <li>- Irlanda: -7,7; (-12,3; -3,0); 1994–2005</li> <li>- Reino Unido: -3,1; (-4,9; -1,2); 1995–2004</li> <li>- Suíça: -11,5 (-15,3; -7,6); 1993–2003</li> <li>- Espanha: -3,4 (-6,1; -0,7); 1994–2002</li> <li>- República Tcheca: -7,3 (-9,5; -5,1); 1994–2004</li> <li>- Lituânia: -6,7 (-10,3; -2,9); 1993–2004</li> <li>- Polônia: -6,0 (-8,0; -4,0); 1994–2004</li> </ul> <p>Mulheres:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Noruega: -10,8 (-16,2; -5,0)</li> <li>- Áustria (Tiyrol): 340,0; (57,5; 1129,4); 1995–2003</li> <li>- Holanda: -9,1; (-16,0; -1,7); 1994–2003</li> <li>- República Tcheca: -5,9 (-10,3; -1,2); 1994–2004</li> <li>- Lituânia: -7,3 (-12,4; -1,9); 1993–2004</li> <li>- Polônia: -5,9 (-7,8; -4,0); 1994–2004</li> </ul>

Kyu-Won Jong <i>et al.</i> , 2010	Coreia (1983-2007)	- APC	Total	<b>LNH APC (1983-2007)</b> <i>Homens:</i> 4,2 <i>Mulheres:</i> 4,6
La Vecchia <i>et al.</i> , 2010	Europa (1975-2004)	- Taxa de mortalidade; Variação percentual (PC)	Total	<b>LNH</b> <b>Taxa por cem mil (2000-04):</b> <i>Homens:</i> 3,99 <i>Mulheres:</i> 2,5  <b>APC (1995/99 - 2000/04):</b> - ambos os sexos, todas as idades: ~ 7% - até o fim dos anos 90 tendência de aumento - >10% na faixa etária 35-64 anos  <b>LH</b> <b>Taxa por cem mil (2000-04):</b> <i>Homens:</i> 0,49 <i>Mulheres:</i> 0,31  <b>APC (1990/94- 2000/04):</b> <i>Homens:</i> -40% <i>Mulheres:</i> -35% <i>Ambos os sexos:</i> -50%

Levi et al., 2003	União Europeia, Japão e EUA (1965-1969; 1995-1998)	Variação percentual	15-24 anos	<p><b>LH</b></p> <p><i>Mulheres:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- União europeia: 1,9 (-77,9%)</li> <li>- EUA: 2,0 (-77,8%)</li> <li>- Japão: 0,2 (-77,8%)</li> </ul> <p><i>Homens:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- União Europeia: 1,9 (-77,9%)</li> <li>- EUA: 2,0 (-77,8%)</li> <li>- Japão: 0,2 (-77,8%)</li> </ul> <p><b>LNH</b></p> <p><i>Mulheres:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- União Europeia: (-15%)</li> <li>- EUA: (0%)</li> <li>- Japão: -(31,6%)</li> </ul> <p><i>Homens:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- União Europeia: (-81,0%)</li> <li>- EUA: (-79,1%)</li> <li>- Japão: (-88,2%)</li> </ul>
Luz & Mattos, 2011	Capitais da região Sudeste do Brasil; 1980-2007	Polinomial	20 anos e mais	<p>Tendência da mortalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>São Paulo</i>: crescente e não constante na faixa etária de 40-59 anos e 60 ou mais;</li> <li>- <i>Rio de Janeiro</i>: decrescente e não constante na faixa etária de 20-39 anos (1980-07 e 1980-95). Faixa etária de 60 anos e mais: crescente a maior parte do período, porém estável ao final (1980-07);</li> <li>- <i>BH</i>: (20-39 anos): decrescente a maior parte do período, porém estável ao final (1996-07); (60 ou mais): crescente e constante (1980-07) e (1980-95).</li> </ul>
Nasseri, 2004	Califórnia/EUA (1970-1999)	- Variação percentual (PC)	Total;	<b>LNH</b>

			raças	<p><b>PC (1970/71- 1997/98); EAPC (1970-1998)</b></p> <p><i>Homens:</i>  <i>Branco não hispânico:</i> 24,1; <b>1,0</b>  <i>Negro não hispânico:</i> 40,4; <b>0,9</b>  <i>Hispânico:</i> 47,5; <b>1,9</b>  <i>Asiático:</i> 52,0; <b>2,0</b></p> <p><i>Mulheres:</i>  <i>Branca não hispânica:</i> 7,6; <b>0,7</b>  <i>Negra não hispânica:</i> 48,7; 0,4  <i>Hispânica:</i> 69,8; <b>1,9</b>  <i>Asiática:</i> 41,9; <b>1,5</b></p> <p><b>LNH</b>  <b>EAPC Califórnia X EUA (todas as raças)</b></p> <p><i>Homens</i>  CA: 0,9 (1970-1998)  EUA: 2,5 (1977-1991); 1,2 (1991-1998)</p> <p><i>Mulheres</i>  CA: 0,6 (1970-1998)  EUA: 2,0 (1975-1995)</p>
Novak <i>et al.</i> , 2012	Croácia (1988-2009)	- AAPC; Variação percentual (PC)	Total	<p><b>AAPC (1988-2009)</b>  <b>LNH: Homens:</b> 1,6; <i>Mulheres:</i> 1,8  <b>LH: Homens:</b> -5,6; <i>Mulheres:</i> -3,7</p> <p><b>PC (1988/92- 2005/09)</b>  <b>LNH: Homens:</b> 26; <i>Mulheres:</i> 25  <b>LH: Homens:</b> -60; <i>Mulheres:</i> -50</p>
Qiu <i>et al.</i> , 2009	Japão (1958-2004)	-Taxa bruta de mortalidade; taxa de mortalidade padronizada; APC	Total	<p><b>“Linfomas malignos” = Conjunto de linfomas</b>  <b>Taxa bruta; taxa padronizada</b>  <b>1958: Homens:</b> 1,7; 2,0 - <i>Mulheres:</i> 1,0; 1,1</p>

				<p><b>2004:</b> <i>Homens:</i> 7,8; 3,6 - <i>Mulheres:</i> 5,6; 1,9</p> <p><b>APC (Período)</b>  <i>Homens:</i> <b>3,71</b> (1958-1967); <b>2,03</b> (1967-1980); <b>0,35</b> (1980-2001); -2,20 (2001-2004)  <i>Mulheres:</i> <b>2,24</b> (1958-1981); <b>0,31</b> (1981-2004)</p>
Saika & Zhang, 2011	Mundo e países selecionados (1990-2006)	- Descrição da tendência	Total	<p><b>LNH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Padrões similares para homens e mulheres</li> <li>- <i>Rússia:</i> tendência de aumento nos anos mais recentes</li> <li>- <i>Reino Unido:</i> tendência de declínio a partir de 1995</li> <li>- <i>Austrália e EUA:</i> tendência de decréscimo rápido a partir da segunda metade da década de 90</li> </ul>

### 3. JUSTIFICATIVA

O agronegócio é um forte setor da economia do país. Na atualidade, o Brasil é considerado como o maior consumidor de agrotóxicos do mundo. As dificuldades do país em relação ao controle e vigilância do uso de agrotóxicos na produção dos seus insumos agrícolas vêm sendo debatida com certa frequência. Nesse contexto, a exposição humana aos agrotóxicos e a mortalidade por neoplasias potencialmente a eles associada constituem um campo de estudo a ser explorado no sentido de levantar hipóteses relevantes no âmbito da saúde pública e meio ambiente no que concerne, inclusive, ao controle do câncer.

Na medida em que ocorreu a transição epidemiológica e demográfica, o câncer se destacou como um grave problema a ser enfrentado pela saúde pública. Também no Brasil, com suas particularidades neste processo de transição, este desafio precisa ser adequadamente abordado.

De acordo com a literatura científica revisada, as leucemias e os linfomas representam uma importante parcela das mortes por câncer em todo mundo e estão potencialmente associados à exposição aos agrotóxicos. Uma análise na tendência da mortalidade por estas neoplasias, em região de intenso uso de agrotóxicos do Brasil, permitirá levantar hipóteses a serem testadas em estudos posteriores e subsidiará estratégias de vigilância em saúde no que concerne às exposições ambientais e sua relação com o câncer.

Nesse contexto, o presente estudo contribui para o avanço do conhecimento na área da epidemiologia do câncer no estado do Rio de Janeiro, por meio da descrição de variáveis demográficas, socioeconômicas e ambientais, as quais ajudam a caracterizar melhor a região estudada e a compreender, a partir de bases epidemiológicas, o processo saúde-doença relacionado ao meio ambiente.

Além disso, os estudos de mortalidade por neoplasias hematológicas potencialmente associadas a agrotóxicos realizados no Brasil estão geralmente focados na infância, havendo assim, uma lacuna no conhecimento quanto ao seu comportamento temporal na população adulta.

Diferentemente da população urbana, a população trabalhadora rural brasileira apresenta baixa mobilidade ocupacional, de modo que a atuação na atividade agrícola corresponde a todo período de vida destes trabalhadores. Além disso, os trabalhadores agrícolas da região Serrana são jovens e estão em fase produtiva da vida, merecendo, portanto, atenção em relação ao problema por parte da Saúde Pública e Meio Ambiente.

## **4. OBJETIVOS**

### ***4.1 Objetivo geral***

- Analisar a tendência de mortalidade por leucemias e linfomas na região Serrana do estado do Rio de Janeiro, em maiores de 20 anos, entre 1980 e 2010, bem como a correlação desta mortalidade como consumo de agrotóxico na Serrana e estados brasileiros.

### ***4.2 Objetivos específicos***

- Descrever as características socioeconômicas e demográficas (sexo, faixa etária, escolaridade, estado civil, raça/cor) dos óbitos por leucemias e linfomas na região serrana, entre 1980 e 2010, em maiores de 20 anos;
- Descrever a atividade agrícola na região estudada, mediante o uso de indicadores como: pessoal ocupado na agricultura, proporção de agricultura familiar e uso de agrotóxicos;
- Analisar a tendência da mortalidade por leucemias, no período de 1980 a 2010, na área de estudo, em maiores de 20 anos;
- Analisar a tendência da mortalidade por linfomas, no período de 1980 a 2010, na área de estudo, em maiores de 20 anos;
- Correlacionar o consumo estimado de agrotóxico nas populações maior de 20 anos e de trabalhadores agrícola, 1995/96, na região Serrana e estados brasileiros, com as respectivas taxas de mortalidade por leucemia e linfoma, no triênio 2004/06.

## 5. SUJEITOS E MÉTODOS

O presente estudo apresenta, no próximo capítulo, uma análise descritiva dos óbitos por leucemias e linfomas, em maiores de 20 anos, por ora mencionada como população adulta, da região Serrana, estado do Rio de Janeiro, no período de 1980 a 2010. Baseado na definição e esclarecimento apresentados na seção 2.4, o termo *Regional Serrana*, aqui, equivale à região Serrana. Para fins de comparação, as análises descritivas dos óbitos foram efetuadas também para o estado do Rio de Janeiro. Os dados foram coletados do SIM/DATASUS e analisados pelos programas SPSS versão 13 e *Microsoft Excel 2010*.

Além dessa análise descritiva, esta dissertação apresenta dois outros capítulos, sob a forma de artigo científico, os quais investigaram a tendência da mortalidade por leucemias e por linfomas, respectivamente, em adultos da mesma região e período, assim como a correlação da mortalidade com o consumo de agrotóxico, usando valores estimados para a Serrana e estados brasileiros. O detalhamento metodológico poderá ser auferido em cada um dos artigos.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, sob o número 10/12, em 2012 (em Anexo).

## **6. ANÁLISE DESCRITIVA: Mortalidade por leucemias e linfomas em adultos da região Serrana do estado do Rio de Janeiro, 1980-2010**

### **6.1 Leucemias**

No período investigado (1980-2010) ocorreram 646 óbitos por leucemias, na população adulta residente na regional Serrana do estado do Rio de Janeiro. Destes, 56,1% ocorreram nos homens e 43,9% nas mulheres. Quanto ao estado civil observou-se que 53,7% dos óbitos ocorreram entre indivíduos que possuíam união estável. Para as informações de escolaridade, observou-se que 56,5% dos óbitos apresentaram de 1 a 7 anos de estudo (Tabela 6.1).

Os dados para raça/cor só foram disponibilizados pelo DATASUS a partir de 1997, totalizando 355 óbitos no grupo estudado. Isto contribuiu para uma escassez de informação dessa natureza, uma vez que 44,2% desses dados não foram informados para a série de anos estudada. Dos obtidos, 78,3% eram da etnia branca, seguidos de pardos 11,5% e negros 10,1% (Tabela 6.1).

Dentre os óbitos ocorridos na população estudada, a categoria mais frequente da CID foi das leucemias mieloides, seguida das leucemias linfoides e de tipo celular não especificado, respectivamente. Assim, estas três categorias somaram 99,5% dos óbitos (Tabela 6.2).

Ao comparar os sexos, observou-se na Serrana que a proporção de cada grupo foi superior nos homens com relação às mulheres, exceto para a leucemia mieloide que foi ligeiramente superior nas mulheres (55,1% *versus* 53,0%). Este mesmo padrão de distribuição foi observado no estado do Rio (Gráfico 6.1).

Dos 646 óbitos por leucemias identificados na região serrana no período analisado, 598 (92,6%) apresentaram registro de ocupação no atestado de óbito. Destes, 38 puderam ser atribuídos a atividades relacionadas à agricultura, segundo as revisões da Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) do período. A Tabela 6.3 apresenta a descrição dos óbitos da população

analisada com respeito à ocupação. Dessa maneira, foi observado maior número de óbitos em trabalhadores agrícolas do sexo masculino do que no sexo feminino. A média de idade desses óbitos foi de 56,3 (dp= 20,9) e a mediana de 57 anos.

A Tabela 6.4 mostra as taxas anuais de mortalidade por leucemia, padronizadas pela população mundial, para ambos os sexos, regional Serrana e estado do Rio, em que a taxa máxima (6,52 por cem mil) e mínima (2,52 por cem mil), na Serrana, foram observadas em 1990 e 1988, respectivamente.

Ao avaliar o comportamento da mortalidade por leucemias na região Serrana, em ambos os sexos, por grupo etário e triênio, percebeu-se o aumento na magnitude das taxas de mortalidade por esta neoplasia com o avançar da idade. Assim, o grupo etário de 70 anos e mais apresentou as maiores taxas, com valores que atingiram 27,43 por cem mil habitantes no triênio 2001/03 (Gráfico 6.2).

Considerando o comportamento da mortalidade na Serrana, por grupo etário, em ambos os sexos, nos triênios 1980/82, 1992/94 e 2008/10, notou-se que as taxas decaíram do primeiro para o último período, nos grupos etários 20-29, 30-39 e 40-49. Certa estabilidade das taxas foi observada no grupo de 50-59 e aumento contínuo no de 60-69. O grupo etário de 70 e mais anos demonstrou aumento do primeiro para o segundo período, com subsequente queda (Gráfico 6.3).

Ao comparar com o estado do Rio de Janeiro, observou-se que, tal qual a região Serrana, as taxas de mortalidade aumentam com a idade (Gráfico 6.4). Em relação ao tempo, o comportamento da mortalidade se mostrou decrescente entre os períodos analisados nos grupos etários 40-49 e 50-59, e crescente no grupo de 70 e mais.

## **6.2 Linfomas**

Na região Serrana do estado do Rio de Janeiro, ocorreram 534 óbitos por linfomas do total de 10.540 óbitos por esta neoplasia observados no estado como um todo, no período de 1980 a 2010. Dos óbitos referidos a esta região, observou-se uma média de idade de 58,7 anos (dp=17,4) e frequência maior entre os homens (57,8%). Quanto ao estado civil, mais da metade (60,8%)

apresentava *status* de relacionamento estável. Notou-se também que a maioria destes óbitos ocorreu em pessoas brancas (85,6%) e entre aquelas que possuíam de 1 a 7 anos de estudo (62%) (Tabela 6.5).

Ao observar o nível de instrução da população estudada, percebeu-se que os homens possuíam, proporcionalmente, maior escolaridade do que as mulheres nas duas categorias acima de oito anos de estudo: 36,8% e 18,9%. A categoria de 1-7 anos de estudo foi a mais frequente e compreendeu 62,0% do total de óbitos. Para os óbitos em mulheres, esta mesma categoria correspondeu a 69,8% contra 55,9% nos homens (Gráfico 6.5).

Do total de óbitos por linfomas na Serrana, 27 puderam ser atribuídos a trabalhadores agrícolas (Tabela 6.6). A média de idade desses óbitos foi de 54,1 anos. A distribuição dos óbitos para este grupo demonstrou que a maioria foi representada por homens, da raça/cor branca e baixo nível de escolaridade. A Tabela 6.7 demonstra que o LNH foi mais frequente do que os LH, tanto na regional Serrana, quanto no estado do RJ. A distribuição das categorias de linfoma por sexo encontra-se disponível no Apêndice (Gráfico 12.1).

Os valores máximo e mínimo das taxas de mortalidade por LNH, regional Serrana, padronizadas pela população mundial, e o ano em que foram observadas foram 5,62 (1994) e 1,65 (1984), respectivamente, região serrana. No estado do Rio de Janeiro, tais valores foram 4,49 (1995) e 2,91 (1987). Para os LH, as taxas máxima e mínima obtidas na região Serrana foram de 2,47 (1980) e 0 (2002), enquanto, no estado do Rio foram de 1,15 (1980) e 0,30 (2005), respectivamente (Tabela 6.8).

Observando o comportamento da mortalidade na região Serrana por LNH, em ambos os sexos, segundo grupo etário, notou-se que, de modo geral, a magnitude é maior nos grupos de idade mais avançada, como se verifica no Gráfico 6.6.

Foi observado na Serrana declínio contínuo da mortalidade por LNH nos grupos etários de 30-39 e 70 e mais anos (Gráfico 6.7), enquanto para LH, esse padrão de declínio foi notado do grupo de 40-49 anos em diante (Gráfico 6.8).

### 6.3 Gráficos e tabelas

**Tabela 6.1** - Características sociodemográficas dos óbitos por leucemias na região serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

Variáveis	Categorias	Região Serrana		Estado do Rio de Janeiro		Valor de p
		N	%	N	%	
<b>Total de óbitos</b>		646	100,0	11219	100,0	
Idade	Média (dp)	58,0 (19,2)		58,1 (19,1)		
Sexo <sup>a,b</sup>	Masculino	362	56,1	5765	51,4	0,0199
	Feminino	283	43,9	5448	48,6	
Estado civil <sup>c, d</sup>	Solteiro/Separado	166	26,6	3111	28,2	0,5644
	Casado/União consensual	335	53,7	5684	51,6	
	Viúvo	123	19,7	2230	20,2	
Escolaridade <sup>e, f</sup>	Sem instrução	50	15,2	722	8,3	0,0002
	1 a 7 anos	186	56,5	5347	61,8	
	8 a 11 anos	55	16,7	1491	17,2	
	12 e mais anos	38	11,6	1095	12,7	
Raça/Cor <sup>g,h</sup>	Branca	278	78,3	4201	70,4	0,0014
	Negra	36	10,1	626	10,5	
	Parda	41	11,5	1138	19,1	
Ocupação <sup>i,j</sup>	Atividade agrícola	38	6,4	192	1,9	<0,0001
	Outras	559	93,6	10172	98,1	

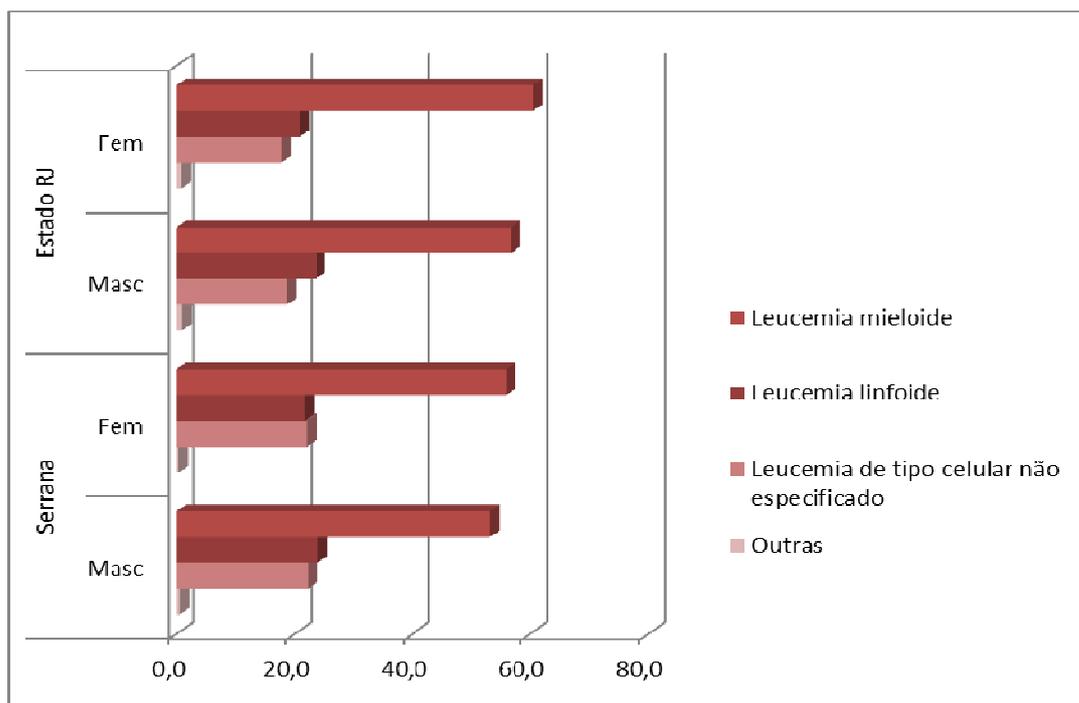
Óbitos Serrana: a=645; c=624; e= 329; g=355 ; i=597

Óbitos estado RJ: b=11205; d=11025; f=8655; h=5965; j=10364

**Tabela 6.2** - Distribuição dos óbitos por leucemias na região Serrana e estado do Rio de Janeiro, segundo a categoria da CID, 1980-2010

CID-9	CID-10	Descrição da categoria	Regional Serrana		Estado do Rio de Janeiro	
			N	%	N	%
204	C91	Leucemia mieloide	349	54,0	6557	58,4
205	C92	Leucemia linfóide	152	23,5	2514	22,4
206	C93	Leucemia monocítica	2	0,3	62	0,6
207	C94	Outras leucemias de tipo celular especificado	1	0,2	35	0,3
208	C95	Leucemia de tipo celular não especificado	142	22,0	2051	18,3
<b>Total de óbitos</b>			<b>646</b>	<b>100,0</b>	<b>11219</b>	<b>100,0</b>

Valor de  $p= 0,0886$



**Gráfico 6.1** - Distribuição das categorias de leucemia por sexo, Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

**Tabela 6.3** - Características sociodemográficas dos óbitos por leucemias em trabalhadores agrícolas da região Serrana, 1980-2010

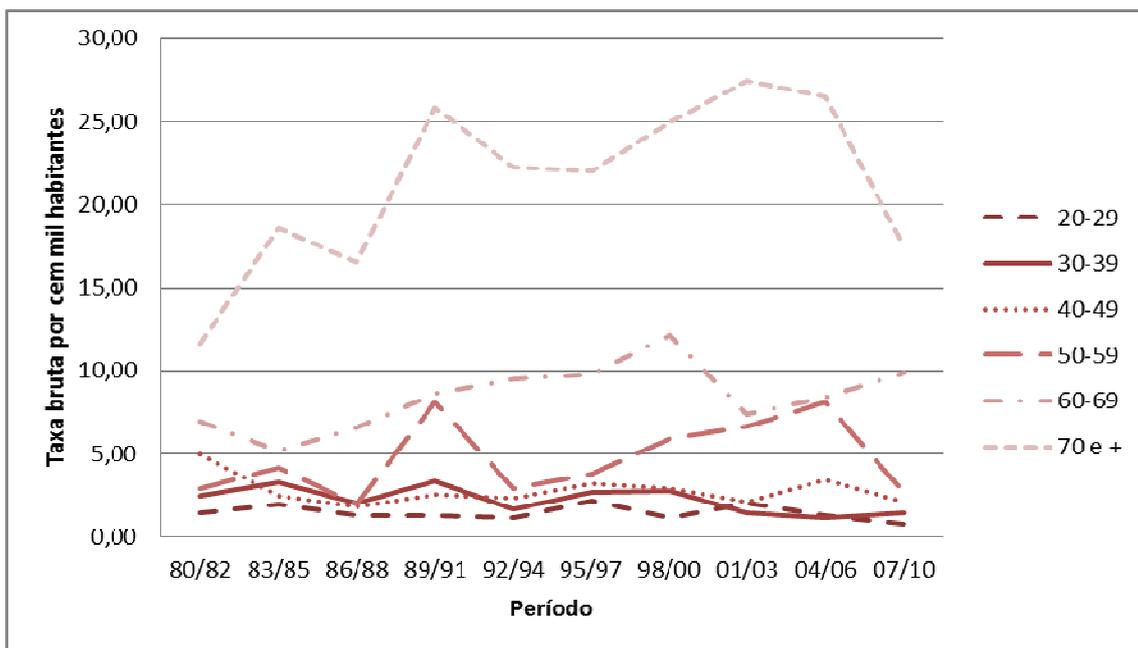
Variáveis	Categorias	Trabalhadores agrícolas da região Serrana	
		N	%
<b>Total de óbitos</b>		<b>38</b>	<b>100,0</b>
Idade	Média (dp)	56,3 (20,9)	
Sexo	Masculino	33	86,8
	Feminino	5	13,2
Estado civil	Solteiro/ Separado	12	31,6
	Casado	19	50,0
	Viúvo	7	18,4
Escolaridade <sup>a</sup>	Sem instrução	11	42,3
	1 a 7 anos	14	53,8
	8 a 11 anos	1	3,8
Raça/cor <sup>b</sup>	Branca	14	73,7
	Negra	3	15,8
	Amarela	2	10,5

Óbitos: a=26; b=19

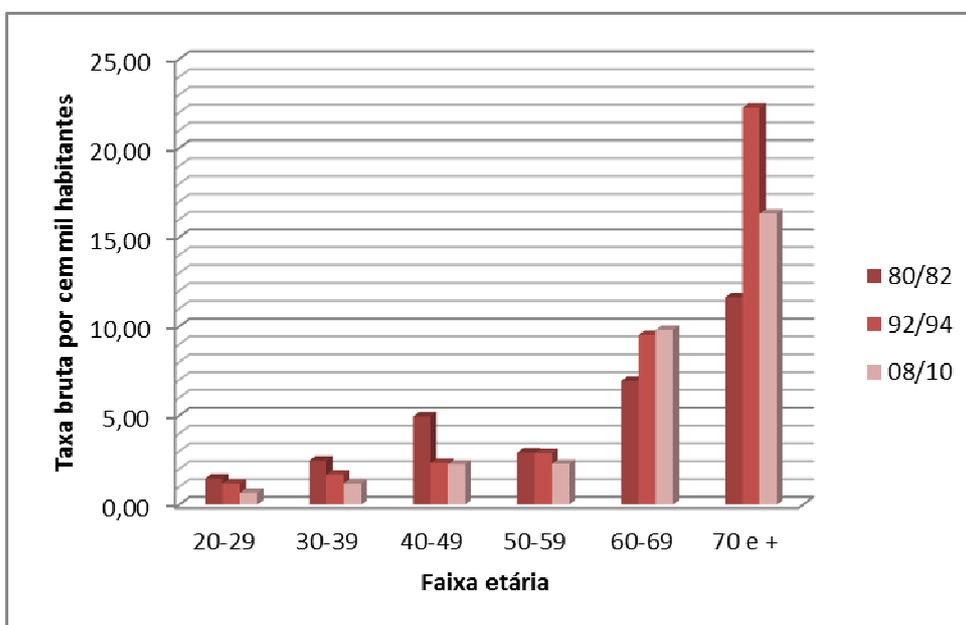
**Tabela 6.4** - Taxas de mortalidade padronizadas por leucemias em maiores de 20 anos, por ambos os sexos, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

Ano	Taxa de mortalidade*	
	Região Serrana	Estado do Rio de Janeiro
1980	4,43	4,98
1981	2,98	4,57
1982	4,28	4,33
1983	4,05	4,80
1984	3,57	4,17
1985	4,82	4,17
1986	4,61	4,94
1987	2,81	4,27
1988	2,52	3,91
1989	5,39	4,00
1990	6,52	4,49
1991	4,57	4,14
1992	3,85	4,10
1993	4,70	4,84
1994	3,91	4,40
1995	4,79	4,68
1996	5,15	4,20
1997	4,88	4,53
1998	5,03	4,60
1999	5,76	4,57
2000	5,43	4,60
2001	5,67	4,97
2002	4,84	4,30
2003	4,37	4,78
2004	5,34	4,57
2005	4,54	4,35
2006	5,89	4,62
2007	4,33	4,19
2008	3,54	4,17
2009	3,38	4,19
2010	3,36	4,25

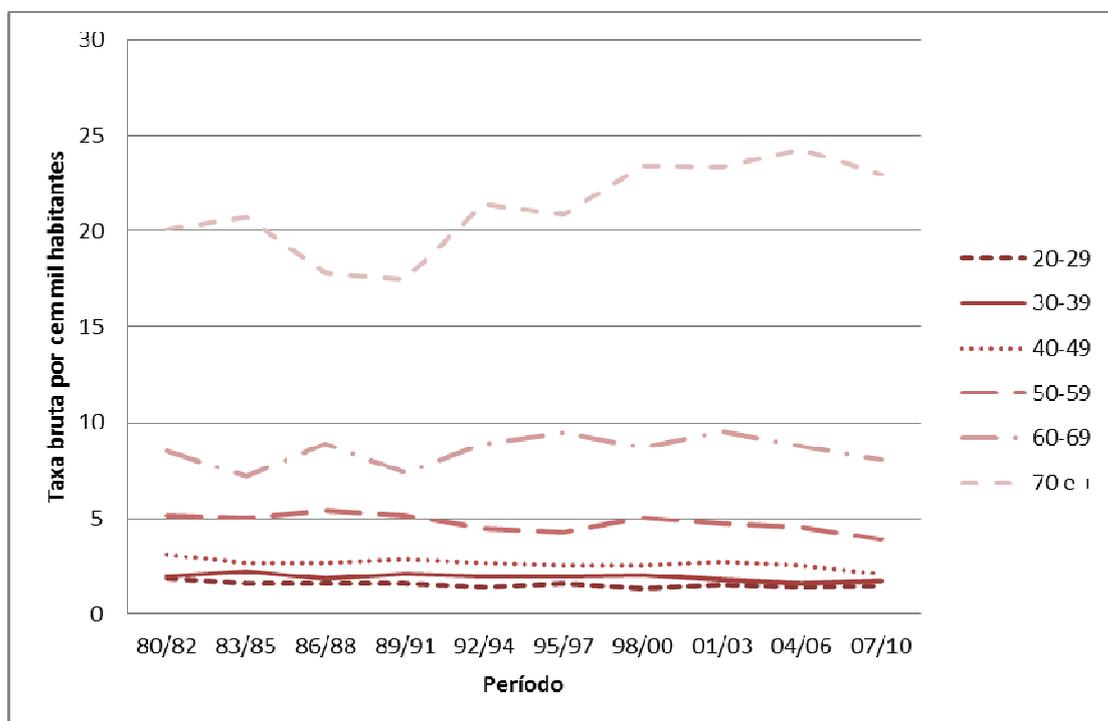
\* Taxa por cem mil habitantes, padronizada pela população mundial



**Gráfico 6.2** - Taxa de mortalidade por leucemia, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana – 1980/82 a 2007/10



**Gráfico 6.3** - Taxa de mortalidade por leucemia, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana – 1980/82, 1990/92 e 2008/10



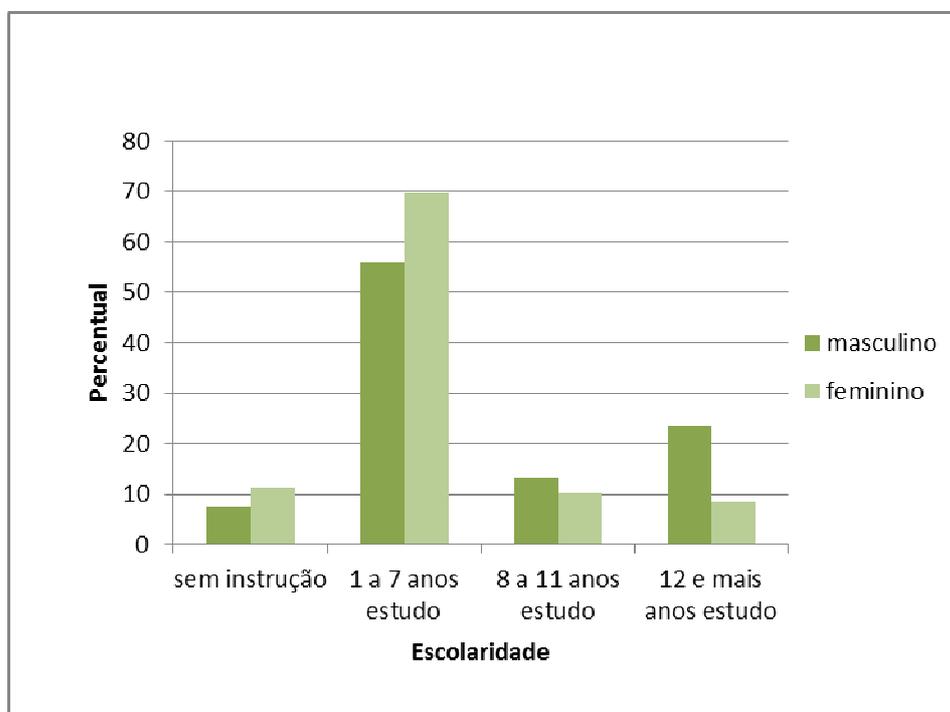
**Gráfico 6.4** - Taxa de mortalidade por leucemia, ambos os sexos, por faixa etária, estado do Rio de Janeiro, 1980/82 a 2007/10

**Tabela 6.5** - Características sociodemográficas dos óbitos por linfomas na regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

Variáveis	Categorias	Serrana		Estado do Rio de Janeiro		Valor de <i>p</i>
		N	%	N	%	
<b>Total de óbitos</b>		534	100,0	10540	100,0	
Idade	Média (dp)	58,7 (17,3)		59,1 (17,4)		
Sexo <sup>a</sup>	Masculino	312	58,4	5749	54,6	0,0831
	Feminino	222	41,6	4780	45,4	
Estado civil <sup>b,c</sup>	Solteiro/Separado	116	22,4	2842	27,5	0,0119
	Casado/União consensual	311	60,2	5549	53,8	
	Viúvo	90	17,4	1931	18,7	
Escolaridade <sup>d,e</sup>	Sem instrução	22	8,6	594	7,3	0,0495
	1 a 7 anos	157	61,3	5009	61,9	
	8 a 11 anos	33	12,9	1455	18,0	
	12 e mais anos	44	17,2	1036	12,8	
Raça/Cor <sup>f,g</sup>	Branca	229	85,8	3868	72,4	<0,0001
	Negra	16	6,0	513	9,6	
	Parda	22	8,2	961	18,0	
Ocupação <sup>h,i</sup>	Atividade agrícola	27	5,5	141	1,5	<0,0001
	Outras	466	94,5	9483	98,5	

Óbitos serrana: b=493; d=242; f= 243; h=493

Óbitos estado RJ: a=10529; c=9921; e=7751; g=4947; i=9624



**Gráfico 6.5** - Escolaridade dos óbitos por linfomas, segundo sexo, regional Serrana, 1980-2010

**Tabela 6.6** - Características sociodemográficas dos óbitos por linfomas em trabalhadores agrícolas da regional serrana, 1980-2010

Variáveis	Categorias	Trabalhadores agrícolas da região serrana	
		N	%
<b>Total de óbitos</b>		<b>27</b>	<b>100,0</b>
Idade	Média (dp)	54,1 (17,2)	
Sexo	Masculino	23	85,2
	Feminino	4	14,8
Estado civil <sup>a</sup>	Solteiro/ Separado/ Viúvo	9	37,0
	Casado	17	63,0
Escolaridade <sup>b</sup>	Sem instrução	5	29,4
	1 a 7 anos	10	58,8
	8 a 11 anos	2	11,8
Raça/Cor <sup>c</sup>	Branca	11	78,6
	Negra	3	21,4

Óbitos: a=26; b=17; c=14

**Tabela 6.7** - Distribuição dos óbitos por linfomas na regional Serrana e estado do Rio de Janeiro segundo a categoria da CID, 1980-2010

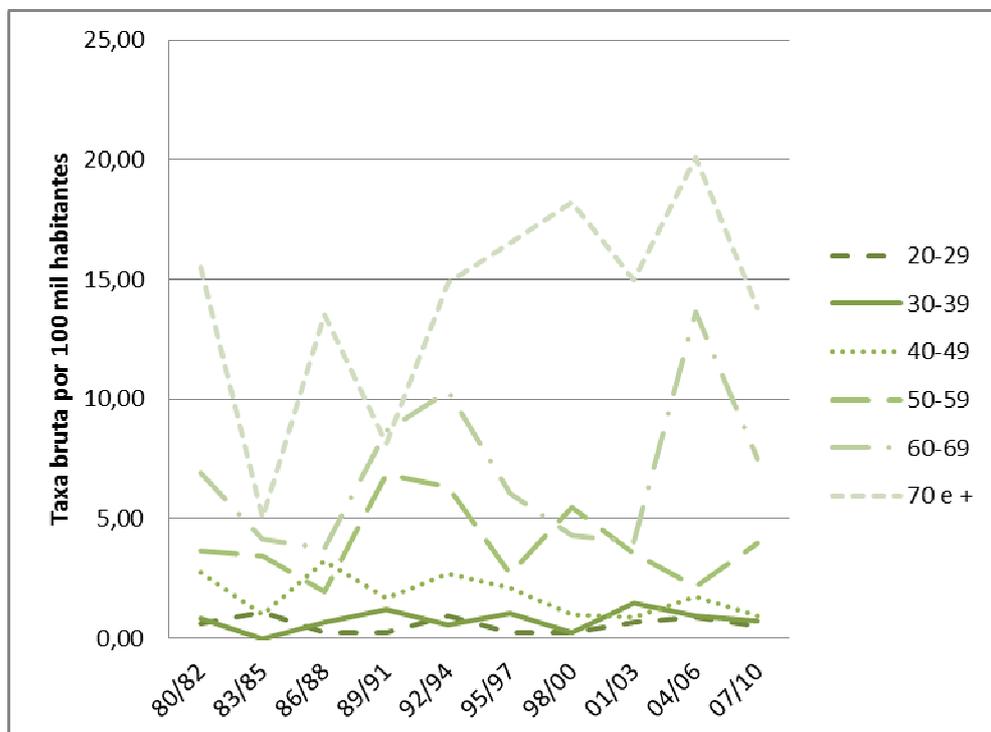
CID-9	CID-10	Descrição da categoria	Serrana		Estado do Rio de Janeiro	
			N	%	N	%
200; 202	C82 - C85; C96	Linfoma não Hodgkin	427	80,0	9012	85,5
201	C81	Doença de Hodgkin	107	20,0	1528	14,5
<b>Total de óbitos</b>			<b>534</b>	<b>100,0</b>	<b>10540</b>	<b>100,0</b>

Valor de  $p=0,0004$

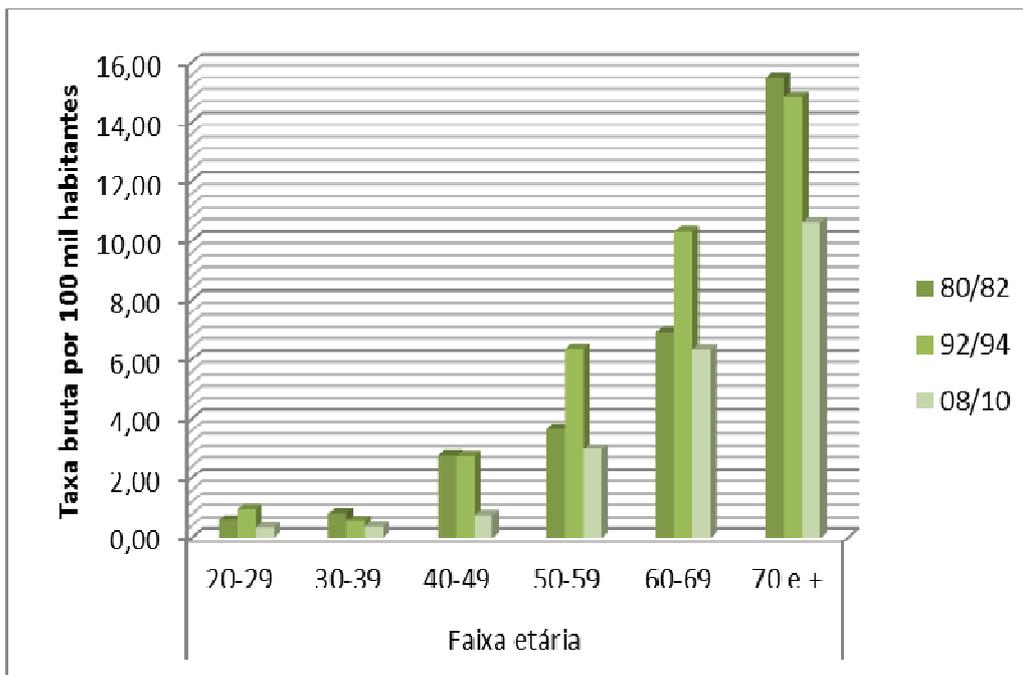
**Tabela 6.8** - Taxas de mortalidade padronizadas\* por LNH e LH em adultos, ambos os sexos, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

Ano	Linfoma não Hodgkin		Linfoma Hodgkin	
	Serrana	Estado do Rio de Janeiro	Serrana	Estado do Rio de Janeiro
1980	3,08	3,51	2,47	1,15
1981	3,63	3,89	1,59	1,03
1982	3,08	3,61	1,92	1,08
1983	1,91	4,06	1,14	0,81
1984	1,65	3,66	1,51	1,14
1985	1,95	3,62	1,65	0,78
1986	2,29	3,60	1,72	1,04
1987	2,55	2,91	0,29	0,84
1988	2,61	3,30	0,48	0,60
1989	4,35	3,20	1,02	0,73
1990	3,27	3,53	0,46	0,73
1991	2,15	3,54	0,25	0,72
1992	2,76	3,52	0,59	0,57
1993	3,78	3,49	1,23	0,60
1994	5,62	3,88	0,52	0,73
1995	3,21	4,49	0,67	0,56
1996	3,55	3,88	0,40	0,69
1997	2,04	3,74	0,36	0,56
1998	2,97	3,71	0,63	0,67
1999	2,76	4,07	0,89	0,59
2000	2,77	3,71	0,24	0,40
2001	3,42	3,71	0,57	0,52
2002	2,64	3,69	0,00	0,34
2003	1,93	3,88	1,12	0,52
2004	4,45	3,70	0,51	0,38
2005	4,46	3,69	0,59	0,30
2006	3,17	4,22	0,22	0,37
2007	2,74	3,82	1,00	0,31
2008	2,94	3,40	0,30	0,36
2009	3,12	3,27	0,35	0,42
2010	2,72	3,00	0,74	0,41

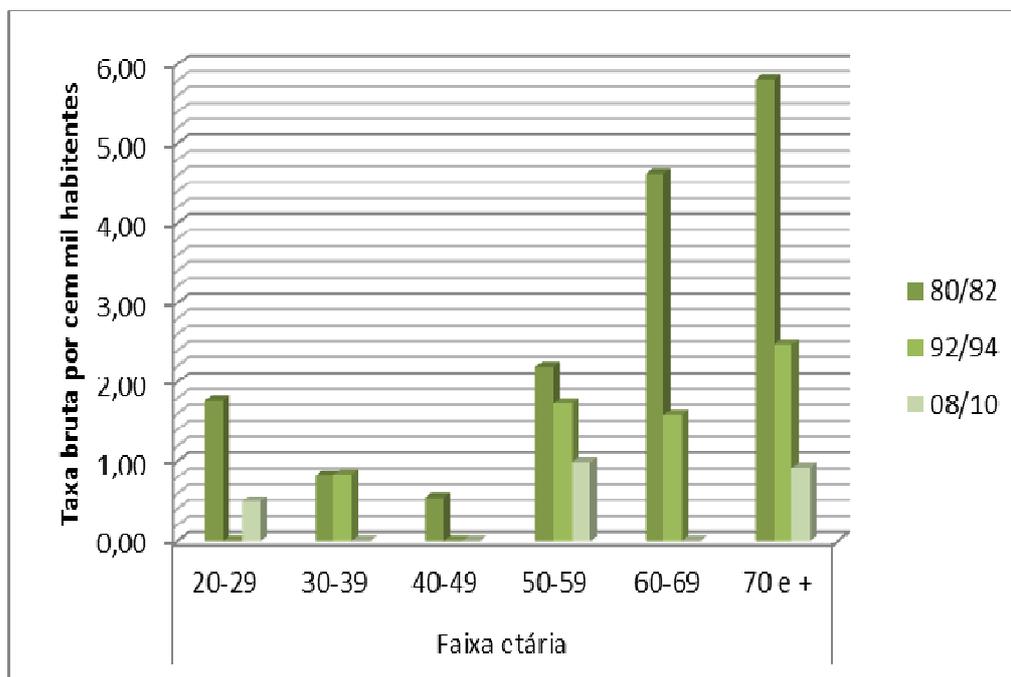
\* Taxa por cem mil habitantes, padronizada pela população mundial



**Gráfico 6.6** - Taxa de mortalidade por LNH, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana - 1980/82 a 2007/10



**Gráfico 6.7** - Taxa de mortalidade por LNH, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana – 1980/82, 1990/92 e 2008/10



**Gráfico 6.8** - Taxa de mortalidade por LH, ambos os sexos, por faixa etária, regional Serrana – 1980/82, 1990/92 e 2008/10

## 7. ARTIGO: Tendência de mortalidade por leucemias em adultos na Região Serrana do estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

Gustavo dos Santos Souza<sup>1</sup>, Gina Torres Rego Monteiro<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

### **Resumo**

As leucemias são neoplasias malignas do sangue, cuja etiologia não está totalmente esclarecida. A exposição a substâncias químicas, como os agrotóxicos, pode ser um potencial fator de risco para o surgimento dessa doença, principalmente em ocupações que possam contribuir para uma maior exposição, como os trabalhadores agrícolas. O objetivo deste estudo foi avaliar a tendência de mortalidade por leucemias na região Serrana e no estado do Rio de Janeiro, em maiores de 20 anos, 1980-2010, e correlacionar a mortalidade por esta neoplasia com o consumo estimado de agrotóxico na região e estados brasileiros. As taxas foram calculadas a partir de informações de óbitos, coletadas do SIM/DATASUS e IBGE, na população e período investigados. O consumo estimado de agrotóxico por trabalhador agrícola foi baseado nas informações do IBGE. As análises foram realizadas no programa de regressão *Joinpoint*, versão 3.3 e a correlação efetuada no SPSS, versão 13. De 1980 a 2006 observou-se tendência significativa de aumento na Serrana (APC= 1,16). A partir de 2006, a tendência de queda não demonstrou significância estatística (APC= -13,71). No estado do Rio de Janeiro foi observada situação de estabilidade para ambos os sexos (APC= -0,07). Foi encontrada ainda, correlação significativa e forte, da mortalidade por leucemias com o consumo de agrotóxicos por trabalhadores agrícolas ( $r= 0,778$ ). Os achados deste estudo sugerem uma tendência desfavorável na mortalidade na

população investigada, enquanto países desenvolvidos apresentam tendência de queda desde a década de 70.

**Palavras-chave:** Leucemia em adultos; Tendência de mortalidade; Agrotóxico; Estudo ecológico.

### **Abstract**

Leukemias are hematologic malignancies whose etiology is not fully understood. Exposure to pesticides may be a potential risk factor for the onset of this disease, especially in occupations that contribute to greater exposure as in the agricultural sector. The purpose of this study was to investigate mortality trends from leukemia in the Serrana region and state of Rio de Janeiro, in people older than 20 years, 1980-2010, besides correlating these mortality to estimated consumption of pesticides in that region and Brazilian states. The rates were calculated from death data collected from SIM/DATASUS and IBGE, on the basis of the world standard population. The estimated use of pesticides per agricultural workers and adult population was based on information from IBGE. Analyzes were carried out using the Joinpoint regression program, version 3.3 and the correlation performed using SPSS program, version 13. From 1980 to 2006 there was a significant increased trend in Serrana (APC = 1.16). From 2006 onwards, the downward trend showed no statistical significance (APC = -13.71). In RJ state, stable trend was observed in both sex (APC = -0.07). There were also found a significant and strong correlation between leukemia mortality and pesticide use per agricultural workers ( $r = 0.778$ ). The findings of this study suggest stability in mortality trend in the population studied while developed countries show a downward trend since the 70s.

**Keywords:** Leukemia; mortality trend; pesticides; ecological study.

### **7.1 Introdução**

As leucemias compreendem um grupo heterogêneo de doenças malignas do sangue e podem ser classificadas em quatro subtipos principais:

leucemia linfóide crônica (LLC); leucemia mieloide crônica (LMC); leucemia mieloide aguda (LMA); leucemia linfóide aguda (LLA) (Carli *et al.*, 1998). Elas se caracterizam pelo desarranjo do crescimento e diferenciação anormal de células clonais das linhagens linfóide e mieloide (Schottenfeld & Fraumeni, 2006).

A etiologia das leucemias não está totalmente esclarecida, no entanto infecções virais (vírus Epstein-Bar, Herpesvírus Humano 8), fatores genéticos, sexo, raça e exposições ambientais: benzeno, radiação ionizante, campos eletromagnéticos de baixa frequência e agrotóxicos têm sido associados com o risco para seu aparecimento (Mehri *et al.*, 2007) (Wigle *et al.*, 2009).

No ano de 2000, as taxas de mortalidade por leucemias foram maiores na América do Norte que na América Latina. Entretanto, decréscimo constante da mortalidade por leucemias tem sido observado na América do Norte desde a década de 70. Na América Latina, essa tendência de declínio é menos evidente e heterogênea, de modo que países como Equador e México apresentaram uma tendência de aumento (Bosetti *et al.*, 2005).

Na União Europeia (UE), um estudo apresentou queda de 8% na mortalidade por leucemia no período de 1990-2004, em ambos os sexos (La Vecchia *et al.*, 2009). Tal declínio foi mais acentuado entre os mais jovens, sendo de aproximadamente 15% nos adultos jovens, mas foi observado na faixa etária até os 65 anos. Esta tendência favorável da mortalidade observada se deve essencialmente aos avanços terapêuticos (La Vecchia *et al.*, 2010).

A regional Serrana do estado do Rio de Janeiro é composta por municípios com intensa atividade agrícola, representando o principal polo olerícola (produção comercial de hortaliças) do estado. Nesta região, a agricultura é predominantemente familiar e intensiva, caracterizada pela policultura ininterrupta ao longo do ano e pela multiexposição aos agrotóxicos no desenvolvimento das atividades de trabalho (Peres & Moreira, 2007).

Estudos têm sido realizados nesta região a fim de descrever e analisar o comportamento de doenças crônicas potencialmente associadas ao uso de agrotóxicos (Meyer *et al.*, 2003; Araújo *et al.*, 2007). Contudo, ainda não há trabalhos analisando o comportamento temporal da mortalidade por leucemia em adultos na região. Também, ainda não foi realizado um estudo que

analisasse a correlação da mortalidade por leucemias em adultos com o consumo de agrotóxico por trabalhador agrícola, tendo a regional Serrana como uma das unidades de análise.

Os estudos de mortalidade por leucemia realizados no Brasil estão focados na infância (Ribeiro *et al.*, 2007; Couto *et al.*, 2010), havendo assim, uma lacuna no conhecimento quanto ao comportamento temporal desta doença na população adulta.

Portanto, o objetivo deste estudo é analisar a variação da mortalidade por leucemias na regional Serrana do estado do Rio de Janeiro, entre 1980 e 2010, em maiores de 20 anos, bem como correlacionar a mortalidade por esta neoplasia com a estimativa de consumo de agrotóxico na população adulta e na de agricultores.

## **7.2 Sujeitos e Métodos**

Trata-se de um estudo descritivo de tendência de mortalidade por leucemia na população adulta (20 anos e mais), residente na regional Serrana, que faleceu no período 1980-2010, bem como de correlação da taxa de trienal de mortalidade por esta neoplasia, em adultos, 2004/06, com o consumo estimado de agrotóxico para a Serrana e estados brasileiros, em 1995/96, para as populações de adultos e de trabalhadores agrícolas.

A fim de contrastar os resultados encontrados naquela regional, análises semelhantes de tendência de mortalidade foram realizadas para a população adulta do estado do Rio de Janeiro, 1980-2010.

O DATASUS é o órgão do Ministério da Saúde a que compete manter o acervo das bases de dados necessários ao sistema de informações em saúde. Desse modo, as informações de óbitos foram coletadas do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/DATASUS) para leucemias em adultos, com idade igual ou maior que 20 anos, nos municípios pertencentes àquela região, bem como em todo estado do Rio de Janeiro, no período 1980 a 2010. O SIM utiliza a classificação da CID-9 para o período de 1979 a 1995 e da CID-10 a partir de 1996. Assim, consideraram-se óbitos por leucemia aqueles cuja causa básica foram codificadas como 204 a 208 na CID-9 e C91 a C95 na CID-10.

Os dados de gastos com agrotóxicos foram obtidos no Censo agropecuário, IBGE 1995/1996. A exposição foi estimada dividindo-se a despesa com agrotóxico (em mil reais) pela população adulta e pela de trabalhadores envolvidos com atividades agrícolas no período do censo, para a regional Serrana, objeto de estudo, e para os estados brasileiros. O resultado foi considerado como indicador da estimativa de consumo.

A correlação da mortalidade por leucemia com o consumo estimado de agrotóxico pela população adulta total e por agricultor foi realizada com base nesse indicador e na taxa de mortalidade padronizada por esta neoplasia, no triênio 2004/2006, resguardando-se assim o período mínimo de latência para desenvolvimento da doença. (Eriksson *et al.*, 2008; Weisenburguer, 1992). Para análise da tendência da mortalidade, calcularam-se as taxas de mortalidade por leucemia anuais para a população adulta, estratificadas por sexo. As taxas foram padronizadas com base na população mundial proposta por Segi (Segi *et al.*, 1960).

As análises da tendência de mortalidade foram realizadas com base na regressão de Poisson, em que as taxas de mortalidade estão logtransformadas, permitindo a identificação nos anos da série, de variação significativa na tendência (*joinpoints*). As análises da variação percentual anual (*Annual Percentage Change – APC*) permitem estimar o percentual de mudança da mortalidade no período estudado ou em parte dele (Curado *et al.*, 2011).

Foi calculada também, a variação percentual da mortalidade entre o início e fim do período estudado, com base nas taxas quinquenais 1980/1984 e 2006/2010.

As variáveis de desfecho e exposição foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo observada distribuição normal para o desfecho. Assim, foram realizadas análises de correlação de Pearson e de Spearman e, como os resultados foram similares, optou-se pelo primeiro.

Os estados de São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Paraná foram retirados da análise de correlação por serem *outliers* para a variável de exposição (Apêndice, Tabela 12.1). O Distrito Federal não participou da análise

por representar o centro distribuidor de agrotóxico para outros estados brasileiros, possibilitando a superestimação da exposição e, como consequência propiciarem a má interpretação dos resultados (Siqueira *et al.*, 2010).

A análise estatística da tendência da mortalidade por leucemia valeu-se do pacote estatístico *Joinpoint Regression Program*, versão 3.3, de acesso público por meio do *National Cancer Institute* (NCI). As análises de correlação foram efetuadas no SPSS, versão 13.0.

### **7.3 Resultados**

No período analisado observou-se a maior (6,52 por cem mil) e a menor (2,52 por cem mil) taxa de mortalidade por leucemia, padronizada pela população mundial, na região Serrana, nos anos de 1990 e 1988, respectivamente. No estado do Rio de Janeiro, a maior taxa foi observada em 1980 (4,98 por cem mil), ao passo que a menor (3,91 por cem mil), em 1988, coincidiu com o ano de menor magnitude na taxa de mortalidade por leucemia da regional Serrana (Tabela 7.4).

Na análise de tendência, observou-se um incremento significativo na mortalidade por leucemia, em ambos os sexos, na regional Serrana, no período de 1980 a 2006 (APC=1,16). Nos quatro anos mais recentes desta análise, 2006-2010, pôde-se observar um decréscimo da mortalidade, porém sem significância estatística (APC= -13,71). Ao estratificar por sexo, os valores da APC foram positivos e próximos para homens e mulheres, no entanto não demonstrou significância estatística, sugerindo, portanto, situação de estabilidade nessas tendências (Tabela 7.1 e Gráficos 12.2, 12.3 e 12.5 – estes em Apêndice).

Em contraste ao encontrado na Serrana, notou-se queda ao longo do período (APC= -0,07) na tendência observada no estado do Rio de Janeiro, em ambos os sexos e no sexo feminino, embora não significativas. Já o sexo masculino apresentou tendência de aumento, sem significância estatística. Assim, pode-se inferir que há certa estabilidade na mortalidade por leucemia neste estado (Tabela 7.1).

A Tabela 7.2 apresenta as taxas quinquenais de mortalidade por leucemia na regional Serrana e no estado do Rio de Janeiro, no início e no fim do período analisado, e a correspondente variação percentual dessas taxas. Assim, notou-se na Serrana mudança percentual positiva nos estratos analisados, variando de 4,4 % (ambos os sexos) a 5,7% (homens). De forma contrária, no estado do Rio, foram observadas mudanças percentuais negativas entre a taxa quinquenal inicial (1980/84) e final (2006/10), nos estratos analisados, variando de -6,0% nos sexos masculino e feminino a -6,3% na análise para ambos os sexos.

Na Tabela 7.3, pode-se observar correlação positiva, forte e significativa tanto entre consumo de agrotóxico na população adulta, quanto naquele por trabalhador agrícola, com leucemia (Apêndice, Gráfico 12.4).

#### **7.4 Discussão**

O principal resultado deste estudo foi o aumento significativo na tendência de mortalidade por leucemia em adultos de ambos os sexos (APC=1,16%), na região Serrana, até 2006. No estado do Rio de Janeiro foram encontrados valores de APC muito próximos a zero e sem significância estatística, variando de -0,16%, sexo feminino, a 0,06%, no sexo masculino, o que refletiria uma possível estabilidade de sua mortalidade no período analisado.

Ainda que não se possam fazer inferências e comparações contundentes para certos achados deste estudo, algumas observações são importantes de serem discutidas no campo da Saúde Pública e Meio Ambiente. Mesmo que as comparações sejam estatisticamente limitadas, ao contrastar a Serrana com o estado do Rio, pôde-se observar que o sentido da tendência foi equivalente somente para o sexo masculino (APC= 0,31% na Serrana e APC= 0,06% no estado), indicando uma possível divergência na tendência. Ademais, não há como mensurar com os resultados encontrados, com que força os achados para o estado se devam àqueles encontrados na Serrana.

Observou-se que, na regional Serrana, todos os grupos analisados apresentaram uma mudança percentual anual crescente, enquanto no estado do Rio de Janeiro foi ela positiva apenas no sexo masculino (APC= 0,06%).

Com exceção da tendência de aumento observada na Serrana, em ambos os sexos, não há como inferir tendência de aumento na mortalidade, por não haver significância estatística ( $p < 0,05$ ) nos demais resultados da análise utilizando o modelo *Joinpoint*. Por isso, as APCs observadas sugerem uma situação de estabilidade da mortalidade.

Como apontam Curado *et al.* (2011), se referindo aos progressos nos protocolos de tratamento das leucemias na infância, acredita-se que tais avanços sejam menos pronunciados em adolescentes e adultos jovens, da mesma maneira que o é para o total da população adulta. Ou seja, o impacto positivo na redução da mortalidade é mais sutil na população adulta do que em crianças, merecendo maior atenção dos pesquisadores. Além dos protocolos de tratamento serem menos eficazes em adultos jovens comparado às crianças, as características biológicas dessa neoplasia sugerem que a sobrevida em adultos jovens se assemelha àquela observada no restante da população adulta. Essa afirmação parece ser sustentada pela observação de que a fusão gênica TEL-AML1 associada à translocação t(12; 21), que ocorre em aproximadamente 25% dos casos de leucemia linfóide aguda de células B em crianças, é encontrada em somente 3% dos casos em adultos (Aguiar *et al.*, 1996).

O envelhecimento é um importante fator de risco para o desenvolvimento de leucemias. Cabe destacar que o envelhecimento da população brasileira observado nos últimos anos, também o foi na regional Serrana, uma vez que a faixa etária acima de 20 anos representava 54,8% da população em 1980, saltou para 70,6% em 2010, nessa região. A população mais idosa, acima de 60, quase dobrou, passando de 7,2% para 13,5%, no período (IBGE, 2013).

Dessa maneira, a importância de avanços terapêuticos para o tratamento das leucemias em adultos deve ser priorizada a fim de se obter melhoria da sobrevida e, conseqüentemente na mortalidade, assim como o foi para leucemias em crianças.

Um ponto a ser levado em consideração quanto à tendência desfavorável observada na regional Serrana, quando comparada ao estado do Rio (Tabela 7.1), diz respeito à possível iniquidade de acesso aos serviços de

saúde. Ainda que os protocolos de tratamento de leucemia estejam de certo modo padronizados, o acesso ao serviço médico pode ser dispar nas diferentes regiões do estado do Rio de Janeiro, uma vez que o tratamento de leucemias envolve um complexo manejo dos pacientes, estando disponível principalmente nos centros especializados em oncologia dos municípios de maior porte (Curado *et al.*, 2011). Outro ponto a ser considerado diz respeito ao diagnóstico tardio, com piora do prognóstico, mais provável de ocorrer em populações de regiões menos desenvolvidas.

Em sua revisão sistemática de tendência da mortalidade por leucemias na Europa e em outras regiões desenvolvidas do mundo, Levi *et al.* (2000) observaram que a mortalidade por leucemia vem diminuindo desde a década de 1960 na população adulta com até 60 anos, com declínio mais pronunciado nas crianças do que em adultos. No grupo etário 60-69, a mortalidade só decresceu a partir dos anos 70, sugerindo que tal atraso possa refletir a recente melhoria, embora limitada, no tratamento de leucemias na população mais idosa.

Em contrário, na América Latina, tendência de decréscimo significativo na mortalidade por leucemia na população total foi observado apenas na Argentina e tendência de acréscimo significativo no México e Equador (Curado *et al.*, 2011).

É possível que a situação da América Latina esteja relacionada à adoção tardia de esquemas terapêuticos eficazes no combate à leucemia, ou ainda, que as tendências tenham sido influenciadas pela melhoria na acurácia diagnóstica e de registro de óbitos (Bosetti, 2005). O mesmo pode ser sugerido para o aumento significativo observado em ambos os sexos, na região Serrana.

Os resultados encontrados no Brasil, por Chatenoud *et al.* (2010), demonstraram tendência significativa de aumento por leucemia tanto em homens (APC=0,92%) quanto em mulheres (APC=0,71%), em todas as idades. Contudo, na análise feita na faixa etária truncada (35-64 anos), que representa a população adulta, não foi observada tendência estatisticamente significativa nem nos homens (APC=-0,01%), nem nas mulheres (APC=-0,08%).

Assim, Chatenoud *et al.* (2010) concluíram que, de modo contrário ao observado em países desenvolvidos (Crocetti *et al.*, 2012; Edwards *et al.*,

2009), a tendência de aumento observada no Brasil pode indicar atraso na adoção de tratamentos modernos de combate a esta neoplasia (como a introdução do imatinibe no país), ou mesmo a dificuldade de acesso ao tratamento no sistema público de saúde. Além de pertinente, as observações dos autores podem ser extrapoladas para o encontrado na regional Serrana.

O subtipo mais comum de leucemias em adultos é a leucemia mieloide aguda (LMA), cujo avanço terapêutico e melhora da sobrevida têm sido observados em pacientes com menos de 60 anos (Redaelli *et al.*, 2003).

Uma vez que não foi possível fazer a análise temporal por categorias específicas de leucemia, a análise do grupo etário adulto se torna uma estratégia por guardar correlação com o tratamento e o prognóstico (Levi *et al.*, 2000). Dessa forma, pode-se dizer que, pelo menos uma parte dos óbitos observados possa ser atribuída à composição das leucemias mais comuns na vida adulta, principalmente as crônicas, por se tornarem mais frequentes com o avançar da idade (Levi *et al.*, 2000).

Sabe-se que a sobrevida em 5 anos em adultos (40%) é metade da observada em crianças (Levi *et al.*, 2000). Entretanto, não está esclarecido se essa diferença, independentemente do subtipo histológico, se deva à abordagem terapêutica mais agressiva adotada nos mais jovens, ou a diferenças nas características biológicas da doença. Fato é que o prognóstico, independentemente do subtipo, é mais favorável nos mais jovens (Levi *et al.*, 2000).

A exposição química a agrotóxicos tem sido explorada como potencial fator de risco para o desenvolvimento de leucemias (Merhi *et al.*, 2007). A população estudada faz parte de uma região caracterizada por atividade agrícola familiar e de intenso consumo de agrotóxicos, tendo sido observada uma correlação significativa e forte entre a mortalidade por leucemia e a estimativa de consumo de agrotóxico por trabalhador agrícola no Brasil, estando em conformidade com a literatura (Kokouva *et al.*, 2011; Merhi *et al.*, 2007).

Um dos limites deste estudo é a falta da análise da mortalidade segundo o tipo de leucemia, resultando em perda de informação. Além disso, a impossibilidade de realizar um estudo de tendência da incidência, dada a falta

de registros de câncer de base populacional no estado, motivou o desenvolvimento deste estudo de mortalidade. A proposta de investigar a tendência da mortalidade em adultos acabou por desvelar uma lacuna que merece ser apontada. O foco dos estudos de leucemias, tanto no Brasil, quanto em outros países, está centrado na infância.

Por isso, o aprofundamento da discussão sobre o comportamento da mortalidade na vida adulta, em consonância com o raciocínio epidemiológico crítico, se tornou desafiador, sendo por ora, necessário confrontar os achados deste estudo com os observados, principalmente, em adultos jovens (15-24 anos) e idosos acima de 60 anos.

#### **7.4 Referências**

- Aguiar RCT, Sohal J, Van Rhee F, Carapeti M, Franklin IM, Goldstone AH, ET al. TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukaemia of adults. *British Journal of Haematology*.95(4):673-7.
- Araújo AJ, Lima JS, Moreira JC, Jacob SC, Soares MO, Monteiro MCM, Amaral AM, Kubota A, Meyer A, Cosenza CAN, Neves C, Markowitz S. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2007; 12(1): 115-130.
- Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Trends in mortality from leukemia in Europe: An update to 2009 and a projection to 2012. *International Journal of Cancer*.132:427-36.
- Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Annals of Oncology*. 2005;16(3).
- Carli PM, Coebergh JWW, Verdecchia A, Grp EW. Variation in survival of adult patients with haematological malignancies in Europe since 1978. *European Journal of Cancer*. 1998;34(14):2253-63.
- Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Curado MP, Malvezzi M, et al. Trends in cancer mortality in Brazil, 1980-2004. *European Journal of Cancer Prevention*. 2010;19(2).
- Crocetti E, Buzzoni C, Quaglia A, Lillini R, Vercelli M, Grp AW. Ageing and

- other factors behind recent cancer incidence and mortality trends in Italy. *Journal of Geriatric Oncology*. 2012;3(2).
- Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela MdC. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Revista Panamericana De Salud Publica-Pan American Journal of Public Health*. 2011;29(2):96-102.
- de Siqueira MT, Braga C, Cabral-Filho JE, da Silva Augusto LG, Figueiroa JN, Souza AI. Correlation Between Pesticide Use in Agriculture and Adverse Birth Outcomes in Brazil: An Ecological Study. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2010;84(6).
- Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zaubler AG, Anderson RN, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2006, Featuring Colorectal Cancer Trends and Impact of Interventions (Risk Factors, Screening, and Treatment) to Reduce Future Rates. *Cancer*. 2010;116(3).
- Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *International Journal of Cancer*. 2008; 123(7).
- IBGE, 2013. Cidades. Disponível em:  
<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>. Acesso em: jan. 2013.
- Kokouva M, Bitsolas N, Hadjigeorgiou GM, Rachiotis G, Papadoulis N, Hadjichristodoulou C. Pesticide exposure and lymphohaematopoietic cancers: a case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece). *BMC Public Health*. 2011; 11:5.
- La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Annals of Oncology*. 2010;21(6).
- Levi F, Lucchini F, Negri E, Barbui T, La Vecchia C. Trends in mortality from leukemia in subsequent age groups. *Leukemia*. 2000;14(11).
- Linnet MS, Devesa SS, Morgan GJ. The Leukemias. In: Schottenfeld & Fraumeni. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>rd</sup>. New York: Oxford University Press, Inc.; 2006. p.841-871.
- Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers:

meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes & Control*. 2007;18(10):1209-26.

Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*. 2003 Nov;93(3). PubMed PMID: WOS:000186785200006.

Peres F, Moreira JC. Health, environment, and pesticide use in a farming area in Rio de Janeiro State, Brazil. *Cadernos De Saude Publica*. 2007;23.

Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*.3(5):695-710.

Segi M, Fujisaku S, Kurihara M. Geographical Comparison of Deaths From Malignant Neoplasms - (A Study of Age-Adjusted Death Rates For Malignant Neoplasms In Various Countries). *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum*. 1958;14(5):591-8.

Weisenburger DD. Pathological Classification of Non-Hodgkins-Lymphoma for Epidemiologic Studies. *Cancer Research*. 1992;52(19).

Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2009;117(10):1505-13.

### 7.5 Tabelas

**Tabela 7.1** - Taxa de mortalidade por leucemia em adultos e sua tendência, segundo sexo, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

Neoplasia/Sexo	Análise Joinpoint (1980-2010)									
	Serrana					Estado do Rio de Janeiro				
	Taxa de mortalidade <sup>a</sup>		Período	APC <sup>b</sup> (IC 95%)	APC <sup>b</sup> (IC 95%)	Taxa de mortalidade <sup>a</sup>		Período	APC <sup>b</sup> (IC 95%)	
1980	2010	1980				2010				
<b>Leucemia</b>										
Ambos os sexos	4,43	3,36	1980-2006	<b>1,16 (0,2; 2,2)</b>	2006-2010	-13,71 (-28,2; 3,0)	4,98	4,25	1980-2010	-0,07 (-0,4; 0,2)
Masculino	7,16	3,97	1980-2010	0,31 (-1,0; 1,6)	-	-	5,4	4,88	1980-2010	0,06 (-0,3; 0,5)
Feminino	1,75	2,87	1980-2010	0,27 (-1,2; 1,7)	-	-	4,69	3,85	1980-2010	-0,16 (-0,5; 0,2)

a. Taxa de mortalidade por cem mil habitantes, padronizada pela população mundial

b. APC: mudança percentual anual

**Tabela 7.2** - Taxa quinquenal de mortalidade por leucemia e correspondente mudança percentual, em adultos, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-1984; 2006-2010

Sexo/Leucemia	Serrana			Estado do Rio de Janeiro		
	Taxa de mortalidade <sup>a</sup>		Percentual de Mudança	Taxa de mortalidade <sup>a</sup>		Percentual de Mudança
	1980/1984	2006/2010	2000/2004 - 2006/2010	1980/1984	2006/2010	2000/2004 - 2006/2010
<b>Ambos os sexos</b>	3,86	4,03	4,4	4,56	4,27	-6,3
<b>Masculino</b>	4,71	4,97	5,7	5,22	4,91	-6,0
<b>Feminino</b>	3,12	3,28	5,1	4,04	3,80	-6,0

a. Taxa quinquenal de mortalidade por cem mil habitantes, padronizada pela população mundial

**Tabela 7.3** - Correlação entre consumo de agrotóxico \* e taxa de mortalidade por leucemia no triênio 2004/2006, região Serrana do estado do Rio de Janeiro e estados brasileiros

	<b>Gasto/trabalhador agrícola</b>	<b>Gasto/população adulta</b>
Coeficiente de correlação de Pearson (r)	0,778 <sup>a</sup>	0,622 <sup>a</sup>
Coeficiente de determinação (r <sup>2</sup> )	0,605	0,387

a. Estatisticamente significativo valor de  $p < 0,01$

\* Consumo calculado por: gasto/trabalhador agrícola e gasto/população adulta, dados do IBGE, 1995

**Tabela 7.4** - Taxas de mortalidade padronizadas por leucemias em maiores de 20 anos, por ambos os sexos, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

Ano	Taxa de mortalidade*	
	Região Serrana	Estado do Rio de Janeiro
1980	4,43	4,98
1981	2,98	4,57
1982	4,28	4,33
1983	4,05	4,8
1984	3,57	4,17
1985	4,82	4,17
1986	4,61	4,94
1987	2,81	4,27
1988	2,52	3,91
1989	5,39	4,00
1990	6,52	4,49
1991	4,57	4,14
1992	3,85	4,10
1993	4,70	4,84
1994	3,91	4,40
1995	4,79	4,68
1996	5,15	4,20
1997	4,88	4,53
1998	5,03	4,60
1999	5,76	4,57
2000	5,43	4,60
2001	5,67	4,97
2002	4,84	4,30
2003	4,37	4,78
2004	5,34	4,57
2005	4,54	4,35
2006	5,89	4,62
2007	4,33	4,19
2008	3,54	4,17
2009	3,38	4,19
2010	3,36	4,25

\* Taxa por cem mil habitantes, padronizada pela população mundial

## **8. ARTIGO: Análise da mortalidade por linfoma em adultos e sua correlação com o consumo de agrotóxico na região Serrana do estado do Rio de Janeiro**

*Gustavo dos Santos Souza<sup>1</sup>, Gina Torres Rego Monteiro<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup> Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca/Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil

### **Resumo**

Os linfomas são tumores sólidos do sistema imune frequentemente associados à exposição aos agrotóxicos em trabalhadores agrícolas. A região Serrana vem sendo estudada por representar um polo agrícola do estado do Rio de Janeiro com intenso consumo de agrotóxico. A tendência de mortalidade em países desenvolvidos apresentou um aumento na taxa de mortalidade por Linfoma Não-Hodgkin (LNH) até meados dos anos 90, enquanto nos anos mais recentes tem-se observado um declínio nessas taxas. Já a mortalidade por Linfoma de Hodgkin (LH) tem demonstrado declínio ao longo do tempo. Os objetivos deste estudo foram descrever a tendência da mortalidade por linfomas em adultos, na região Serrana, de 1980 a 2010, e correlacionar a mortalidade com o consumo de agrotóxico na Serrana e estados brasileiros. Os dados foram obtidos do DATASUS e IBGE. A tendência temporal da mortalidade foi realizada pela técnica de *joinpoint*. Os resultados demonstraram estabilidade na mortalidade por LNH em ambos os sexos (APC= 0,48), sem significância estatística, e tendência de declínio da mortalidade por LH, estatisticamente significativa, em ambos os sexos (APC= -4,46), na região. Também foi observada correlação forte entre estimativa de consumo de agrotóxico e mortalidade por LNH ( $r=0,79$ ) e moderada entre ele e o LH ( $r=0,41$ ). Estes resultados sugerem um excesso na mortalidade por LNH na região, enquanto tendência favorável tem sido observada em outros países. A correlação positiva encontrada reforça a hipótese deste estudo.

**Palavras-chave:** Linfoma de Hodgkin; Linfoma não-Hodgkin; Tendência de mortalidade; Agrotóxico; Estudo ecológico.

### **Abstract**

Lymphomas are solid tumors of the immune system, often associated with exposure to pesticides in agricultural workers. The Serrana region has been studied since representing an agricultural area in the state of Rio de Janeiro with heavy pesticide use. The mortality trend in developed countries showed increase in mortality from NHL until the mid-90s and in recent years has been observed a decline in these rates. Otherwise, LH mortality has been shown decline over time. The aim was to describe the mortality trends from lymphomas in adults, Serrana region, from 1980 to 2010, and to correlate the pesticides use with mortality from lymphoma. Data were obtained from DATASUS and IBGE. The mortality trends were performed using the joinpoint analysis. The results demonstrated that NHL mortality remains stable in both sex (APC = 0.48), without statistical significance, and downward trend was statistically significant for LH in both sex (APC = -4.46), Serrana region. Strong correlation was observed for NHL ( $r = 0.79$ ) and moderate for LH ( $r = 0.41$ ) mortality and pesticides use. These results suggest an excess in mortality from NHL in the region, while favorable trend has been observed in other countries. The positive correlation found in this study reinforces its hypothesis.

**Keywords:** Hodgkin lymphoma. Non-Hodgkin Lymphoma; Mortality trend; Pesticides; Ecological study.

### **8.1 Introdução**

Os linfomas são tumores sólidos do sistema imune cuja etiologia e os fatores implicados na sua patogênese não estão ainda completamente elucidados (Wheeler *et al.* 2011). Estes tumores se dividem em dois grandes grupos, dos quais cerca de 10% são classificados como doença de Hodgkin ou linfomas de Hodgkin (LH) e 90% como linfomas não-Hodgkin (LNH) (Shankland *et al.*, 2012). Estes grupos apresentam características clínicas distintas e

englobam uma grande variedade de formas histológicas (Shankland *et al.*, 2012; Hartge *et al.*, 2006; Müller & Grufferman, 2006). Além disso, os linfomas se apresentam de modo distinto, quanto à clínica e à epidemiologia, em adultos e crianças.

Evidências atuais sugerem que substâncias químicas presentes em agrotóxicos são potenciais fatores de risco para o desenvolvimento dos linfomas, dado que são capazes de interagir de alguma maneira com o sistema imune, seja causando um efeito de estimulação antigênica crônica, seja imunossupressão (Farrel & Jarret, 2011; Fisher & Fisher, 2004). Assim, a exposição a substâncias químicas, dentre elas os agrotóxicos, seria capaz de suprimir o sistema imune e facilitar o desenvolvimento do LNH (Pahwa *et al.*, 2012). Em relação ao LH, a associação com exposição a agrotóxico é controversa, embora alguns estudos apontem aumento de risco (Cartwright & Watkins, 2004).

Segundo a Agência Internacional de Pesquisas sobre Câncer (IARC), 2,5% da mortalidade mundial por câncer em ambos os sexos é atribuída a LNH e 0,4% a LH (IARC, 2008). Nos EUA, o LNH ocupou, em 2008, a oitava posição entre as neoplasias que mais matam em ambos os sexos, para todas as raças, sendo a taxa de mortalidade padronizada pela população americana de 6,4 por cem mil, para aquele ano (SEER, 2008). No Brasil, em 2010, a taxa de mortalidade total por LNH foi de 2,0 por cem mil e 0,2 por cem mil para LH (Brasil, 2012).

Estudos de mortalidade são importantes no âmbito da Saúde Pública na medida em que permitem avaliar a efetividade dos programas e atividades de controle de doenças, inclusive neoplasias. Nesse sentido, a análise da mortalidade ao longo do tempo pode ser considerada um indicador adequado, quando bem interpretada, por refletir progressos no controle do câncer: redução do risco (prevenção primária), detecção precoce e melhora real no tratamento (Welch *et al.*, 2000).

A disponibilidade de um estudo de tendência da mortalidade por linfomas pode ser útil na formulação de hipóteses a serem posteriormente investigadas. Esse tipo de estudo tem sido pouco explorado no Brasil, especialmente quando diz respeito a regiões específicas como a região

Serrana do estado do Rio de Janeiro, onde há consumo intenso de agrotóxicos (Meyer *et al.*, 2010; Araújo *et al.*, 2007; Peres *et al.*, 2001).

Aproximadamente um quarto dos trabalhadores agrícolas do estado do Rio de Janeiro se encontra na região Serrana. Entretanto, a estimativa de gasto com agrotóxico por trabalhador agrícola nessa região representou o dobro da do estado em 1995 e foi 1,6 vezes maior em 2006, sendo que a estimativa para o estado inclui os dados da Serrana (IBGE, 2006).

O objetivo principal deste estudo foi determinar a tendência secular da mortalidade por linfomas na população adulta da regional Serrana, estado do Rio de Janeiro. As mesmas análises foram realizadas para o estado do Rio de Janeiro no intuito de comparação. O objetivo secundário foi correlacionar uma estimativa do consumo de agrotóxico por trabalhador agrícola com a mortalidade por linfomas na região Serrana e nos estados brasileiros.

## **8.2 Sujeitos e Métodos**

Trata-se de um estudo ecológico e descritivo da tendência secular de mortalidade por linfomas em adultos na regional de saúde Serrana do estado do Rio de Janeiro.

Com o intuito de obter uma caracterização mais fidedigna e abrangente dessa região, em termos de exposição ambiental a agrotóxico, preferiu-se considerar os 16 municípios que compõem a Regional de Saúde Serrana: Bom Jardim, Cachoeiras de Macacu, Cantagalo, Carmo, Cordeiro, Duas Barras, Guapimirim, Macuco, Nova Friburgo, Petrópolis, Santa Maria Madalena, São José do Vale do Rio Preto, São Sebastião do Alto, Sumidouro, Teresópolis e Trajano de Moraes (MS, 2009).

Este estudo está focado na população adulta, por isso foi considerado o grupo etário com 20 anos ou mais nas análises realizadas. Assim, o limite estabelecido como idade mínima permitiu, de certo modo, restringir os óbitos por linfomas que estivessem comumente relacionados à infância e, parcialmente, aos adultos jovens (15-24 anos).

Os dados de óbitos foram extraídos do SIM/DATASUS, no período de 1980 a 2010, para os municípios que formam a Regional de Saúde Serrana, segundo o IBGE/DATASUS. Para fins de comparação, foram também

coletadas as informações de óbitos do estado do Rio de Janeiro, no mesmo período (DATASUS, 2012).

No período estudado, os óbitos foram classificados pelas nona (CID-9: 1980-1995) e décima (CID-10: 1996-2010) classificações internacionais de doenças. Desse modo, para LH foram utilizadas as categorias 201 (CID-9) e C91 (CID-10) e para LNH 200 e 202 (CID-9) e C82-C85 e C96 (CID-10).

Para analisar a tendência foram calculadas as taxas anuais para LH e LNH da regional Serrana e do estado do Rio de Janeiro, 1980-2010, padronizadas pela população mundial (Segi *et al.*, 1958). Foram calculadas, também, taxas quinquenais dos períodos 1980/84, 1990/94, 2000/04 e 2005/10 para que se pudesse avaliar e comparar a variação percentual, nos períodos inicial, intermediário e final da série.

A análise de tendência da mortalidade foi efetuada, ainda, para LNH, com base em duas faixas etárias: 20 a 59 anos e 60 e mais. Estas análises foram estratificadas segundo sexo.

A análise da tendência foi realizada pela técnica de *joinpoint* que utiliza as taxas log-transformadas para identificar pontos (*joinpoints*), ao longo do período, capazes de descrever uma mudança significativa na tendência por meio da variação percentual anual (*Annual Percent Change - APC*) (Kim *et al.*, 2000). Este método estima as APCs por meio de um modelo de regressão linear, em que o ano calendário é usado com variável regressora e testa a hipótese de que a inclinação da reta da equação:  $APC = 100(e^m - 1)$  seja igual a zero, ou seja, não houve aumento ou decréscimo na taxa (Ries *et al.*, 2000).

Para efetuar a correlação da mortalidade por linfomas em adultos e o consumo de agrotóxicos construiu-se um indicador que pudesse estimar a exposição de trabalhadores envolvidos com atividades agrícolas a agrotóxicos num dado território, bem como na população adulta total. Para isso, foram utilizados os dados do Censo Agropecuário de 1995/1996 calculando a razão entre a quantidade gasta com agrotóxicos (em mil reais) e o pessoal ocupado na agricultura, assim como na razão entre a despesa com agrotóxico e a população maior de 20 anos, neste período (IBGE, 1995).

Para determinar o número de óbitos por linfomas que pudesse ser atribuído aos trabalhadores agrícolas da região, foi utilizada a variável

ocupação conforme a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) empregada no período.

Assim, foi possível estimar a exposição por meio da taxa de consumo de agrotóxicos, expressa em gasto/trabalhador agrícola/ano. A taxa de consumo da regional Serrana, objeto de investigação deste estudo, foi analisada juntamente com os 26 estados brasileiros. O Distrito Federal foi excluído na análise por ser um centro de distribuição agrícola para outros estados (Siqueira *et al.*, 2010). Assim, realizou-se uma análise de correlação linear entre consumo de agrotóxico na população adulta e por trabalhador agrícola com a taxa de mortalidade por linfoma em adultos (Apêndice, Tabela 12.1). Considerando o período de latência estimado para o aparecimento de linfomas em situação de exposição crônica (ou seja, com dose relativamente baixa, porém contínua) (Weisenburger, 1992) e os achados para período de latência do LNH em expostos a agrotóxicos (Eriksson *et al.*, 2008), as variáveis de desfecho (taxa de mortalidade por LNH e LH em adultos) foram calculadas para a análise de correlação, e padronizadas com base na população mundial, no triênio 2004/2006, resguardando dessa maneira, o intervalo aproximado de uma década entre a exposição estimada e o desfecho de interesse.

As variáveis de desfecho e de exposição foram avaliadas quanto à normalidade pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, sendo observada distribuição normal para as primeiras. Desse modo, realizaram-se análises de correlação baseadas nos métodos de Pearson e Spearman, optando-se pelo primeiro, uma vez que os resultados se mostraram significativos e próximos em ambos. Além disso, foram retirados da análise os estados de São Paulo, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Paraná, *outliers* para a exposição.

As análises de tendência da mortalidade foram executadas pelo *Joinpoint Regression Program*, um software desenvolvido pelo Instituto Nacional do Câncer dos EUA para analisar os dados do *Surveillance Epidemiology and End Results Program* (SEER). As análises de correlação foram executadas no SPSS versão 13.0.

### **8.3 Resultados**

No período de 1980 a 2010, os valores máximos e mínimos observados das taxas de mortalidade por LNH, em ambos os sexos, na regional Serrana, padronizadas pela população mundial, foram 3,37 (1994) e 0,99 (1984) por cem mil habitantes, respectivamente. Para LH, as taxas máxima e mínima obtidas nessa região foram de 1,48 (1980) e 0 (2002) por cem mil, respectivamente (Tabela 6.8).

Na Tabela 8.1, pode ser observado que ocorreram 534 óbitos por linfomas na regional Serrana do total de 10.540 observados por esta neoplasia no estado inteiro, no período de 1980 a 2010. A média de idade dos óbitos por linfoma da regional foi 58,8 anos (dp=17,3), mediana de 62 anos e uma frequência maior entre os homens (58,4%).

Vinte e sete dos 534 óbitos por linfoma observados naquela região puderam ser atribuídos a trabalhadores agrícolas, segundo a variável ocupação disponibilizada no DATASUS. A média de idade dos óbitos observados neste grupo foi de 54,1 (dp=17,2) anos. A distribuição desses óbitos demonstrou que a maioria (85,2%) foi representada por homens. Segundo a categoria da CID, foram observados nesse grupo 16 mortes por LNH (59,3%) e 11 por LH (40,7%). Enquanto a frequência de óbitos por LH encontrada nos trabalhadores agrícolas da regional Serrana foi de 40,7%, a frequência desta mesma neoplasia, independentemente da ocupação, foi de 20,0% na regional e de 14,6% no estado.

A Tabela 8.2 apresenta as taxas quinquenais de mortalidade por linfomas em adultos, por cem mil, nos períodos 1980-1984 e 2006-2010 e a correspondente variação percentual nas mesmas. Na regional Serrana, verificou-se um aumento na mortalidade por LNH no período analisado, em todos os estratos. Desse modo, observou-se variação de 11,0% em ambos os sexos, 20,0% nos homens e 2,2% nas mulheres. Ao contrastar a mudança percentual das taxas de mortalidade por LNH na regional Serrana e no estado do Rio, percebeu-se padrões distintos de variação no período analisado. Enquanto na regional houve um aumento na mortalidade nos três estratos estudados, no estado foi verificado decréscimo. Destarte, para o estado do Rio,

a variação percentual de -6,3% foi observada em ambos os sexos, sendo -9,3% nos homens e -0,7% nas mulheres.

Quanto ao LH, observou-se declínio nas taxas de mortalidade no período analisado, tanto na região Serrana, quanto no estado do Rio. Com destaque para o sexo feminino na Serrana, cujo decréscimo foi de -80,7%. No estado, maior decréscimo foi observado no sexo masculino (-71,1%) (Tabela 8.2). Variação percentual da mortalidade nas duas primeiras décadas e restante do período analisado pode ser observada no Apêndice (Tabela 12.2).

Os achados para análise da tendência por *joinpoint*, 1980-2010, demonstraram que para a mortalidade do conjunto de linfomas, em ambos os sexos, foi observada certa estabilidade na região Serrana. Já para o estado, observou-se tendência de queda estatisticamente significativa nos períodos 1980-1989 (APC= -2,60%) e 1995-2010 (APC= -1,46%) em ambos os sexos, e em homens em todo o período estudado 1980-2010 (APC= -0,78%) (Tabela 8.3).

Quando analisado separadamente por grupo de linfoma, os resultados para LNH demonstraram estabilidade na regional Serrana. No estado do Rio notou-se tendência de declínio, em ambos os sexos, nos nove primeiros anos da série (1980-1989) (APC= -1,88%) e aumento no sexo feminino, 1980-2006, (APC= 0,69%). O resultado da análise para LNH em ambos os sexos demonstrou que, de 1989 em diante, ocorreu variação no comportamento da tendência de mortalidade, porém sem significância estatística, refletindo certa situação de estabilidade (Tabela 8.3).

Quando comparados os resultados das análises para o conjunto de linfomas com LNH, em ambos os sexos, no estado, observou-se que os dois primeiros *joinpoints* recaíram sobre os mesmos anos da série, 1989 e 1995. Pôde-se perceber ainda, tendência de queda na mortalidade no segmento que vai do início do período até 1989, tanto para o conjunto de linfomas, quanto para LNH (Tabela 8.3).

Com relação ao LH, observaram-se tendências significativas de declínio ( $p < 0,05$ ) na mortalidade ao longo da série em todas as análises realizadas, seja para a região Serrana, seja para o estado do Rio. As mudanças percentuais anuais para LH, ambos os sexos, foram de -4,46% na regional

Serrana e de -3,86% no estado (Tabela 8.3). Os principais gráficos de tendência são mostrados no Apêndice (Gráficos 12.6 e 12.7).

Na análise de *joinpoint* para tendência de mortalidade por LNH efetuada para dois grupos etários (20-59 e 60 anos e mais), foi observada tendência de aumento contínuo no grupo mais idoso, para o sexo masculino, na região Serrana (APC= 1,65%). No estado do Rio, uma tendência crescente da mortalidade por LNH também pôde ser observada neste grupo etário, em ambos os sexos, 1980-2006 (APC=0,90%), e no sexo feminino, no período de 1980-1998 (APC=1,66%). Na faixa etária de 20-59 anos, tendência de declínio foi percebida para ambos os sexos (APC= -0,62%) e para o sexo masculino (APC= - 0,89%), estado do Rio, em todo período (Tabela 8.4).

A análise efetuada para medir a força da relação entre a estimativa de consumo de agrotóxico por trabalhador agrícola e a taxa de mortalidade por linfomas demonstrou um coeficiente de correlação de Pearson (*r*) significativo, positivo e forte para LNH e moderado para LH, segundo a classificação da força de correlação, por Dancey & Reidy (2008) (Tabela 8.5 e Gráficos 12.8 e 12.9, em Apêndice).

#### **8.4 Discussão**

A região Serrana do estado do Rio, por apresentar uso elevado de agrotóxicos, vem sendo estudada no que concerne à exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e efeitos adversos à saúde humana (Meyer *et al.*, 2010; Peres e Moreira, 2007; Araújo *et al.*, 2007). Da mesma maneira, a mortalidade por neoplasias em agricultores desta região foi alvo de investigação (Meyer *et al.*, 2003). A população de trabalhadores rurais, em termos gerais, apresenta condição de saúde mais favorável em comparação ao restante da população. Entretanto, um estudo observou excesso no risco para LNH e outras doenças neste grupo ocupacional (Blair & Zham, 1995).

Uma vez que não seria possível investigar a tendência de mortalidade por linfomas somente em trabalhadores rurais, dada a dificuldade de associar a ocupação ao óbito e o pequeno número de casos esperados nessa população ao longo do tempo, tanto a caracterização dos óbitos, quanto a análise da

tendência de mortalidade por linfomas na população adulta geral, segundo o sexo, na regional serrana se fez importante.

Por meio da informação para ocupação oriunda de atestados de óbito, 27 dos 534 óbitos por linfoma ocorridos na regional serrana em 30 anos puderam ser associados a trabalhadores agrícolas. Embora houvesse limitação nos dados de óbitos quanto à escolaridade (52,1% sem informação), percebe-se uma baixa escolaridade na população serrana que, no contexto deste estudo, poderia sugerir uma exposição mais acentuada a agrotóxicos nos casos ocorridos em trabalhadores agrícolas, decorrente da desinformação, da frágil noção de perigo, do despreparo e precariedade no manejo desses produtos (Rangel *et al.*, 2011).

A mediana da idade dos óbitos por linfomas na Serrana (62 anos) também foi inferior à encontrada na Austrália (74 anos) (Coory & Gill, 2008), sugerindo atraso no diagnóstico e tratamento menos efetivo na população estudada, assim como níveis de desenvolvimento inferiores a países desenvolvidos.

Este estudo demonstrou estabilidade na mortalidade por LNH, na regional Serrana, durante o período analisado. Do mesmo modo, no estado do Rio de Janeiro não se observou tendência de declínio na mortalidade por LNH a partir dos anos 90. Pelo contrário, em outras regiões ao redor do mundo, a mortalidade por LNH cresce até a década de 90, a partir da qual, observa-se um declínio, particularmente em meados desta década (Crocetti *et al.*, 2012; Edwards *et al.*, 2010; La Vecchia *et al.*, 2009; Bosetti *et al.*, 2008; Levi *et al.*, 2003). Esta mudança favorável observada na tendência dos últimos anos em países ocidentais desenvolvidos é comumente relacionada a avanços no tratamento dos linfomas, com destaque para a introdução do rituximab, primeiro anticorpo monoclonal aprovado para terapia contra o câncer pela *Food and Drug Administration* (FDA), nos EUA em 1998 (Shankland *et al.*, 2012, Coory & Gill, 2008).

O aumento da sobrevida observado nos últimos anos da epidemia da AIDS é comumente associado ao incremento na mortalidade por LNH, muito embora tal fenômeno responda por uma proporção limitada nesse aumento (Bosetti *et al.*, 2008; Levi *et al.*, 2002). Da mesma forma, o aumento nos casos

de hepatite C (De Vita *et al.*, 1989) e na quantidade de transplantes (Kinlen *et al.*, 1979) experienciados em anos anteriores representa uma parcela restrita do incremento na mortalidade por essa neoplasia.

A tendência observada ao longo de 31 anos na Serrana sugere uma situação desfavorável dessa região com relação à mortalidade por LNH. Uma possível explicação para este achado seria a possibilidade de atraso na adoção de terapias mais eficientes no combate ao LNH, como foi especulado para outras neoplasias em países da Europa Oriental (La Vecchia *et al.*, 2009) e dificuldade de diagnóstico precoce nesta população.

O LNH é um dos poucos tumores no mundo que apresenta, ainda hoje, aumento na incidência (Levi *et al.*, 2002). Elevada prevalência de fatores de risco e avanços no tratamento do câncer pode resultar no aumento da incidência e na sobrevida, respectivamente, sem que haja, necessariamente, mudança no padrão de mortalidade. A combinação desses fatores pode ajudar a explicar a estabilidade observada na Serrana, posto que a sobrevida por LNH tenha melhorado notadamente nos últimos anos, independentemente da variação na agressividade do tumor por subtipo e da apresentação clínica da doença (Shankland *et al.*, 2012).

Outro ponto interessante a partir desta perspectiva é que, embora seja pequena e pouco elucidada a contribuição dos fatores de risco no desenvolvimento do linfoma, a exposição a agrotóxicos para a região Serrana se mostrou elevada 123,90 (gasto/agricultor/ano), ficando acima de estados como Minas Gerais e o próprio estado do Rio de Janeiro, e correlacionada com a mortalidade por esta neoplasia, neste estudo (Tabela 12.1).

Contrariamente ao observado em outros estudos (Jung *et al.*, 2010; Nasser *et al.*, 2004; Levi *et al.*, 2003; Fernandez *et al.*, 2001) e nos resultados da regional Serrana, no estado do Rio de Janeiro observou-se tendência de queda na mortalidade por LNH em ambos os sexos, no período 1980-1989. A partir de então, seguiu-se com aumento na tendência até 1995 e subsequente decréscimo até 2010, ambos sem significância estatística. Tendência decrescente e não constante foi observada na capital do estado, de 1980 a 1995, para a faixa etária 20-39 anos (Luz & Mattos, 2011).

Pode-se supor que a faixa etária 20-39 anos tenha contribuído de alguma forma para a tendência de declínio da mortalidade por LNH evidenciada no estado até 1989. Além disso, o prognóstico para LNH em pessoas mais jovens, como no grupo etário 20-39 anos, é mais favorável do que em idades mais avançadas, podendo-se atribuir a ele o impacto mais favorável do tratamento nos mais jovens em detrimento dos idosos (Shankland *et al.*, 2012). Ademais, a distribuição dos subtipos de LNH pode variar entre grupos etários (Levi *et al.*, 2002).

Os resultados de variação percentual na taxa de mortalidade por LNH apresentados neste estudo revelou, na regional Serrana, incremento na mortalidade entre o início e o fim do período. Em países desenvolvidos como Estados Unidos, Austrália e Japão observaram-se decréscimo nessas taxas a partir da segunda metade dos anos 90 (Saika & Zhang, 2011). Outro estudo apontou uma queda mais tardia, a partir de 2000, em outras regiões como União Europeia e Japão (Levi *et al.*, 2003). Frente a isso, percebe-se que a mortalidade por LNH tende a decrescer no mundo, em anos mais recentes, enquanto se observa situação de estabilidade na regional Serrana.

Essa provável discordância entre os achados pode reforçar a hipótese deste trabalho, sugerindo um aumento na prevalência dos fatores de risco naquele período ou mesmo melhoria de acesso aos serviços de saúde e diagnóstico. Soma-se a isso, a queda nas taxas de mortalidade por LNH verificada no estado do Rio ao longo da série, em contraposição à situação encontrado na regional Serrana.

Os resultados deste estudo demonstraram tendência de declínio constante de mortalidade por LH em todo o período analisado, independentemente da estratificação por sexo, tanto na região Serrana, quanto no estado. Esses resultados estão em conformidade com os observados em outras regiões, tais como, União Europeia (La Vecchia *et al.*, 2010), Croácia (Novak *et al.*, 2012) e Catalunha/Espanha (Fernandez *et al.*, 2001) e podem ser atribuídos a melhorias no tratamento por esta neoplasia. No Brasil, inclusive, foi sugerido que o tratamento para esta neoplasia tem sido adotado adequadamente, resultando em taxas de mortalidade comparáveis àquelas da

América do Norte e de outras áreas desenvolvidas do mundo (Chatenoud *et al.*, 2010).

A grande heterogeneidade de subtipos de linfomas e a dificuldade na obtenção de número de casos por tipos raros acabam por limitar a classificação em LH e LNH nos estudos de tendências. Embora, o registro de óbitos por neoplasias no estado do Rio de Janeiro seja de qualidade (Monteiro *et al.*, 1997), uma possível análise da tendência de mortalidade por linfoma segundo grupo (subtipo) da CID pode ser enviesada dada a grande proporção de linfomas mal definidos quanto ao tipo (Clarke *et al.*, 2004).

Na oleicultura, característica da agricultura na região Serrana, o consumo de agrotóxico é mais elevado do que em culturas de grãos (IBGE, 2012). O consumo médio de agrotóxico no Brasil foi de 3,2 kg de ingrediente ativo por hectare de área plantada com as culturas de maior relevância econômica em 2005. Assim, o indicador para consumo médio anual de agrotóxico por hectare (kg/ha/ano) reflete mais o consumo das culturas de grãos, cuja área cultivada é maior, do que das culturas de frutas, hortaliças e leguminosas (olericultura).

Uma possível limitação do presente estudo é que o indicador utilizado supõe uma exposição uniforme e constante entre os trabalhadores agrícolas e na população adulta, o que não ocorre de fato. Além disso, a quantidade despendida com agrotóxico refere-se ao que foi entregue ao comércio e não diretamente aos sujeitos expostos, de modo que a aquisição do produto em uma região (gasto) pode ter seu uso direcionado para outra região e, não necessariamente ser utilizado no mesmo ano da compra. Entretanto, a correlação do consumo de agrotóxicos, com base nos dados de venda, e mortalidade por câncer já foi utilizada em um estudo ecológico no Brasil e encontrou correlação moderada a fraca para LNH nos 11 estados analisados (Chrisman *et al.*, 2010). A análise de correlação realizada neste trabalho, incluindo a Serrana e as unidades federativas do Brasil mostraram uma correlação forte para LNH e moderada a fraca para LH. O período de latência foi intencionalmente definido em 10 anos e o achado da correlação ajuda a reforçar a hipótese subjacente deste trabalho.

Um dos limites em análises de tendência temporal é que, a detecção de mudança na tendência da mortalidade pode ser dificultada uma vez que esta ocorre lentamente ao longo do tempo e pode ser influenciada por fatores relacionados aos casos/pacientes e ao acesso dos mesmos aos serviços de saúde (Nasseri, 2004). A impossibilidade de se construir uma série temporal com taxas de incidência, dada a escassez deste tipo de informação ao longo do tempo em todo o país, justifica a utilização dos dados de mortalidade. .

A comparação da tendência secular de mortalidade por linfomas em diferentes populações é fundamental na geração de hipóteses, além de servir de instrumento para o sistema de saúde no sentido de orientar a formulação e desenvolvimento de políticas de prevenção e controle do câncer, cabe o destaque para exposições ambientais.

### **8.5 Referências**

- Blair A, Zahm SH. Agricultural exposures and cancer. *Environmental Health Perspectives*. 1995 Nov;103. PubMed PMID: WOS:000202841100014.
- Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? *International Journal of Cancer*. 2008 Oct 15;123(8). PubMed PMID: WOS:000259519100025.
- Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: A review. *Hematological Oncology*. 2004 Mar;22(1). PubMed PMID: WOS:000221733600002.
- Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Curado MP, Malvezzi M, et al. Trends in cancer mortality in Brazil, 1980-2004. *European Journal of Cancer Prevention*. 2010 Mar;19(2). PubMed PMID: WOS:000274726200001.
- Chrisman JdR, Koifman S, Sarcinelli PdN, Moreira JC, Koifman RJ, Meyer A. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 2009 May;212(3). PubMed PMID: WOS:000265129600005.
- Clarke CA, Glaser SL. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. *Cancer*. 2002 Apr 1;94(7). PubMed PMID: WOS:000174717700015.

- Coory M, Gill D. Decreasing mortality from non-Hodgkin lymphoma in Australia. *Internal Medicine Journal*. 2008 Dec;38(12). PubMed PMID: WOS:000262049300009.
- Crocetti E, Buzzoni C, Quaglia A, Lillini R, Vercelli M, Grp AW. Ageing and other factors behind recent cancer incidence and mortality trends in Italy. *Journal of Geriatric Oncology*. 2012 Apr;3(2). PubMed PMID: WOS:000302276800006.
- de Siqueira MT, Braga C, Cabral-Filho JE, da Silva Augusto LG, Figueiroa JN, Souza AI. Correlation Between Pesticide Use in Agriculture and Adverse Birth Outcomes in Brazil: An Ecological Study. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2010 Jun;84(6). PubMed PMID: WOS:000278573500001.
- Dancey C & Reidy J. *Statistics Without Maths for Psychology: Using SPSS for Windows*. University of East London. 2008, 4<sup>th</sup> ed.
- DeVita S, Sacco C, Sansonno D, Gloghini A, Dammacco F, Crovatto M, et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood*. 1997 Jul 15;90(2). PubMed PMID: WOS:A1997XL77400031.
- Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2006, Featuring Colorectal Cancer Trends and Impact of Interventions (Risk Factors, Screening, and Treatment) to Reduce Future Rates. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3). PubMed PMID: WOS:000274169200001.
- Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *International Journal of Cancer*. 2008 Oct 1;123(7). PubMed PMID: WOS:000258892500023.
- Farrell K, Jarrett RF. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Histopathology*. 2011 Jan;58(1). PubMed PMID: WOS:000286512800003.
- Fernandez E, Gonzalez JR, Borrás JM, Moreno V, Sanchez V, Peris M. Recent decline in cancer mortality in Catalonia (Spain). A joinpoint regression analysis. *European Journal of Cancer*. 2001 Nov;37(17). PubMed PMID: WOS:000171937100026.

- Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38). PubMed PMID: WOS:000223468800016.
- Jung K-W, Shin H-R, Kong H-J, Park S, Won Y-J, Choi KS, et al. Long-term Trends in Cancer Mortality in Korea (1983-2007): A Joinpoint Regression Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2010 2010;11(6). PubMed PMID: WOS:000291216400003.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*. 2000 Feb 15;19(3). PubMed PMID: WOS:000084997000005.
- Kinlen L. Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders. *Cancer Research*. 1992 Oct 1;52(19). PubMed PMID: WOS:A1992JR13800013.
- La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Annals of Oncology*. 2010 Jun;21(6). PubMed PMID: WOS:000278223700031.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in cancer mortality at age 15 to 24 years in Europe. *European Journal of Cancer*. 2003 Dec;39(18). PubMed PMID: WOS:000187249000006.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia Research*. 2002 Oct;26(10). PubMed PMID: WOS:000178108800004.
- Luz LL, Mattos IE. Trends in mortality rates from non-Hodgkin lymphoma in Southeast Brazil, 1980-2007. *Cadernos De Saúde Pública*. 2011 Jul;27(7). PubMed PMID: WOS:000293441700009.
- Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*. 2003 Nov;93(3). PubMed PMID: WOS:000186785200006.
- Meyer A, Koifman S, Koifman RJ, Moreira JC, Chrisman JdR, Abreu-Villaca Y. Mood Disorders Hospitalizations, Suicide Attempts, and Suicide Mortality Among Agricultural Workers and Residents in an Area With Intensive Use of Pesticides in Brazil. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-*

Current Issues. 2010 2010;73(13-14). PubMed PMID:

WOS:000278924900004.

Monteiro GTR, Koifman RJ, Koifman S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. I. Confiabilidade da codificação para o conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*. 1997;13:S39-S52.

Nasser K. Secular trends in cancer mortality, California 1970-1998. *Cancer Detection and Prevention*. 2004 2004;28(2). PubMed PMID:

WOS:000221032200009.

Novak I, Jaksic O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croatian Medical Journal*. 2012 Apr;53(2). PubMed PMID: WOS:000304735000005.

Pahwa M, Harris SA, Hohenadel K, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Pahwa P, et al. Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces. *International Journal of Cancer*. 2012 Dec;131(11):2650-9. PubMed PMID: WOS:000309185400020. English.

Peres F, Moreira JC. Health, environment, and pesticide use in a farming area in Rio de Janeiro State, Brazil. *Cadernos De Saúde Pública*. 2007 2007;23. PubMed PMID: WOS:000253807400013.

Peres F, Rozemberg B, Alves SR, Moreira JC, Oliveira-Silva JJ. Pesticide use reporting in a rural area of Rio de Janeiro state, Brazil. *Revista De Saúde Pública*. 2001 Dec;35(6). PubMed PMID: WOS:000173287200010.

Rangel CF, Rosa ACS, Sarcinelli PN. Use of pesticides and their implications for occupational exposure and environmental contamination. Rio de Janeiro, Brazil: *Cadernos Saúde Coletiva*; 2011;19(4). p. 435-42.

Ries LAG, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer*. 2000 May 15;88(10). PubMed PMID: WOS:000086810500026.

Saika K, Zhang M. Comparison of Time Trends in Non-Hodgkin's Lymphoma Mortality (1990-2006) Between Countries Based on the WHO Mortality Database. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2011 Jan;41(1). PubMed PMID: WOS:000285782500026.

- Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844). PubMed PMID: WOS:000308396300034.
- Weisenburger DD. Pathological classification of non-hodgkins-lymphoma for epidemiologic studies. *Cancer Research*. 1992 Oct 1;52(19). PubMed PMID: WOS:A1992JR13800009.
- Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2000 Jun 14;283(22). PubMed PMID: WOS:000087480600038.
- Wheeler DC, De Roos AJ, Cerhan JR, Morton LM, Severson R, Cozen W, et al. Spatial-temporal analysis of non-Hodgkin lymphoma in the NCI-SEER NHL case-control study. *Environmental Health*. 2011 Jun 30;10. PubMed PMID: WOS:000293522600001.

## 8.6 Tabelas

**Tabela 8.1** - Características sociodemográficas dos óbitos por linfomas em adultos na regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

Variáveis	Categorias	Serrana		Estado do Rio de Janeiro		Valor de <i>p</i>
		N	%	N	%	
<b>Total de óbitos</b>		534	100	10540	100	
Idade	Média (dp)	58,8 (17,3)		59,2 (17,4)		
Classificação dos linfomas	Linfoma não-Hodgkin	427	80,0	9012	85,5	0,0004
	Linfoma Hodgkin	107	20,0	1528	14,5	
Sexo <sup>a</sup>	Masculino	312	58,4	5749	54,6	0,0831
	Feminino	222	41,6	4780	45,4	
Estado civil <sup>b,c</sup>	Solteiro/Separado	116	22,4	2842	27,5	0,0119
	Casado/União consensual	311	60,2	5549	53,8	
	Viúvo	90	17,4	1931	18,7	
Escolaridade <sup>d,e</sup>	Sem instrução	22	8,6	594	7,3	0,0495
	1 a 7 anos	157	61,3	5009	61,9	
	8 a 11 anos	33	12,9	1455	18,0	
	12 e mais anos	44	17,2	1036	12,8	
Raça/Cor <sup>f,g</sup>	Branca	229	85,8	3868	72,4	<0,0001
	Negra	16	6,0	513	9,6	
	Parda	22	8,2	961	18,0	
Ocupação <sup>h,i</sup>	Atividade agrícola	27	5,5	141	1,5	<0,0001
	Outros	466	94,5	9483	98,5	

Óbitos da Região Serrana: b=517; d=256; f= 267; h=493

Óbitos do estado do Rio de Janeiro: a=10529; c=10322; e=8094; g=5342; i=9624

**Tabela 8.2** - Taxa quinquenal de mortalidade por linfomas e correspondente mudança percentual, em adultos, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-1984; 2006-2010

Sexo/Neoplasia	Serrana			Estado do Rio de Janeiro		
	Taxa de mortalidade <sup>a</sup>		Percentual de Mudança	Taxa de mortalidade <sup>a</sup>		Percentual de Mudança
	1980/1984	2006/2010		2000/2004 - 2006/2010	1980/1984	
<b>Ambos os sexos</b>						
Linfoma Hodgkin	1,72	0,51	-70,20	1,04	0,37	-64,10
Linfoma não Hodgkin	2,63	2,92	11,00	3,75	3,51	-6,30
<b>Masculino</b>						
Linfoma Hodgkin	2,14	0,91	-57,40	1,45	0,42	-71,10
Linfoma não Hodgkin	3,18	3,81	20,00	4,79	4,35	-9,30
<b>Feminino</b>						
Linfoma Hodgkin	1,64	0,32	-80,70	0,68	0,34	-50,20
Linfoma não Hodgkin	2,10	2,15	2,20	2,90	2,88	-0,70

a. Taxa de mortalidade por cem mil habitantes, padronizada pela população mundial

**Tabela 8.3 - Taxa de mortalidade por linfomas em adultos e sua tendência, segundo sexo e grupo de linfoma, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010**

Sexo/Neoplasia		Análise Joinpoint (1980-2010)													
		Serrana				Estado do Rio de Janeiro									
		Taxa de mortalidade <sup>a</sup>		Período	APC <sup>b</sup> (IC 95%)	Taxa de mortalidade <sup>a</sup>		Período	APC <sup>b</sup> (IC 95%)						
1980	2010	1980	2010												
<b>Ambos os sexos</b>															
	Conjunto linfomas	5,55	3,46	1980-1989	-0,72 (-1,7; 0,2)	4,66	3,42	1980-1989	<b>-2,6 (-4,2; -1,0)</b>	1989-1995	2,86 (-1,2; 7,0)	1995-2010	<b>-1,46 (-2,2; -0,7)</b>	-	-
	Linfoma Hodgkin	2,47	0,74	1980-2010	<b>-4,46 (-6,2; -2,7)</b>	1,15	0,41	1980-2010	<b>-3,86 (-4,5; -3,2)</b>	-	-	-	-	-	-
	Linfoma não Hodgkin	3,08	2,72	1980-2010	0,48 (-0,7; 1,7)	3,51	3	1980-1989	<b>-1,88 (-3,5; -0,2)</b>	1989-1995	3,31 (-0,7; 7,5)	1995-2007	-0,40 (-1,5; 0,8)	2007-2010	-7,43 (-15,8; 1,7)
<b>Masculino</b>															
	Conjunto linfomas	5,74	5,35	1980-2010	-0,31 (-1,3; 0,7)	6,19	4,1	1980-2010	<b>-0,78 (-1,2; -0,4)</b>	-	-	-	-	-	-
	Linfoma Hodgkin	2,6	1,6	1980-2010	<b>-3,81 (-5,8; -1,8)</b>	1,61	0,41	1980-2010	<b>-4,44 (-5,2; -3,6)</b>	-	-	-	-	-	-
	Linfoma não Hodgkin	3,13	3,76	1980-2010	0,82 (-0,4; 2,0)	4,58	3,68	1980-2010	-0,11 (-0,5; 0,3)	-	-	-	-	-	-
<b>Feminino</b>															
	Conjunto linfomas	5,23	1,84	1980-2010	-1,22 (-2,8; 0,4)	3,38	2,9	1980-2010	-0,17 (-0,6; 0,2)	-	-	-	-	-	-
	Linfoma Hodgkin	2,28	0	1980-2010	<b>-2,18 (-4,2; -0,1)</b>	0,73	0,42	1980-2010	<b>-2,97 (-3,8; -2,1)</b>	-	-	-	-	-	-
	Linfoma não Hodgkin	2,95	1,84	1980-2010	-0,57 (-2,6; 1,5)	2,65	2,48	1980-2006	<b>0,69 (0,1; 1,3)</b>	2006-2010	-6,70 (-15,5; 3,0)	-	-	-	-

a. Taxa de mortalidade por cem mil habitantes, padronizada pela população mundial

b. APC: mudança percentual anual

**Tabela 8.4** - Análise de tendência da mortalidade por LNH em adultos, segundo grupo etário e sexo, regional Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2010

Sexo / Grupo etário	Serrana		Estado do Rio de Janeiro			
	Análise <i>Joinpoint</i> (1980-2010)		Análise <i>Joinpoint</i> (1980-2010)			
	Período	APC <sup>a</sup> (IC 95%)	Período	APC <sup>a</sup> (IC 95%)	Período	APC <sup>a</sup> (IC 95%)
Ambos os sexos						
20-59	1980-2010	-1,02 (-2,6; 0,6)	1980-2010	<b>-0,62 (-1,0; -0,2)</b>		
60 e mais		1,37 (-0,3; 3,0)	1980-2006	<b>0,90 (0,3; 1,5)</b>	2006-2010	-6,67 (-15,7; 3,3)
Masculino						
20-59	1980-2010	-0,65 (-2,9; 1,6)	1980-2010	<b>-0,89 (-1,3; -0,5)</b>		
60 e mais		<b>1,65 (0,0; 3,3)</b>		0,47 (-0,1; 1,1)		
Feminino						
20-59	1980-2010	-1,97 (-4,5; 0,7)	1980-2010	-0,15 (-0,8; 0,5)		
60 e mais		0,04 (-2,1; 2,2)	1980-1998	<b>1,66 (0,4; 3,0)</b>	1998-2010	-1,5 (-3,8; 0,9)

a. APC: mudança percentual anual

**Tabela 8.5** - Correlação entre consumo de agrotóxico\* e taxa de mortalidade por LNH e LH no triênio 2004/2006, região Serrana do estado do Rio de Janeiro

	Gasto/trabalhador agrícola		Gasto/população adulta	
	LNH	LH	LNH	LH
Coeficiente de correlação de Pearson (r)	0,793 <sup>a</sup>	0,412 <sup>b</sup>	0,529 <sup>a</sup>	0,31
Coeficiente de determinação (r <sup>2</sup> )	0,628	0,17	0,28	0,096

a. Estatisticamente significativo valor de  $p < 0,01$

b. Estatisticamente significativo valor de  $p < 0,05$

\* Consumo calculado por: gasto/trabalhador agrícola, dados do IBGE, 1995/96

## 9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A definição da hipótese deste trabalho emergiu da necessidade de agregar conhecimento no âmbito da Saúde Pública e Meio Ambiente no que concerne ao comportamento da mortalidade por neoplasias hematológicas selecionadas, cujo risco de aparecimento se associa à exposição aos agrotóxicos em inúmeros estudos.

A região Serrana está sendo estudada há algum tempo nessa interface: saúde-doença e exposição a agrotóxicos devido a uma de suas vocações econômicas, que se concentra na produção de leguminosas, frutos e hortaliças. Este tipo de cultivo demanda, tradicionalmente, uma grande quantidade de agrotóxicos capazes de expor os trabalhadores agrícolas ao risco aumentado para doenças como leucemias e linfomas.

Este trabalho cumpriu com êxito seu objetivo inicial de investigar a tendência de mortalidade por leucemia e linfomas em adultos da regional Serrana, estado do Rio de Janeiro. A partir dessa proposta, mais análises puderam ser efetuadas, ampliando o escopo do estudo.

Encontrou-se como principais resultados neste estudo, o aumento significativo da mortalidade por leucemia e, quanto aos linfomas, detectou-se aumento não significativo por LNH na região Serrana, o que sugeriu situação de estabilidade na mortalidade por esta neoplasia. A estabilidade encontrada é relevante em Saúde Pública, uma vez que se contrasta com a tendência de declínio encontrada em outros países, especialmente em anos mais recentes.

Adicionalmente, as mesmas análises foram efetuadas no estado do Rio de Janeiro e os principais resultados se contrapuseram aos da Serrana, evidenciando uma tendência desfavorável na mortalidade daquela região em comparação ao estado.

A correlação da mortalidade pelas neoplasias hematológicas abordadas neste estudo e o consumo de agrotóxico por trabalhador agrícola se mostrou significativa e forte para leucemia e LNH e fraca para LH, o que está em consonância com estudos que quantificam o risco de adoecimento por essas neoplasias em populações expostas a agrotóxicos.

Finalmente, o presente trabalho, em conjunto com aqueles realizados anteriormente na região Serrana, agrega conhecimento científico, capaz de subsidiar e nortear planos e estratégias de controle do câncer, bem como de vigilância ambiental em saúde e em saúde do trabalhador.

## 10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, Holden L. Cancer among Farmers: A Meta-Analysis. *Ann Epidemiol.* 1998; 8:64–74.
- Agopian J, Navarro J-M, Gac A-C, Lecluse Y, Briand M, Grenot P, et al. Agricultural pesticide exposure and the molecular connection to lymphomagenesis. *Journal of Experimental Medicine.* 2009;206(7):1473-83.
- Aguiar RCT, Sohal J, Van Rhee F, Carapeti M, Franklin IM, Goldstone AH, et al. TEL-AML1 fusion in acute lymphoblastic leukaemia of adults. *British Journal of Haematology.*95(4):673-7.
- Alavanja, MCR, Sandler DP, Lynch CF, Knott C, Lubin JH, Tarone R, Thomas K, Dosemeci M, Barker J, Hoppin JA, Blair A. Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Scand J Work Environ Health,* 2005; 31(S1): 39–45.
- Anvisa, 2009. Agrotóxicos: Agência discute o controle de resíduos no Senado; (boletim informativo). Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2009/251109.htm> Acesso em: jun.2011.
- Araújo AJ, Lima JS, Moreira JC, Jacob SC, Soares MO, Monteiro MCM, Amaral AM, Kubota A, Meyer A, Cosenza CAN, Neves C, Markowitz S. Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. *Ciência & Saúde Coletiva.* 2007; 12(1): 115-130.
- Atreya K, Sitaula BK, Johnsen FH. Continuing Issues in the Limitations of Pesticide Use in Developing Countries. *J Agric Environ Ethics* 2011; 24:49-62.
- Bassig BA, Lan Q, Rothman N, Zhang Y, Zheng T. Current understanding of lifestyle and environmental factors and risk of non-Hodgkin lymphoma: an epidemiological update. *Journal of Cancer Epidemiology.* 2012.
- Bassil KL, Vakil C, Sanborn M, Cole DC, Kaur JS, Kerr KJ. Cancer health effects of pesticides. Systematic review. *Can Fam Physician.*2007; 53: 1704-1711.
- Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, Levi F, Chatenoud L, Negri E, et al. Trends

- in mortality from leukemia in Europe: An update to 2009 and a projection to 2012. *International Journal of Cancer*. 2013; 132:427-36.
- Blair A, Freeman LB. Epidemiologic Studies of Cancer in Agricultural Populations: Observations and Future Directions. *J Agromedicine*. 2009; 14(2): 125-131.
- Blair A, Sandler DP, Tarone R, Lubin J, Thomas K, Hoppin JA, Samanic C, Coble J, Kamel F, Knott C, Dosemeci M, Zahm SH, Lynch CF, Rothman N, Alavanja MCR. Mortality among participants in the Agricultural Health Study. *Annals of Epidemiology*. 2005; 15(4):279-285.
- Blair A, Zahm SH, Pearce NE, Heineman EF, Fraumeni JF Jr. Clues to cancer etiology from studies of farmers. *Scand J Work Environ Health*. 1992; 18(4):209-215.
- Blair A, Zahm SH. Agricultural exposures and cancer. *Environmental Health Perspectives*. 1995 Nov;103. PubMed PMID: WOS:000202841100014.
- Bonner MR, Coble J, Blair A, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MCR. Malathion Exposure and the Incidence of Cancer in the Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2007; 166(9):1023–1034.
- Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: The end of an epidemic? *International Journal of Cancer*. 2008 Oct 15;123(8). PubMed PMID: WOS:000259519100025.
- Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Annals of Oncology*. 2005;16(3).
- Brasil – Ministério da Saúde, 2008. Sistema de informação sobre Mortalidade (SIM), Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10 indice.htm> (Acesso jan. 2012).
- Brasil, 2007. Ministério da Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. 1.º Seminário de Gestão Participativa em Saúde da Região Serrana do Rio de Janeiro. Brasília: Editora do Ministério da Saúde.
- Carli PM, Coebergh JWW, Verdecchia A, Grp EW. Variation in survival of adult patients with haematological malignancies in Europe since 1978. *European*

- Journal of Cancer. 1998;34(14):2253-63.
- Carneiro FF, Pignati W, Rigotto RM, Augusto LGS, Rizollo A, Muller NM, Alexandre VP, Friedrich K, Mello MSC. Dossiê ABRASCO – Um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. ABRASCO. 2012 Abr. 1ª Parte.
- Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: A review. Hematological Oncology. 2004 Mar;22(1). PubMed PMID: WOS:000221733600002.
- Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Curado MP, Malvezzi M, et al. Trends in cancer mortality in Brazil, 1980-2004. European Journal of Cancer Prevention. 2010 Mar;19(2). PubMed PMID: WOS:000274726200001.
- Chrisman JdR, Koifman S, Sarcinelli PdN, Moreira JC, Koifman RJ, Meyer A. Pesticide sales and adult male cancer mortality in Brazil. International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2009 May;212(3). PubMed PMID: WOS:000265129600005.
- Chuang LF, Chuang RY. Heptachlor and the mitogen-activated protein kinase module in human lymphocytes. Toxicology. 1998;128(1):17-23.
- Clarke CA, Glaser SL. Changing incidence of non-Hodgkin lymphomas in the United States. Cancer. 2002 Apr 1;94(7). PubMed PMID: WOS:000174717700015.
- Coble J, Thomas KW, Hines CJ, Hoppin JA, Dosemeci M, Curwin B, Lubin JH, LEB Freeman, Blair A, DP Sandler, Alavanja MCR. An Updated Algorithm for Estimation of Pesticide Exposure Intensity in the Agricultural Health Study. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2011; 8:4608- 4622.
- Coory M, Gill D. Decreasing mortality from non-Hodgkin lymphoma in Australia. Internal Medicine Journal. 2008 Dec;38(12). PubMed PMID: WOS:000262049300009.
- Couto AC, Ferreira JD, Koifman RJ, Rego Monteiro GT, Pombo-de-Oliveira MdS, Koifman S. Trends in childhood leukemia mortality over a 25-year period. Jornal De Pediatria. 2010;86(5):405-10.
- Crocetti E, Buzzoni C, Quaglia A, Lillini R, Vercelli M, Grp AW. Ageing and other factors behind recent cancer incidence and mortality trends in Italy.

- Journal of Geriatric Oncology. 2012 Apr;3(2). PubMed PMID:  
WOS:000302276800006.
- Curado MP, Pontes T, Guerra-Yi ME, Cancela MdC. Leukemia mortality trends among children, adolescents, and young adults in Latin America. *Revista Panamericana De Salud Publica-Pan American Journal of Public Health*. 2011;29(2):96-102.
- Curwin BD, Hein MJ, Sanderson WT, Striley C, Heederik D, Kromhout H, Reynolds SJ, Alavanja MC. Pesticide Concentrations Among Children, Mothers and Fathers Living in Farm and Non-Farm Households in Iowa. *Ann. Occup. Hyg.* 2007; 51 (1): 53–65.
- Dancey C & Reidy J. *Statistics Without Maths for Psychology: Using SPSS for Windows*. University of East London. 2008, 4<sup>th</sup> ed.
- Descatha A, Jenabian A, Conso F, Ameille J. Occupational exposures and haematological malignancies: Overview on human recent data. *Cancer Causes & Control*. 2005;16(8):939-53.
- Deschler B, Lübbert M. Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology and Etiology. *American Cancer Society*. 2006; 107: 2099-107.
- DeVita S, Sacco C, Sansonno D, Gloghini A, Dammacco F, Crovatto M, et al. Characterization of overt B-cell lymphomas in patients with hepatitis C virus infection. *Blood*. 1997 Jul 15;90(2). PubMed PMID:  
WOS:A1997XL77400031.
- Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2006, Featuring Colorectal Cancer Trends and Impact of Interventions (Risk Factors, Screening, and Treatment) to Reduce Future Rates. *Cancer*. 2010 Feb 1;116(3). PubMed PMID: WOS:000274169200001.
- EPA, 2012. Disponível em: <http://www.epa.gov/pesticides/>. Acesso em: mar. 2012.
- Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. *International Journal of Cancer*. 2008 Oct 1;123(7). PubMed PMID: WOS:000258892500023.

- Farrell K, Jarrett RF. The molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *Histopathology*. 2011 Jan;58(1). PubMed PMID: WOS:000286512800003.
- Feldman AL, Pittaluga S, Jaffe ES. Classification and Histopathology of the Lymphomas. In: Canellos GP, Lister TA, Young BD. *The Lymphomas*. 2<sup>nd</sup>. Elsevier Inc.; 2006. p. 2-38.
- Fernandez E, Gonzalez JR, Borrás JM, Moreno V, Sanchez V, Peris M. Recent decline in cancer mortality in Catalonia (Spain). A joinpoint regression analysis. *European Journal of Cancer*. 2001 Nov;37(17). PubMed PMID: WOS:000171937100026.
- Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, Cruz M, Olea-Serrano F, Olea N. Human Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals and Prenatal Risk Factors for Cryptorchidism and Hypospadias: A Nested Case–Control Study. *Environ Health Perspect*. 2007; 115(1): 8–14.
- Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene*. 2004 Aug 23;23(38). PubMed PMID: WOS:000223468800016.
- Frenkel J, Silveira JM. Tarifas, Preços e a Estrutura Industrial dos Insumos Agrícolas: O Caso dos Defensivos (Relatório Final). IPEA. 1996; Texto para discussão n. 412.
- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hemelinck HK, Vardiman J, Lister TA, Bloomfield CD. World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of the Hematopoietic and Lymphoid Tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* by American Society of Clinical Oncology. 1999; 17: 3835-3849.
- Hartge P, Wang SS, Bracci PM, Devesa SS, Holly EA. Non-Hodgkin Lymphoma. In: Schottenfeld & Fraumeni. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>rd</sup>. New York: Oxford University Press, Inc.; 2006. p.898-918.
- IARC, 2008. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr>. Acesso em: ago. 2011.
- IBAMA. Relatório de consumo de ingredientes ativos de agrotóxicos e afins no Brasil - 2000 - 2005. Brasília, DF, 2002 - 2006; Rio de Janeiro: IBGE, v. 12-17, 2000 - 2006. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>. Acesso em: dez. 2011.

- IBGE, 2006. Censo agropecuário. Disponível em:  
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/agropecuaria/censoagro/2006/default.shtm>. Acesso em: dez. 2011.
- IBGE. Indicadores de Desenvolvimento Sustentável. In: Dimensão ambiental, Terra. Estudos e Pesquisas. Informações Geográficas n. 7. Rio de Janeiro: IBGE, 2010.
- IBGE, 2013. Cidades. Disponível em:  
<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>. Acesso em: jan. 2013.
- INCA, 2011. Disponível em:  
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>Acesso em: dez. 2011.
- Jobim PFC, Nunes LN, Giugliani R, Cruz IBMC. Existe uma associação entre mortalidade por câncer e uso de agrotóxicos? Uma contribuição ao debate. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2010; 15 (1): 277-288.
- Jung K-W, Shin H-R, Kong H-J, Park S, Won Y-J, Choi KS, et al. Long-term Trends in Cancer Mortality in Korea (1983-2007): A Joinpoint Regression Analysis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2010 2010;11(6). PubMed PMID: WOS:000291216400003.
- Kawashima K, Fujii T. The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity. *Life Sciences*. 2003;74(6):675-96.
- Khuder SA, Schaub EA, Keller-Byrne JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health*. 1998; 24(4):255-261.
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Statistics in Medicine*. 2000 Feb 15;19(3). PubMed PMID: WOS:000084997000005.
- Kinlen L. Immunosuppressive therapy and acquired immunological disorders. *Cancer Research*. 1992 Oct 1;52(19). PubMed PMID: WOS:A1992JR13800013.
- Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2002; 18(2):435-45.
- Kokouva M, Bitsolas N, Hadjigeorgiou GM, Rachiotis G, Papadoulis N, Hadjichristodoulou C. Pesticide exposure and lymphohaematopoietic

- cancers: a case-control study in an agricultural region (Larissa, Thessaly, Greece). *BMC Public Health*. 2011; 11:5.
- La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, Bertuccio P, Negri E, Boyle P, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. *Annals of Oncology*. 2010 Jun;21(6). PubMed PMID: WOS:000278223700031.
- Larini L. *Toxicologia dos Praguicidas*. São Paulo: Editora Manole Ltda. 1999.
- Latorre MRDO, Cardoso MRA. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. *Rev. Bras. Epidemiol*. 2001; 4(3):145-152.
- Lee WJ, Lijinky W, Heineman EF, Markin RS, Weisenburger DD, Ward MH. Agricultural pesticide use and adenocarcinomas of the stomach and oesophagus. *Occup Environ Med*. 2004; 61: 743-749.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, Barbui T, La Vecchia C. Trends in mortality from leukemia in subsequent age groups. *Leukemia*. 2000;14(11).
- Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Trends in mortality from Hodgkin's disease in western and eastern Europe. *Br J Cancer*. 2002; 87: 291–293.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in cancer mortality at age 15 to 24 years in Europe. *European Journal of Cancer*. 2003 Dec;39(18). PubMed PMID: WOS:000187249000006.
- Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from non-Hodgkin's lymphomas. *Leukemia Research*. 2002 Oct;26(10). PubMed PMID: WOS:000178108800004.
- Linnet MS, Devesa SS, Morgan GJ. The Leukemias. In: Schottenfeld & Fraumeni. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>rd</sup>. New York: Oxford University Press, Inc.; 2006. p.841-871.
- London L, Flisher AJ, Wesseling C, Mergle D, Kromhout H. Suicide and Exposure to Organophosphate Insecticides: Cause or Effect? *American Journal of Industrial Medicine*. 2005; 47:308 – 321.
- Luz LL, Mattos IE. Trends in mortality rates from non-Hodgkin lymphoma in Southeast Brazil, 1980-2007. *Cadernos De Saúde Pública*. 2011 Jul;27(7). PubMed PMID: WOS:000293441700009.

- Maele-Fabry GV, Duhayon S, Lison D. A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes Control*. 2007; 18:457-478.
- Maele-Fabry GV, Duhayon S, Mertens SC, Lison D. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: A review and meta-analysis of cohort studies. *Environmental Research*. 2008; 106: 121 – 137.
- Mahajan R, Blair A, Lynch CF, Schroeder P, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MCR. Fonofos Exposure and Cancer Incidence in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*. 2006; 114:1838–1842.
- Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes & Control*. 2007;18(10):1209-26.
- Meyer A, Chrisman J, Moreira JC, Koifman S. Cancer mortality among agricultural workers from Serrana Region, state of Rio de Janeiro, Brazil. *Environmental Research*. 2003 Nov;93(3). PubMed PMID: WOS:000186785200006.
- Meyer A, Koifman S, Koifman RJ, Moreira JC, Chrisman JR, Abreu-Villaca Y. Mood Disorders Hospitalizations, Suicide Attempts, and Suicide Mortality Among Agricultural Workers and Residents in an Area With Intensive Use of Pesticides in Brazil. *Journal of Toxicology and Environmental Health-Part a-Current Issues*. 2010 2010;73(13-14). PubMed PMID: WOS:000278924900004.
- Mills PK, Yang RC. Agricultural exposures and gastric cancer risk in Hispanic farm workers in California. *Environmental Research*. 2007; 104: 282-289.
- Monteiro GTR, Koifman RJ, Koifman S. Confiabilidade e validade dos atestados de óbito por neoplasias. I. Confiabilidade da codificação para o conjunto das neoplasias no Estado do Rio de Janeiro. *Cadernos de Saúde Pública*. 1997;13:S39-S52.
- Moreira JC, Jacob SC, Peres F, Lima JS, Meyer A, Oliveira-Silva JJ, Sarcinelli PN, Batista DF, Egler M, Faria MVC, Araújo AJ, Kubota AH, Soares MO, Alves SR, Moura CM, Curi R. Avaliação integrada do impacto do uso de

- agrotóxicos sobre a saúde humana em uma comunidade agrícola de Nova Friburgo, RJ. *Ciênc. saúde coletiva*. 2002; 7 (2): 299-311.
- Mueller NE, Grufferman S. Hodgkin Lymphoma. In: Schottenfeld & Fraumeni. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3<sup>rd</sup>. New York: Oxford University Press, Inc.; 2006.p.872-897.
- Nasser K. Secular trends in cancer mortality, California 1970-1998. *Cancer Detection and Prevention*. 2004 2004;28(2). PubMed PMID: WOS:000221032200009.
- Novak I, Jaksic O, Kulis T, Batinjan K, Znaor A. Incidence and mortality trends of leukemia and lymphoma in Croatia, 1988-2009. *Croatian Medical Journal*. 2012 Apr;53(2). PubMed PMID: WOS:000304735000005.
- Ottensmeier C. The classification of lymphomas and leukemias. *Chemico-Biological Interactions*. 2001; 135-136: 653 – 664.
- Pahwa M, Harris SA, Hohenadel K, McLaughlin JR, Spinelli JJ, Pahwa P, et al. Pesticide use, immunologic conditions, and risk of non-Hodgkin lymphoma in Canadian men in six provinces. *International Journal of Cancer*. 2012 Dec;131(11):2650-9. PubMed PMID: WOS:000309185400020. English.
- Peres F, Moreira JC. Health, environment, and pesticide use in a farming area in Rio de Janeiro State, Brazil. *Cadernos De Saúde Pública*. 2007 2007;23. PubMed PMID: WOS:000253807400013.
- Peres F, Rozemberg B, Alves SR, Moreira JC, Oliveira-Silva JJ. Pesticide use reporting in a rural area of Rio de Janeiro state, Brazil. *Revista De Saúde Pública*. 2001 Dec;35(6). PubMed PMID: WOS:000173287200010.
- Rangel CF, Rosa ACS, Sarcinelli PN. Use of pesticides and their implications for occupational exposure and environmental contamination. Rio de Janeiro, Brazil: *Cadernos Saúde Coletiva*; 2011;19(4). p. 435-42.
- Redaelli A, Lee JM, Stephens JM, Pashos CL. Epidemiology and clinical burden of acute myeloid leukemia. *Expert Review of Anticancer Therapy*.3(5):695-710.
- Ribeiro KB, Lopes LF, de Camargo B. Trends in childhood leukemia mortality in Brazil and correlation with social inequalities. *Cancer*. 2007;110(8):1823-31.

- Ries LAG, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM, et al. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer*. 2000 May 15;88(10). PubMed PMID: WOS:000086810500026.
- Saika K, Zhang M. Comparison of Time Trends in Non-Hodgkin's Lymphoma Mortality (1990-2006) Between Countries Based on the WHO Mortality Database. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2011 Jan;41(1). PubMed PMID: WOS:000285782500026.
- Sallmén M, Baird DD, Hoppin JA, Blair A, Sandler DP. Fertility and exposure to solvents among families in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med*. 2006; 63(7): 469-475.
- Schreinemachers DM. Cancer Mortality in Four Northern Wheat-Producing States. *Environmental Health Perspectives*. 2000; 18 (9): 873-881.
- SEER, 2008. Disponível em:  
<http://seer.cancer.gov/statistics/types/mortality.html>. Acesso em: ago. 2011.
- Segi M, Fujisaku S, Kurihara M. Geographical Comparison of Deaths From Malignant Neoplasms - (A Study of Age-Adjusted Death Rates For Malignant Neoplasms In Various Countries). *Acta Unio Internationalis Contra Cancrum*. 1958;14(5):591-8.
- Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*. 2012 Sep 1;380(9844). PubMed PMID: WOS:000308396300034.
- Siqueira MT, Braga C, Cabral-Filho JE, da Silva Augusto LG, Figueiroa JN, Souza AI. Correlation Between Pesticide Use in Agriculture and Adverse Birth Outcomes in Brazil: An Ecological Study. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*. 2010 Jun;84(6). PubMed PMID: WOS:000278573500001.
- Stoppelli IMBS, Crestana S. Pesticide exposure and cancer among rural workers from Bariri, São Paulo State, Brazil. *Environment International*. 2005; 31:731 – 738.
- Viel JF, Richardson ST. Lymphoma, Multiple Myeloma and Leukaemia Among French Farmers in Relation to Pesticide Exposure. *Soc. Sci. Med*. 1993; 31 (6): 171-771.

- Weisenburger DD. Pathological classification of non-hodgkins-lymphoma for epidemiologic studies. *Cancer Research*. 1992 Oct 1;52(19). PubMed PMID: WOS:A1992JR13800009.
- Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2000 Jun 14;283(22). PubMed PMID: WOS:000087480600038.
- Wheeler DC, De Roos AJ, Cerhan JR, Morton LM, Severson R, Cozen W, et al. Spatial-temporal analysis of non-Hodgkin lymphoma in the NCI-SEER NHL case-control study. *Environmental Health*. 2011 Jun 30;10. PubMed PMID: WOS:000293522600001.
- WHO, 2009. The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification, 2009. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/publications/en/>. Acesso em: mar. 2012.
- Wigle DT, Turner MC, Krewski D. A Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. *Environmental Health Perspectives*. 2009;117(10):1505-13.
- Zahm SH, Blair A. Pesticides and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Research*. 1992; 52: 5485-5488.
- Zebarth BJ, Hii B, Liebscher H, Chipperfield K, Paul JW, Grove G, Szeto SY. Agricultural land use practices and nitrate contamination in the Abbotsford Aquifer, British Columbia, Canada. *Agriculture, Ecosystems & Environment*. 1998; 69 (2): 99–112.

## 11. ANEXOS



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

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



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA  
SERGIO AROUCA  
ENSP

Rio de Janeiro, 19 de junho de 2012.

**Parecer Nº 10/12**

**Título do Projeto:** “Análise da mortalidade por leucemia e linfoma em adultos e sua correlação com uso de agrotóxicos na Região Serrana, estado do Rio de Janeiro, 1980-2009”

**Classificação no Fluxograma:** Grupo III

**Será encaminhado à Conep (áreas temáticas especiais) e, portanto, deve aguardar a apreciação final desta para início da execução?** Não

**Pesquisador Responsável:** Gustavo dos Santos Souza

**Orientadora:** Gina Torres Rego Monteiro

**Instituição Proponente:** Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca – ENSP/Fiocruz

**Tipo do projeto:** Projeto de Dissertação de Mestrado em Saúde Pública - ENSP/ Fiocruz

**Data de qualificação:** 16 / 02 / 2012

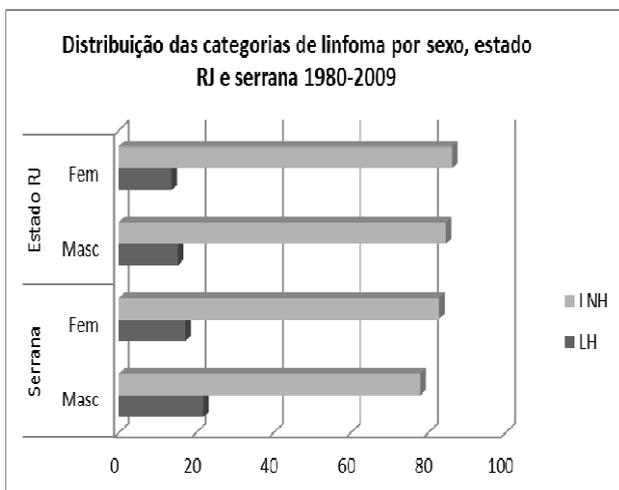
**Data de recebimento no CEP-ENSP:** 06 / 06 / 2012

**Data de apreciação:** 19 / 06 / 2012

O projeto de pesquisa “Análise da mortalidade por leucemia e linfoma em adultos e sua correlação com uso de agrotóxicos na Região Serrana, estado do Rio de Janeiro, 1980-2009” coordenado por Gustavo dos Santos Souza, será desenvolvido exclusivamente com dados de bases secundárias disponíveis para acesso público e foi, nestes termos, aprovado pelo CEP.

  
Prof. Angela Eshier  
Coordenadora  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP/ENSP

## 12. APÊNDICES



**Gráfico 12.1 – Distribuição das categorias de linfoma por sexo, Região Serrana e estado do Rio de Janeiro, 1980-2009**

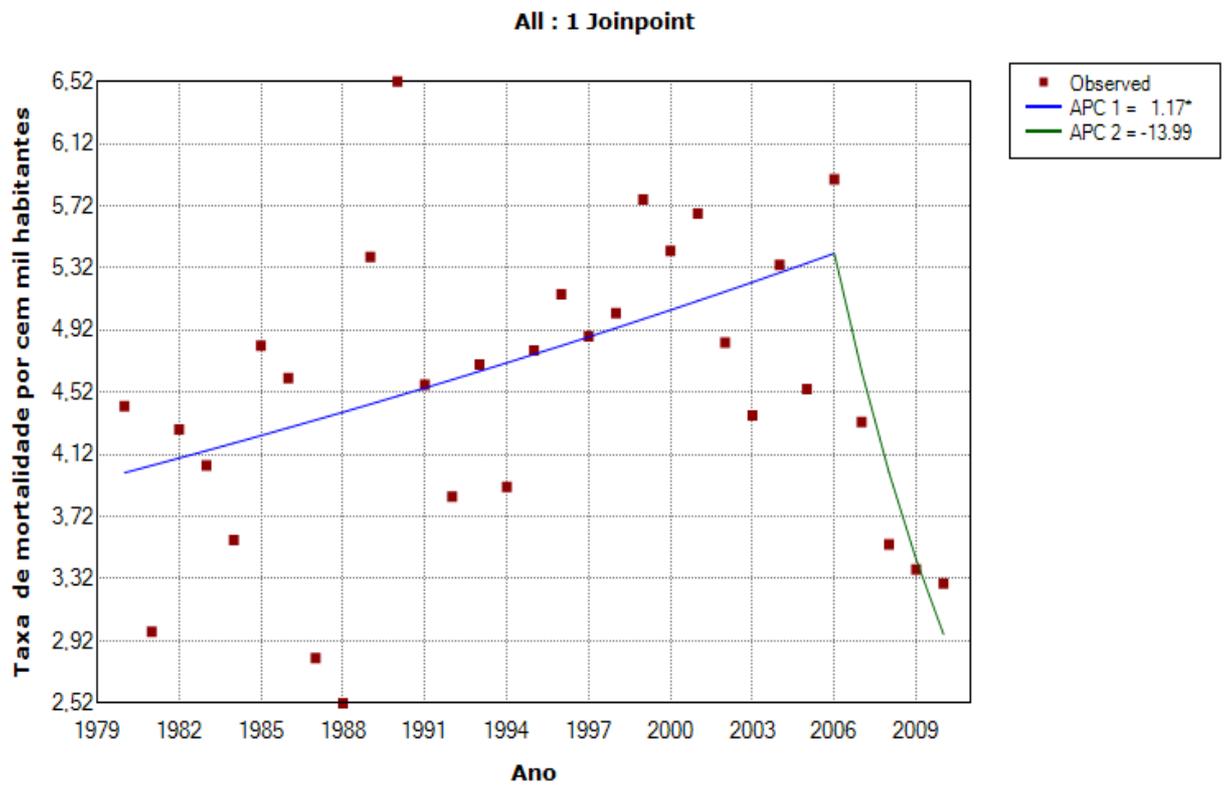
**Tabela 12.1** - Consumo de agrotóxico por trabalhador agrícola nos estados brasileiros e regional Serrana RJ, 1995/96, e respectivas taxas de mortalidade por leucemia e linfomas, triênio 2004/2006.

UF e regional Serrana	Gasto/trabalhador agrícola/1995/96 <sup>a</sup>	Taxa de mortalidade <sup>b</sup> por leucemia	Taxa de mortalidade <sup>b</sup> por LNH	Taxa de mortalidade <sup>b</sup> por LH
<b>São Paulo</b>	<b>385,02</b>	5,08	4,23	0,47
<b>Distrito Federal</b>	<b>357,87</b>	5,62	5,54	0,64
<b>Mato Grosso do Sul</b>	<b>325,08</b>	5,20	2,63	0,55
<b>Mato Grosso</b>	<b>310,52</b>	4,31	2,21	0,42
<b>Paraná</b>	<b>187,73</b>	5,71	3,75	0,42
Goiás	187,33	4,42	3,65	0,42
Rio Grande do Sul	146,83	5,97	4,79	0,51
Serrana	123,90	5,26	4,02	0,44
Santa Catarina	113,84	5,80	3,61	0,47
Minas Gerais	72,20	4,04	3,08	0,47
Rio de Janeiro	62,08	4,51	3,87	0,35
Espírito Santo	36,00	4,39	3,24	0,47
Tocantins	28,43	3,48	1,93	0,17
Alagoas	27,03	2,80	2,19	0,30
Pernambuco	20,47	3,93	3,07	0,32
Rio Grande do Norte	20,08	4,01	3,03	0,33
Bahia	19,01	2,69	1,85	0,24
Rondônia	18,98	4,00	1,01	0,18
Roraima	14,97	2,68	1,37	0,78
Amapá	11,99	2,10	1,48	0,28
Paraíba	11,03	3,77	1,59	0,28
Sergipe	9,99	3,42	2,07	0,23
Ceará	6,69	3,58	2,16	0,37
Maranhão	4,75	2,35	1,23	0,22
Pará	4,66	2,76	1,64	0,31
Piauí	3,76	2,69	2,35	0,25
Amazonas	1,76	2,86	2,04	0,30
Acre	0,70	4,17	1,62	0,35

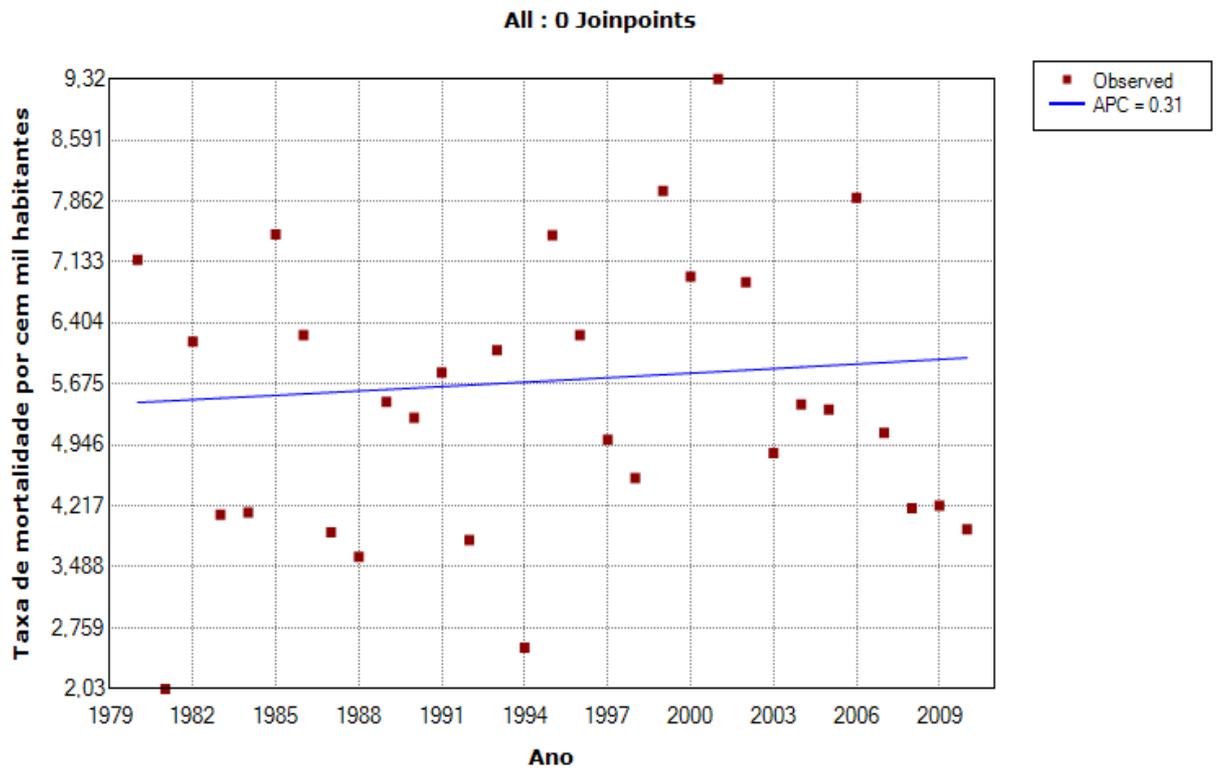
a. Censo agropecuário 1995/1996

b. Taxa de mortalidade padronizada pela população mundial

Destaque em negrito: *outliers* para a variável de exposição.



**Gráfico 12.2 - Tendência da mortalidade por leucemias, ambos os sexos, região Serrana, 1980-2010**



**Gráfico 12.3 - Tendência da mortalidade por leucemias, masculino, região Serrana, 1980-2010**

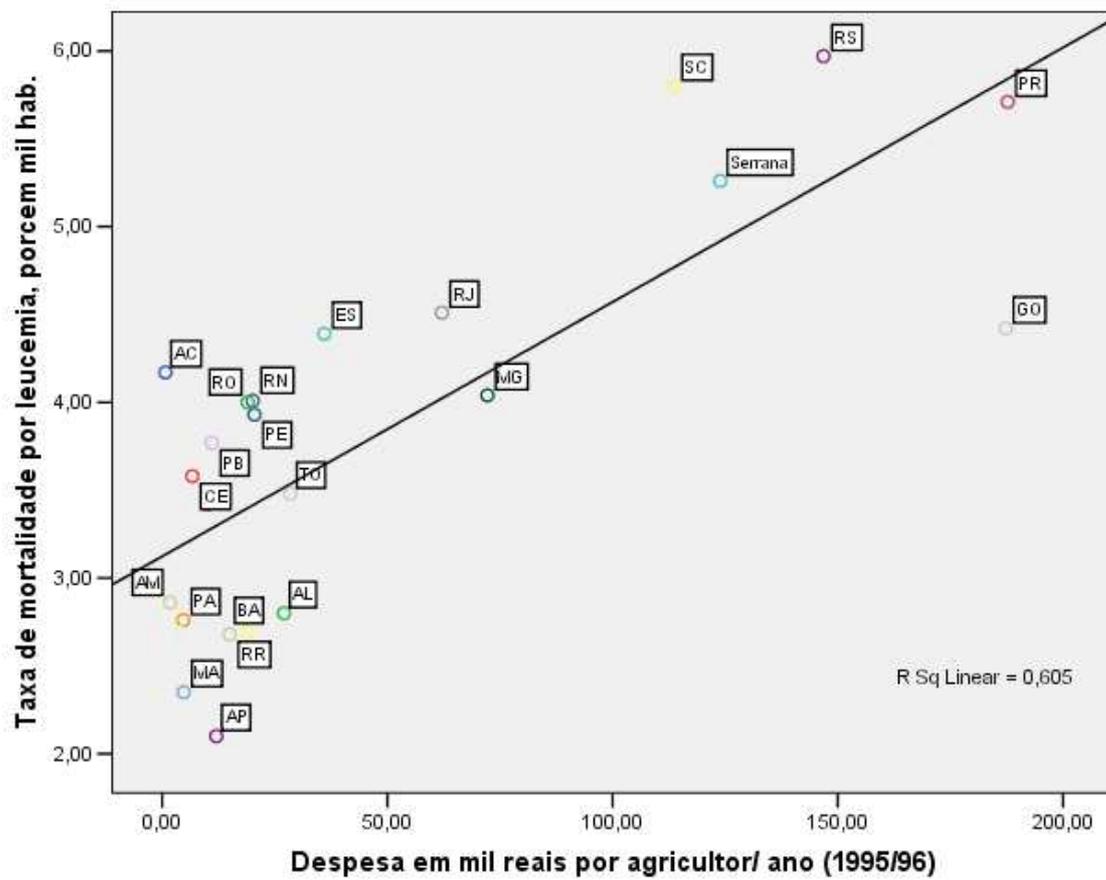
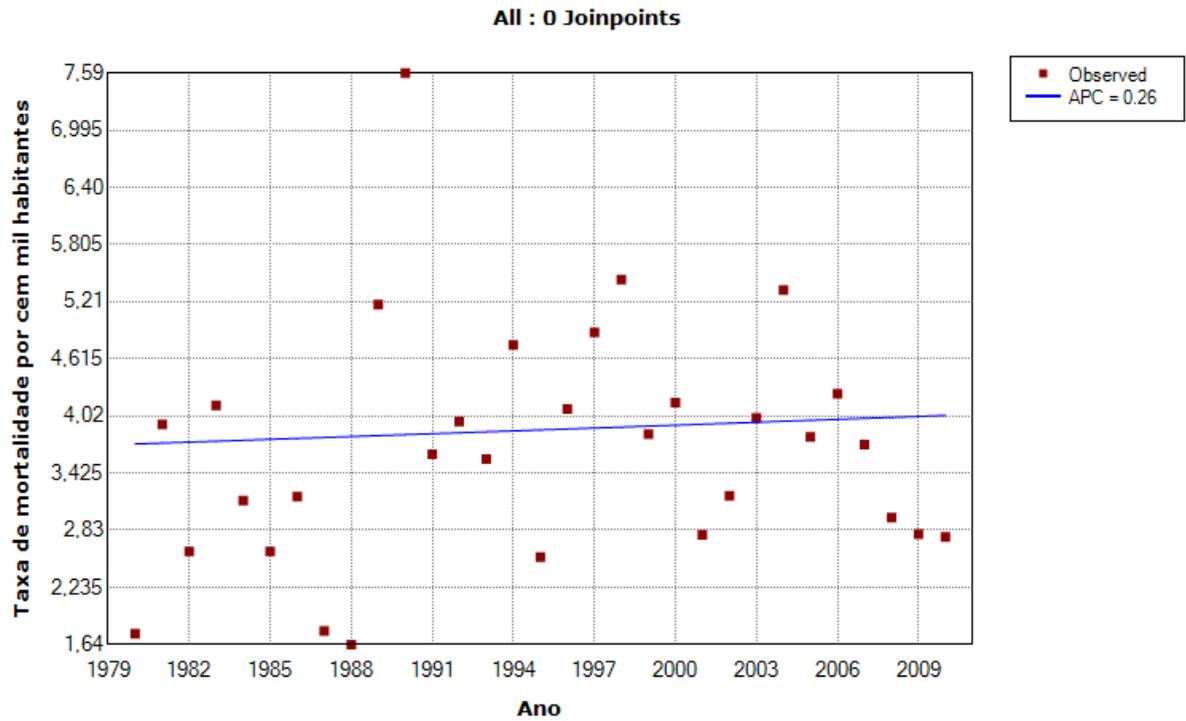
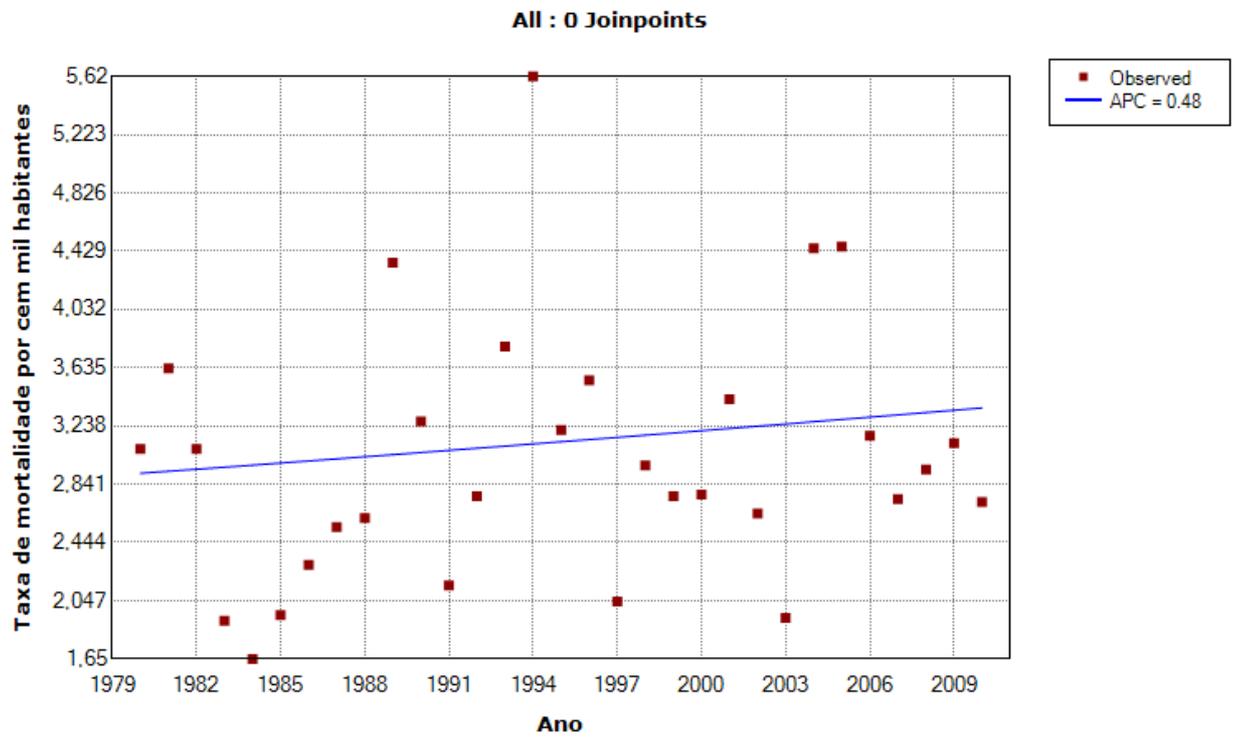


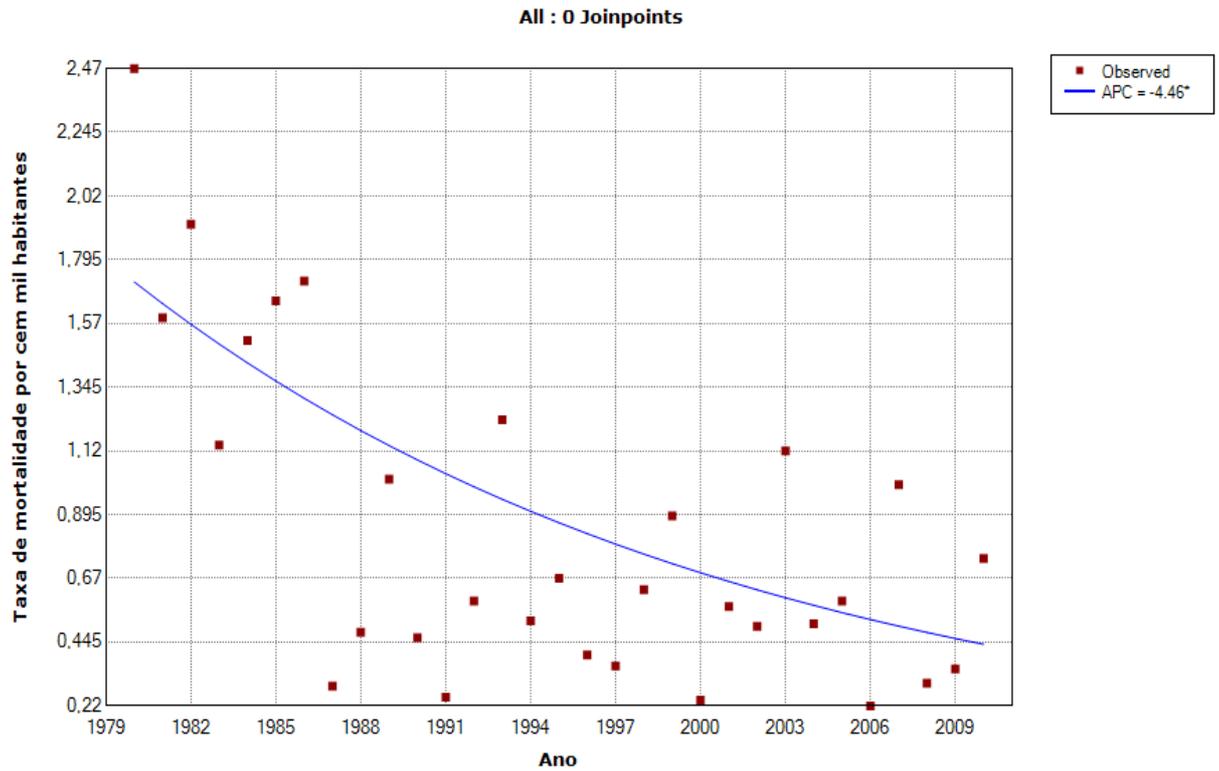
Gráfico 12.4 - Correlação da mortalidade por leucemias com consumo de agrotóxicos por trabalhador agrícola, região Serrana e estados brasileiros



**Gráfico 12.5 - Tendência da mortalidade por leucemias, feminino, região Serrana, 1980-2010**



**Gráficos 12.6 - Tendência de mortalidade por LNH, ambos os sexos, região Serrana, 1980-2010**



**Gráficos 12.7 - Tendência de mortalidade por LH, ambos os sexos, região Serrana, 1980-2010**

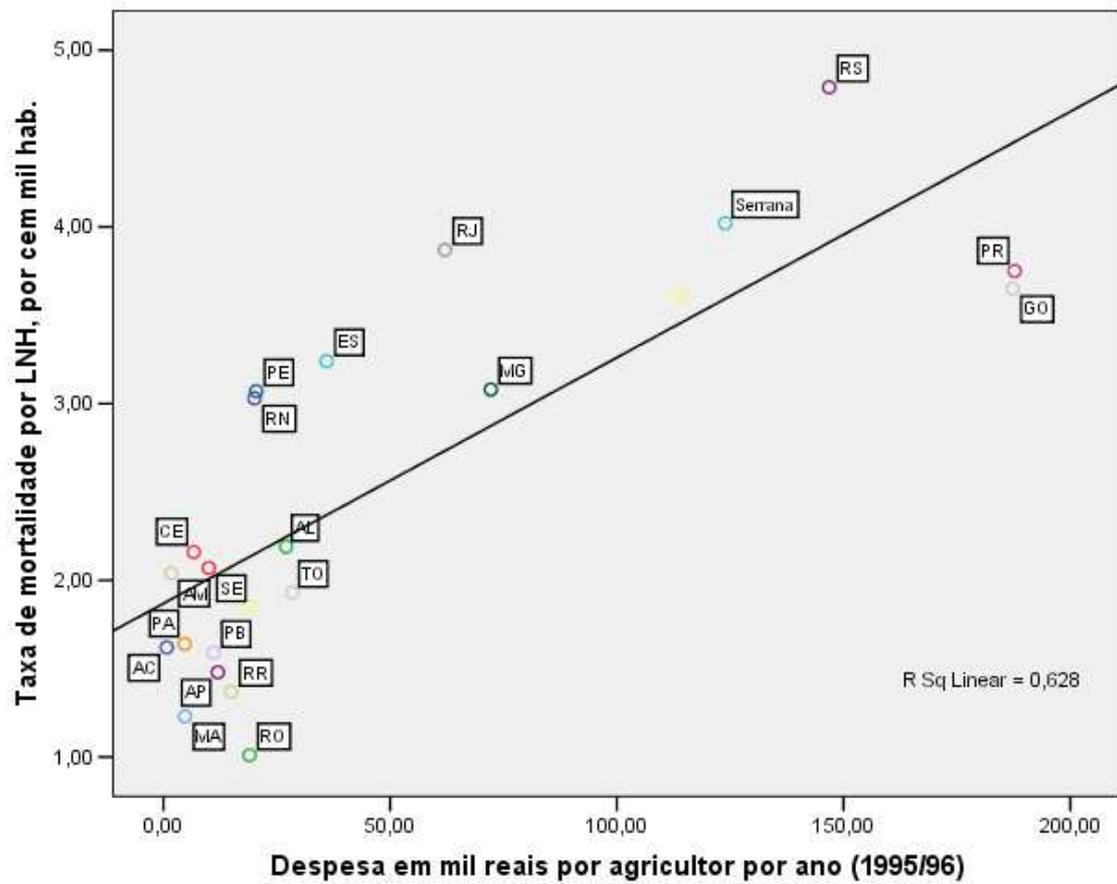


Gráfico 12.8 - Correlação da mortalidade por LNH com consumo de agrotóxicos por trabalhador agrícola, região Serrana e estados brasileiros

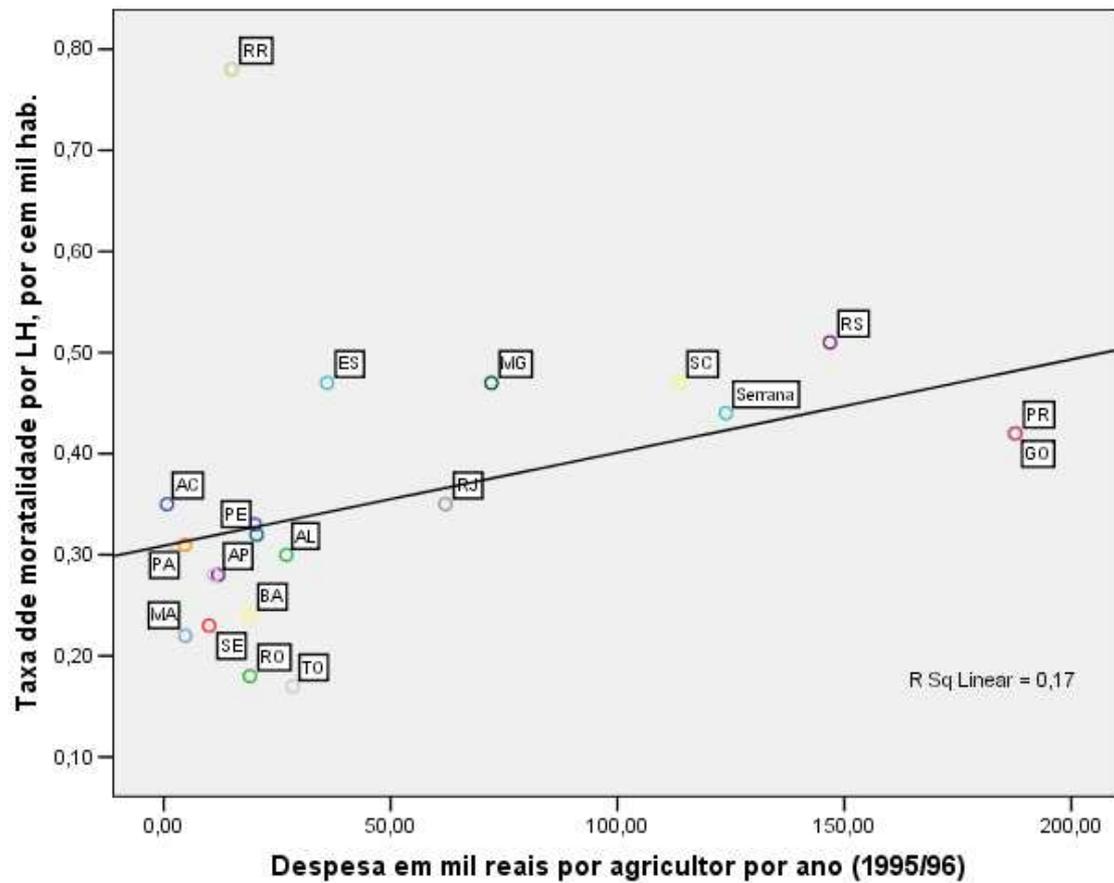


Gráfico 12.9 - Correlação da mortalidade por LH com consumo de agrotóxicos por trabalhador agrícola, região Serrana e estados brasileiros

**Tabela 12.2 - Taxas de mortalidade por quinquênio e respectiva variação percentual, Serrana e estado do RJ, 1980-2010**

Sexo/Neoplasia	Serrana				Estado do Rio de Janeiro									
	1980/84 <sup>a</sup>	1990/94 <sup>a</sup>	2000/04 <sup>a</sup>	2006/10 <sup>a</sup>	Percentual de Mudança			1980/84 <sup>a</sup>	1990/94 <sup>a</sup>	2000/04 <sup>a</sup>	2006/10 <sup>a</sup>	Percentual de Mudança		
					1980/84 - 1990/94	1990/94 - 2000/04	2000/04 - 2006/10					1980/84 - 1990/94	1990/94 - 2000/04	2000/04 - 2006/10
<b>Ambos os sexos</b>														
Linfoma Hodgkin	1,72	0,62	0,49	0,51	-64,28	-20,53	5,15	1,04	0,67	0,43	0,37	-35,78	-35,93	-12,80
Linfoma não Hodgkin	2,63	3,54	3,04	2,92	34,75	-13,97	-4,25	3,75	3,59	3,74	3,51	-4,20	3,96	-5,92
<b>Masculino</b>														
Linfoma Hodgkin	2,14	1,00	0,81	0,91	-53,03	-19,18	12,14	1,45	0,91	0,54	0,42	-37,50	-41,08	-21,38
Linfoma não Hodgkin	3,18	4,30	3,93	3,81	35,42	-8,65	-2,98	4,79	4,35	4,58	4,35	-9,24	5,42	-5,16
<b>Feminino</b>														
Linfoma Hodgkin	1,64	0,48	0,29	0,32	-71,03	-38,93	8,95	0,68	0,47	0,35	0,34	-30,69	-26,00	-2,91
Linfoma não Hodgkin	2,10	3,19	2,31	2,15	51,75	-27,50	-7,09	2,90	2,94	3,07	2,88	1,66	4,24	-6,29

