

ASSOCIAÇÃO ENTRE EXPOSIÇÃO AOS AGROTÓXICOS E RISCO DE LEUCEMIAS E LINFOMAS: UMA REVISÃO.

NOVAIS, Lilian do Nascimento¹;
SAVIAN, Mariana Tonelotto².

RESUMO

O Brasil é um dos maiores consumidores de agrotóxicos no mundo, estes são usados para combater pragas na agricultura. No entanto, inúmeras pesquisas têm evidenciado os efeitos deletérios destas substâncias para o ambiente e para a saúde humana. A ingestão de alimentos contaminados ou o contato direto com agrotóxicos têm sido associados a várias doenças, especialmente ao desenvolvimento de tumores em variadas localizações anatômicas e faixas etárias, notadamente em trabalhadores do ramo agrícola. Tendo em vista tal contexto, esse estudo avulta a presente questão: evidenciar a relação entre o uso de agrotóxicos e a incidência de linfomas e leucemias. Nesse ínterim, como objetivo principal, foram apurados os principais aspectos da relação entre os agrotóxicos e o risco de tumores, especialmente linfomas e leucemias. No que tange aos objetivos específicos, observam-se: esclarecer os possíveis mecanismos carcinogênicos dos agrotóxicos; demonstrar que o uso de agrotóxicos é um risco à saúde individual e à sociedade; investigar a relação entre a liberação de uso de agrotóxicos e o risco à saúde e o bem-estar. Dentre as principais citações indicadas, destacam-se os autores a seguir: Costa e Teixeira (2012); Boccolini et al. (2013); Rigotto et al. (2013); Boccolini, Boccolini e Meyer (2015); Costa, Mello e Friedrich (2017) e Bobrowski et al. (2003). Desenvolveu-se um estudo de revisão bibliográfica narrativa, mediante a consultas em obras e artigos publicados em periódicos e em plataformas virtuais, enfatizando a avaliação de questões sobre os rumos da investigação científica acerca do uso de agrotóxicos e sua relação com a saúde. Se faz imperativa a condução de estudos que investiguem as consequências da exposição aos agrotóxicos, em distintas doses, afora o mecanismo de ação destes sobre o organismo humano, a fim de propor programas de saúde.

Palavras-chave: Agrotóxicos. Leucemia. Linfoma.

ASSOCIATION BETWEEN EXPOSURE TO PESTICIDES AND RISK OF LEUKEMIA AND LYMPHOMAS: A REVIEW

ABSTRACT

Brazil is one of the largest consumers of pesticides in the world, these are used to combat pests in agriculture. However, numerous studies have shown the harmful effects of these substances on the environment and on human health. Ingestion of contaminated food or direct contact with pesticides has been associated with several diseases, especially the development of tumors in various anatomical locations and age groups, notably in agricultural workers. In view of this context, this study raises the present question: to highlight the relationship between the use of pesticides and the incidence of lymphomas and leukemias. In the

¹ Pós-Graduanda no curso de Biotecnologia: Biocombustíveis, Meio Ambiente e Agronegócios, Alimentos e Biofármacos, no Centro de Pós-Graduação e Pesquisa Oswaldo Cruz, de São Paulo. E-mail: liliannovais00@yahoo.com.

² Professora e orientadora no curso de Biotecnologia: Biocombustíveis, Meio Ambiente e Agronegócios, Alimentos e Biofármacos, no Centro de Pós-Graduação e Pesquisa Oswaldo Cruz, de São Paulo. E-mail: marianatonelotto@yahoo.com.br.

meantime, as the main objective, the main aspects of the relationship between pesticides and the risk of tumors, especially lymphomas and leukemias, were investigated. Regarding specific objectives, the following can be observed: clarifying the possible carcinogenic mechanisms of pesticides; demonstrate that the use of pesticides is a risk to individual health and society; investigate the relationship between the release of pesticide use and the risk to health and well-being. Among the main citations indicated, the following authors stand out: Costa and Teixeira (2012); Boccolini et al. (2013); Rigotto et al. (2013); Boccolini, Boccolini and Meyer (2015) and Costa, Mello and Friedrich (2017). A study of narrative bibliographic review was carried out, by consulting works and articles published in journals and on virtual platforms, emphasizing the evaluation of questions about the direction of scientific research on the use of pesticides and their relationship with health. It is imperative to conduct studies that investigate the consequences of exposure to pesticides, in different doses, apart from their mechanism of action on the human organism, in order to propose health programs.

Keywords: *Pesticides. Leukemia. Lymphoma.*

1 Introdução

O segmento da agricultura brasileira tem avançado nas últimas décadas, sendo um dos mais relevantes produtores mundiais. Porém, também é um dos países que mais recorrem aos agrotóxicos. Entre as décadas de 1960 e 1970, pela implementação do Programa Nacional de Defensivos Agrícolas (PNDA), o uso dessas substâncias estava associado a concessão de crédito, o que incentivou seu uso praticamente irrestrito (SIQUEIRA et al., 2013).

Os agrotóxicos são substâncias químicas apostas em lavouras para protegê-las de ervas daninhas, bactérias, vírus, fungos e insetos. Embora a denominação de agrotóxico, pesticida ou defensivo agrícola esteja sendo defendida sob uma ótica política (BARONAS, 2019), estas substâncias são genotóxicas, ou seja, capazes de induzir lesões no ácido desoxirribonucleico (DNA) (COSTA; TEIXEIRA, 2012). A fim de avaliar os danos genéticos pela exposição aos agrotóxicos são necessários estudos de biomonitoramento, analisando as consequências em populações expostas, como o Teste de Micronúcleos (MN), bastante usado nesse segmento (CORRÊA et al., 2009). Sabe-se que MN e outras irregularidades nucleares em epitélio mucoso bucal são reflexo de lesões cromossômicas iniciais, podendo funcionar como um indicador de saúde. Tumores hematológicos e, maiormente, linfomas não-Hodgkin (LNH) têm sido relacionados à exposição prolongada aos agrotóxicos (FLEMING et al., 2003).

Resíduos de agrotóxicos não estão presentes somente em alimentos *in natura*, mas ainda em produtos processados, bem como em carnes e leites de animais alimentados por ração contaminada, no chamado processo de bioacumulação. Destarte, não é suficiente apenas a diminuição de consumo de alimentos crus, fundamentais a uma dieta saudável, deve-se combater o uso dos agrotóxicos nas lavouras, substâncias que contaminam o solo, a água e o

ar. No Brasil, ainda existe a pulverização aérea, dispersando o agente no ambiente, contaminando extensas áreas. Além disso, a isenção tributária concede uma maior lucratividade à indústria dos agrotóxicos, contrária à saúde e ao bem-estar da população.

Tendo em vista tal contexto, esse estudo destaca a presente questão: evidenciar a relação entre o uso de agrotóxicos e a incidência de linfomas e leucemias. Nesse ínterim, como objetivo principal, foram investigados os principais aspectos da relação entre os agrotóxicos e o risco de tumores, especialmente os supracitados. No que concerne aos objetivos específicos, ressaltam-se: esclarecer os possíveis mecanismos carcinogênicos dos agrotóxicos; demonstrar que o uso de agrotóxicos é um risco à saúde individual e da sociedade; investigar a relação entre a liberação de uso de agrotóxicos e o risco à saúde e bem-estar. Dentre as principais citações indicadas, destacam-se os autores a seguir: Costa e Teixeira (2012); Boccolini et al. (2013); Rigotto et al. (2013); Boccolini, Boccolini e Meyer (2015) e Costa, Mello e Friedrich (2017).

A presente pesquisa foi estruturada da seguinte maneira: no primeiro capítulo, é realizada a introdução, com descrição dos objetivos gerais e específicos, justificativa e problema do presente estudo; no segundo capítulo, os agrotóxicos; no terceiro capítulo, o efeito dos agrotóxicos sobre a saúde humana; no quarto e quinto capítulos, o uso de agrotóxicos no risco de linfomas e leucemias, respectivamente; no sexto capítulo é descrita a metodologia aplicada ao desenvolvimento da presente pesquisa; na última etapa são descritas as considerações finais, onde são abordadas as conclusões sobre o presente estudo.

2 Os Agrotóxicos

Os agrotóxicos são produtos químicos usados para controlar pragas em lavouras. Estes produtos são classificados como herbicidas, inseticidas e fungicidas, todos podendo acumular-se no meio ambiente. No Brasil, a Lei nº 7.802 de 1989, define o termo agrotóxico como o produto e/ou componente de procedimentos físicos, químicos ou biológicos propostos à utilização na produção, depósito e beneficiamento de artigos agrícolas (BRASIL, 1989).

O uso de agrotóxicos, iniciado na década de 1960, tem aumentado consideravelmente, apenas entre os anos de 2000 e 2012 houve uma elevação no uso da substância na ordem de 288%; e a receita da indústria, no ano de 2014, foi de U\$ 12 bilhões, conforme o Dossiê da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO) (CARNEIRO, 2015). Ainda segundo

esses dados, no Brasil, cerca de 58% dos produtos alimentícios podem estar contaminados por agrotóxicos; sendo observados 34.147 casos de intoxicação humana entre 2007 e 2014.

Uma vez que os agrotóxicos são espalhados no meio ambiente, e considerando que o homem se encontra no topo da cadeia alimentar, este poderá ser contaminado direta ou indiretamente, pelo consumo de outros animais contaminados, e em ecossistemas aquáticos os agrotóxicos podem se depositar em altas concentrações.

A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) classifica os agrotóxicos em Grupo 1 (sabidamente carcinogênico), Grupo 2A (provavelmente carcinogênico), 2B (possivelmente carcinogênico), Grupo 3 (não carcinogênico) e Grupo 4 (provavelmente não carcinogênico) para seres humanos (IARC, 2015).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA), o *US Environmental Protection Agency* (USEPA) e a *European Food Safety Authority* (EFSA) aprovam o uso de herbicidas (como o 2,4-D e o glifosato), de inseticidas (como o diazinon e o malation) na agricultura e controle de vetores.

O herbicida glifosato, malation e diazinon são substâncias de Classe 2A, o picloram + 2,4D, clorotalonil, os inseticidas tetraclorvinfós e paration são Classe 2B; os metamidofós, não apresentam potencial carcinogênico, mas foram proibidos no Brasil por estarem associados ao suicídio de trabalhadores (IARC, 2015).

Além de casos de contaminação direta, como é o caso de trabalhadores rurais, muitos estudos epidemiológicos têm associado a exposição aos agrotóxicos a inúmeras doenças, principalmente tumores. Já foram demonstradas relações positivas entre a indução de linfomas e substâncias do Grupo 2A: diclorodifeniltricloroetano (DDT), diazinon, glifosato, malation e Grupo 2B: 2,4-D, clordano, heptacloro, hexaclorobenzeno, lindano, mirex e pentaclorofenol. Assim, as agências regulatórias deveriam avaliar o uso e restrição de registro de tais componentes presentes em vários agrotóxicos e medicamentos veterinários (COSTA; MELLO; FRIEDRICH, 2017).

Godoy et al. (2019) conduziu uma análise sobre os agrotóxicos mais usados por agricultores, destacando-se o glifosato, usado por 45% dos entrevistados, o picloram + 2,4D, por 7,5%, o clorotalonil e o metamidofós, por 5%, e o malation, por 2,5% dos agricultores. Os autores salientam que não foi possível associar danos celulares a uma única classe de agrotóxicos, uma vez que a maior parte relatou o uso combinado e de modo alternado.

Afora os trabalhadores rurais, os domésticos também manuseiam rotineiramente produtos químicos, incluindo detergentes, ceras e desinfetantes, cuja composição contém agentes tóxicos. Além dos agrotóxicos, outras substâncias são nocivas, Khalade et al. (2010)

associaram o risco de LMA e leucemia linfóide crônica (LLC) à exposição ocupacional ao benzeno, sendo uma associação do tipo dose-resposta. Embora os estudos científicos ainda sejam inconclusivos, o benzeno, um agente mielotóxico, é, altamente tóxico e carcinogênico à medula óssea (IARC, 2015).

As substâncias ativas 2,4-D, glifosato e malation têm registro, no Brasil, para uso em culturas de arroz, café, milho, trigo, soja e pastagens. O 2,4-D e o glifosato também são usados em cana-de-açúcar e sorgo, e no uso domiciliar, o diazinon, o malation e o glifosato são aceitos (COSTA; MELLO; FRIEDRICH, 2017).

3 Os Agrotóxicos E Seu Impacto Na Saúde Humana

Apesar de o uso dos agrotóxicos na produção de alimentos, aliado aos fertilizantes, ter elevado a produção, a exposição a tais substâncias associa-se a problemas ambientais e de saúde, tais como intoxicações agudas e distúrbios crônicos no sistema neurológico, reprodutivo e endócrino, além do desenvolvimento de câncer (MEDEIROS; MEDEIROS; SILVA, 2014). Teixeira et al. (2014) observaram que entre 1999 e 2009, quase 10 mil casos de intoxicação por agrotóxicos foram registrados no Nordeste brasileiro.

Embora a relação entre agrotóxicos e câncer seja muito complexa, especialmente pela dificuldade de modelos de estudo apropriados, a exposição a tais substâncias levam a modificações celulares e, por conseguinte, associada a tumores, como neoplasia cerebral (MIRANDA FILHO et al., 2014), linfoma não-Hodgkin (COSTA; MELLO; FRIEDRICH, 2017), entre outros.

Os agentes químicos carcinogênicos são eletrofílicos, atacando o núcleo celular, levando a mutações, e estas iniciam a cascata de eventos que termina no câncer. Uma célula tumoral deriva de uma sequência de eventos agressores do DNA, havendo uma evolução em etapas: a iniciação, irreversível e que pode permanecer latente por longos períodos, caso receba estímulo químico ou físico, inicia-se a segunda fase, a da promoção tumoral, reversível quando interrompido o estímulo, mas irreversível pela permanência deste (KOIFMAN; HATAGIMA, 2003). Na fase de progressão, múltiplas células tumorais, clones da primeira, invadem os tecidos vizinhos e, penetram na circulação sanguínea levando às metástases.

O câncer é uma doença composta por mais de cem manifestações, exhibe um crescimento celular desequilibrado, pode invadir tecidos vizinhos e afetar funções fisiológicas. Dentro das doenças, o câncer ocupa o posto de segunda causa de óbito, a nível mundial, sendo as

leucemias os cânceres hematológicos mais associados à exposição profissional. Rigotto et al. (2013) observaram uma tendência elevada de internações e óbitos por neoplasia, bem como óbitos fetais em amostras de populações que utilizavam grandes quantidades de agrotóxicos, se comparadas a amostras de populações de agricultura familiar convencional. Moraes et al. (2017) observaram que de um total de 7.807 casos de leucemia, o estado de Minas Gerais teve a maior prevalência e as profissões mais associadas à leucemia foram a dos trabalhadores do ramo agropecuário, florestal e de pesca; de serviços de comércio e produção de bens e serviços da indústria.

Cruz, Santos e Zanotti (2017) realizaram um estudo para discutir a exposição aos agrotóxicos e neoplasias, a partir da literatura, o autor salientou que certas consequências carcinogênicas são ocasionadas por modificação direta ou no sistema de reparo do DNA, assim como por alteração epigenética e estresse oxidativo. Os efeitos da genotoxicidade induzida por agrotóxicos foi investigado por Godoy et al. (2019) em indivíduos expostos (direta ou indiretamente), por meio da análise de células epiteliais de mucosa oral de agricultores e consumidores de produtos (convencionais e orgânicos), mediante o teste de MN, no Rio Grande do Sul. Foi observada uma elevada frequência de MN e células lesadas entre os agricultores, bem como entre os participantes que exibiam histórico de câncer na família, sendo possível associar genotoxicidade induzida pelos agrotóxicos.

Ferreira Filho (2013) conduziu um estudo para avaliar anormalidades em cromossomos de células de medula óssea, e mutações no gene da proteína tumoral 53 (TP53) em trabalhadores rurais. Observaram-se anormalidades cromossômicas do tipo aneuploidias numéricas e estruturais, além da supressão do gene TP53, afora o fato de que somente 23% dos trabalhadores relatava usar medidas protetivas. Todas as anomalias citogenéticas detectadas aumentam a chance de neoplasias.

No entanto, como o risco de desenvolver câncer aumenta mediante a exposição aos agrotóxicos, ainda é uma questão a ser debatida. Algumas pesquisas têm sugerido que os agrotóxicos interferem na função imune, afetando o reconhecimento e a destruição de células não próprias ou alteradas, o que, por sua vez, aumenta a incidência de tumores (GRULICH; VAJDIC, 2005).

No Brasil, os tumores infantojuvenis têm se mostrado a segunda causa de morte na faixa etária entre 0 e 19 anos, sendo superado apenas pelos acidentes. Quando um indivíduo é exposto aos agrotóxicos desde a infância, mostra uma tendência muito maior a desenvolver tumores hematológicos, como leucemia, linfoma não-Hodgkin e doença de Hodgkin, tumores cerebrais e de tecidos moles (MILLS; ZAHM, 2001). Ma et al. (2002) investigaram a

etiologia da exposição aos agrotóxicos em um estudo tipo caso-controle com crianças americanas com leucemia, sendo altamente significativa a associação quando a exposição se deu antes do segundo ano de vida.

Fritschi e Driscoll (2006) salientam que cerca de 10% dos casos de câncer em homens e 2,2% em mulheres, exceto de pele não melanoma, são ocasionados pela exposição ocupacional. A IARC (2015) já identificou mais de cem agentes carcinogênicos, e cerca de 25% deles estão associados a leucemias ou linfomas (EASTMOND; KESHAVA; SONAWANE, 2014).

4 Os Agrotóxicos E Sua Relação Com Os Linfomas

Os linfomas são neoplasias de sistema imune originados em linfócitos, envolvendo os tecidos linfoides com massas tumorais. Podem ser classificados como linfomas de Hodgkin (LH) e linfomas não-Hodgkin (LNH). Os linfomas apresentam sintomatologia inespecífica, sendo caracterizada pela presença de células neoplásicas com morfologia variável.

Na classificação do LNH, encontram-se 40 subtipos histológicos, e dentro dos mecanismos fisiológicos afetados incluem-se a imunorregulação de linfócitos T, reduzindo a síntese de citocinas, e o consequente aumento de linfócitos B nos tecidos linfoides (GREER; REDDY; WILLIAMS, 2009). Um linfoma difuso de células B grandes parece ser responsável por quadros mais agressivos.

Na classe hematológica, o LNH é o mais frequente, tendo alta incidência em nações industrializadas, tais como na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e Europa. É estimado que surjam 390 mil novos casos a cada ano, equivalendo a 2,7% dos casos de câncer, e 200 mil óbitos, equivalendo a 2,4% dos casos de óbitos, no mundo, aumentando cerca de 4% anualmente (INCA, 2015).

A elevação na incidência de LNH pode ser implicada ao aumento na exposição a agentes químicos carcinogênicos no trabalho, ambiente e alimentos. No Brasil o LNH demonstrou um aumento progressivo nas últimas décadas, considerando-se que a exposição aos agrotóxicos é um fator de risco para o desenvolvimento de LNH, diversas pesquisas do tipo caso-controle, coorte e metanálise investigaram a relação da exposição a agrotóxicos específicos e o surgimento de LNH (SCHINASI; LEON, 2014). No Brasil, a incidência e a mortalidade de LNH foi associada à exposição aos agrotóxicos por Boccolini, Boccolini e Meyer (2015).

Na carcinogenicidade do linfoma não-Hodgkin, causada pelos agrotóxicos, inclui-se o mecanismo fisiológico de lesão genotóxica do tipo translocação de cromossomos autossômicos, com um rearranjo estrutural entre o 14 e o 18, [t (14; 18)] (q32; q21). Essa anormalidade se dá entre 70 e 90% dos casos de linfoma folicular, em 20 a 30% de linfoma difuso de linfócitos B grandes e em 5 a 10% dos demais subtipos. Tais modificações nos cromossomos rearranjam as estruturas das imunoglobulinas ou receptores de linfócitos T, além de uma superexpressão de oncogenes em células linfoides imaturas de medula óssea ou de células maduras de tecidos linfoides periféricos (CHIU; BLAIR, 2009).

Lamure et al. (2019) investigaram a adaptação celular em pacientes com linfoma, expostos a baixas doses de substâncias genotóxicas e oxidativas, de modo a reduzir a eficácia da quimioterapia. Quando avaliados pacientes cuja exposição era ocupacional, o tratamento exibiu alta taxa de falha, sendo maior entre agricultores, se comparados a outros trabalhadores. O período de sobrevida livre de eventos também foi menor entre os expostos do que entre os não expostos.

Vermeulen et al. (2005) conduziram um estudo com trabalhadores da agricultura nos Estados Unidos, e observaram mudanças na função imunológica e ativação de marcadores de células-T e *natural killers* (NK), alterações nessas células, por exposição a agrotóxicos, associam-se a um risco elevado de LNH. Costa, Mello e Friedrich (2017) realizaram um ensaio sobre a exposição aos agrotóxicos e a indução de LNH, os autores observaram que o ácido diclorofenoxiacético (2,4-D), diazinon, glifosato e malation associam-se à essa neoplasia e concordam em certos mecanismos carcinogênicos.

Inseticidas organoclorados também têm recebido atenção em função de algumas pesquisas associarem-no com LNH entre trabalhadores da agricultura. Costa, Mello e Friedrich (2017) demonstraram uma relação positiva entre a indução de LNH e DDT, diazinon, glifosato, malation, 2,4-D, clordano, heptacloro, hexaclorobenzeno, lindano, mirex e pentaclorofenol. No Canadá, um estudo tipo caso-controle investigou o LNH em relação a combinações de agrotóxicos, e obteve que o uso de malation + 2,4-D foi associado a um risco maior do que os compostos analisados isoladamente, resultado semelhante foi obtido para malation + glifosato (HONENADEL et al., 2011). Os compostos 2,4-D, glifosato, malation e diazinon, exibem mecanismos carcinogênicos similares, além de potencialmente desenvolverem sinergia, favorecendo o desenvolvimento de câncer e, mais especificamente, de LNH.

Em contrapartida dos vários estudos que associam uma exposição ocupacional e ambiental ao desenvolvimento de LNH, outros estudos mostram limitações quanto à

causalidade, em função da dificuldade em identificar os ingredientes ativos de amostras clínicas, por questões metodológicas ou de meia-vida curta.

Boccolini, Boccolini e Meyer (2015) observaram um aumento significativo no risco de óbito por LNH em agricultores entre os 20 e os 39 anos, se comparados a sujeitos de outras ocupações e mesma idade. Os autores ainda verificaram um aumento adicional de 20% no risco para trabalhadores com reduzido nível educacional. Embora tenha limitações, este estudo revela que além da ocupação, o manuseio inadequado pode ser um fator de risco ainda mais perigoso.

As ações de enfrentamento ao uso indiscriminado de agrotóxicos se baseiam em diversas premissas, como a segurança alimentar e nutricional, a saúde do trabalhador e a agroecologia e produção orgânica. A redução do uso de agrotóxicos, além de uma alternativa a alimentos mais saudáveis, fundamenta-se no equilíbrio natural e na justiça social, protegendo o ambiente e a sociedade. Esse tópico é de extrema importância às ações de saúde pública e do trabalho. Por sua vez, Baudry et al. (2018) observou em um estudo prospectivo uma associação entre a maior ingestão de alimentos orgânicos e um risco reduzido de LNH.

5 Os Agrotóxicos E Sua Relação Com As Leucemias

A leucemia é um tipo de tumor sanguíneo que afeta os leucócitos, sendo frequente entre crianças e adolescentes. As leucemias são classificadas em quatro tipos: agudas, crônicas, mieloides e linfoides. As agudas são agressivas e originadas de células-tronco hematopoiéticas, caracterizadas por maior produção, redução de apoptose e não diferenciação, sendo acumulados os chamados blastos, imaturos, que levam à insuficiência de medula óssea.

No ambiente profissional, entre os mais significativos fatores associados a leucemia encontram-se os solventes, como benzeno, tetracloretileno, estireno e clorofenóis; as aminas aromáticas, as radiações ionizantes, os campos eletromagnéticos, o creosoto, o cromo, o arsênio, o óxido de etileno, o asbesto, certas substâncias antineoplásicas e os agrotóxicos (INCA, 2012; POLYCHRONAKIS et al., 2013).

Moraes et al. (2017) estudaram os casos de leucemia, no Brasil, entre 2007 e 2011, os estados com maior prevalência foram Minas Gerais, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro. Entre os grupos ocupacionais, os mais relacionados à prevalência de leucemia foram os dos trabalhadores do comércio (12,80%), trabalhadores agropecuários, florestais, caça e pesca

(13,15%), e da indústria (10,86%). Quanto à leucemia mieloide aguda (LMA) observou-se que trabalhadores de serviços domésticos foram associados a mais de 50% dos casos de LMA.

6 O Emprego Da Biotecnologia Na Redução Do Uso De Agrotóxicos

O advento da tecnologia aplicada ao campo e as descobertas dos malefícios do uso e perda de eficiências dos agrotóxicos despertou o interesse da busca por alternativas. Atualmente, existem diferentes biopesticidas que agem no controle de insetos, tornando possível a diminuição do uso de pesticidas químicos e sua marca no meio ambiente.

Segundo a definição da Agência de Proteção Ambiental Americana, biopesticidas são certas substâncias ou organismos, de origem natural como animais, plantas, fungos, bactérias ou alguns minerais, que atuam no controle de pragas. A junção desse conceito com a biotecnologia tornou possível o desenvolvimento de plantas transgênicas resistentes a insetos.

Por definição, o organismo transgênico é aquele que teve seu genoma alterado, com a finalidade de atribuir ou alterar uma determinada característica, através da inserção de genes não pertencentes àquela espécie (MARINHO, 2003). O domínio dessa tecnologia tornou possível o desenvolvimento de plantas com proteção incorporada.

Na primeira geração de plantas geneticamente modificadas para obter resistência a insetos (posteriormente chamadas de plantas-*Bt*), usou-se genes de *Bacillus thuringiensis*, uma bactéria gram positiva que sintetiza proteínas Cry quando em fase de esporulação. Esses cristais de proteína Cry são altamente específicos e apresentam toxicidade contra insetos dos gêneros Coleoptera, Diptera, Hymenoptera, Homoptera, Lepidoptera, Malóphaga e Orthoptera. A ingestão dessa proteína pelo inseto suscetível causa a cessação da ingestão, paralisia e perfuração intestinal, descompensação osmótica e morte (PORTELA et al., 2013).

A utilização de plantas-*Bt* em relação ao biopesticida *Bacillus thuringiensis* se mostra em vantagem, uma vez que a produção das proteínas não sofre interferência de fatores climáticos como chuva após aplicação, altas temperaturas ou radiação solar (BETZ et al., 2000). O acúmulo homogêneo das proteínas Cry nos tecidos vegetais também se mostra mais eficiente na abrangência da disponibilidade por toda a planta, e portanto, maior eficiência na toxicidade aos insetos, se comparado à pulverização de esporos de *Bt* sobre a planta. A ampla utilização das plantas-*Bt* permite não só a redução de insetos-praga, mas também, a redução do uso de agrotóxicos que normalmente seriam utilizados no controle de pragas (BOBROWSKI et al., 2003).

7 Metodologia

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura, a respeito da associação entre exposição aos agrotóxicos e risco de leucemias e linfomas, além do uso da biotecnologia para diminuir o uso de agrotóxicos. A pesquisa de levantamento de dados foi realizada em livros acadêmicos e em bases de dados online: LILACS e Scielo, CAPES e Pubmed, além de periódicos e de outras plataformas virtuais. Os termos utilizados foram: agrotóxicos, leucemia, linfoma, plantas transgênicas. Como critérios de inclusão foram selecionadas publicações relacionadas a saúde humana, que continham o texto completo disponível, em português, inglês ou espanhol. A seleção foi realizada com artigos e livros publicados de 2001 até 2020. No total, foram selecionados, segundo esses critérios, 40 publicações.

Considerações Finais

Os agrotóxicos são substâncias químicas ou biológicas capazes de alterar a flora ou fauna, com vistas à atividade agrícola, porém agem como iniciadores e promotores de tumores no organismo humano, por se ligarem ao DNA e estimularem a divisão celular, de acordo com a via de absorção e a susceptibilidade do indivíduo. São inúmeros os estudos que indicam associação entre a incidência de câncer, especialmente os hematológicos, e a exposição, seja ocupacional ou indiretamente, de agrotóxicos. Além disso, um pior prognóstico e resposta ao tratamento também têm sido relatado.

A correlação entre o potencial tóxico, mutagênico e carcinogênico da exposição aos agrotóxicos, como o malation, o diazinon e o glifosato, são largamente usados no país, e alterações nucleares no homem é muito evidenciada, no mundo todo. O efeito genotóxico dos agrotóxicos em pessoas, seja ocupacionalmente, seja indiretamente expostos, tem sido demonstrado por testes de micronúcleos e outras modificações nucleares, na mesma ordem da observada por pessoas que tem histórico familiar de câncer. Tal associação pode ser atribuída aos resíduos que permanecem nos alimentos, que tem potencial mutagênico e efeito cumulativo no organismo.

A presença de resíduos agrotóxicos não está restrita ao consumo de alimentos *in natura*, mas também em produtos processados e em carnes e leites de animais alimentados por ração

contaminada. Esse fato junto aos incentivos por parte do Estado, além da permissão de substâncias já banidas em outros países, aumenta a incidência e a mortalidade por câncer no país. Perante tal cenário de grave vulnerabilidade da população brasileira às doenças ocasionadas pelos agrotóxicos, são urgentes diretrizes regulatórias mais rigorosas, bem como o investimento em serviços de saúde e promoção de políticas preventivas.

A utilização de diferentes tipos de biopesticidas é uma alternativa ao uso dos agrotóxicos; sua associação à biotecnologia traz soluções alternativas para reduzir a utilização dos agrotóxicos, por meio de plantas transgênicas resistentes à insetos. Essa estratégia tem se mostrado eficiente no controle de pragas e possibilita a redução do uso de agrotóxicos.

Este estudo contribui com a produção científica acerca dos efeitos deletérios do uso de agrotóxicos no ambiente e na saúde humana, junto do insuficiente monitoramento, com vistas à saúde. A análise dos processos individuais da saúde não é suficiente para ações eficazes quanto à prevenção de agravos e promoção da saúde. A maior parte dos estudos publicados nos últimos anos, no país, volta-se para os efeitos da exposição aguda desses ativos, ou seja, para trabalhadores rurais. Dessa forma, mais estudos são necessários para esclarecer as lacunas entre a ingestão de alimentos contaminados a longo prazo, a exposição laboral crônica e outras situações.

Referências

BARONAS, R. L. Agrotóxico versus pesticida: notas de leitura sobre polêmica e a memória discursiva. **Bakhtiniana**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 62-87, abr/jun 2019. ISSN: 2176-4573.

BAUDRY, J.; ASSMANN, K. E.; TOUVIER, M.; ALLÈS, B.; SECONDA, L.; LATINO-MARTEL, P.; EZZEDINE, K.; GALAN, P.; HERCBERG, S.; LAIRON, D.; KESSE-GUYOT, E. Association of frequency of organic food consumption with cancer risk: findings from the NutriNet-Santé Prospective Cohort Study. **JAMA Intern Med**, [s. l.], v. 178, n. 12, p. 1597-1606, 2018. DOI:10.1001/jamainternmed.2018.4357.

BETZ, F.S.; HAMMOND, B.G.; FUCHS, R.L. Safety and advantages of *Bacillus thuringiensis*-protected plants to control insect pests. **Regulatory, Toxicology and Pharmacology**, San Diego, v.32, p.156-173, 2000.

BOBROWSKI, Vera Lucia et al . Genes de *Bacillus thuringiensis*: uma estratégia para conferir resistência a insetos em plantas. **Cienc. Rural**, Santa Maria, v. 33, n. 5, p. 843-850, Oct. 2003.

BOCCOLINI, P. M.; BOCCOLINI, C. S.; CHRISMAN, J. DE R.; MARKOWITZ, S. B.; KOIFMAN, S.; KOIFMAN, R. J.; MEYER, A. (2013). Affiliations expand Pesticide use and non-Hodgkin's lymphoma mortality in Brazil. **Int. J. Hyg. Environ. Health**, [s. l.], v. 216, n. 4, p. 461-466, 2013. DOI: 10.1016/j.ijheh.2013.03.007.

BOCCOLINI, C. S.; MEYER, A. (2015). Tendência de mortalidade por linfomas não Hodgkin no Brasil, 1980 a 2012. **Cad. Saúde Colet.**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 188-197, 2015. e-ISSN: 2358-291X.

BRASIL. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. **Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências.** Casa Civil. Brasília, 1989. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L7802.htm. Acesso em: 2 jul. 2020.

CARNEIRO, F. F. (Org.). **Dossiê ABRASCO: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde.** Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio, 2015.

CHIU, B. C. H.; BLAIR, A. Pesticides, Chromosomal Aberrations, and Non-Hodgkin's Lymphoma. **J. Agromedicine**, Binghamton, v. 14, n. 2, p. 250-255. 2009. e-ISSN: 15450813.

CORRÊA, N. S.; BASSAN, J. S.; CUNHA, C. de J. DA; FERNÁNDEZ, R. R.; BACHETTINI, P. S.; GARCIAS, G. de L.; MARTINO-ROTH, M. da G. Monitoramento da ação genotóxica em trabalhadores de sapatarias através do teste de micronúcleos, Pelotas, Rio Grande do Sul. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 6, p. 2251-2260, 2009. e-ISSN: 1678-4561.

COSTA, C.; TEIXEIRA, J. P. Efeitos genotóxicos dos pesticidas. **Revista de Ciências Agrárias**, Recife, v. 2, p. 19-31, 2012. e-ISSN: 1981-0997.

COSTA, V. I. B.; MELLO, M. S. C.; FRIEDRICH, K. Exposição ambiental e ocupacional a agrotóxicos e o linfoma não hodgkin. **Saúde debate**, Rio de Janeiro, v. 41, n. 112, p. 49-62, 2017 DOI: 10.1590/0103-1104201711205.

CRUZ, A. L. da; SANTOS, P. A. dos; ZANOTTI, J. Agrotóxicos e câncer: correlação entre o uso e o desenvolvimento de neoplasias. In: **V Congresso de Pesquisa e Extensão da FSG e III Salão de Extensão.** Caxias do Sul, outubro de 2017. ISSN: 2318-8014.

EASTMOND, D. A.; KESHAVA, N.; SONAWANE, B. Lymphohematopoietic cancers induced by chemicals and other agents and their implications for risk evaluation: An overview. **Mutat. Res**, [s. l.], v. 761, p. 40-64, 2014. ISSN: 1383-5718.

FERREIRA FILHO, L. I. P. **Estudo das alterações citogenômicas da medula óssea de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos.** 2013. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) - Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2013.

FLEMING, L. E.; GÓMEZ-MARÍN, O.; ZHENG, D.; MA, F.; LEE, D. National health interview survey mortality among US farmers and pesticide applicators. **Am. J. Ind. Med.**, [s. l.], v. 43, n. 2, p. 227-233, fev. 2003. e-ISSN:1097-0274.

FRITSCHI, L.; DRISCOLL, T. Cancer due to occupation in Australia. **Aust. N. Z. J. Public Health**, v. 30, n. 3, p. 213-219, 2006. e-ISSN: 1326-0200.

GODOY, B. R. B.; CONTE, A. M.; GOVONI, B.; BOEIRA, J. M. Avaliação de micronúcleos e outras alterações nucleares em células esfoliadas da mucosa bucal de indivíduos expostos direta e indiretamente aos agrotóxicos. **Braz. J. of Develop.**, Curitiba, v. 5, n. 11, p. 23889-23906, nov. 2019. ISSN: 2525-8761.

GREER, J. P.; REDDY, N. M.; WILLIAMS, M. E. NonHodgkin Lymphoma in Adults. In: GREER, J. P. et al. (Org.). **Wintrobe's clinical hematology**, 2009. p. 1827-1837.

GRULICH, A. E.; VAJDIC, C. M. The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. **Pathology**, [s. l.], v. 37, p. 409–419, 2005. ISSN: 0031-3025.

HOHENADEL, K.; HARRIS, S. A.; MCLAUGHLIN, J. R.; SPINELLI, J. J.; PAHWA, P.; DOSMAN, J. A.; DEMERS, P. A.; BLAIR, A. Exposure to multiple pesticides and risk of non-Hodgkin lymphoma in men from six Canadian provinces. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 2320-2330, 2011. DOI:10.3390/ijerph8062320.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). (2012). **Diretrizes para vigilância do câncer relacionado ao trabalho**. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). (2015). **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Monographs: **Evaluation of five organophosphate insecticides and herbicides**. 2015. Disponível em: <https://www.iarc.fr/en/media-centre/iarcnews/pdf/MonographVolume112.pdf>.

KHALADE, A.; JAAKKOLA, M. S.; PUKKALA, E.; JAAKKOLA, J. J. K. Exposure to benzene at work and the risk of leukemia: a systematic review and meta-analysis. **Environmental Health**, [s. l.], v. 9, p. 31, 2010. ISSN: 1476-069X.

KOIFMAN, S.; HATAGIMA, A. Exposição aos agrotóxicos e câncer ambiental. In: PERES, F.; MOREIRA, J. C. (Orgs.). **É veneno ou é remédio? agrotóxicos, saúde e ambiente**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 2003. p. 75-99. ISBN 85-7541-031-8.

LAMURE, S.; CARLES, C.; AQUEREBURU, Q.; QUITTET, P.; TCHERNONOG, E.; PAUL, F.; JOURDAN, E.; WAULTIER, A.; DEFEZ, C.; BELHADJ, I.; SANHES, L.; BURCHERI, S.; DONADIO, D.; EXBRAYAT, C.; SAAD, A.; LABOUREY, J-L.; BALDI, I.; CARTRON, G.; FABBRO-PERAY, P. Association of Occupational Pesticide Exposure With Immunochemotherapy Response and Survival Among Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. e192093, 2019. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.2093.

- MA, X.; BUFFLER, P. A.; GUNIER, R. B.; DAHL, G.; SMITH, M. T.; REINIER, K.; REYNOLDS, P. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. **Environ. Health Perspec.**, Bethesda, v. 110, n. 9, p. 955-960, abr. 2002. DOI: 10.1289/ehp.02110955.
- MARINHO, Carmem Luiza Cabral. Discurso polissêmico sobre plantas transgênicas no Brasil: estado da arte. **Tese (Doutorado) - Escola Nacional de Saúde Pública**, Fiocruz, Rio de Janeiro. 2003.
- MEDEIROS, M. N. C.; MEDEIROS, M. C.; SILVA, M. B. A. Intoxicação aguda por agrotóxicos anticolinesterásicos na cidade do Recife, Pernambuco, 2007-2010. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 23, n. 3, p. 509-518, 2014. ISSN: 2237-9622.
- MILLS, P. K.; ZAHM, S. H. Organophosphate pesticide residues in urine of farmworkers and their children in Fresno County, California. **Am. J. Ind. Med.**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 571-577, nov. 2001. ISSN:1097-0274.
- MIRANDA FILHO, A. L.; KOIFMAN, R. J.; KOIFMAN, S.; MONTEIRO, G. T. R. Brain cancer mortality in an agricultural and a metropolitan region of Rio de Janeiro, Brazil: a population-based, age-period-cohort study, 1996-2010. **BMC Cancer**, Behesda, v. 14, p. 320, 2014. DOI: 10.1186/1471-2407-14-320.
- MORAES, E. S.; MELLO, M. S. DE C.; NOGUEIRA, F. DE A. M.; OTERO, U. B.; CARVALHO, F. N. de. Análise de indivíduos com leucemia: limitações do sistema de vigilância de câncer. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 3321-3332, 2017. DOI: 10.1590/1413-812320172210.18292017.
- POLYCHRONAKIS, I.; DOUNIAS, G.; MAKROPOULOS, V.; RIZA, E.; LINOS, A. Work-related leukemia: a systematic review. **J. Occupational Med. Toxicol.**, [s. l.], v. 8, n. 14, 2013. DOI: 10.1186/1745-6673-8-14
- PORTELA-DUSSAN, Diana Daniela; CHAPARRO-GIRALDO, Alejandro; LOPEZ-PAZOS, Silvio Alejandro. La biotecnología de *Bacillus thuringiensis* en la agricultura. **Nova**, Bogotá, v. 11, n. 20, p. 87-96, July 2013.
- RIGOTTO, R. M.; SILVA, A. M. C.; FERREIRA, M. J. M.; ROSA, I. F.; AGUIAR, A. C. P. Trends of chronic health effects associated to pesticide use in fruit farming regions in the state of Ceará, Brazil. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 763-773, 2013. ISSN: 1415-790X.
- SCHINASI, L. H.; LEON, M. E. Non-Hodgkin Lymphoma and Occupational Exposure to Agricultural Pesticide Chemical Groups and Active Ingredients: A Systematic Review and MetaAnalysis. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, Basel, v. 11, n. 4, p. 4449-4527, 2014. ISSN: 1661-7827.
- SIQUEIRA, D. F.; MOURA, R. M.; CARNEIRO, G.; ARAÚJO, A. J. de; CRUZ, S. L. Análise da exposição de trabalhadores rurais a agrotóxicos. **Rev. Bras. Prom. Saúde**, Fortaleza, v. 26, n. 2, p. 182-191, 2013. e-ISSN: 1806-1230.

TEIXEIRA, J. R. B.; FERRAZ, C. E. O.; COUTO FILHO, J. C. F.; NERY, A. A.; CASOTTI, C. A. Intoxicações por agrotóxicos de uso agrícola em estados do Nordeste brasileiro, 1999-2009. **Epidemiol. Serv. Saúde**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 497-508, 2014. ISSN: 2237-9622.

VERMEULEN, R.; DE ROOS, A. J.; BAKKE, B.; BLAIR, A.; HILDESHEIM, A.; PINTO, L.; GILLETTE, P. P.; LYNCH, C. F.; ALLEN, R. H.; ALAVANJA, M. C. A study on immunological responses to exposures encountered in corn farming. **J. Biochem. Mol. Toxicol.**, [s. l.], v. 19, n. 3, p. 172, 2005. ISSN:1099-0461.