

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO

Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia

MARIA EDUARDA FERREIRA NOVAIS

**Exposição parental à pesticida e o risco de leucemia mieloide aguda na
infância: uma revisão sistemática e metanálise**

Rio de Janeiro

2019

MARIA EDUARDA FERREIRA NOVAIS

**Exposição parental à pesticida e o risco de leucemia mieloide aguda na
infância: uma revisão sistemática**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de Câncer
José Alencar Gomes da Silva como requisito
parcial para a conclusão do Programa de
Residência Multiprofissional em Oncologia

Orientador: Ms. Suellen Valadares Moura Feliciano

Rio de Janeiro

2019

MARIA EDUARDA FERREIRA NOVAIS

**Exposição parental à pesticida e o risco de leucemia mieloide aguda na
infância: uma revisão sistemática**

Avaliado e Aprovado por:

Suellen Valadares Moura Feliciano

Maria de Fátima Batalha de Menezes

Marceli de Oliveira Santos

07 de fevereiro de 2019

Rio de Janeiro

2019

“Peça a Deus que abençoe seus planos e eles darão certo”

Provérbios 16.3

RESUMO

Introdução: As leucemias correspondem a 25-35% dos casos de câncer em menores de 15 anos. Dentre as leucemias da infância 15-20% à leucemia mieloide aguda (LMA). Estudos sugerem, que as leucemias agudas pediátricas têm origem na vida intra-uterina e que exposições a substâncias cancerígenas durante o período gestacional podem ser prejudiciais para o desenvolvimento fetal e contribui para a leucemogênese. As associações causais para a leucemia infantil ainda não estão bem estabelecidas. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de compreender se a exposição ocupacional ou domiciliar parental à pesticida é um o risco para o desenvolvimento de LMA na infância A revisão foi elaborada conforme as recomendações da metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A busca foi realizada nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science e Embase no período de agosto a setembro de 2018, resultando em 105 trabalhos. Após a remoção dos duplicados e a aplicação dos critérios de exclusão foram incluídos na revisão 8 estudos de caso-controle, observacional, longitudinal e retrospectivo publicados entre 1980 a 2018. Para a metanálise, os resultados binários de exposições foram coletados de acordo com o numero amostral de cada estudo, gerando tabelas de contingências para exposição à pesticidas com seus respectivos OR ou RR. Para o cálculo foi utilizado o software Rev manager version 5, especificando o efeito aleatórios baseado no método de Mantel-Haenszel. **Resultado e Discussão:** Apesar da conhecida teratogenicidade de diversos tipos de pesticidas, ao avaliar ensaios e estudos epidemiológicos esta correlação não fica tão clara. Isso se deve a complexidade e o número de variáveis que influem nesses resultados, neste estudo notou-se a influência significativa da exposição parental aos pesticidas no desenvolvimento da leucemia infantil, porem ao se avaliar apenas para LMA o resultado ainda não é conclusivo. Sugere-se que o baixo número de elementos (n) estatístico encontrado para LMA restringiu a potência estatística dos testes e também a alta variabilidade nas metodologias dos estudos avaliados. A primeira metanálise foi realizada com a relação da exposição aos pesticidas e desenvolvimento da LMA, com uma amostra com 240 casos e 643 controles, o OR combinado dos estudos foi de 1,33 (IC 95% = 0,91- 1,95) e $p = 0,004$. A segunda metanálise avaliou a influência da exposição parental a pesticidas e a chance de desenvolver leucemia, com amostra de 1586 casos e 4542 controles, o OR combinado dos estudos foi de 1.32 (IC 95% = 1.05 – 1.66), $p = 0,02$. Analisando a primeira metanálise concluímos que não pode-se afirmar que a exposição a pesticidas aumentam a chance de desenvolver LMA. Já na segunda metanálise concluímos que houve uma associação entre a exposição parenteral a agentes pesticidas e o aumento de chances do desenvolvimento de leucemia na infância. **Conclusão:** Portanto podemos concluir que a exposição parental a pesticidas, sejam domésticos ou em ambiente laboral podem aumentar as chances da criança de desenvolver leucemia, porém quando relacionado ao subtipo LMA os dados ainda são inconclusivos.

Palavras-chave: Leukemia, Myeloid; Acute; Maternal Exposure; Paternal Exposure Parental; Occupational Exposure.

ABSTRACT

Introduction: Leukemias account for 25-35% of cases of cancer in children under 15 years of age. Among childhood leukemias 15-20% to acute myeloid leukemia (AML). Studies suggest that acute pediatric leukemias originate in intrauterine life and that exposures to carcinogenic substances during the gestational period may be detrimental to fetal development and contribute to leukemogenesis. Causal associations for childhood leukemia are still not well established. **Methods:** A systematic review and meta-analysis was carried out to understand whether occupational or home exposure to the pesticide is a risk for the development of AML in childhood. The review was elaborated according to the recommendations of the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). The search was performed in the electronic databases PubMed, Scopus, Web of Science and Embase from August to September 2018, resulting in 105 papers. After the removal of the duplicates and the application of the exclusion criteria, 8 case-control, observational, longitudinal and retrospective studies published between 1980 and 2018 were included in the review. For the meta-analysis, the binary results of exposures were collected according to the number sample of each study, generating contingency tables for exposure to pesticides with their respective OR or RR. The software Rev manager version 5 was used for the calculation, specifying the random effect based on the Mantel-Haenszel method. **Results and Discussion:** Despite the known teratogenicity of several types of pesticides, this correlation is not so clear when evaluating trials and epidemiological studies. This is due to the complexity and the number of variables influencing these results, in this study we noticed the significant influence of parental exposure to pesticides in the development of childhood leukemia, but when evaluating only for AML the result is not yet conclusive. It is suggested that the low number of statistical elements (n) found for AML restricted the statistical power of the tests and also the high variability in the methodologies of the studies evaluated. The first meta-analysis was performed with the relationship between exposure to pesticides and AML development, with a sample with 240 cases and 643 controls, the combined OR of the studies was 1.33 (95% CI = 0.91-1.95) $p = 0.004$. The second meta-analysis evaluated the influence of parental exposure to pesticides and the chance of developing leukemia, with a sample of 1586 cases and 4542 controls, the combined OR of the studies was 1.32 (95% CI = 1.05 - 1.66), $p = 0.02$. Analyzing the first meta-analysis we conclude that it can not be said that exposure to pesticides increases the chance of developing AML. In the second meta-analysis, we conclude that there was an association between parenteral exposure to pesticidal agents and an increased chance of developing childhood leukemia. **Conclusion:** Therefore we can conclude that parental exposure to pesticides, whether domestic or in the workplace, may increase the child's chances of developing leukemia, but when related to the AML subtype the data are still inconclusive.

Keywords: Leukemia, Myeloid, Acute; Maternal Exposure; Paternal Exposure
Parental Occupational Exposure

Listas

Siglas:

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DeCS - Descritores em Ciências da Saúde
DDT - Paradiclorodenoiltricloroetano
DRM - Doença residual mínima
FAB - Franco-Americano-Britânico
IARC - Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IOR - Odds ratio de interação
LH - Linfoma de Hodgkin
LLA - Leucemia linfoblástica aguda
LMA - Leucemia mieloide aguda
LNLA - Leucemia não linfoide aguda
LNH - Linfoma não-Hodgkin
LMC - Leucemia mieloide crônica
MO - Medula óssea
MDA - Ministério do Desenvolvimento Agrário
PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SMD - Síndromes mielodisplásicas
SMP - Síndromes mieloproliferativas
USEPA - Agência de Proteção Ambiental Norte Americana
OC - Organoclorados
OF – Organofosforados
OR - Odds ratio
OMS - Organização Mundial de Saúde
RCBP - Registro de Câncer de Base Populacional
RR - Risco relativo
SP - Sangue periférico
SNC - Sistema nervoso central
TCTH - Transplante de células-tronco hematopoiéticas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS	12
2.2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS AGUDAS.....	12
2.2.1 Diagnóstico e classificação da LMA.....	13
2.3 EPIDEMIOLOGIA DA LMA PEDIÁTRICA.....	15
2.4 ETIOLOGIA DA LMA PEDIÁTRICA.....	16
2.5 PESTICIDAS	18
2.5.1 Toxicocinética dos pesticidas.....	19
2.5.2 Dano Genético	20
3 JUSTIFICATIVA	23
4 OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GERAL.....	24
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
5 METODOLOGIA.....	25
5.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TIPO DE PESQUISA.....	25
5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	25
5.2.1 Critérios de inclusão.....	25
5.2.2 Critérios de exclusão.....	25
5.3 FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA	26
5.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	27
5.5 EXTRAÇÃO, SÍNTESE E ANÁLISE DOS RESULTADOS	28
5.5.1 Avaliação da qualidade	29
5.5.2 Análise estatística	29
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
6.1 Seleção na literatura e característica dos estudos	30
6.2 Metanálise	37

7 CONCLUSÕES	42
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
Apêndice A:	50
Anexo A:.....	62
Anexo B:.....	64

1 INTRODUÇÃO

O câncer infanto-juvenil, definido como câncer em crianças entre 0-19 anos, configura-se como um problema de saúde pública tanto nos países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento (STEWART; WILD; REPORT, 2014). É considerado raro quando comparado com o câncer em adultos, correspondendo a uma pequena proporção (0,5% a 4,6%) do número total de casos de câncer em uma população (BUKA; KORANTENG; OSORNIO VARGAS, 2007; PARKIN *et al.*, 1988), sendo que aproximadamente 80% dos cânceres infantis ocorrem nos países com baixo índice de desenvolvimento humano, com acesso aos serviços de cuidado à saúde de baixa qualidade (STEWART; WILD; REPORT, 2014)

Os cânceres infantis são entidades distintas de cânceres que ocorrem em adultos, e devem ser estudados separadamente devido às diferenças em relação ao local primário, origem histológica e comportamento clínico (LITTLE, 1999). Estudos têm demonstrado que as taxas de incidência anual global variam entre 50 e 200 casos por milhão em crianças e entre 90 e 300 casos por milhão em adolescentes (STEWART; WILD; REPORT, 2014) e que o espectro dos tipos de tumores infantis difere entre as populações, e de acordo com a faixa etária. No geral, as leucemias, principalmente a leucemia linfoblástica aguda (LLA), os tumores do sistema nervoso central (SNC) e os linfomas são os tipos de tumores mais frequentes em crianças com idade entre 0-14 anos, e são responsáveis por aproximadamente 60% de todos os casos de cânceres (RIES; SMITH; GURNEY, 1999).

As leucemias correspondem a 25-35% dos casos de câncer em menores de 15 anos (BOYLE; LEVIN, 2008; DE SOUZA REIS *et al.*, 2011; LITTLE, 1999; PUUMALA *et al.*, 2013). Dentre as leucemias da infância, 75% dos casos correspondem à LLA, 15-20% à leucemia mieloide aguda (LMA) e do restante, 1-3% à leucemia mieloide crônica (LMC) (COEBERGH *et al.*, 2006; M.; A., [S.d.]; METAYER *et al.*, 2013). Estudos sugerem, que as leucemias agudas pediátricas têm origem na vida intra-uterina e que exposições a substâncias cancerígenas durante o período gestacional podem ser prejudiciais para o desenvolvimento fetal e contribui para a leucemogênese, visto que o DNA fetal é mais sensível a agentes danosos principalmente durante o início da gestação (EMERENCIANO; KOIFMAN; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2007; MCNALLY; PARKER, 2006; WIEMELS, 2012).

As associações causais para a leucemia infantil ainda não estão bem estabelecidas. Dentre os fatores ambientais investigados como potenciais moduladores de risco está a exposição parental a agentes genotóxicos como pesticidas e produtos químicos domésticos (BELSON, M., KINGSLEY, B., & HOLMES, 2006; M.; A., [S.d.]; STILLER, 2007). Dessa forma, estudos que visam explorar as associações causais para a leucemia infantil, principalmente a LMA, por ser uma doença heterogênea e apresentar comportamento biológico distinto da LLA, são potenciais sinalizadores específicos para esta doença, e o estimulará a realização de novas pesquisas com o intuito de compreender seu mecanismo de desenvolvimento.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 LEUCEMIAS AGUDAS PEDIÁTRICAS

As leucemias compõem um grupo heterogêneo de doenças malignas do sistema hematopoiético resultante da alteração na diferenciação e proliferação celular normal. As células afetadas dão origem a células imaturas, incapazes de se diferenciar e que continuam a proliferar-se de modo descontrolado, acumulando-se na medula óssea (MO), sangue periférico (SP) e ocasionalmente infiltrando em outros tecidos/órgãos. As células imaturas, denominadas blastos, ao se acumularem na MO ocasionam em prejuízo ao crescimento e maturação dos elementos normais da hematopoese necessários à sobrevivência e podem acometer qualquer tipo de célula sanguínea, como hemácias, leucócitos e plaquetas, danificando suas funções normais (FERRARA, 2004; JACOBS; WOOD, 2002; KROETZ; CZLUSNIAK, 2003; PAZDUR, 1996).

A transformação leucêmica pode ocorrer no precursor linfóide, dando origem a leucemia linfóide, no precursor mielóide, dando origem a leucemia mielóide ou em uma célula-tronco hematopoética pluripotente capaz de se diferenciar em células linfóides e mielóides. As leucemias mielóides podem ocorrer em célula com linhagem restrita ou em célula tronco multipotente capaz de se diferenciar em células de linhagens eritróide, granulocítica, monocítica ou megacariocítica, e podem ser caracterizadas como leucemias agudas ou crônicas (POLI OLIVEIRA; NETO, 2004).

2.2 DIAGNÓSTICO E CLASSIFICAÇÃO DAS LEUCEMIAS AGUDAS

O diagnóstico e classificação das leucemias com definição de subtipos é de grande relevância clínica principalmente para a escolha da conduta terapêutica a ser empregada, visto que as modalidades de tratamento variam de acordo com a linhagem celular e características genéticas. A classificação inicial das leucemias foi realizada em 1976, por um grupo de hematologistas franceses, americanos e britânicos denominado grupo Franco-Americano-Britânico (FAB), que definia e padronizava as leucemias baseado em parâmetros morfológicos e citoquímicos observados no SP e na MO. Em 2001, a Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou uma nova classificação com modificações significativas nos diversos

subgrupos da FAB, com o intuito de agrupar melhor subtipos com comportamento clínico semelhante. Atualmente, a OMS recomenda o diagnóstico integrado das leucemias o que inclui os aspectos morfológicos, citoquímicos, imunofenotipagem e citogenética-molecular (ARBER, 2017; SWERDLOW *et al.*, 2008).

2.2.1 Diagnóstico e classificação da LMA

A LMA é uma doença heterogênea, caracterizada pela proliferação anormal, com mutações genéticas, de células progenitoras da linhagem mieloide, acarretando uma produção insuficiente de células sanguíneas maduras normais e conferindo vantagem proliferativa e de sobrevivência às células afetadas, prejudicando a diferenciação e apoptose (GILLILAND; TALLMAN, 2002; LIMA *et al.*, 2016).

A distinção entre os diversos subtipos de LMA depende da proporção de células com evidência de maturação granulocítica, monocítica, eritrocítica e/ou megacariocítica. Na classificação FAB, o diagnóstico de LMA é estabelecido quando 30% ou mais das células nucleadas da MO são blastos. A FAB classifica a LMA em oito subtipos morfológicos (M0 a M7), conforme apresentado no quadro 1 (BENNETT *et al.*, 1985). Atualmente a classificação OMS considera o ponto de corte para a classificação de LMA na presença de 20% de blastos, ao invés de 30% (ARBER, 2017; SWERDLOW *et al.*, 2008).

Quadro1. Classificação das LMA conforme FAB e características imunológicas		
Tipo	Definição	Características morfológicas
M0	Leucemia mielóide de blastos muito indiferenciados	Blastos muito indiferenciados, citologia e imunocitoquímica não definem dados específicos.
M1	Leucemia mieloblástica sem maturação	Blastos indiferenciados em alto percentual (>30%). Pouca maturação para mieloblasto. Bastonetes de Auer às vezes.
M2	Leucemia mielóide com maturação	Blastos indiferenciados (> 30%) e diferenciação até promielócito (< 20%). Citoplasma com grânulos azurófilos e bastonetes de Auer.

M3	Leucemia promielocítica	Maior parte dos blastos são promielócito com hipergranulações. Bastonetes de Auer são comuns e núcleo reniforme ou bilobado.
M4	Leucemia mielomonocítica	Assemelha-se a M2 e M5 de 20% ou mais de células monocíticas e 20% ou mais de promonócitos e monócitos na medula óssea e/ou sangue.
M5a	Leucemia mielocítica diferenciada	Morfologia monoblástica (> 80%), porém com diferenciação até monocítica. Quantidade de monócitos no sangue é maior que na medula.
M5b	Leucemia mielocítica indiferenciada	Morfologia promonocítica (> 80% são promonócitos); blastos grandes com cromatina delicada, citoplasma basófilo e volumoso e pseudópodos.
M6	Eritroleucemia	50% ou mais são eritroblastos (formas bizarras) e 30% ou mais são mieloblastos ou promonócitos (associação com blastos M1, M2 ou M4).
M7	Leucemia megacarioblástica	Células indiferenciadas (> 30%) tipo linfoblastos ou megacariócitos no sangue. Expressão de antígenos de plaquetas.
Adaptado de BENNETT et al., 1976; BENNETT et al., 1981; BENNETT et al., 1985		

Além das classificações supracitadas, na prática clínica a LMA pode ser classificada como primária ou secundária. A primária é caracterizada por ter fatores de risco desconhecido para que a doença tenha sido desencadeada e a secundária é decorrente da exposição a agente leucêmicos. Nessa categoria enquadram-se ainda os casos de LMA decorrentes a condições predisponentes, como portadores de síndromes mielodisplásicas (SMD), mieloproliferativas (SMP) ou doenças hereditárias. Geralmente a LMA secundária possui pior prognóstico decorrente das alterações citogenéticas observadas (HEANEY; GOLDE, 1999; LOWENBERG, 1999).

2.3 EPIDEMIOLOGIA DA LMA PEDIÁTRICA

Informações internacionais apontam que a leucemia é o tipo mais comum entre crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos) no mundo, representando cerca de 30% de todos os tumores que ocorrem abaixo dos 15 anos, e 20% dos que ocorrem abaixo dos 20 anos. Nota-se predomínio de LMA no primeiro ano de vida (COOK, 2014; HOWLANDER *et al.*, 2013; METAYER *et al.*, 2013).

Existe uma variação das taxas de incidência das leucemias de acordo com as regiões geográficas no mundo estando correlacionadas a mistura populacional, fatores socioeconômicos, etnia, entre outras variáveis. Tais taxas são encontradas por meio dos registro de câncer de base populacional (RCBP), registro de câncer de base hospitalar (RHC) e estudos de caso-controle (POOLE *et al.*, 2006; STILLER, 2007). Estudos epidemiológicos e clínicos trazem evidências de que a leucemia na primeira infância possui uma correlação com alterações genéticas somáticas podendo estar relacionadas aos danos causados no DNA no durante a gestação (ALEXANDER *et al.*, 2001; J.D. *et al.*, 2013; POMBO-DE-OLIVEIRA, MARIA S. *et al.*, 2006).

Nos Estados Unidos aproximadamente 6500 crianças e adolescentes desenvolvem leucemia aguda a cada ano (SMITH *et al.*, 1999). A LMA compreende 15% a 20% desses casos, mas representa 30% das mortes por leucemia aguda. Estima-se que a incidência de LMA pediátrica esteja entre 5-7 casos por milhão de pessoas por ano, com um pico de incidência de 11 casos por milhão aos dois anos de idade (XIE *et al.*, 2003). A incidência atinge um ponto baixo na idade aproximada de 9 anos, depois aumenta para nove casos por milhão durante a adolescência e permanece relativamente estável até os 55 anos de idade. Não há diferença na incidência entre populações masculinas e femininas ou negras e brancas (SMITH, M.A. *et al.*, 1999). Há, no entanto, evidências sugerindo que a incidência é mais alta em crianças hispânicas, intermediária em crianças negras (5,8 casos por milhão) e ligeiramente menor em crianças brancas (4,8 casos por milhão) (GURNEY *et al.*, 1995; SANDLER *et al.*, 1997).

No Brasil Reis *et al.* avaliou casos de leucemia infantil em 18 RCBPs, localizados em 17 capitais brasileiras e no Distrito Federal. Afim de diferenciar por regiões geográficas, as taxas de incidência de RCBP, foram agrupadas em 5 regiões brasileiras: Norte, Nordeste, Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Tal estudo mostra um pico na incidência de leucemia não linfóide aguda (LNLA) em lactentes no Brasil com uma

taxa de 18,32 por milhão, declinando para 10,65 por milhão para crianças de 3 anos de idade. A mediana das taxas de incidência bruta de LNLA no Brasil é de 15,08 casos por milhão e a mediana das taxas de incidência ajustadas por idade, crianças com idade ≤ 5 anos, é de 14,32 por milhão. A cidade que apresentou a maior incidência foi Teresina com taxa de 28,25 por milhão no período de 2000-2002 e a menor em Distrito Federal com 7,34 casos por milhão no período de 1999-2002 (REIS *et al.*, 2016).

Nos últimos 40 anos, ocorreram progressos no tratamento da LMA infantil. Informações contidas no SEER apresentam 9 resultados finais em que as taxas de sobrevivência de crianças com menos de 20 anos aumentaram de <20% na década de 1970 para 31% na década de 1980, 42% na década de 1990 e atualmente 55% para os pacientes que foram diagnosticados de 2000 a 2008. Essas melhorias são atribuíveis à intensificação da quimioterapia, uso seletivo de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), melhorias no tratamento de suporte, refinamentos na classificação de risco e uso de doença residual mínima (DRM) para monitorar a resposta à terapia. No entanto, as taxas de cura para muitos subtipos de LMA na infância permanecem inaceitavelmente baixas, e novas terapias são necessárias. Recentes avanços na caracterização das células-tronco leucêmicas e no entendimento da biologia e genética da LMA podem levar a tais terapias em um futuro próximo (RUBNITZ; INABA, 2012).

2.4 ETIOLOGIA DA LMA PEDIÁTRICA

Os fatores etiológicos para o câncer infantil são objeto de estudo em diversas pesquisas tendo, principalmente, as leucemias agudas como exemplo (ALTIERI *et al.*, 2006; GREAVES, 1997; MERKS; CARON; HENNEKAM, 2005; PAPADOPOULOU *et al.*, 2012; RATNER *et al.*, 2010; WIEMELS, 2012). Em relação à LMA, a grande maioria dos casos ocorrem de etiologia aleatória, não sendo possível identificar apenas uma causa base para a doença. A LMA é caracterizada por adquirir mutações somáticas nos progenitores hematopoiéticos, que conferem vantagens proliferativas ou de sobrevivência às células leucêmicas, além de coibir sua diferenciação. Logo, se a causa exata permanece desconhecida, sabe-se que o dano ao DNA da célula progenitora hematopoiética é um evento crucial na manifestação de LMA. Todavia, a análise de casos relacionados à exposição a agentes ambientais, como

quimioterápicos e radiação ionizante, além de raras ocasiões em que a LMA é atribuída à herança genética, auxiliaram de sobremaneira no estudo de sua etiologia. Assim fatores ambientais, ocupacionais e genéticos podem contribuir para que a doença se desenvolva (LINET, 1985; LINET; DEVESA, 2002; SANDLER *et al.*, 1997).

Dentre os fatores de risco conhecidos pode-se citar os compostos químicos (que incluem produtos petrolíferos e orgânicos solventes como benzeno, herbicidas, pesticidas, fungicidas), drogas, tabagismo, radiação ionizante, fatores genéticos e cromossômicos e vírus. As exposições ambientais são de difícil avaliação em crianças, devido a problemas no controle de exposição pessoal no ambiente da criança, e porque muitos riscos são onipresentes em níveis baixos. Entre as exposições relacionadas ao ambiente, estão os agentes físicos, químicos e biológicos (MCBRIDE, 1998; MILLS; ZAHM, 2001). A exposição a fatores ambientais pode ser determinantes para o desenvolvimento do câncer infantil diferentemente do que ocorre nos adultos. Na primeira infância (menores de cinco anos de idade) a exposição geralmente ocorre de forma indireta, onde os contatos com adultos são muito importantes como vias da exposição. Atualmente estudos apresentaram exposição ambiental como fator causal do câncer na infância (BOYLE; LEVIN, 2008). Apesar de resultados ainda conflitantes, a grande maioria revela uma associação importante no aumento da incidência de câncer infantil, sendo que a exposição parental a pesticidas domésticos ou de uso na agricultura estão associadas a maior risco de leucemias nas proles (MILLS; ZAHM, 2001).

Outros estudos relatam que a exposição paternal ocupacional a pesticidas, em especial a materna durante o período pré-natal, está associada com maior risco de leucemia na infância. Já a exposição paterna é menos evidente. Também foi demonstrada associação da exposição doméstica a pesticidas durante a gravidez com maior risco de leucemia na prole, portanto é de suma importância que novos estudos abordem esse tema afim de maiores esclarecimentos sobre a exposição domiciliar e ocupacional parental a pesticidas, relacionando a exposição parental na etiologia da LMA infantil (COLT; BLAIR, 1998; WIGLE; TURNER; KREWSKI, 2009; Y.K.; S.P.; E., 2009).

2.5 PESTICIDAS

O registro mais antigo de uso de pesticidas na lavoura é de aproximadamente 500 a.C, com a utilização do enxofre. No século XV, mercúrio e arsênio passaram a compor os produtos de combate as pragas (MCMICHAEL, 2001). Em 1939, Paul Muller descobriu o paradiclorodenoiltricloroetano (DDT) utilizado em escala mundial. Contudo, posteriormente surgiram as primeiras observações acerca dos efeitos dos pesticidas à saúde. Os efeitos variam de acordo com o componente químico do pesticida, que tem aumentado em variedade no decorrer dos anos, mas sabe-se que está associado ao aumento no risco de desenvolvimento de diversos cânceres dentre os quais o de cérebro, próstata, rins e malignidades hematopoiéticas (COLE *et al.*, 2007).

Estudos epidemiológicos têm evidenciado uma correlação positiva entre a exposição à pesticidas e conseqüentemente o aumento de neoplasias hematopoiéticas em crianças, principalmente leucemias e linfomas. Durante a infância a exposição a pesticida pode acontecer de diversas formas como contaminação por roupa de trabalho dos pais, uso doméstico ou resíduos presentes na água, nos alimentos, no solo e no ar (MENEGAUX *et al.*, 2006; POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S. *et al.*, 2006; RUDANT *et al.*, 2007; ZAHM; WARD, 1998). Além disso, as exposições maternas ocorridas durante a gestação da criança vêm sendo investigadas como fontes no processo de leucemogênese infantil. Essa exposição desempenha papel importante nesse processo, e está relacionada ao curto período de latência da doença (POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S. *et al.*, 2006).

O pesticida é considerado um dos grupos mais representativos de poluentes no ambiente devido ao seu uso intensivo na agricultura. O Ministério do Desenvolvimento Agrário (MDA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, (ANVISA) destacam que o Brasil é o maior consumidor e produtor de agrotóxicos do mundo, desde 2009. O mercado nacional desses produtos cresceu aproximadamente 176% na última década, crescimento quatro vezes maior que a média mundial (CHOWDHURY *et al.*, 2008; MDA, 2012, ANVISA, 2013).

Os pesticidas estão divididos em quatro classes toxicológicas. A classe I abrange os compostos considerados altamente tóxicos para seres humanos; a II, os mediamente tóxicos, a III, os pouco tóxicos e a IV, os compostos considerados praticamente não-tóxicos para seres humanos. A classificação dos pesticidas constitui

tema de controvérsia e várias denominações têm sido empregadas para designar sua ação destacando-se os seguintes termos: defensivos agrícolas, biocidas, pesticidas, praguicidas e agrotóxicos. Pela legislação brasileira, tais compostos são denominados de “agrotóxicos” e classificados como inseticidas, fungicidas e herbicidas. A denominação pesticida é dada à substância ou mistura destinada a prevenir a ação ou destruir direta e indiretamente insetos, ácaros, roedores, ervas daninhas, bactérias e outras formas de vida animal ou vegetal prejudiciais à lavoura (LARA; BATISTA, 1992).

Eles também podem ser classificados quanto a finalidade (aficida, ovicida, larvicida, raticida, formicida, acaricida, inseticida, entre outros) e quanto ao modo de ação (ingestão, contato, microbiano e fumegante) sendo possível o enquadramento em mais de uma classe. Quanto à origem, a divisão envolve os compostos inorgânicos (compostos de mercúrio, bário, enxofre e cobre), os pesticidas de origem vegetal, bacteriana e fúngica (piretrinos, antibióticos e fitocidas) e os pesticidas orgânicos que apresentam átomos de carbono em sua estrutura e constituem o maior grupo de produtos com alta atividade fisiológica. As principais classes desses compostos são os organoclorados (OC) e os organofosforados (OF) (CAVALHEIROS, 1993).

A persistência no ambiente e o fato da grande maioria dos pesticidas serem pouco específicos e tóxicos para os processos biológicos comuns a muitas espécies (apenas alguns são específicos para os processos metabólicos da espécie que devem eliminar) pode levar ao aparecimento de uma série de efeitos indesejados no ambiente e na saúde humana decorrentes da sua utilização (KEIFER, 2000).

As intoxicações agudas são provavelmente um dos efeitos mais conhecidos dos pesticidas. A OMS estima que por ano ocorram entre 1 a 5 milhões de casos de envenenamento por pesticidas, muitos dos quais podem ser voluntários (WHO, 1990). Por outro lado, surgem evidências de outros efeitos na saúde humana, tais como doenças dermatológicas, neurológicas, reprodutivas, dano genético e até o aumento da incidência de câncer (SANBORN; PHYSICIANS, 2004).

2.5.1 Toxicocinética dos pesticidas

A toxicocinética dos xenobióticos (compostos químicos estranhos ao organismo) inclui a absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e sua eliminação (HUGHES, 1996). A absorção depende das propriedades físico-químicas

do agente tóxico, da dose, duração e via de exposição. A pele, o trato respiratório e trato gastrointestinal constituem as principais vias de exposição e absorção. Alguns autores sugerem que a pele é a principal via de entrada dos pesticidas (ARAGON, 2005). Ainda assim, a via respiratória não deve ser ignorada quando o indivíduo está exposto a compostos com alta pressão de vapor ou realiza as suas atividades em ambiente confinado. Uma vez na corrente sanguínea, o trajeto do composto depende não só das suas propriedades químicas, mas também da concentração desse mesmo composto no sangue e nos tecidos (NRC, 2004).

Os organismos dispõem de enzimas capazes de metabolizar alguns xenobióticos participando ativamente na desintoxicação destes compostos. A inexistência de processos enzimáticos capazes de transformar os anéis aromáticos e remover os átomos de cloro dos organoclorados resulta na extrema lentidão da metabolização destes pesticidas. Além disto, estes compostos são lipofílicos pelo que se acumulam no tecido adiposo onde permanecem estáveis até que pequenas quantidades sejam excretadas e as concentrações no sangue sejam compensadas (COSTA; TEIXEIRA, 2012). Embora os pesticidas possam ser eliminados do corpo pelas fezes, ar exalado, leite materno, suor e saliva, a urina é a mais importante via de excreção dos compostos iniciais e metabólitos (Stacey, 2004).

2.5.2 Dano Genético

A duração de cada uma das fases que incluem o mecanismo de toxicocinética determina o tempo que os compostos têm para exercer o seu efeito e para possivelmente danificar o tecido alvo: toxicodinâmica (mecanismo de interação entre os agentes químicos ou os seus produtos com o organismo) (HUGHES, 1996). Para além de danificar os órgãos alvo, os pesticidas podem interagir com moléculas fundamentais, tais como o DNA, RNA e proteínas. Os agentes químicos podem danificar as células através de diferentes mecanismos. Com base nestes mecanismos, os compostos podem ser classificados de mutagênicos, genotóxicos ou citotóxicos (não são mutuamente exclusivos). Mutagenicidade encerra alterações estruturais de um gene que podem ser mutações pontuais (alterações nas bases da molécula de DNA, duplicações, inserções, inversões e translocações) ou deleções (COSTA; TEIXEIRA, 2012).

O potencial genotóxico de um composto é um dos mais importantes fatores de risco para o aparecimento de efeitos a longo prazo como câncer ou efeitos a nível reprodutivo. Compostos genotóxicos são aqueles que danificam o DNA diretamente ou indiretamente. A probabilidade deste dano genético originar um efeito real na saúde do indivíduo depende da natureza do dano, da capacidade da célula para reparar ou amplificar esse dano, da oportunidade que a célula pode ter ou não de expressar essa alteração e ainda da capacidade do organismo de reconhecer e suprimir a multiplicação de células aberrantes (SILBERGELD, 1998).

Os efeitos irão variar de acordo com as células afetadas. Uma alteração genética numa célula somática pode culminar, por exemplo, no aparecimento de câncer e envelhecimento precoce. Já as alterações em células germinativas, implicará alterações em indivíduos da geração seguinte (COSTA; TEIXEIRA, 2012). O processo carcinogênico é composto por diversas etapas: a exposição a um carcinogêneo, iniciação (alteração genética numa célula que será a célula inicial), promoção (resulta na formação de uma pré-neoplasia), conversão e progressão (ativação de proto-oncogênese e inativação do supressor tumoral p53). Alterações em alguns destes genes críticos podem provocar uma maior susceptibilidade ao desenvolvimento de processos carcinogênicos (LINKS; KENSLER; GROOPMAN, 1995).

Muitos pesticidas já foram testados relativamente ao seu potencial mutagênico, concretamente a testes de mutações genéticas e alterações cromossomais. Os dados experimentais revelaram que muitos destes compostos possuem propriedades mutagênicas (SANBORN; PHYSICIANS, 2004). Assim, diferentes organizações, como a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC – International Agency for Cancer Research) e a Agência de Proteção Ambiental Norte Americana (US EPA – United States Environmental Protection Agency) já classificaram muitos compostos ativos de produtos fitofarmacêuticos de carcinogênicos e/ou mutagênicos para os humanos (IARC, 1991).

JAGA e DHARMANI, 2005 apresentam uma associação entre a exposição a pesticidas e o aparecimento de tumores, especialmente quando estes estudos dizem respeito à exposição ocupacional. Estes resultados corroboram a necessidade da redução da utilização de pesticidas principalmente na agricultura e outras atividades profissionais (SANBORN; PHYSICIANS, 2004).

É notável que tanto a comunidade científica como a população em geral têm apresentado preocupação em relação aos possíveis efeitos negativos da utilização de

pesticidas. Os alimentos, água e ar contaminados constituem as principais fontes de exposição de pesticidas para o público em geral. Mais ainda, a contaminação pode ser superior em áreas tratadas com estas substâncias (sejam áreas agrícolas ou edifícios). A exposição ocupacional a pesticidas inclui o processo de produção bem como a sua utilização corrente no controle de pestes. Devido aos níveis e à frequência de exposição, os indivíduos ocupacionalmente expostos a estas substâncias constituem um grupo de risco (COSTA; TEIXEIRA, 2012).

3 JUSTIFICATIVA

Podemos constatar que até nos dias atuais o agente causador da leucemia infantil ainda é uma dificuldade para os pesquisadores. Por ser uma doença multifatorial, sua etiologia perdura em grande parte desconhecida (LITTLE, 1999) A exposição ocupacional e/ou domiciliar materna à pesticidas, herbicidas fungicidas durante períodos pré-gestacional, gestacional e pós-gestacional, vêm sendo associadas à leucemia infantil de um modo geral, assim como a exposição parental. Porém as associações especificamente ligadas aos seus subtipos, faixas etárias, tempo de exposição precisam ser pesquisadas (WIEMELS, 2012). Os fatores de exposição que necessitam ser elucidados justificam a necessidade de aprofundar o conhecimento a respeito da etiologia causal de cada subtipo, em específico no presente estudo a LMA. Há uma contribuição da literatura internacional sobre fatores de exposição parental a pesticidas, herbicidas e fungicidas ao desenvolvimento de LMA na prole. Porém, ainda há poucos estudos brasileiros com tais variáveis. Portanto há a necessidade de mais pesquisas relacionadas a esse tema no Brasil (EMERENCIANO; KOIFAN; POMBO-DE-OLIVEIRA, 2007)

Com esse estudo toda comunidade científica poderão identificar os possíveis fatores desencadeantes que aumentam a chance de desenvolvimento de LMA na prole, adquirindo maior embasamento teórico, proporcionando assim orientações e cuidados de forma holística, baseando suas intervenções a partir de evidências científicas, assim prestando uma assistência de qualidade.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar criticamente as evidências científicas encontradas, discutindo o papel da exposição parental à pesticida na etiologia das LMAs pediátricas.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar busca sistemática de estudos científicos que abordem o tema, utilizando critérios de inclusão e exclusão pré-determinados;
- Agrupar os estudos coletados e sintetizar seus principais resultados em tabelas;
- Realizar uma revisão sistemática e metanálise sobre as informações publicados na literatura científica sobre exposição parental à pesticida e o risco de desenvolvimento de LMA na infância.

5 METODOLOGIA

5.1 CONSIDERAÇÕES SOBRE O TIPO DE PESQUISA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de literatura, elaborado conforme as recomendações da metodologia PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) (MOHER *et al.*, 2010). Cujas perguntas norteadoras foram as seguintes: Exposição parental ocupacional e doméstica a pesticidas aumenta o risco de desenvolvimento de LMA infantil na prole?

5.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

5.2.1 Critérios de inclusão

- Estudos caso-controle publicados entre 1980 a 2018 que testaram o risco da exposição parental a pesticidas (incluindo exposição materna preconcepção, durante e após a gestação) com LMA infantil;
- Estudos que forneceram informações suficientes para estimar a associação de risco com razão de chances (termo em inglês: odds ratio - OR), risco relativo (RR) ou odds ratio de interação (IOR);
- Texto disponível na íntegra em inglês, espanhol e português.

5.2.2 Critérios de exclusão

- Estudos com um tema diferente do proposto para esta revisão;
- Publicações com idiomas diferentes aos especificados;
- Estudos que incluem especificamente casos de LMA relacionados a síndromes genéticas como síndrome de Down, neurofibromatose, Anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e ataxia-telangiectasia;
- Estudos que incluem casos de LMA secundária a tratamento;
- Estudos que não especificam o subtipo de leucemia (LLA e LMA);
- Artigos que incluem outras malignidades além de leucemia na mesma coorte, evitando extrapolação de resultados exclusivamente para leucemias;

- Artigos de revisão de literatura, meta-análise, estudos de casos, resumos (artigos não disponíveis na íntegra), comentários e editoriais.

5.3 FONTE DE INFORMAÇÃO E ESTRATÉGIA DE PESQUISA

O levantamento bibliográfico acerca do tema de interesse foi realizado nas bases de dados eletrônicas PubMed, Scopus, Web of Science e Embase no período de agosto a setembro de 2018, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Leukemia, Myeloid, Acute OR acute myeloid leucemia OR acute myeloid leukemic OR acute myeloid leukaemia OR AML AND Maternal Exposure OR Maternal Exposure OR Parental Exposure OR parental occupational exposure OR Paternal Exposure OR paternal exposure (Quadro 2).

Quadro 2. Estratégia de busca de acordo com a base de dados
PubMed
((Leukemia, Myeloid, Acute[mh] OR "acute myeloid leukemia"[tiab] OR "acute myeloid leukemic"[tiab] OR "acute myeloid leukaemia"[tiab] OR AML[tiab]) AND (Maternal Exposure[mh] OR Maternal Exposure*[tiab] OR Parental Exposure*[tiab] OR "parental occupational exposure"[tiab] OR Paternal Exposure[mh] OR paternal exposure*[tiab]))
Embase
('acute myeloid leukemia'/exp OR 'acute granulocytic leukemia':ti,ab OR 'acute myeloblastic leukaemia':ti,ab OR 'acute myeloblastic leukemia':ti,ab OR 'acute myelocytic leukaemia':ti,ab OR 'acute myelocytic leukemia':ti,ab OR 'acute myelogenous leukaemia':ti,ab OR 'acute myelogenous leukemia':ti,ab OR 'acute myeloid leukaemia':ti,ab OR 'acute myeloid leukemia':ti,ab OR 'acute nonlymphoblastic leukaemia':ti,ab OR 'acute nonlymphoblastic leukemia':ti,ab OR 'acute nonlymphocytic leukaemia':ti,ab OR 'acute nonlymphocytic leukemia':ti,ab OR 'granulocytic leukaemia, acute':ti,ab OR 'granulocytic leukemia, acute':ti,ab OR 'leukaemia, acute granulocytic':ti,ab OR 'leukaemia, acute myeloblastic':ti,ab OR 'leukaemia, acute myelocytic':ti,ab OR 'leukaemia, myelocytic, acute':ti,ab OR 'leukaemia, myeloid, acute':ti,ab OR 'leukaemia, nonlymphocytic, acute':ti,ab OR 'leukemia, acute granulocytic':ti,ab OR 'leukemia, acute myeloblastic':ti,ab OR 'leukemia, acute myelocytic':ti,ab OR 'leukemia, myelocytic, acute':ti,ab OR 'leukemia, myeloid, acute':ti,ab OR 'leukemia, nonlymphocytic, acute':ti,ab OR 'myelocytic leukaemia, acute':ti,ab OR 'myelocytic leukemia, acute':ti,ab OR 'nonlymphocytic leukaemia, acute':ti,ab OR 'nonlymphocytic leukemia, acute':ti,ab OR 'acute granulocytic leukaemia':ti,ab OR 'acute myeloid leukaemia':ti,ab OR AML:ti,ab) AND ('maternal exposure'/exp OR 'maternal exposure':ti,ab OR

'paternal exposure'/exp OR 'paternal exposure':ti,ab OR 'parental exposure*':ti,ab OR 'parental occupational exposure':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
Scopus
(TITLE-ABS-KEY("acute myeloid leukemia" OR "acute myeloid leukemic" OR "acute myeloid leukaemia" OR aml) AND TITLE-ABS-KEY(paternal AND exposure* OR "parental occupational exposure" OR maternal AND exposure* OR parental AND exposure*))
Web of Science
("acute myeloid leukemia" OR "acute myeloid leukemic" OR "acute myeloid leukaemia" OR aml) AND TÓPICO: ("paternal exposure" OR "parental occupational exposure" OR "Maternal Exposure" OR "Parental Exposure")

Ressalta-se que foram utilizados somente termos em inglês. Além disso, foram verificadas as referências dos artigos selecionados, a fim de identificar algum artigo que por qualquer eventualidade não foi encontrado nas bases de dados eletrônicas.

5.4 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os estudos foram selecionados em cada base de dados obedecendo duas etapas principais. A primeira etapa, foi composta principalmente pela identificação e obtenção dos estudos, e a segunda pela análise inicial dos estudos para definição da elegibilidade:

Primeira etapa:

1. Identificação dos estudos potencialmente elegíveis em cada base de dados;
2. Verificação da disponibilidade na íntegra do estudo;
3. Verificação da duplicidade dos estudos entre as bases de dados e exclusão dos estudos duplicados;
4. Verificação da idioma e exclusão dos artigos em idiomas diferente do português, inglês e espanhol;
5. Obtenção de todos os estudos disponíveis na íntegra;

Segunda etapa:

1. Elaboração de um quadro de seleção dos estudos, com as seguintes variáveis: Autoria e ano de publicação, título, base de dados, critérios de avaliação de cada estudo, situação (removido ou incluído) e observações (Apêndice A)
2. Verificação da elegibilidade dos estudos, sendo conferida por mais de um avaliador (SVMF);
3. Identificação no quadro os estudos incluídos ou excluídos, e as observações para cada estudo;
4. Ressalta-se que foram lidos todos os resumos, e quando a leitura do resumo não era suficiente para constatar se o artigo deveria ser incluído, considerando-se os critérios de inclusão definidos, o mesmo foi lido na íntegra para determinar sua seleção;
5. Os estudos selecionados foram analisados criticamente e após a análise, foram classificados da seguinte forma: atende (A), atende parcialmente (AP) e não atende (NA). Os estudos classificados em (A) e (AP) foram agrupados, conforme a classificação final (Apêndice A).

5.5 EXTRAÇÃO, SÍNTESE E ANÁLISE DOS RESULTADOS

A coleta das informações, realizada apenas para os estudos incluídos, foi extraída independentemente por dois investigadores usando um formulário de coleta de dados padronizado e, em seguida, comparado. As informações extraídas foram o desenho do estudo, primeiro autor, ano de publicação, país, período de recrutamento, número e características de casos e controles maternos e paternos, idade das crianças, exposição doméstica ou ocupacional parental, resultados significativos de exposição com medida de associação de risco, como OR, RR, ou IOR e informações adicionais consideradas importantes para a análise ou discussão. Foram consideradas associações significativas quando o p-valor foi $<0,05$. Os resultados foram apresentados em forma de quadro.

5.5.1 Avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade metodológica (risco de viés) foi independentemente avaliada por dois revisores, usando a *Newcastle-Ottawa Scale* para avaliar estudos não randomizados para metanálise (WELLS et al., 1993). Os fatores analisados foram: a) Seleção; b) Comparabilidade e c) Resultados. Os estudos foram avaliados e classificados quanto a qualidade em ótimo, razoável e ruim, sendo atribuído estrelas nos domínios analisados conforme diretrizes da *Newcastle-Ottawa Scale* (ANEXO A) Um índice de qualidade “ótimo” exigia 3 ou 4 estrelas na seleção, 1 ou 2 estrelas na comparabilidade e 2 ou 3 estrelas nos resultados. Um índice de qualidade “razoável” exigia 2 estrelas na seleção, 1 ou 2 estrelas na comparabilidade e 2 ou 3 estrelas nos resultados. Um escore de qualidade “ruim” refletiu 0 ou 1 estrela (s) na seleção, ou 0 estrelas na comparabilidade, ou 0 ou 1 estrela (s) nos resultados.

Outro nível de evidência utilizado foi Joanna Briggs Institute (JBI), a fim de gerar maior confiabilidade ao trabalho. O JBI tem uma visão particular sobre o que conta como evidência e os métodos utilizados para sintetizar esses diferentes tipos de evidências (<http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html>). Para avaliar o nível de evidencia o JBI baseia-se em uma lista contendo 10 perguntas para avaliação dos estudos de caso-controle, após a realização do checklist o estudo foi classificado em nível de evidência A ou B (Anexo B).

5.5.2 Análise estatística

Para a metanálise, os resultados binários de exposições foram coletados de acordo com o numero amostral de cada estudo, gerando tabelas de contingências para exposição à pesticidas com seus respectivos OR ou RR. Para o cálculo combinado de metanálise foi utilizado o software Rev manager version 5, fornecido gratuitamente pela The Cochrane collaboration, especificando o efeito aleatórios baseado no método de Mantel-Haenszel (Higgins e Green, 2011; The Cochrane Collaboration, 2012). A heterogeneidade dos estudos foram mensuradas usando qui-quadrado (χ^2) com n-1 grau de liberdade e a inconsistência por I² ($I^2 = (Q - df)/Q \times 100\%$, sendo Q o χ^2 , df o grau de liberdade.) (Higgins et al., 2003). Para o grau de variação utilizou-se a estimativa de t^2 (Deeks, 2001).

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.1 Seleção na literatura e característica dos estudos

A busca na literatura resultou 105 trabalhos provenientes das combinações do operador nas bases de dados estudados. Após a triagem inicial 72 estudos foram identificados como potencialmente relevantes ao tema (já sendo descartados os títulos duplicados). Em primeira análise, 67 estudos foram excluídos devido idioma diferente de inglês, português ou espanhol ($n = 2$), estudos com um tema diferente do proposto para esta revisão ($n = 36$), estudos que incluem especificamente casos de LMA relacionados a síndromes genéticas como síndrome de Down, neurofibromatose, Anemia de Fanconi, síndrome de Bloom e ataxia-telangiectasia ou secundária a tratamento ($n = 2$), estudos que não especificaram o subtipo de leucemia (LLA ou LMA)($n = 1$), estudos de revisão de literatura, meta-análise, estudos de casos, resumos (artigos não disponíveis na íntegra), comentários e editoriais ($n = 26$). Destes, após aplicação dos processos de seleção, elegibilidade e inclusão (Figura 1) foram extraídos 6 estudos. De forma suplementar, os estudos de revisão sistemática e os demais estudos pré-selecionados foram utilizados como fonte de coleta de dados, sendo identificados 3 estudos que não haviam sido incluídos na busca inicial, mas que atendiam aos critérios de inclusão, sendo que após uma análise mais robusta apenas 2 estudos cumpriam definitivamente todos os critérios de inclusão.

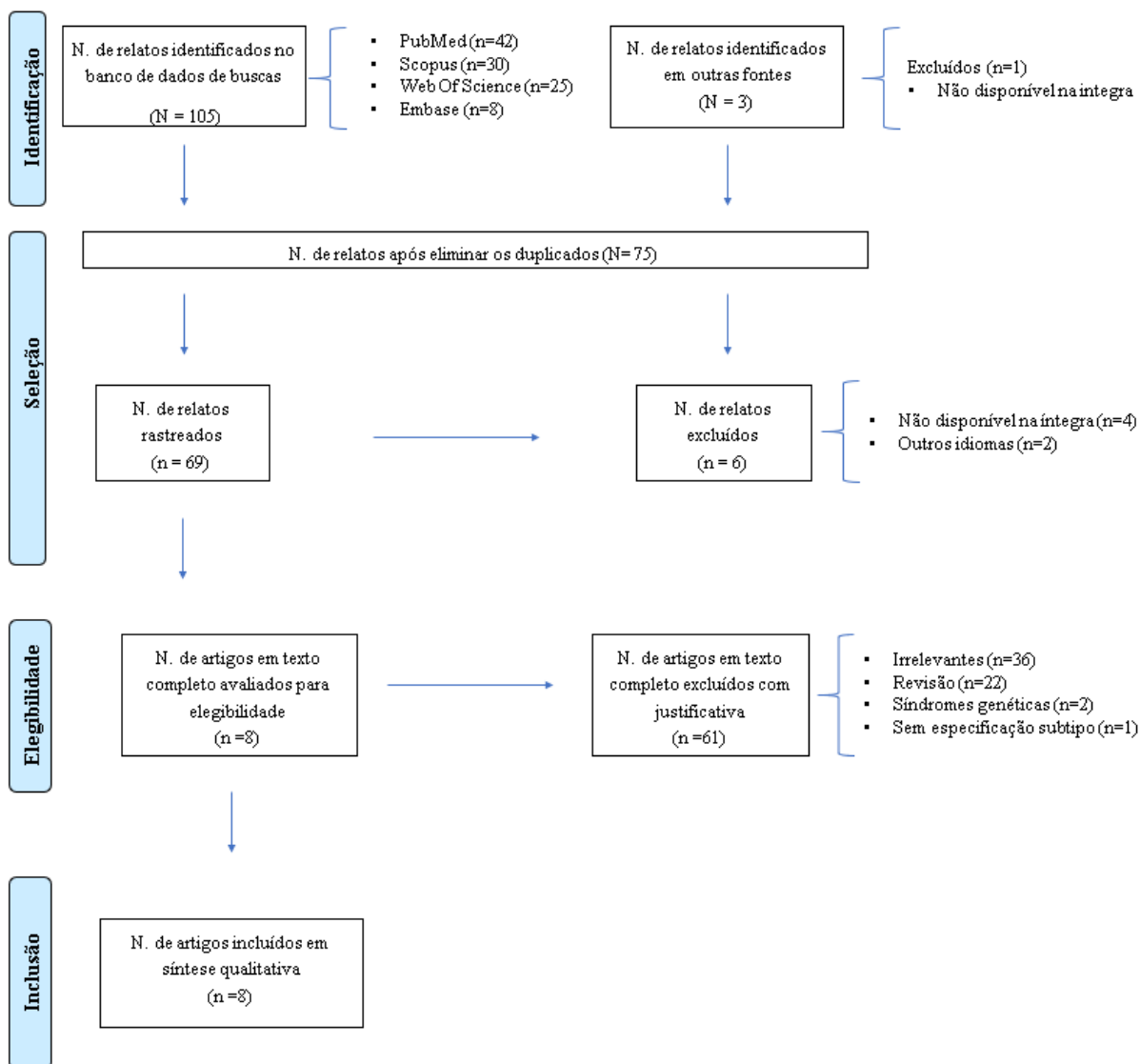


Figura 1: Fluxograma da informação com as diferentes fases do estudo.

Desta forma, a seleção final foi constituída por 8 estudos com delineamento experimental do tipo caso-controle: observacional, longitudinal e retrospectivo publicados entre 1980 a 2018. A seleção total foi composta de 87030 pessoas, onde 21534 casos e 65496 controles. Inicialmente foi realizada a extração de informações referentes à LMA e exposição parental a pesticidas. Diversos tipos de pesticidas foram analisados nos estudos, sendo assim, realizou-se a contabilização de todos os indivíduos com parentes expostos a pesticidas, obtendo-se um total de 1586 indivíduos. A etapa seguinte consistiu em determinar quais destes possuíam informações correlacionados ao desenvolvimento de LMA. Assim o número de casos

satisfatórios ao estudo, observados em cada trabalho podem ser observados no quadro 1.

Para a revisão sistemática os trabalhos foram tabulados e classificados quanto a níveis de qualidade, por diferentes ferramentas de classificação em nível de evidencia (Quadro 3).

Quadro 3: Classificação dos estudos pelo nível de evidência

Referência	Delineamento do estudo	Índice de qualidade (viés)	Grau de evidência JBI
Alexander et al., 2001	Caso-controle	◆◆◆	A
Buckley et al., 1989	Caso-controle	◆	A
Ferreira et al., 2013	Caso-controle	◆	A
Keegan et al., 2012	Caso-controle	◆◆◆	A
Pearce et al., 2006	Caso-controle	◆◆◆	A
Rudant et al., 2007	Caso-controle	◆◆◆	A
Slater et al., 2011	Caso-controle	◆	A
Wen et al., 2000	Caso-controle	◆◆◆	A

Legenda: IC: Intervalo de confiança. Um índice de qualidade Ótimo/◆◆◆ exigia 3 ou 4 estrelas na seleção, 1 ou 2 estrelas na comparabilidade e 2 ou 3 estrelas nos resultados. Uma pontuação de qualidade razoável/◆◆ exigia 2 estrelas na seleção, 1 ou 2 estrelas na comparabilidade e 2 ou 3 estrelas nos resultados. Um índice de qualidade ruim/◆ reflete 0 ou 1 estrela (s) na seleção, ou 0 estrelas na comparabilidade, ou 0 ou 1 estrela (s) nos resultados

Quadro 1. Estudos de exposição parental a pesticidas e LMA

Estudo	País	Materno/ Paterno	Nº de casos/ controles materno	Nº de casos/ controles paterno	Idade dos casos	Exposição	Tipo de pesticida	Resultados significativos	
								Período Exposição a pesticida	OR (95%IC); p- valor
Buckley et al, 1989	EUA e Canadá	Ambos	204/178	104/138	<5 anos e >5anos	Doméstica/ ocupacional	Qualquer pesticida	Exposição ocupacional materna ou paterna à pesticida:	
								1-1000 dias	Sem associação
								>1000 dias	Sem associação
								Exposição materna e paterna ocupacional (casos com idade):	
								<18 anos	
								1-1000 dias	Sem associação
>1000 dias	3,8 (1,5-9,7); <i>p=0,004</i>								
>5 anos									
1-1000 dias	Sem associação								
>1000 dias	Sem associação								
<5 anos									
1-1000 dias	Sem associação								
>1000 dias	11,4 (1,5-88,7); <i>p=0,003</i>								
Wen et al, 1999	EUA, Canadá e Austrália	Paterno	NA	528/657	≤18 anos (<2 anos, 2-5 e >5 anos)	Ocupacional	Herbicida	NA	Sem associação

Alexander et al, 2001	Europa, Oriente-médio, América do Sul e Ásia	Materno	74/266	NA	18 meses	Doméstica/ ocupacional	Qualquer pesticida	NA	5,08 (1,84-14,-4); <i>p</i> = 0,002
Pearce et al, 2006	Inglaterra	Paternal	NA	203/8821	0-24 anos	Ocupacional	Qualquer pesticida, inseticida, herbicida	0-24 anos 0-6 anos 7-74 anos	Sem associação Sem associação Sem associação
Rudant et al, 2007	França	Ambos	100/1681		<15 anos	Doméstica	Qualquer pesticida, inseticida, herbicida fungicida	Uso Materno: Qualquer pesticida ou Inseticida Herbicida Fungicida Uso paterno: Qualquer pesticida Inseticida Herbicida Fungicida	2,2 (1,4–3,3); <i>p</i> <10 ⁻³ 2,1 (1,4–3,3); <i>p</i> <10 ⁻³ Sem associação NA Sem associação Sem associação Sem associação Sem associação
Slater et al, 2011	EUA e Canadá	Materna	172/324	NA	<1 ano	Doméstica	Inseticida, controle de traças, raticida, controle de pulgas ou carrapatos, herbicida, repelente de insetos, extermínio profissional de pragas	Pré-concepção e a durante concepção	Sem associação
Ferreira et al, 2013	Brasil	Materna	59/423	NA	< 2 anos (0-11)	Doméstica/ ocupacional	Praletrina, permetrina, imiprotrina,	Pré-concepção (3 meses antes da gestação):	

					meses e 12-23 meses)	esbiothrin,, tetrametrina, fenotrina, aletrina solventes.	d- d- e	0-11 meses 12-23 meses	3,81 (1,34-10,84) 2,48 (1,20-5,11)
								Durante a gestação:	
								1º Trimestre ^a	Sem associação
								2º Trimestre ^a	Sem associação
								3º Trimestre:	
								0-11 meses	3,70 (1,32-10,38)
								12-23 meses	Sem associação
								Durante amamentação:	
								0-11 meses	7,04 (2,47-20,10)
								12-23 meses	Sem associação
Keegan et al, 2012	Europa	Paterno	NA	2367/2371	<15 anos	Ocupacional	Qualquer pesticida	NA	Sem associação

Nota: NA, Não Avaliado; ^a Avaliado para ambas faixas etárias (0-11 meses e 12-23 meses).

Os trabalhos de RUDANT *et al.* (2007) e ALEXANDER *et al.*, (2001), não apresentavam informações de forma discriminada, não apresentando quantos casos de LMA foram expostos, assim como os controle, com isso impossibilitando que fosse definido o número de casos e controle da amostra pelo subtipo de leucemia e o contaminante.

Buckley *et al.*, (1989) ao avaliar a exposição parental e o desenvolvimento de LMA em crianças com idade até 18 anos, relataram a associação do risco de LNLA com exposição prolongada (> 1000 dias) a pesticidas, quando comparada a exposição de outros contaminantes como solventes e derivados do petróleo, além disso outro achado importante foi o aumento substancial das estimativas de risco para a exposição parental ocupacional a pesticidas para crianças com idade inferior a 5 anos (11,4; IC 95% = 1,5-88,7) e menor de 18 anos (3,8; IC 95% = 1,5-9,7) ao diagnóstico.

Alexander *et al.* (2001) e Rudant *et al.* (2007) relataram associação positiva para LMA com a exposição materna doméstica e ocupacional a qualquer tipo de pesticida, com risco de 5,08 e 2,2, respectivamente.

Entre os estudos avaliados Ferreira *et al.*, (2013) relataram em seu trabalho a hipótese de que a exposição a pesticidas no período pré-gestacional poderia estar envolvida na etiologia da LMA em crianças com idade entre 0-11 meses (3,81; IC 95%= 1,34-10,84) e 12-23 meses (2,48; IC 95%= 1,20-5,11)..

Wen *et al* (1999), Pearce *et al.*, (2006), Slater *et al.*, (2011) e Keegan *et al.*, (2012) não conseguiram correlacionar a exposição parental ocupacional e doméstica a pesticidas com LMA. Os autores alegam que a comparação da exposição de casos e controles é de difícil correlação devido à variação nos períodos de tempo exposição, subcategorias de exposição e subgrupos de casos examinados. Estudos que não conseguiram encontrar aumentos significativos no risco, podem ter sofrido limitações metodológicas, tais como pequeno número de indivíduos expostos (especialmente entre subgrupos) ou avaliação de exposição incompleta ou tendenciosa. Além disso, as categorias de exposição a produtos químicos podem apresentar exposições carcinogênicas sobrepostas (por exemplo, os pesticidas geralmente contêm solventes) e nem sempre fornecem detalhes sobre produtos químicos específicos, o que poderia levar à classificação errônea da exposição.

6.2 Metanálise

Desta forma, dada a ambiguidade encontrada nos resultados, foi realizada uma metanálise sob a tabela de contingência dos dados para verificar a influência da exposição parental a pesticidas e o desenvolvimento de LMA (Figura 2), totalizando uma amostra com 240 casos e 643 controles expostos. A figura 2 mostra a relação da exposição aos pesticidas e desenvolvimento da LMA, os estudos posicionados a esquerda da linha indicaram maior taxa de desenvolvimento da LMA ao acaso, enquanto os da direita tiveram uma correlação maior da exposição à pesticida com a LMA. As linhas horizontais representam os intervalos de confiança de cada trabalho, e quando os mesmos atravessam o eixo 1, não pode-se inferir tendência aos casos ou ao controle. O efeito combinado dos estudos é representado pelo losango, contemplando o intervalo de confiança de todos trabalhos. No geral, OR combinado dos estudos foi de 1,33 (IC 95% = 0,91- 1,95) com valor de $p = 0,004$. Desta forma pode-se concluir que apesar da tendência a direita e do valor de OR de 1.33, com o intervalo de confiança estudado não pode-se afirmar que a exposição a pesticidas aumentassem a chance de desenvolver LMA. Embora demonstrado nos estudos avaliados, que o desenvolvimento da LMA e exposição a pesticidas podem possuir associação, esse resultado não refuta a hipótese, portanto nota-se que as informações são inconclusivas para afirmar que a exposição parental a pesticida aumenta as chances de desenvolver LMA infantil.

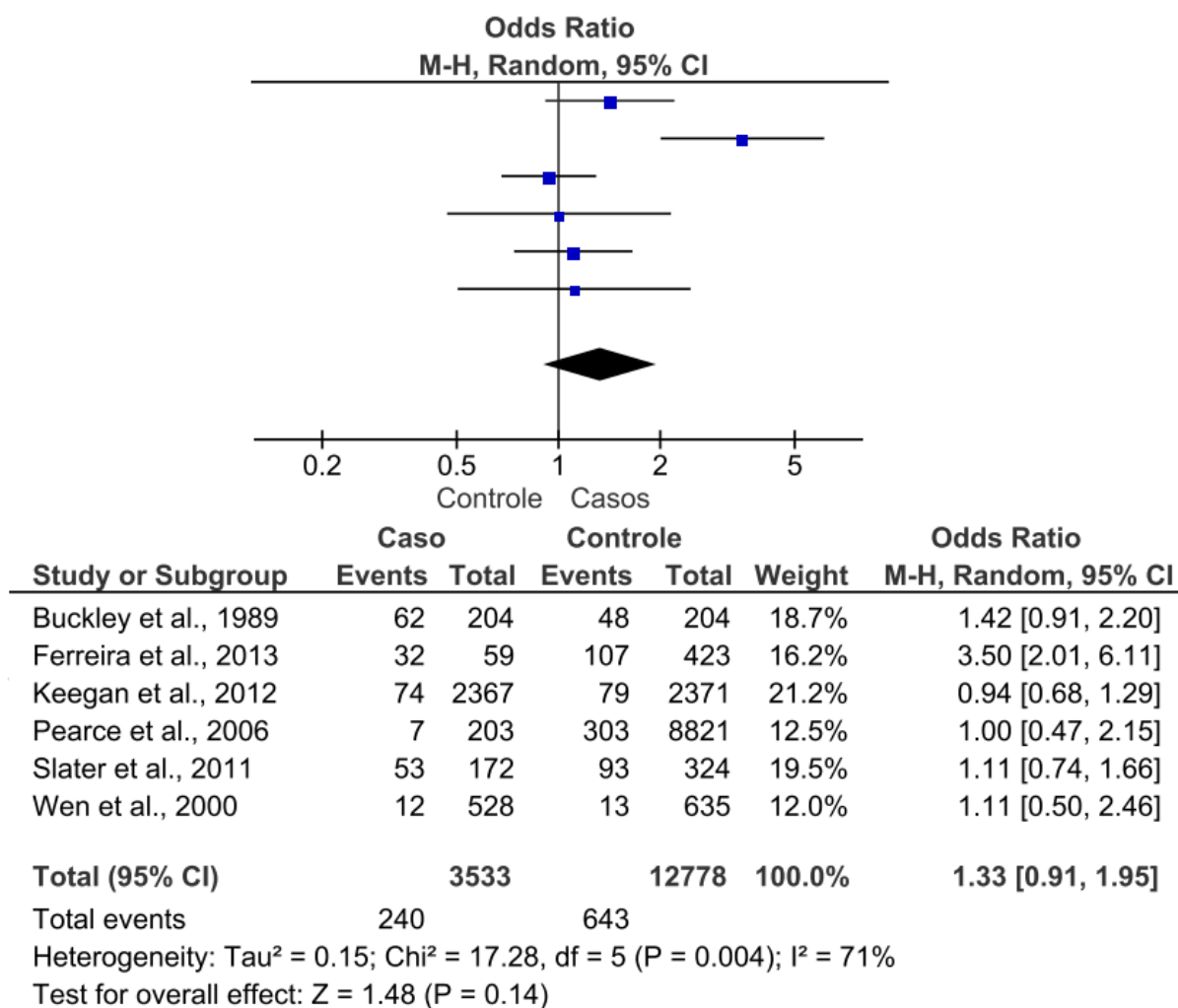


Figura 2: Gráfico em floresta dos estudos incluídos na análise do efeito aleatório e odds-ratio combinado e dos estudos incluídos para LMA.

Apesar de a leucemia ser o diagnóstico de câncer infantil mais incidente, o subtipo LMA é o que ocorre em menor frequência (PUUMALA *et al.*, 2013). Visto que os estudos incluíam informações de outros subtipos de leucemia como LLA, e leucemia aguda sem especificação, acreditou-se ser importante verificar também se a exposição aos pesticidas poderia influenciar a ocorrência de leucemia incluindo todos os subtipos. A fim de agregar informações importantes ao trabalho realizou-se uma segunda metanálise para estudar a influência da exposição parental a pesticidas e a chance de desenvolver leucemia.

As informações de leucemia e exposição a pesticidas foram extraídos dos oito estudos selecionados e incluídos na metanálise. O OR combinado dos estudos foi de 1.32 (IC 95% = 1.05 – 1.66) (Figura 3), com valor de p = 0,02. Apesar do intervalo de confiança apresentar valor limítrofe de seu limite inferior (1.05) sendo 1 o mínimo para

inferir diferenças, pode-se refutar a hipótese de nulidade e evidenciar que a exposição parenteral a agentes pesticidas aumenta a chance do desenvolvimento de leucemia na infância em 1,32 ($p < 0,05$).

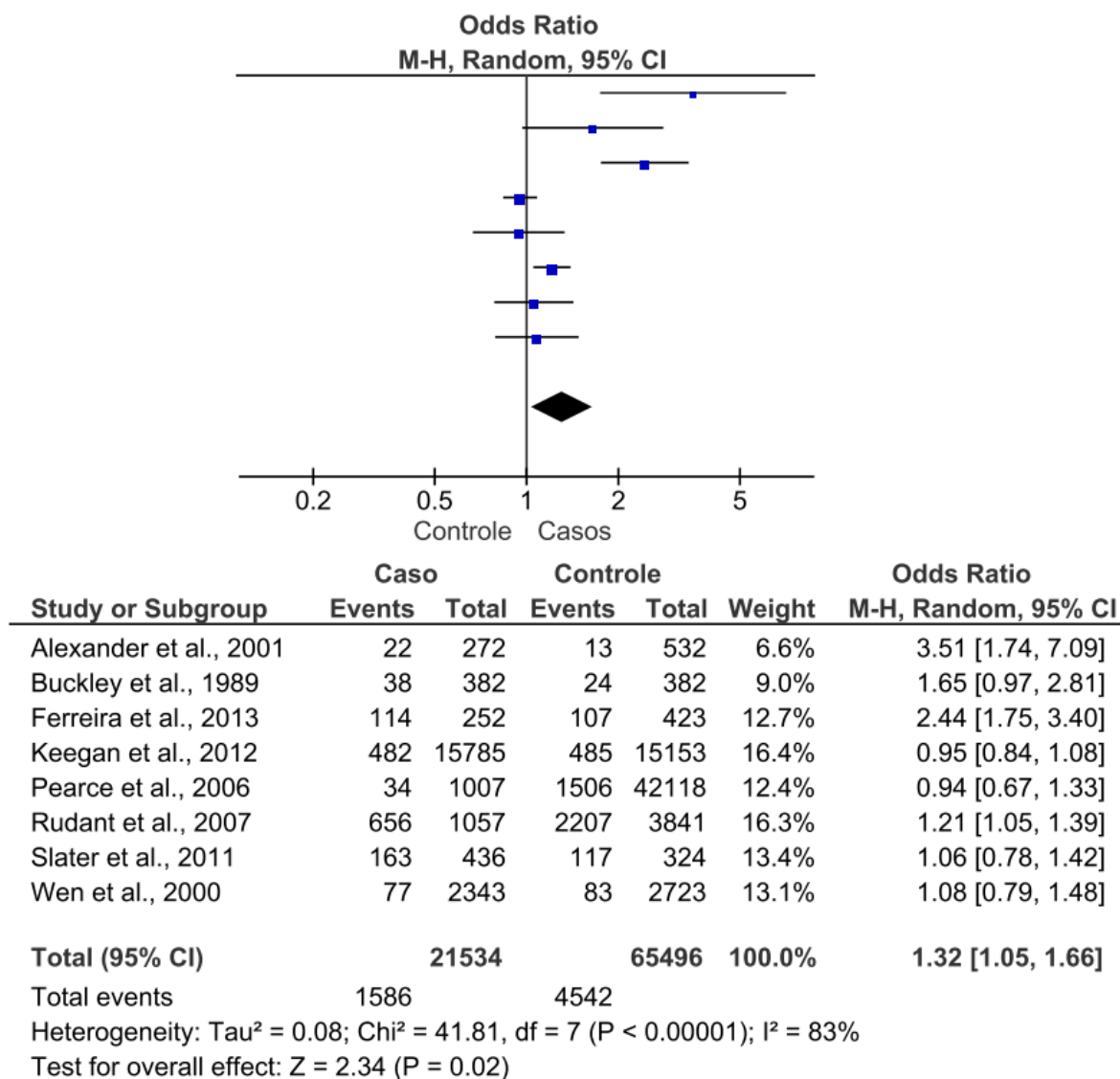


Figura 3: Gráfico em floresta dos estudos incluídos na análise do efeito aleatório e odds-ratio combinado e dos estudos incluídos para leucemias.

Os estudos analisados eram heterogêneos, foram observadas diferenças quanto ao familiar que foi exposto ao pesticida, sendo a exposição paterna, materna ou de ambos. O trabalho de SLATER *et al.*, (2011) avaliou apenas a exposição de mães, WEN *et al.*, (2000) avaliou apenas os pais enquanto BUCKLEY *et al.*, (1989) utilizou informação oriundos de pais e mães. Fortes evidências experimentais da exposição à radiação e xenobiotico como: medicações teratogênicas, pesticidas e

metais, indicam a chance de transmissão na prole por vias epigenéticas (CORDIER, 2008).

Em paralelo os estudos epidemiológicos sobre a exposição e efeito nas gerações permanece inconclusivo, muitos estudos epidemiológicos incluíram exposições paternas como um complemento aos estudos existentes e focaram principalmente em defeitos congênitos, razão sexual, cânceres infantis ou abortos espontâneos. É necessário melhorar o conhecimento sobre as possíveis consequências das exposições paternas nas gerações futuras e tem forte implicação em termos de regulação, no local de trabalho, por exemplo. (TRASLER; DOERKSEN, 1999).

Podemos observar que o tempo de exposição possuía uma grande variabilidade entre os estudos analisados. BUCKLEY *et al.*, (1989) avaliou a exposição de 1 até 1000 dias, já Ferreira *et al.*, (2013) avaliou exposição entre pré-concepção, 3 meses antes da gestação, durante a gestação e pós-gestacional, durante a amamentação. Os demais trabalhos não padronizaram o tempo de exposição. Variações em relação a frequência e duração da exposição e das práticas ocupacionais, afetam os resultados e o agrupamento deles em relação ao fenômeno, o que levaria ao erro de classificação da exposição (KEEGAN *et al.*, 2012).

A idade dos pacientes infantis incluídos nos estudos variou de 0 a 18 anos, onde alguns trabalhos fragmentaram a análise por faixas de idade enquanto outros consideraram apenas um grupo experimental. Ressalta-se que os estudos utilizados não agruparam as informações exclusivamente para o diagnóstico de LMA, também foi observado nos trabalhos pacientes diagnosticados com LLA, LH, LNH e cânceres. Os trabalhos também não analisaram apenas exposição a pesticidas, no geral foram analisadas diversos contaminantes em meio doméstico, rural e laborial. Desta forma a extração das informações para realização da metanálise e da revisão sistemática foi exclusiva dos pacientes com diagnóstico de LMA e exposição parenteral à herbicidas, pesticidas, inseticidas e fungicidas (Quadro 1).

Desta forma nota-se que apesar da conhecida teratogenicidade de diversos xenobióticos, incluindo os pesticidas, ao avaliar ensaios e estudos epidemiológicos e de coorte esta correlação não fica tão clara. Isso se deve a complexidade e o número de variáveis que influem nesses resultados, neste estudo notou-se a influência significativa da exposição parental aos pesticidas no desenvolvimento da leucemia infantil, porém ao se avaliar apenas para LMA o resultado ainda não é conclusivo.

Sugere-se que o baixo número de elementos (n) estatístico encontrado para LMA restringiu a potência estatística dos testes e também a alta variabilidade nas metodologias dos estudos avaliados.

7 CONCLUSÕES

A leucemia é o câncer mais incidente em crianças, e além das condições intrínsecas do organismo para seu desenvolvimento também deve ser levado em consideração a influência ambiental. Com base na presente revisão sistemática e metanálise de estudos com delineamentos experimentais do tipo caso controle que relacionavam a exposição parental ocupacional ou domiciliar a pesticidas e o desenvolvimento de LMA na prole, concluímos que não pode-se afirmar que a exposição a pesticidas aumentam a chance de desenvolver LMA. Porém na segunda metanálise concluímos que houve uma associação entre a exposição parenteral a agentes pesticidas e o aumento de chances do desenvolvimento de leucemia na infância.

Algumas limitações durante a formulação do estudo devem ser abordadas como a heterogenicidade dos estudos. Podemos observar que os estudos se diferenciaram muito em relação ao tempo de exposição ao pesticida, ao familiar que era exposto (onde uns traziam apenas exposição materna ou apenas paterna ou ambas), a idade dos casos-controles se diferenciou em todos estudos. Além dos pontos citados, outra limitação observada é que em dois dos estudos analisados não apresentavam as informações de forma discriminada em relação ao subtipo e a exposição.

Portanto podemos concluir que a exposição parental a pesticidas, sejam domésticos ou em ambiente laboral podem aumentar as chances da criança de desenvolver leucemia, e para melhor compreensão deste fenômeno prontuários mais complexos devem ser direcionados aos pais durante o acompanhamento pré-natal, a fim de melhor compreender a frequência e as substâncias as quais estão sendo expostas, e assim conseguir padronizar as informações que fomentarão estudos futuros.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALEXANDER, F.E. *et al.* Transplacental chemical exposure and risk of infant leukemia with MLL gene fusion. *Cancer Research*, v. 61, n. 6, p. 2542–2546, 2001. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=32685836>>.

ALTIERI, Andrea *et al.* Number of siblings and the risk of lymphoma, leukemia, and myeloma by histopathology. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, v. 15, n. 7, p. 1281–1286, 2006.

ARAGON, A. Dermal exposure to pesticides in Nicaragua: a qualitative and quantitative approach. p. 1, 2005.

ARBER, Daniel A. Acute Myeloid Leukemia. *Hematopathology: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology*, p. 429–466.e5, 2017.

BELSON, M., KINGSLEY, B., & HOLMES, A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental health perspectives*, v. 115(1), p. 138–145, 2006.

BENNETT, J. M. *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Annals of internal medicine*, v. 103, n. 4, p. 620–625, 1985.

BOYLE, Peter; LEVIN, Bernard. World Cancer report 2008. *Cancer Control*, p. 512, 2008.

BUCKLEY, Jonathan D. *et al.* Occupational Exposures of Parents of Children with Acute Nonlymphocytic Leukemia: A Report from the Childrens Cancer Study Group. *Cancer Research*, v. 49, n. 14, p. 4030–4037, 1989.

BUKA, Irena; KORANTENG, Samuel; OSORNIO VARGAS, Alvaro R. Trends in Childhood Cancer Incidence: Review of Environmental Linkages. *Pediatric Clinics of North America*, v. 54, n. 1, p. 177–203, 2007.

CHOWDHURY, Ashim *et al.* Impact of pesticides on soil microbiological parameters and possible bioremediation strategies. *Indian Journal of Microbiology*, v. 48, n. 1, p. 114–127, 2008.

COEBERGH, J. W.W. *et al.* Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer*, v. 42, n. 13, p. 2019–

2036, 2006.

COLE, D C *et al.* Cancer health effects of pesticides Systematic review. *Canadian Family Physician*, v. 53, p. 1704–1711, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2231435/pdf/0531704.pdf>>.

COLT, Joanne S.; BLAIR, Aaron. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environmental Health Perspectives*, v. 106, n. SUPPL. 3, p. 909–925, 1998.

COOK, S. N. Infant Cancers in California, 1988-2011. *California Cancer Reporting and Epidemiologic Surveillance (CalCARES) Program*, v. 1, 2014.

CORDIER, Sylvaine. Evidence for a role of paternal exposures in developmental toxicity. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, v. 102, n. 2, p. 176–181, 2008.

COSTA, C; TEIXEIRA, Jp. Efeitos genotóxicos dos pesticidas. *Revista de Ciências Agrárias*, v. 35, p. 19–31, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?pid=S0871-018X2012000200002&script=sci_arttext>.

DE SOUZA REIS, Rejane *et al.* Childhood leukemia incidence in Brazil according to different geographical regions. *Pediatric Blood and Cancer*, v. 56, n. 1, p. 58–64, 2011.

EMERENCIANO, M.; KOIFMAN, S.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M. S. Acute leukemia in early childhood. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 40, n. 6, p. 749–760, 2007.

FERRARA, Felicetto. Unanswered questions in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncology*, v. 5, n. 7, p. 443–450, 2004.

FERREIRA, Jeniffer Dantas *et al.* In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age. *Environmental Health Perspectives*, v. 121, n. 2, p. 269–275, 2013.

GILLILAND, D. Gary; TALLMAN, Martin S. Focus on acute leukemias. *Cancer Cell*, v. 1, n. 5, p. 417–420, 2002.

GREAVES, M. F. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet*, v. 349, n. 9048, p. 344–349, 1997.

GURNEY, James G. *et al.* Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*, v. 75, n. 8, p. 2186–2195, 1995.

HEANEY, Mark L.; GOLDE, David W. Myelodysplasia. *New England Journal of Medicine*, v. 340, n. 21, p. 1649–1660, 1999. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199905273402107>>.

HOWLANDER, N *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. *National Cancer Institute*, 2013. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011>.

HUGHES, W. William. Essentials of environmental toxicology: the effects of environmentally hazardous substances on human health. p. 176, 1996. Disponível em: <<http://site.ebrary.com/id/10100359>>.

IARC. *Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides*. 53. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1991.

J.D., Ferreira *et al.* *In utero pesticide exposure and leukemia in Brazilian children < 2 years of age*. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368278170%5Cnhttp://ehp.niehs.nih.gov/pdf-files/2013/Feb/ehp.1103942_508.pdf%5Cnhttp://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=00916765&id=doi:&atitle=In+utero+pesticide+expo>.

JACOBS, Peter; WOOD, Lucille. Chronic lymphocytic leukaemia - The haematologic basis for diagnosis and treatment. *Hematology*, v. 7, n. 1, p. 33–42, 2002.

KEEGAN, TJ *et al.* Case-control study of paternal occupation and childhood leukaemia in Great Britain, 1962-2006. *British Journal of Cancer*, v. 107, n. 9, p. 1652–1659, 2012.

KEIFER, Matthew C. Effectiveness of interventions in reducing pesticide overexposure and poisonings. *American Journal of Preventive Medicine*, v. 18, n. 4 SUPPL. 1, p. 80–89, 2000.

KROETZ, Fm; CZLUSNIAK, Gd. Alterações Bucais E Condutas Terapêuticas Em Pacientes Infanto-Juvenis Submetidos a Tratamentos Anti-Neoplásicos. *Ci. Biol. Saúde*, v. 9, n. 2, p. 41–48, 2003.

LARA, W. H.; BATISTA, G. C. No Title. *Química Nova*, v. 15, p. 161–166, 1992.

LIMA, Mariana Cardoso De *et al.* Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *Jornal de Pediatria*, v. 92, n. 3, p. 283–289, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.08.008>>.

LINET, M S. The leukemias: epidemiologic aspects. *Monographs in Epidemiology and Biostatistics*, v. 6, 1985.

LINET, M S; DEVESA, S S. Epidemiology of Leukemia: Overview and Patterns of Occurrence. *Leukemia*, v. 7, p. 131–151, 2002.

LINKS, J M; KENSLER, T W; GROOPMAN, J D. Biomarkers and mechanistic approaches in environmental epidemiology. *Annu. Rev. Public Health*, v. 16, p. 83–103, 1995.

LITTLE, J. Epidemiology of childhood cancer. *IARC Scientific Publications*, p. 1–9, 1999.

LOWENBERG, I. Acute myeloid leukaemia. *N Engl J Med*, v. 341, n. 14, p. 1051–1062, 1999.

M., Linabery Amy; A., Ross Julie. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992–2004). *Cancer*, v. 112, n. 2, p. 416–432, [S.d.]. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.23169>>.

MCBRIDE, Mary L. Childhood cancer and environmental contaminants. *Canadian Journal of Public Health*, v. 89, n. SUPPL. 1, 1998.

MCMICHAEL, A. J. (Anthony J.). Human frontiers, environments, and disease : past patterns, uncertain futures. p. 413, 2001. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/267569933_TRANSPORT_AND_ENVIRONMENT>.

MCNALLY, Richard J Q; PARKER, Louise. Environmental factors and childhood acute leukemias and lymphomas. *Leukemia and Lymphoma*, v. 47, n. 4, p. 583–598, 2006.

MDA. *O Brasil é o maior consumidor e produtor de agrotóxicos do mundo desde 2009*.

MENEGAUX, F. *et al.* Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occupational and environmental medicine*, v. 63, n. 2, p. 131–134, 2006.

MERKS, Johannes Hans M.; CARON, Huib N.; HENNEKAM, Raoul C.M. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *American Journal of Medical Genetics*, v. 134 A, n. 2, p. 132–143, 2005.

METAYER, Catherine *et al.* The Childhood Leukemia International Consortium. *Cancer Epidemiology*, v. 37, n. 3, p. 336–347, 2013.

MILLS, P.K.; ZAHM, S.H. Organophosphate pesticide residues in urine of farmworkers and their children in Fresno county, California. *American Journal of Industrial Medicine*, v. 40, n. 5, p. 571–577, 2001. Disponível em:

<<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L33061615%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1002/ajim.10007%5Cnhttp://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=02713586&id=doi:10.1002%2Fajim.10007&atitle=Organophosphate+pesticide+resid>>.

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *International Journal of Surgery*, v. 8, n. 5, p. 336–341, 2010. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919110000403>>.

PAPADOPOULOU, C. *et al.* Is birth weight associated with childhood lymphoma? A meta-analysis. *International Journal of Cancer*, v. 130, n. 1, p. 179–189, 2012.

PARKIN, D. M. *et al.* The international incidence of childhood cancer. *International Journal of Cancer*, v. 42, n. 4, p. 511–520, 1988.

PAZDUR, R. *Medical Oncology: A Comprehensive Review*. 2. ed. [S.l.]: PRP, 1996.

PEARCE, Mark S. *et al.* Paternal occupational exposure to pesticides or herbicides as risk factors for cancer in children and young adults: A case-control study from the north of England. *Archives of Environmental and Occupational Health*, v. 61, n. 3, p. 138–144, 2006.

POLI OLIVEIRA, R.A.G; NETO, A. *Anemias E Leucemias Conceitos Basicos E Diagnostico Por Tecnicas*. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2004.

POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S. *et al.* Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, v. 15, n. 12, p. 2336–2341, 2006. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=46048287>>.

POMBO-DE-OLIVEIRA, Maria S. *et al.* Infant acute leukemia and maternal exposures during pregnancy. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, v. 15, n. 12, p. 2336–2341, 2006.

POOLE, Charles *et al.* Socioeconomic status and childhood leukaemia: A review. *International Journal of Epidemiology*, v. 35, n. 2, p. 370–384, 2006.

PUUMALA, S.E. *et al.* Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatric Blood and Cancer*, v. 60, n. 5, p. 728–733, 2013. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36>>.

8527196%0Ahttp://dx.doi.org/10.1002/pbc.24464>.

RATNER, Pamela A. *et al.* Cancer incidence and adverse pregnancy outcome in registered nurses potentially exposed to antineoplastic drugs. *BMC Nursing*, v. 9, 2010.

REIS, Rejane De Souza *et al.* Early childhood leukemia incidence trends in Brazil. *Pediatric Hematology and Oncology*, v. 33, n. 2, p. 83–93, 2016.

RIES, L.A.; SMITH, M.A.; GURNEY, J.G. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States. *Seer Program 1975-1995*, v. 99–4649, p. 17–34, 1999. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>>.

RUBNITZ, Jeffrey E.; INABA, Hiroto. Childhood acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*, v. 159, n. 3, p. 259–276, 2012.

RUDANT, Jérémie *et al.* Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE). *Environmental Health Perspectives*, v. 115, n. 12, p. 1787–1793, 2007.

SANBORN, M.; PHYSICIANS, Ontario College of Family. *Pesticides literature review*. Toronto: Toronto: Ontario College of Family Physicians., 2004. v. 3.

SANDLER, Eric S. *et al.* Treatment of children with epipodophyllotoxin-induced secondary acute myeloid leukemia. *Cancer*, v. 79, n. 5, p. 1049–1054, 1997.

SLATER, Megan E. *et al.* Maternal exposure to household chemicals and risk of infant leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer Causes and Control*, v. 22, n. 8, p. 1197–1204, 2011.

SMITH MA, RIES LA, GURNEY JG, ET AL.: LEUKEMIA. IN: RIES LA, SMITH MA, GURNEY JG, Et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States. *Seer Program 1975-1995*, v. 99–4649, p. 17–34, 1999. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>>.

STEWART, B W; WILD, C P; REPORT, World Cancer. World cancer report 2014. *World Cancer Report 2014*, p. 1–2, 2014. Disponível em: <<http://www.videnza.org/wp-content/uploads/World-Cancer-Report-2014.pdf>>.

STILLER, Charles A. International patterns of cancer incidence in adolescents. *Cancer Treatment Reviews*, v. 33, n. 7, p. 631–645, 2007.

SWERDLOW, S.H. *et al.* *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4. ed. Lyon: IARC Press, 2008.

TRASLER, Jacquetta M.; DOERKSEN, Tonia. Teratogen update: Paternal exposures - reproductive risks. *Teratology*, v. 60, n. 3, p. 161–172, 1999.

WELLS, G.A., SHEA, B., O'CONNELL, D., PETERSON, J., WELCH, V., LOSOS, M., TUGWELL, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. v. 113, n. 3, p. 198, 1993. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp>.

WEN, Wan Qing *et al.* Paternal military service and risk for childhood leukemia in offspring. *American Journal of Epidemiology*, v. 151, n. 3, p. 231–240, 2000.

WIEMELS, Joseph. Chemico-biological interactions perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chemico-Biological Interactions*, v. 196, n. 3, p. 59–67, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2012.01.007>>.

WIGLE, Donald T.; TURNER, Michelle C.; KREWSKI, Daniel. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environmental Health Perspectives*, v. 117, n. 10, p. 1505–1513, 2009.

XIE, Yang *et al.* Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer*, v. 97, n. 9, p. 2229–2235, 2003.

Y.K., Shim; S.P., Miynarek; E., Van Wijngaarden. Parental exposure to pesticides and childhood Brain cancer: U.S. Atlantic Coast Childhood Brain Cancer Study. *Environmental Health Perspectives*, v. 117, n. 6, p. 1002–1006, 2009. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L354752534>><<http://www.ehponline.org/members/2009/0800209/0800209.pdf>><<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0800209>><<http://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=00916765&id=>>>.

ZAHM, Shelia Hoar; WARD, Mary H. Pesticides and childhood cancer. *Environmental Health Perspectives*, v. 106, n. SUPPL. 3, p. 893–908, 1998.

Apêndice A:

Apêndice A. Relação de todos estudos extraídos das bases de dados após exclusão dos duplicados									
Estudo	Título	Título e Resumo	Introdução	Metodologia	Resultados	Discussão	Situação	Observações	
Alexander, F.E. et al; 2001	Transplacental Chemical Exposure and Risk of Infant Leukemia with MLL Gene Fusion		AP	AP	A	A	A	Incluído	-
Buckley, J.D. et al; 1989	Occupational Exposures of Parents of Children with Acute Nonlymphocytic Leukemia: A Report from the Childrens Cancer Study Group		A	A	A	A	A	Incluído	-
Ferreira, J.D. et al; 2013	In Utero Pesticide Exposure and Leukemia in Brazilian Children < 2 Years of Age		A	A	A	A	A	Incluído	-
Keegan, T.J. et al; 2012	Case-control study of paternal occupation and childhood leukaemia in Great Britain, 1962-2006		AP	AP	AP	A	A	Incluído	-
Slater, M. E. et al; 2011	Maternal exposure to household chemicals and risk of infant leukemia: A report from the		A	A	A	A	A	Incluído	-

Children's Oncology
Group

Wen, W. Q. et al; 2000	Paternal Military Service and Risk for Childhood Leukemia in Offspring	N	AP	A	A	A	Incluído	-
Alderton, L. E. et al; 2006	Child and Maternal Household Chemical Exposure and the Risk of Acute Leukemia in Children with Down's Syndrome: A Report from the Children's Oncology Group	N	N	N	N	N	Removido	Síndrome de Down
Andrade, F.G. et al; 2014	RAS mutations in early age leukaemia modulated by NQO1 rs1800566 (C609T) are associated with second-hand smoking exposures	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Bailey, H. D. et al; 2014	Parental occupational paint exposure and risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium	N	N	N	N	N	Removido	Revisão

Bailey, H. et al; 2013	The association between parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukaemia: Analyses of CLIC data	N	N	N	N	N	Removido	Não disponível na integra
Bailey, H.D. et al., 2014	Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the the childhood leukemia international consortium	A	AP	AP	AP	AP	Removido	Revisão
Bailey, H.D. et al., 2015	Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium	AP	AP	AP	AP	AP	Removido	Revisão
Bartley, K. et al; 2010	Diagnostic X-rays and risk of childhood leukaemia	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Bhatia, S. et al; 1995	Epidemiology of childhood acute myelogenous leukemia	AP	AP	N	N	N	Removido	Revisão
Brondum. J. et al. 1999	Parental Cigarette Smoking and the Risk of Acute Leukemia in Children	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Buffler, P.A. Kwan, M.L. 2005	Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence	A	N	N	N	N	Removido	Revisão

Bunin, G.R; 2004	Nongenetic causes of childhood cancers: evidence from international variation, time trends, and risk 53euce studies	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Carlos-Wallace, F.M. et al; 2016	Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Chang, J.S. et al; 2006	Parental Smoking and the Risk of Childhood Leukemia	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Chang, J.S.; 2009	Parental smoking and childhood leukemia	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Chen, T. et al; 2009	Case-control study of environmental risk factors associated with childhood acute leukemia	N	N	N	N	N	Removido	Idioma
Couto, A. C. et al; 2015	Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and 53eucemia in Brazilian children below 2 years of age	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Couto, A.C. et al., 2013	Pregnancy, maternal exposure to hair dyes and hair straightening cosmetics, and early age leukemia	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante

Elstein, K.H. et al; 1997	Nucleoside-Mediated Mitigation of 5-Fluorouracil-Induced Toxicity in Synchronized Murine Erythroleukemic Cells ¹	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Fernandez, M.C. et al; 1999	Congenital Leucemia successful treatment of a newborn With t(5;11)(q31;q23)	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Ferreira, J.D. et al; 2012	Pregnancy, maternal tobacco smoking, and early age Leucemia in Brazil	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Ferreira, J.D. et al; 2015	Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and Early Age Leukemia Risk in Brazil	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Fietz, T. et al; 2005	Altered Growth Characteristics of Cord Blood Cells after in vivo Exposure to Maternal Acute Myeloid Leukemia and Chemotherapy	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Hardell, L. et al; 1995	Exposure to extremely low frequency electromagnetic fields and the risk of malignant diseases an evaluation of epidemiological and experimental findings	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante

Heck, J.E. et al; 2014	Risk of leukemia in relation to exposure to ambient air toxics in pregnancy and early childhood	AP	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Infante-Rivard C. et al; 2007	Excess Transmission of the NAD(P)H:Quinone Oxidoreductase 1 (NQO1) C609T Polymorphism in Families of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Infante-Rivard, C; El-Zein, M. 2007	Parental alcohol consumption and childhood cancers: a review	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Ishii, Eiichi. Et al; 2009	Progress in the molecular analysis of infant leukemias	N	N	N	N	N	Removido	Idioma
Kaatsch, P. et al; 2010	Maternal use of antibiotics and cancer in the offspring: results of a case-control study in Germany	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Karalexi, M. A. et al; 2017	Parental alcohol consumption and risk of leukemia in the offspring: a systematic review and meta-analysis	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Kumar, A. et al; 2014	Maternal Factors and Risk of Childhood Leukemia	A	A	A	A	A	Removido	Não especifica subtipo

Lafiura, M.K. et al; 2007	Association Between Prenatal Pesticide Exposures and the Generation of Leukemia-Associated T(8;21)	A	A	A	A	A	Removido	Irrelevante
Larfors, G. et al; 2012	Parental Age, Family Size, and Offspring's Risk of Childhood and Adult Acute Leukemia	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Latino-Marte, P. et al; 2010	Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and Risk of Childhood Leukemia: Systematic Review and Meta-analysis	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Linabery, A. M. et al; 2006	Exposure to Medical Test Irradiation and Acute Leukemia Among Children With Down Syndrome: A Report From the Children's Oncology Group	N	N	N	N	N	Removido	Síndrome de Down
Lopes, B. A. et al; 2012	Genetic polymorphisms of SULT1A1, GSTT1 and GSTM1 in early acute Leukemia	N	N	N	N	N	Removido	Não disponível na integra
Marcotte, E.L. et al; 2016	Caesarean delivery and risk of childhood leukaemia: a pooled analysis from the Childhood Leukemia International Consortium (CLIC)	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante

Marcotte, E.L. et al; 2017	Parental age and risk of infant leukemia: a pooled analysis	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Markarian, M., et al; 2016	Pregnancy outcome among partners of male patients receiving imatinib, dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: reports collected by the French network pharmacovigilance centers	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Mattioli, S. et al; 2014	Tobacco Smoke and Risk of Childhood Acute Non-Lymphocytic Leukemia: Findings from the SETIL Study	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Metayer, C. 2013	The Childhood Leukemia International Consortium	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Metayer, C. 2013	Tobacco Smoke Exposure and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic and Myeloid Leukemias by Cytogenetic Subtype	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Metayer, C. et al; 2016	Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante

Metayer, C. et al; 2016	A task-based assessment of parental occupational exposure to organic solvents and other compounds and the risk of childhood leukemia in California	A	AP	AP	A	AP	Removido	Irrelevante
Odom, L.F. et al; 1990	Acute monoblastic leukemia: a unique subtype-a review from the childrens cancer study group	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Olopade, O. I. et al; 1996	Familial myeloid leukemia associated with loss of the long arm of chromosome 5	N	N	N	N	N	Removido	Não disponível na integra
Orsi, L. et al. 2015	Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Park, A. S. et al; 2017	Exposure to ambient dichloromethane in pregnancy and infancy from industrial sources and childhood cancers in California	N	AP	N	N	N	Removido	Irrelevante
Parmesar, K; Raj, K. 2016	Haploidentical Stem Cell Transplantation in Adult Haematological Malignancies	N	N	N	N	N	Removido	Revisão

Pombo-De-Miveira, M. S. et al; 2016	Early-age Acute Leukemia: Revisiting Two Decades of the Brazilian Collaborative Study Group	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Pombo-De-Oliveira, M. S. et al; 2017	Acute myeloid leukaemia at an early age: Reviewing the interaction between pesticide exposure and KMT2A-rearrangement	A	A	N	N	N	Removido	Revisão
Pyatt, D. Hays, S. 2010	A review of the potential association between childhood leukemia and benzene	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Ross, J. A. et al; 1996	Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): A report from the Children's Cancer Group	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Ross, J.A. et al; 2003	Prescription medication use during pregnancy and risk of infant leukemia (United States)	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Ross, J.A., 1998	Maternal diet and infant leukemia: a role for dna topoisomerase II inhibitors?	N	N	N	N	N	Removido	Revisão
Rudant. J. et al; 2008	Childhood hematopoietic malignancies and parental use of	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante

	tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE)								
Sasco. A.J; Vanio. H. 1999	From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante	
Schuz, J. et al; 2016	Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview	N	N	N	N	N	Removido	Revisão	
Sergentanis, T.N. et al. 2015	Risk for childhood leukemia associated with maternal and paternal age	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante	
Shu, X. et al. 1996	Parental Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Infant Leukemia: a Childrens Cancer Group Study	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante	
Shu, X.O. et al; 1994	Association of Paternal Diagnostic X-Ray Exposure with Risk of Infant Leukemia	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante	
Spycher, B.D. et al; 2017	Parental occupational exposure to benzene and the risk of childhood cancer: A census-based cohort study	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante	
Tokar, E.J; Waalkes, M.P. 2010	Arsenic, Stem Cells, and the	N	N	N	N	N	Removido	Revisão	

Developmental Basis
of Adult Cancer

Trivers. K.F. et al; 2006	Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada)	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Wakeford, R. et al; 1996	Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young persons resident in small areas of West Cumbria in relation to paternal preconceptional irradiation	N	N	N	N	N	Removido	Irrelevante
Zheng, R. et al; 2015	Occupational exposure to pentachlorophenol causing lymphoma and hematopoietic malignancy for two generations	A	AP	N	N	N	Removido	Revisão
Zhuo, W. et al; 2012	Association between CYP1A1 Ile462Val Variation and Acute Leukemia Risk: Meta-Analyses Including 2164 Cases and 4160 Controls	N	N	N	N	N	Removido	Revisão

Nota: A: Atende; AP: Atende parcialmente; N: Não atende.

Anexo A:

Newcastle-Ottawa: Escala de avaliação de qualidade

NEWCASTLE – OTTAWA: Escala de Acesso de Qualidade

Para estudos de Caso-Controle:

Nota: Um estudo pode ser premiado com no máximo uma estrela (*) para cada item numerado dentro das categorias Seleção e Exposição. Um máximo de duas estrelas pode ser dado para cada item da categoria Comparabilidade

- **Seleção**

1) *A definição de caso é adequada?*

- a) sim, com validação independente *
- b) sim, por exemplo, registro de pareamento ou baseado em auto-relato
- c) sem descrição

1) *Representatividade dos casos:*

- a) consecutivos ou obviamente representativo de série de casos
- b) potencial para viés de seleção ou não indicado

3) *Seleção dos Controles*

- a) controles provenientes da comunidade *
- b) controles provenientes do hospital
- c) sem descrição

4) *Definição dos controles:*

- a) sem história de doenças (desfecho) *
- b) sem descrição da fonte

- **Comparabilidade**

1) *Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise.*

- a) controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante) *

b) controles do estudo para qualquer fator adicional * (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)

- **Exposição**

1) *Determinação da exposição.*

- a) registro seguro (p. ex., registros cirúrgicos) *
- b) entrevista estruturada onde o status caso/controle é “cego/mascarado” *
- c) entrevista aberta para o status caso/controle
- d) auto relatório escrito ou registro médico apenas e) sem descrição

2) *Mesmo método de determinação para casos e controles.*

- a) sim *
- b) não

3) *Taxa de não-resposta.*

- a) mesma taxa para ambos os grupos *
- b) não-respondedores descritos
- c) taxa diferente e sem designação

Resumo da Escala de avaliação de qualidade Newcastle-Ottawa

Qualidade	Seleção	Comparabilidade	Resultados
Ótimo	3 - 4 *	1 - 2 *	2 - 3 *
Razoável	2 *	1 - 2 *	2 - 3 *
Ruim	0 - 1 *	0*	0 - 1 *

Anexo B:



JBI Critical Appraisal Checklist for Case Control Studies

Reviewer _____ Date _____

Author _____ Year _____ Record Number _____

	Yes	No	Unclear	Not applicable
1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Were cases and controls matched appropriately?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Were the same criteria used for identification of cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Was exposure measured in the same way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Were confounding factors identified?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Were strategies to deal with confounding factors stated?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Was appropriate statistical analysis used?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Graus de Recomendação do Joanna Briggs Institute	
Graduação	Descrição
Grau A	Uma recomendação “forte” para uma certa estratégia de gestão da saúde, onde está claro que os benefícios desejáveis superam os benefícios indesejáveis da estratégia; onde há evidências de qualidade suficiente para apoiar seu uso; onde há um benefício ou nenhum impacto sobre o uso de recursos, e os valores, as preferências e a experiência do paciente foram levados em consideração.
Grau B	Uma recomendação “fraca” para uma certa estratégia de gestão em saúde, em que os benefícios desejáveis parecem superar os benefícios indesejáveis da estratégia, embora isso não seja tão claro; onde há evidências que apoiem seu uso, embora isso possa não ser de alta qualidade, onde há um benefício, nenhum impacto ou impacto mínimo no uso de recursos e os valores, preferências e a experiência do paciente podem ou não ter sido levados em consideração.
