

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

ESCOLA DE ENFERMAGEM

Juliana Vicente

**EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E O DESENVOLVIMENTO DE LEUCEMIA
LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇAS: SCOPING REVIEW**

Porto Alegre

2018

JULIANA VICENTE

EXPOSIÇÃO A AGROTÓXICOS E O DESENVOLVIMENTO DE LEUCEMIA
LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇAS: SCOPING REVIEW

Trabalho de conclusão do Curso de Graduação em Enfermagem da Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, como requisito parcial para obtenção do título de enfermeiro.

Orientadora: Professora Deise Riquinho Lisboa.

Porto Alegre

2018

AGRADECIMENTOS

Hoje, realizo um sonho: estar concluindo a graduação de enfermagem na UFRGS. Ao voltar o olhar para o caminho percorrido até aqui, percebo quantas adversidades, constituíram meu percurso. E, diante de cada uma destas adversidades, tive “anjos” que Deus propiciou atravessá-las comigo.

Gostaria de agradecer a Deus, por todo o amparo que me deu em cada trajeto apressado que percorri entre o meu trabalho e a faculdade, entre a faculdade e a minha casa; por todo o ser de luz que Ele colocou no meu caminho em cada momento que pensei em desistir ou que pensei que não conseguiria; por me mostrar que meus julgamentos sobre mim mesma estavam errados, e que eu era sim capaz de trilhar esse caminho.

Agradeço com todas as minhas forças à minha amada mãe, Valdete Vicente, por ser sempre o meu “tudo”. Obrigada mãe por me criar, me orientar, me mostrar o caminho certo, mesmo sozinha, e mesmo com todas as dificuldades. Se hoje esse sonho é tão almejado, é porque eu tinha como objetivo de vida, te dar orgulho. Tu és minha vida e, com toda a certeza deste mundo, isso não seria possível sem ti ao meu lado.

Agradeço ao meu padrasto Gustavo José Ceballos, pois até hoje me questiono “onde Deus estava te escondendo este tempo todo?”. Obrigada por toda a dedicação fraterna com a minha família. Cada gesto teu teve um valor inestimável para mim, o qual certamente você não percebeu o quão grande era ao fazê-lo. Obrigada.

Agradeço ao meu presente de Deus, meu filho Breno, por me dar a motivação necessária para tirar forças de onde eu julgava nem existir mais, ao simples ato de olhá-lo. Por mais dolorido que fossem os meus minutos longe de ti, eu pensava no teu futuro, erguia a cabeça e seguia em frente. Te amo meu filho.

Agradeço às minhas “joias raras” da UFRGS, Christina Fiorini Tósca, Fabiana Augusta Arend e Yasmin dos Santos, por serem indescritíveis comigo. Vocês foram essenciais para que eu chegasse até aqui. O que cada uma de vocês fez por mim, nunca esquecerei. Obrigada gurias.

À minha incrível orientadora Deise Lisboa Riquinho, que foi absurdamente empática e sensível durante toda a minha orientação, entendendo meus anseios, e disponibilizando-se sempre de acordo com minhas necessidades de horários, os quais não foram fáceis.

Aos professores componente da banca Adalvane Nobres Damaceno e Carlise Rigon Dalla Nora, agradeço antecipadamente a disponibilidade e contribuições. . Foi um prazer imenso ter conhecido melhor vocês e poder descobrir as pessoas singulares que são.

E a todos que de alguma forma contribuíram com meu êxito nesta trajetória.

Muito obrigada!

“Suba o primeiro degrau com fé. Não é necessário que você veja toda a escada. Apenas dê o primeiro passo”. (Martin Luther King)

RESUMO

A Leucemia Linfocítica Aguda é um tipo de câncer que acomete o processo hematopoiético, em sua linhagem linfóide, afetando os linfócitos B e T, gerando um grande impacto no sistema imunológico e está diretamente relacionada a fatores genéticos e ambientais. Este estudo teve por objetivo identificar a existência de associação entre a exposição à agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças, à luz da literatura . Realizou-se uma revisão da literatura com o método scoping review, nas bases LILACS, IBECs, MEDLINE, BDNF, CINAHL; Bibliotecas Cochrane e Scielo e ferramenta Google Scholar. Foram incluídas produções relacionadas a exposição aos agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) em crianças. A revisão abrangeu 22 estudos publicados de 2008 a 2017. Foi identificada a associação da exposição à pesticidas com o desenvolvimento de LLA infantil através das seguintes vias: exposição materna aos pesticidas domésticos no período de pré-concepção, exposição materna aos pesticidas domésticos no período gestacional e a exposição da própria criança à pesticidas domésticos na primeira infância. Os resultados deste estudo permitiram identificar as publicações sobre a associação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças. Conclui-se que estudos contínuos e específicos sobre o tema, são necessários atualizando conhecimentos sobre toxicidade e danos à saúde humana, assim como a implementação de medidas para a redução dos mesmos.

DESCRITORES: Agrotóxico, Pesticidas, Criança, Leucemia Linfoblástica, Leucemia Linfocítica Aguda, Leucemia Linfóide Aguda.

ABSTRACT

Acute lymphocytic leukemia is a type of cancer that affects the hematopoietic process, in its lymphoid lineage, affecting the B and T lymphocytes, generating a great impact on the immune system and is directly related to genetic and environmental factors. The objective **was** To identify the existence of an association between exposure to pesticides and the development of acute lymphocytic leukemia in children, in light of the literature. A literature review was carried out using the scoping review method, based on LILACS, IBECs, MEDLINE, BDNF, CINAHL ; Cochrane and Scielo libraries and Google Scholar tool. Productions related to exposure to pesticides and the development of Acute Lymphocytic Leukemia (ALL) in children were included. The review covered 22 studies published from 2008 to 2017. The association of exposure to pesticides with the development of childhood ALL was identified through the following pathways: maternal exposure to domestic pesticides in the pre-conception period, maternal exposure to domestic pesticides in the gestational period and the child's exposure to domestic pesticides in early childhood. The results of this study allowed the identification of publications on the association between the use of pesticides and the development of Acute Lymphocytic Leukemia in children. However, continuous and specific studies on the subject are necessary to update knowledge about toxicity and damage to human health, as well as the implementation of measures to reduce them.

KEYWORDS: Agrochemicals, Pesticides, Child, Precursor cell lymphoblastic leucemia-lymphoma.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Seleção dos estudos nas bases de dados.....	22
--	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – Síntese dos artigos incluídos na revisão.....	34
---	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVO.....	14
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	15
	3.1 Doenças Crônicas Não Transmissíveis.....	15
	3.2 Leucemia Linfocítica Aguda.....	16
	3.3 Agrotóxicos.....	18
4	MÉTODO.....	21
	4.1 Tipo de Estudo.....	21
	4.2 Coleta e Análise dos dados.....	21
5	REFERÊNCIAS.....	24
6	ARTIGO.....	28
7	ANEXO A - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO: REVISTA ELETRÔNICA DE ENFERMAGEM.....	45

1. INTRODUÇÃO

Atualmente, decorrente das modificações sociais e econômicas da população, as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) sofreram um crescimento significativo, requerendo uma maior atenção para seus possíveis fatores desencadeantes (CASADO; VIANNA; THULER, 2009).

As DCNT são afecções de saúde que acompanham os indivíduos por longo período de tempo, as quais podem ser controladas com mudanças comportamentais ou ainda com o uso de tecnologias, como medicamentos, por exemplo. Sabe-se que, tais doenças são diretamente influenciadas por fatores ambientais, genéticos e comportamentais, fato que propicia diferentes possibilidades de estratégias e ações para as mesmas. (CASADO; VIANNA; THULER, 2009)

No Brasil, as mortes por DCNT são representadas pelas doenças cardiovasculares, neoplasias, câncer, doenças respiratórias, doenças endócrinas metabólicas e nutricionais as quais somam 62% do total de mortes no ano de 2016. (BRASIL, 2016). Sendo que destas, as doenças cardiovasculares e as neoplasias são as DCNT com maior índice de morbimortalidade, expondo a relevância destas doenças no perfil de saúde da população. (LESSA, 2004). O câncer, especialmente, revela-se uma doença que pode se desenvolver de diferentes formas, seja como um tumor sólido, ou como uma neoplasia das células sanguíneas (leucemias) (INCA, 2017)

A Leucemia é um tipo de neoplasia que acomete o sistema hematopoiético, podendo afetar tanto a linhagem mielóide (Leucemia Mielóide), quanto à linhagem Linfóide (Leucemia Linfocítica). De acordo com o curso do processo patológico, as leucemias podem ser classificadas em agudas ou crônicas, sendo as leucemias agudas mais comuns. A Leucemia Linfocítica Aguda é um tipo de neoplasia que acomete a medula óssea, mais precisamente o processo hematopoiético, em sua linhagem linfóide, afetando os linfócitos B e T, gerando um grande impacto no sistema imunológico. (INCA, 2017)

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) corresponde à 50% dos casos de leucemias em adultos, e à 75% em crianças, sendo que estas, apresentam um melhor prognóstico da doença. De acordo com a Associação Brasileira de Linfomas e Leucemias, as chances de cura de uma criança diagnosticada com LLA chegam à 90% e, quanto aos óbitos que decorrem da mesma, apenas cerca de 20% ocorrem em crianças.

Ainda não existe uma etiologia determinada para a LLA, porém sabe-se que sua origem está diretamente relacionada à fatores genéticos e ambientais. Entre estes fatores estão: crianças com Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi, expostas à álcool e drogas na gestação, expostas à fumaça de cigarros, radiação ionizante e à agrotóxicos (principalmente os de uso doméstico). (SARCINELLI, 2003)

Conforme a Lei 7.802/89, agrotóxicos são os produtos químicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da fauna ou flora, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como substâncias e produtos empregados como desfolhantes, desseccantes, estimulantes e inibidores de crescimento. Eles são subdivididos em: Fungicidas (fungos), Herbicidas (plantas), Inseticidas (insetos), Acaricidas (ácaros) e Rodenticidas (roedores). (BRASIL, 2018)

A exposição de crianças à agrotóxicos ocorre tanto na zona urbana quanto na zona rural. Na zona urbana, a exposição se dá por via ambiental (em casa, na escola, nos gramados e jardins), via alimentar (alimentos e água contaminados) ou por via ocupacional (participando das atividades laborais dos pais ou através do contato com os pais após terem lidado com agrotóxicos no serviço). Na zona rural, as crianças se expõem devido à agricultura familiar e ao fato de suas casas e escolas situarem-se muitas vezes próximos às lavouras, sendo potencialmente contaminadas por meio do solo, da água e do ar. No entanto, a exposição na zona rural torna-se mais grave devido às múltiplas e contínuas exposições e às condições muitas vezes precárias de trabalho e saúde. (SARCINELLI, 2003)

Devido ao crescente uso de agrotóxicos, vários estudos já foram realizados para verificar os possíveis prejuízos à saúde humana advindos dos mesmos. Em grande parte destes estudos, o desenvolvimento da LLA foi associado, principalmente em crianças, tendo em vista sua maior vulnerabilidade. (PELAEZ et al, 2015)

Sendo assim, esta revisão de literatura visa identificar a existência de correlação entre a exposição à agrotóxicos e o desenvolvimento da Leucemia Linfocítica Aguda em crianças, objetivando atualizar tais dados em prol da criação de novas políticas e ações que possam reduzir futuramente tais situações.

Para desenvolver a revisão, foi utilizada a seguinte questão norteadora: “o que se sabe sobre a associação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de LLA em crianças?”.

2. OBJETIVO

Identificar a existência de associação entre a exposição à agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças, à luz da literatura .

3. REVISÃO DE LITERATURA

A presente seção abordará os seguintes temas: Doenças Crônicas Não Transmissíveis; Leucemia Linfocítica Aguda; e Agrotóxicos.

3.1. Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT)

Ao longo dos anos, o Brasil vêm sofrendo inúmeras transformações sociais e econômicas, causando mudanças significativas no perfil de morbimortalidade da população. Um exemplo é que, ao longo das décadas, observou-se reduzirem os números de doenças infecciosas e parasitárias e elevarem-se os índices de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT). (CASADO; VIANNA; THULER, 2009)

Denominam-se DCNT as afecções de saúde que acompanham os indivíduos por longo período de tempo, as quais podem ser controladas com mudanças comportamentais ou ainda com o uso de tecnologias, como medicamentos, por exemplo. (CASADO; VIANNA; THULER, 2009). Dentre as mais comuns estão as Doenças Cardiovasculares, o Câncer, o Diabete Mellitus e as Doenças respiratórias. Estas afecções, não possuem uma etiologia definida. Sabe-se, porém que, existem inúmeros fatores de risco relacionados diretamente às DCNT. Tais fatores de risco são classificados em: modificáveis e não modificáveis. Dentre os modificáveis estão a hipertensão arterial, o alcoolismo, a diabete mellitus, o sedentarismo, o tabagismo, o estresse, a obesidade e o colesterol alto. Já no grupo dos não modificáveis encontramos o sexo, a raça, a hereditariedade e a idade, devido à forte correlação entre o envelhecimento populacional e o aumento das DCNT no Brasil. (LESSA, 2004)

Outros estudos preferem citar os fatores de risco como comportamentais, ambientais e biológico. Entretanto, independentemente da forma abordada, sabe-se que os fatores de risco são cruciais para identificar possíveis predisposições ao desenvolvimento de DCNT. Isto tem suma importância, visto que tais doenças costumam expressar-se apenas após longos períodos de exposição aos fatores de risco, culminando em diagnósticos tardios e, conseqüente influência em seu curso terapêutico. (LESSA, 2004)

Dentre as doenças crônicas já diagnosticadas no mundo, são utilizados indicadores – principalmente de mortalidade e morbidade – para mensurar a quantidade, o tipo mais abrangente e o desfecho delas. Desta forma, segundo os indicadores, atualmente as doenças cardiovasculares têm sido a DCNT com maior número de mortes no mundo, seguida pelas neoplasias. (BRASIL, 2016)

3.2. Leucemia Linfocítica Aguda (LLA)

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, o câncer é o crescimento desordenado de células que invadem tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. O que designa a malignidade ou não de um tumor, é o seu crescimento desordenado das células e a sua capacidade de invadir os tecidos e órgãos. Já, o que determina o tipo de câncer é o local em que se situa (mucosas, ossos, etc..) e a viabilidade de desenvolver metástases (focos secundários em outros órgãos ou tecidos). Sendo assim, o câncer que pode se desenvolver de diferentes formas: seja como um tumor sólido ou como uma neoplasia das células sanguíneas (leucemias).

No caso da Leucemia, é um tipo de câncer que acomete a medula óssea, mais precisamente o processo hematopoiético. Este processo é caracterizado pela formação e maturação das células sanguíneas. Nas leucemias, este processo ocorre de maneira descontrolada, ocorrendo a produção das células imaturas (blastos) na medula óssea, porém sem ocorrer a maturação das mesmas. Estas células começam a se acumular, interferindo na produção de células sanguíneas normais, fazendo com que a insuficiência de células vermelhas, células brancas e plaquetas, gerem as manifestações clínicas mais comuns da leucemia: fadiga, hematomas, sangramentos, infecções recorrentes, entre outros. Por se multiplicarem muito rápido e se acumularem continuamente na medula óssea, elas normalmente acabam “escapando” para a corrente sanguínea, permitindo serem detectadas até mesmo com um exame de sangue periférico. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016)

Segundo a Sociedade Americana do Câncer, as leucemias usualmente invadem o sangue com bastante rapidez, podendo propagar-se à outras partes do corpo, como aos gânglios linfáticos, fígado, baço, sistema nervoso central e testículos.

As leucemias recebem sua nomenclatura específica tanto pelo seu curso patológico, quanto pela linhagem do processo hematopoiético que é afetado. Quanto ao curso patológico elas podem ser Agudas ou Crônicas. (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2016)

Nas Leucemias agudas, as células não amadurecem apropriadamente e seguem reproduzindo-se rapidamente. Neste tipo de leucemia, quando o tratamento não é realizado, as pessoas tendem a viver apenas alguns meses, visto seu curso rápido. Entretanto, quando em tratamento, as pessoas com leucemias agudas tendem a responder bem, e muitos se curam. Já nas Leucemias Crônicas, as células maturam parcialmente, ao invés de sofrer maturação total. Tais células podem parecer muito com as normais, mas não combatem da mesma maneira as infecções. A leucemia crônica tende a ter um progresso mais prolongado, permitindo que as pessoas com este tipo de leucemia consigam viver por muitos anos. No entanto, as leucemias crônicas são mais difíceis de curar, quando comparadas às leucemias agudas. (ABRALE, 2017)

Diante da linhagem que a leucemia afeta, elas podem ser divididas em Mielóide ou Linfóide. A linhagem Mielóide origina as plaquetas, os eritrócitos, os mastócitos, os basófilos, os neutrófilos, os eosinófilos e os monócitos, o que faz com que, pessoas com Leucemia Mielóide tenham ausência ou redução deste tipo celular. Tratando-se da linhagem Linfóide, a qual produz os linfócitos B (Células B) e os linfócitos T (Células T), as pessoas portadoras da Leucemia Linfóide apresentam um grande déficit destas células, causando grande impacto em seu sistema imunológico. (NOVA ZELANDIA, 2013)

Os linfócitos são as principais células que formam o tecido linfático, que é uma parte essencial do sistema imunológico. Estas células se desenvolvem a partir dos linfoblastos e se diferenciam em linfócitos B e linfócitos T. Os Linfócitos B agem aderindo-se nos microorganismos invasores (fungos, bactérias e vírus), auxiliando o sistema imunológico a destruí-los. No caso dos Linfócitos T, há alguns que atuam diretamente sobre os microorganismos invasores e, outros que tem a função de reforçar ou desacelerar outras células do sistema imunológico. (NOVA ZELANDIA, 2013)

Deste modo, pode-se dizer que há quatro grandes grupos de Leucemias conhecidos, sendo eles: Leucemia Linfocítica Aguda (LLA), Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), Leucemia Mielóide Aguda (LMA), e Leucemia Mielóide Crônica (LMC). De acordo com o INCA, das Leucemias Agudas, o tipo Mielóide é mais comum em adultos, enquanto o tipo Linfóide é mais frequente em crianças e adolescentes.

Ainda não exista uma etiologia determinada para a LLA, sabe-se que sua origem está diretamente relacionada à fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores genéticos estão: crianças e adolescentes com Síndrome de Down, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi e com história familiar de câncer. Dentre os fatores ambientais estão: exposição à álcool e drogas na gestação, exposição à fumaça de cigarros, à radiação ionizante e eletromagnética, e à agrotóxicos (principalmente os de uso doméstico). (SARCINELLI, 2003)

3.3. Agrotóxicos

Os agrotóxicos são os produtos químicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da fauna ou flora, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimulantes e inibidores de crescimento. (BRASIL, 2018)

Os agrotóxicos são classificados quanto à finalidade, à toxicidade, e quanto ao tipo de uso. Quanto à finalidade, subdividem-se em: Fungicidas (fungos), Herbicidas (plantas), Inseticidas (insetos), Acaricidas (ácaros) e Rodenticidas (roedores). (BRASIL, 2011). No que se refere à classificação de risco, os agrotóxicos são organizados conforme sua toxicidade, através de cores e classes. Os agrotóxicos de Classe I, correspondem a cor vermelha e indicam toxicidade extrema; os de Classe II, equivalem a cor amarela, e significam toxicidade alta; agrotóxicos de Classe III, condizem com a cor azul e aponta toxicidade mediana; e os de Classe IV, representados pela cor verde, sinaliza pouca toxicidade. Esta classificação deve constar obrigatoriamente nos rótulos dos agrotóxicos. (BRASIL, 2011)

De acordo com o tipo de uso, há duas categorias: os Agrícolas e os Não Agrícolas. Os agrotóxicos Agrícolas são destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento, e beneficiamento dos produtos agrícolas, nas pastagens e florestas plantadas. Os registros são concedidos pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, seguindo as diretrizes e exigências do Ministério da Saúde e do Ministério do Meio Ambiente. Os Não Agrícolas são destinados ao uso na proteção de florestas

nativas, de ecossistemas ou de ambientes hídricos. O registro neste caso é concedido pelo Ministério do Meio Ambiente, através do IBAMA e, segue as diretrizes e exigências do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento e do ministério da Saúde. Outra forma de uso dos agrotóxicos não agrícolas é em ambientes urbanos, industriais, domiciliares, públicos, coletivos, no tratamento de água e em campanhas de saúde pública. Neste caso, o registro é consentido pelo Ministério da Saúde, através da ANVISA, mediante as diretrizes e exigências do ministério da Agricultura e do Ministério do Meio Ambiente. (BRASIL, 2017)

Segundo a legislação vigente (BRASIL, 2018), a concessão de registro de determinado agrotóxico é proibida quando:

- Brasil não dispor de métodos para desativação de seus componentes, de modo a impedir que os seus resíduos remanescentes provoquem riscos ao meio ambiente e à saúde pública;
- para o qual não haja antídoto ou tratamento eficaz no Brasil;
- que revele características teratogênicas, carcinogênicas ou mutagênicas, de acordo com os resultados atualizados de experiências da comunidade científica;
- que provoque distúrbios hormonais, danos ao aparelho reprodutor, de acordo com procedimentos e experiências atualizadas na comunidade científica;
- que se revele mais perigoso para o homem do que os testes de laboratório, com animais, tenham podido demonstrar, segundo critérios técnicos e científicos atualizados;
- cujas características causem danos ao meio ambiente.

Entretanto, os agrotóxicos utilizados no combate às pragas urbanas apresentam os mesmos princípios ativos dos produtos agrícolas, sendo caracterizados como inseticidas, raticidas, desinfetantes e detergentes. Apesar disso, recebem a denominação de produtos domissanitários ou saneantes domissanitários e são comercializados sem qualquer restrição ou controle. Os saneantes domissanitários são definidos, segundo a Lei nº 6.360/1976, como substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos e no tratamento da água.

O Brasil é o maior consumidor de agrotóxicos do mundo, buscando com o uso extensivo controlar as doenças e aumentar a produtividade. Isso faz com que possua uma ampla cobertura legal no país, com um grande número de normas que facilitam seu uso. Um exemplo é que no país, uma vez concedido o registro à um determinado agrotóxico, este possui validade *ad eternum*, sem qualquer prazo de renovação ou revalidação do mesmo, até que os órgãos reguladores decidam reavalia-lo.(BRASIL, 2011).

Entretanto, o registro é de suma importância para que estes agrotóxicos tenham a devida avaliação toxicológica. Isto porque, quando se utiliza um agrotóxico, independente do modo de aplicação, há grandes chances de atingir o solo e a água, chegando quase que inevitavelmente as pessoas. (BRASIL, 2011)

A maioria das intoxicações por agrotóxicos são inespecíficas, pois apresentam sintomas gerais: cefaleia, tontura, náusea e fadiga. Todavia, com o passar do tempo, os agrotóxicos vão se acumulando no corpo e causando danos mais graves, apresentando sintomatologia de acordo com a via de penetração (via dérmica, inalatória ou oral). Caso a exposição passe a ser crônica, surgem problemas respiratórios graves, alterações hepáticas e renais, anormalidade da produção de hormônios da tireóide, dos ovários e da próstata, infertilidade, malformação, problemas nos desenvolvimentos intelectual e físico das crianças, câncer, entre outras complicações. (SARCINELLI, 2003)

Além disso, tais substâncias, quando expostas ao meio ambiente, entram em contato com outras substâncias, podendo sofrer processos físicos, químicos ou biológicos, que podem alterar suas propriedades, mudando o seu comportamento e formando subprodutos distintos do produto inicial (BOMBARDI, 2017). Observa-se que não há medidas seguras para o uso de agrotóxico.

4. MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

Para presente *Scoping review* foi adotada a estrutura de Arksey e O'Malley. Esta forma de síntese do conhecimento se mostra ideal quando o objetivo é pesquisar, mapear e identificar produções sobre determinado assunto de forma abrangente. Foram seguidas cinco etapas metodológicas da *scoping review*:

- 1) identificar a questão da pesquisa;
- 2) identificar estudos relevantes;
- 3) selecionar estudos;
- 4) extração de dados;
- 5) sumarização e relato de resultados.

Arksey e O'Malley recomendam uma sexta etapa opcional, onde especialistas são consultados a qual não foi utilizada nesse estudo. Dessa forma, o método foi selecionado para conduzir a revisão com base em sua reconhecida relevância e confiabilidade quando usado com amplas questões de pesquisa e uma grande variedade de evidências.

A questão de pesquisa deste estudo foi: “O que se sabe sobre a associação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de LLA em crianças?”.

4.2 Coleta e análise dos dados

Um dos pontos fortes da revisão de escopo (*Scoping review*) é a abrangência da busca de evidências sobre um tópico. Para assegurar a identificação da maioria dos estudos relevantes da temática várias fontes foram consultadas, inclusive as plataformas BVS (Biblioteca Virtual da Saúde), EBSCO (EBSCOhost Online Research Databases) e Web of Science, as quais abrangem as bases: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), IBECS (Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Biblioteca Cochrane, SciELO (Scientific Electronic Library Online), BDENF (Base de Dados de Enfermagem), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature). Utilizaram-se os Decs (Descritores da área da Saúde) e seguintes Mesh (*Medical Subject Headings*) controlados e não controlados em inglês, espanhol e português: Agrotóxico,

Pesticidas, Criança, Leucemia Linfoblástica, Leucemia Linfocítica Aguda, Leucemia Linfóide Aguda, Agrochemicals, Pesticides, Child, e Precursor cell lymphoblastic leucemia-lymphoma com a utilização dos operadores booleanos AND e OR. Ainda, as referências dos estudos incluídos foram verificadas para obter fontes de dados adicionais e a ferramenta Google Scholar.

Os critérios de inclusão foram: artigos completos originais e teóricos, literatura extraída de organizações governamentais, associações, e de acervos universitários, nos idiomas português, inglês e espanhol. Utilizou-se o recorte temporal entre os anos de 2008 e 2017, permitindo uma análise dos últimos 10 anos. Foram excluídos: publicações que não abordavam o tema saúde e/ou saúde humana; e publicações cujas informações tivessem nenhuma ou pouca relevância para responder ao objetivo do estudo. As buscas foram realizadas no período de novembro de 2017 à maio de 2018. A figura 1 exibe o processo de busca, de exclusão e de seleção dos estudos encontrados, com base na recomendação PRISMA.

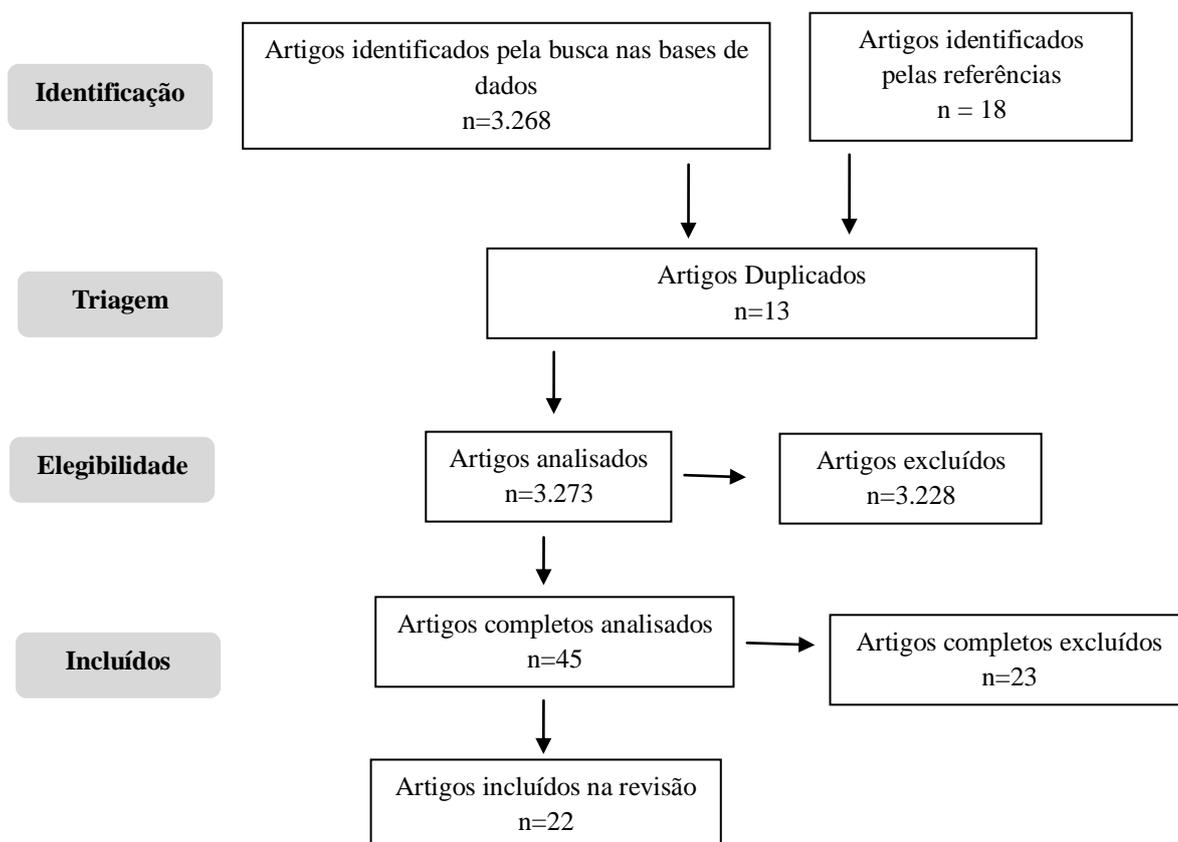


FIGURA 1- Seleção dos estudos nas bases de dados. Porto Alegre, RS, Brasil, 2018.

A qualidade dos estudos não foi avaliada, o que alinha-se com os objetivos de uma *Scoping review* a qual identifica a amplitude da informação disponível independentemente do delineamento ou qualidade do estudo.

De acordo com Levac et al. (2010) a extração de dados deve ser de forma iterativa com várias revisões à medida que o material for sintetizado em significativo conteúdo temático. Para a etapa de extração dos dados foi utilizado um instrumento estruturado no Word, que identificou e descreveu itens como ano de publicação, autores, título, periódico, país, delineamento metodológico, objetivos, resultados, estratégias utilizadas pelos profissionais, dificuldades encontradas e conclusões. Esse instrumento permitiu a síntese, a interpretação dos dados e a análise numérica básica da extensão, da natureza e da distribuição dos estudos incorporados na revisão. Em seguida, foi realizada a compilação e a comunicação dos resultados, com a intenção de apresentar a visão geral de todo o material, através de uma construção temática.

5. REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, MD et al.. A flexibilização da legislação brasileira de agrotóxicos e os riscos à saúde humana: análise do Projeto de Lei nº 3.200/2015. Cad. Saúde Pública 2017; 33(7):e00181016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v33n7/1678-4464-csp-33-07-e00181016.pdf>
- American Cancer Society ¿Quéesla leucemia linfocítica aguda? 2016. Disponível em: https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/que-es-leucemia-linfocitica-aguda.html#escrito_po
- ARKSEY H, O'MALLEY L. Scoping studies: towards a methodological framework. Int J Soc Res Methodol. 2005;8(1):19-32.
- Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Câncer Infantil: Leucemia Linfóide Aguda (LLA). 2017. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/leucemia-infantil/lla-infantil>
- BAILEY, HD et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. Int. J. Cancer 2015; 137(11):2644-2663. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.296317>
- BRASIL (BR). Agrotóxicos 2017. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/seguranca-quimica/agrotoxicos>
- BRASIL (BR). Cartilha sobre agrotóxicos: série trilhas do campo. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/451956/Cartilha+sobre+Agrot%C3%B3xico+s+S%C3%A9rie+Trilhas+do+Campo/6304f09d-871f-467b-9c4a-73040c716676>
- BRASIL. **Consolidação do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos**, 2011. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/Consolida_Sinasc_2011.pdf.> Acesso em 03 out 2016.
- BRASIL. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm, acessada em Outubro 2018.
- BOMBARDI, L. M. **Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia**. São Paulo: FFLCH - USP,, 2017, 296 p.
- BRISSEON GD, ALVES LR, Pompo-de-Oliveira MS Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. Ecancermedicalscience, 2015; 9(14): p.1-11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2015.539>
- CAMPONOGARA S et al. Implicações do uso de agrotóxicos: Percepções de familiares de crianças portadoras de neoplasia Implications of pesticide use. Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online, [s.l.], v. 9, n. 3, p.786-794, 11 jul. 2017. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO. <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2017.v9i3.786-794>

CASADO L, VIANNA LM, THULER LCS. Fatores de Risco para Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil: Uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2009; 55(4):379-388. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v04/pdf/379_revisao_literatura1.pdf

CASTRO AA et al. Enzimas degradantes de organofosforados: Base molecular e perspectivas para biorremediação enzimática de agroquímicos. *Ciência e Agrotecnologia*, 201741(5):471-482. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-70542017415000417>

CHOKKALINGAM AP et al. Variation in xenobiotic transport and metabolism genes, household chemical exposures, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes & Control*, 2012; 23(8): 1367-1375. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-9947-4>

HERNÁNDEZ A, MENÉDEZ P. Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms. *International Journal Of Molecular Sciences*, 2016; 17(4): 461-461. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17040461>

LESSA I. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2004;9(4): 931-943. Disponível em: http://www.epsjv.fiocruz.br/upload/d/Doencas_cronicas_nao_transmissiveis_no_Brasil_-_desafio_para.pdf

LEVAC D, COLQUHOUN H, O'BRIEN KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation Science*, 2010; 5(1): 1-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>

LIRA SVG et al. Intoxicações por pesticidas em crianças, adolescentes e jovens no município de Fortaleza (CE). *Ciência, Cuidado e Saúde*, 2009; 8(1):48-55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4025/cienccuidsaude.v8i1.7772>

MANGAS I et al. Neurotoxic Effects Associated with Current Uses of Organophosphorus Compounds. *Journal Of The Brazilian Chemical Society*, 2016; 27(5): 809-825. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20160084>

METAYER C et al. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics*, 2016;138(1): 45-55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-4268h>

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21; 6(7):e1000097.

NICOLOPOULOU-STAMATI P et al. Chemical Pesticides and Human Health: The Urgent Need for a New Concept in Agriculture. *Frontiers In Public Health*, 2016;4(148):1-8. Disponível em <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2016.00148>

NOVA ZELANDIA. LEUKAEMIA & BLOOD FOUNDATION. . Leucemia Linfoblástica Aguda; Entendendo a Leucemia Linfoblástica Aguda: Um guia para pacientes e familiares. Nova Zelândia: Lucas Rodrigues, 2013. 48 p.

PELAEZ, V.; SILVA, R. L. da; GUIMARÃES, T. A.; DAL RI, F.; TEODOROVICZ, T. A (des)coordenação de políticas para a indústria de agrotóxicos no Brasil. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 14, n. esp., p. 153-178, 2015.

RIO DE JANEIRO(RJ). Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Leucemia Aguda. 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344>. Acesso em: 11 dez. 2017.

RUDANT J et al. ARID5B, IKZF1 and Non-Genetic Factors in the Etiology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ESCALE Study. *Plos One*,2015: 10(3): 121-348. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0121348>

RULL P et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environmental Research*,2009: 109(7): 891-899. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2009.07.014>

SANTOS CV. Correlação entre exposição a pesticida e o desenvolvimento da Leucemia Linfocítica Aguda Infantil (LLA). 2013. 44 f. TCC (Graduação) - Curso de Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia, São Paulo, 2013. Disponível em: <http://licbiologia.spo.ifsp.edu.br/wp-content/uploads/2014/11/Camila_Santos.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2017.

SARCINELLI PN. A exposição de crianças e adolescentes a agrotóxicos. In: PERES, Frederico; MOREIRA, Josino Costa. *É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003. p. 43-58. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/sg3mt/pdf/peres-9788575413173-04.pdf>>. Acesso em: 02 nov. 2017.

SILVA CAM, Frunchtengarten L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. *Jornal de Pediatria*, 2005, 81 (5): 205-211. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v81n5s0/v81n5Sa11.pdf>

SIQUEIRA SL, KRUSE MHL. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. *Revista da Escola de Enfermagem da Usp*, 2008; 42(3): 584-590. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-62342008000300024>

SOLDIN OP et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Exposure to Pesticides. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2009: 31(4): 495-501. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/ftd.0b013e3181aae982>

WERNECK GL, HASSELMANN MH. Intoxicações exógenas em crianças menores de seis anos atendidas em hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2009; 55(3): 302-307. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302009000300023>

WHITEHEAD TP et al. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care*, 2016: 46(10): 317-352. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.08.004>

WIEMELS JL et al. Backtracking RAS mutations in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cells, Molecules, And Diseases*, 2010: 45(3): 186-191. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmed.2010.07.007>

WIGLE DT, TURNER MC, KREWSKI DA. Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 2009: 117(10): 1505-1513. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0900582>

YAHAYA A et al. Occurrences of Organochlorine Pesticides along the Course of the Buffalo River in the Eastern Cape of South Africa and Its Health Implications. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 2017: 14(11):p. 1-16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14111372>

ARTIGO

**Associação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica
Aguda em crianças: scoping review
(artigo Preliminar)**

Seguindo as normas da Revista Eletrônica de Enfermagem (ANEXO A)

ASSOCIAÇÃO ENTRE O USO DE AGROTÓXICOS E O DESENVOLVIMENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇAS: *SCOPING REVIEW*

Resumo

A Leucemia Linfocítica Aguda é um tipo de câncer que acomete o processo hematopoiético, em sua linhagem linfóide, afetando os linfócitos B e T, gerando um grande impacto no sistema imunológico e está diretamente relacionada a fatores genéticos e ambientais. **Objetivo:** Identificar na literatura a existência de associação entre a exposição à agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças. **Método:** Realizou-se uma revisão da literatura com o método scoping review, nas bases LILACS, IBICS, MEDLINE, BDNF, CINAHL; Bibliotecas Cochrane e Scielo e ferramenta Google Scholar. Incluíram-se produções relacionadas a exposição à agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) em crianças. **Resultados:** a revisão abrangeu 22 estudos publicados de 2008 a 2017. Foi identificada a associação da exposição à pesticidas com o desenvolvimento de LLA infantil através das seguintes vias: exposição materna aos pesticidas domésticos no período de pré-concepção, exposição materna aos pesticidas domésticos no período gestacional e a exposição da própria criança à pesticidas domésticos na primeira infância. **Conclusão:** Os resultados deste estudo permitiram identificar as publicações sobre a associação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças. Entretanto estudos contínuos e específicos sobre o tema, são necessários atualizando conhecimentos sobre toxicidade e danos à saúde humana, assim como a implementação de medidas para a redução dos mesmos.

Descritores: Agrotóxico, Pesticidas, Criança, Leucemia Linfoblástica, Leucemia Linfocítica Aguda, Leucemia Linfóide Aguda, Agrochemicals, Pesticides, Child, e Precursor cell lymphoblastic leucemia-lymphoma.

Introdução

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) são afecções de saúde que acompanham os indivíduos por longo período de tempo, as quais podem ser controladas com mudanças comportamentais ou ainda com o uso de tecnologias, como medicamentos, por exemplo. As DCNT são diretamente influenciadas por fatores ambientais, genéticos e

comportamentais, fato que propicia diferentes possibilidades de estratégias e ações para as mesmas.^{1,2}

No Brasil, as mortes por DCNT são representadas pelas doenças cardiovasculares, neoplasias, câncer, doenças respiratórias, doenças endócrinas metabólicas e nutricionais as quais somam 62% do total de mortes no ano de 2016. O câncer, especialmente, revela-se uma doença que pode se desenvolver de diferentes formas, seja como um tumor sólido, ou como uma neoplasia das células sanguíneas (leucemias).^{1,2,3}

A Leucemia é um tipo de neoplasia que acomete o sistema hematopoiético, podendo afetar tanto a linhagem mielóide (Leucemia Mielóide), quanto à linhagem Linfóide (Leucemia Linfocítica). De acordo com o curso do processo patológico, as leucemias podem ser classificadas em agudas ou crônicas, sendo as leucemias agudas mais comuns.² A Leucemia Linfocítica Aguda é um tipo de neoplasia que acomete a medula óssea, mais precisamente o processo hematopoiético, em sua linhagem linfóide, afetando os linfócitos B e T, gerando um grande impacto no sistema imunológico.²

Segundo dados do Instituto Nacional do Câncer² a Leucemia Linfocítica Aguda (LLA) corresponde à 50% dos casos de leucemias em adultos, e à 75% em crianças, sendo que estas, apresentam um melhor prognóstico da doença. As chances de cura de uma criança diagnosticada com LLA chegam à 90% e, quanto aos óbitos que decorrem da mesma, apenas cerca de 20% ocorrem em crianças.⁴ Ainda não existe uma etiologia determinada para a LLA, porém sabe-se que sua origem está relacionada à fatores genéticos e, sobretudo, ambientais.^{2,4}

Entre os fatores ambientais, está a exposição a agrotóxicos, os quais são produtos químicos (organoclorados, carbamatos, piretroides, entre outros) ou classes (acaricidas, herbicidas, fungicidas, entre outros), destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, proteção de florestas, nativas ou implantadas, e de outros ecossistemas e também de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da fauna ou flora, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimulantes e inibidores de crescimento.^{5,6,7,8.}

Os produtos utilizados no combate às pragas urbanas apresentam os mesmos princípios ativos dos produtos agrícolas, sendo caracterizados como inseticidas, raticidas, desinfetantes e detergentes. Apesar disso, recebem a denominação de produtos

domissanitários ou saneantes domissanitários e são comercializados sem qualquer restrição ou controle. Os saneantes domissanitários são definidos, segundo a Lei nº 6.360/1976, como substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção ou desinfestação domiciliar, em ambientes coletivos e/ou públicos e no tratamento da água.⁸

A exposição de crianças à agrotóxicos ocorre tanto na zona urbana quanto na zona rural. Na zona urbana, a exposição se dá por via ambiental (em casa, na escola, nos gramados e jardins), via alimentar (alimentos e água contaminados) ou por via ocupacional (participando das atividades laborais ou através do contato com os pais após estes terem manuseado com agrotóxicos no trabalho). Na zona rural, as crianças se expõem devido à agricultura familiar e ao fato de suas casas e escolas situarem-se próximos às lavouras, sendo contaminadas através do solo, da água e do ar.^{9,10,11}

O Brasil é o segundo maior mercado consumidor de agrotóxicos do mundo, e a produção agrícola no país está cada vez mais dependente de agrotóxicos e fertilizantes químicos. Somado a essa exposição os agrotóxicos urbanos também contribuem na condução a tais agentes em diferentes fases do desenvolvimento humano.

Sendo assim, este estudo em como objetivo, identificar na literatura a existência de associação entre a exposição à agrotóxicos e o desenvolvimento de Leucemia Linfocítica Aguda em crianças.

Método

Para presente *Scoping review* foi adotada a estrutura de Arksey e O'Malley.⁽¹⁴⁾ Esta forma de síntese do conhecimento se mostra ideal quando o objetivo é pesquisar, mapear e identificar produções sobre determinado assunto de forma abrangente. Foram seguidas cinco etapas metodológicas da *scoping review*: 1) identificar a questão da pesquisa, 2) identificar estudos relevantes, 3) selecionar estudos, 4) extração de dados e 5) sumarização e relato de resultados. Arksey e O'Malley⁽¹⁴⁾ recomendam uma sexta etapa opcional, onde especialistas são consultados a qual não foi utilizada nesse estudo. Dessa forma, o método foi selecionado para conduzir a revisão com base em sua reconhecida relevância e confiabilidade quando usado com amplas questões de pesquisa e uma grande variedade de evidências.⁽¹⁴⁾

A questão de pesquisa deste estudo foi: “O que se sabe sobre a associação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de LLA em crianças?”. Um dos pontos fortes da

revisão de escopo (*Scoping review*) é a abrangência da busca de evidências sobre um tópico. Para assegurar a identificação da maioria dos estudos relevantes da temática várias fontes foram consultadas, inclusive as plataformas BVS (Biblioteca Virtual da Saúde), EBSCO (EBSCOhost Online Research Databases) e Web of Science, as quais abrangem as bases: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), IBECS (Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), Biblioteca Cochrane, SciELO (Scientific Electronic Library Online), BDENF (Base de Dados de Enfermagem), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature). Utilizaram-se os Decs (Descritores da área da Saúde) e seguintes Mesh (*Medical Subject Headings*) controlados e não controlados em inglês, espanhol e português: Agrotóxico, Pesticidas, Criança, Leucemia Linfoblástica, Leucemia Linfocítica Aguda, Leucemia Linfóide Aguda, Agrochemicals, Pesticides, Child, e Precursor cell lymphoblastic leucemia-lymphoma com a utilização dos operadores booleanos AND e OR. Ainda, as referências dos estudos incluídos foram verificadas para obter fontes de dados adicionais e a ferramenta Google Scholar.

Os critérios de inclusão foram: artigos completos originais e teóricos, literatura extraída de organizações governamentais, associações, e de acervos universitários, nos idiomas português, inglês e espanhol. Utilizou-se o recorte temporal entre os anos de 2008 e 2017, permitindo uma análise dos últimos 10 anos. Foram excluídos: publicações que não abordavam o tema saúde e/ou saúde humana; e publicações cujas informações tivessem nenhuma ou pouca relevância para responder ao objetivo do estudo. As buscas foram realizadas no período de novembro de 2017 à maio de 2018. A figura 1 exibe o processo de busca, de exclusão e de seleção dos estudos encontrados, com base na recomendação PRISMA.¹⁵

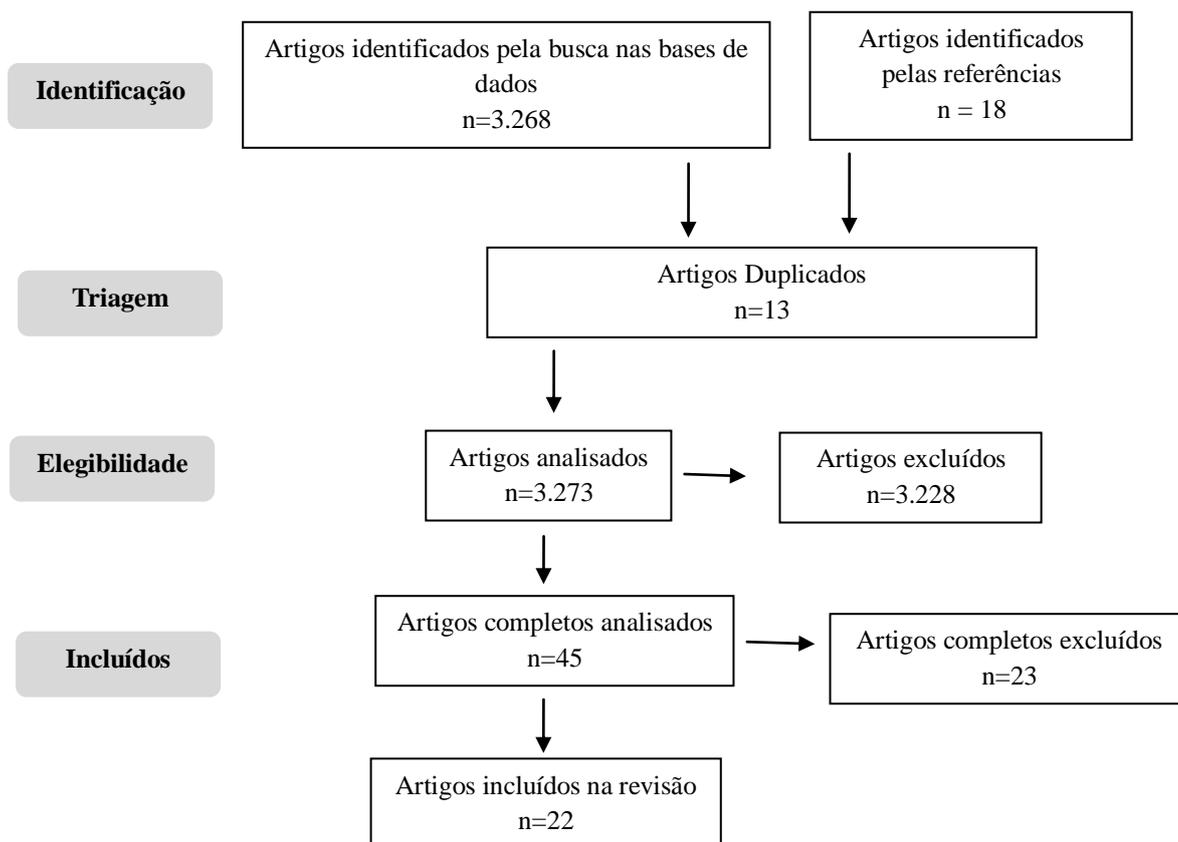


FIGURA 1- Seleção dos estudos nas bases de dados. Porto Alegre, RS, Brasil, 2018.

A qualidade dos estudos não foi avaliada, o que alinha-se com os objetivos de uma *Scoping review* a qual identifica a amplitude da informação disponível independentemente do delineamento ou qualidade do estudo ⁽¹⁴⁾.

De acordo com Levac et al. (2010)¹⁶ a extração de dados deve ser de forma iterativa com várias revisões à medida que o material for sintetizado em significativo conteúdo temático. Para a etapa de extração dos dados foi utilizado um instrumento estruturado no Word na identificação e descrição dos itens como ano de publicação, autores, título, periódico, país, delineamento metodológico, objetivos, resultados, estratégias utilizadas pelos profissionais, dificuldades encontradas e conclusões. Esse instrumento permitiu a síntese, a interpretação dos dados e a análise numérica básica da extensão, da natureza e da distribuição dos estudos incorporados na revisão. Em seguida, foi realizada a compilação e a comunicação dos resultados, com a intenção de apresentar a visão geral de todo o material, através de uma construção temática.

Resultado

Foram selecionados 22 estudos, publicados entre os anos de 2008 e 2017, analisados segundo informações de ano de publicação, país de realização do estudo, objetivo e principais resultados (Tabela 1).

QUADRO 1 – Síntese dos artigos incluídos na revisão. Porto Alegre, RS, Brasil, 2018.

Título / Ano	País de realização do estudo	Objetivo	Principais Resultados
Riscos químicos e ambientais à saúde da criança. / 2005 ¹⁷	Brasil	Rever na literatura médica recente, informações disponíveis sobre os riscos da exposição de crianças a agentes químicos no meio ambiente.	Associou exposição de crianças a agentes químicos (inclusive pesticidas) à doenças como o câncer.
Intoxicações por pesticidas em crianças em crianças, adolescentes e jovens no município de Fortaleza. / 2009 ¹⁸	Brasil	Analisar as interações por pesticidas em crianças, adolescentes e jovens atendidos em um hospital de emergência do município de Fortaleza, no período de 2000 à 2004.	Os dados evidenciaram que o principal agente tóxico é o raticida (pesticida) causador de intoxicações em crianças e adolescentes, predominantemente nos grupos de 16 a 20 anos e de 0 a 4 anos, no sexo feminino. Associou a exposição de crianças a pesticidas à intoxicações variadas.
Intoxicações exógenas em crianças menores de seis anos atendidas em hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro. / 2009 ¹⁹	Brasil	Descrever o perfil dos casos de intoxicações exógenas de crianças administradas em hospitais de emergência da região metropolitana do Rio de Janeiro, durante 3 anos.	Foram registrados 1.547 casos de intoxicações entre crianças de até 5 anos, sendo que cerca de 40% dos casos eram produtos químicos de uso doméstico, 35% medicamentos e 15% pesticidas (principalmente chumbinho). Predomínio do sexo feminino. Associou a exposição de crianças a pesticidas à diversas intoxicações.
A Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. / 2009 ²⁰	Canadá	Fazer uma metanálise entre a leucemia infantil e a exposição ocupacional de pesticidas dos pais.	Não houve associação entre a leucemia infantil e a exposição paterna a pesticidas. Houve associação entre a exposição materna pré-concepção e pré-natal a pesticidas e a leucemia infantil.

Backtracking RAS mutations in High Hyoerdiploid Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. / 2011 ²¹	Estados Unidos da América	Identificar a associação de idade materna (ao nascimento) e a hiperdiploidia alta com o tabagismo paterno pré-gestacional; Explorar o momento da origem tanto dos rearranjos <i>IGH</i> quanto das mutações <i>RAS</i> ; Avaliar o status de mutação <i>RAS</i> em relação ao tabagismo parental.	Não foi encontrada evidências de mutações no <i>KRAS</i> pré-natal. Mutações no <i>KRAS</i> foram associadas com exposições químicas na infância e leucemias em adultos. <i>RAS</i> mutados não foram associados ao tabagismo dos pais.
Variation in xenobiotic transport and metabolism genes, household chemical exposures, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. / 2012 ²²	Estados Unidos da América	Avaliar o papel dos genes envolvidos no transporte e metabolismo de xenobióticos no risco de LLA na infância, tanto isoladamente quanto em conjunto com exposições químicas domésticas, anteriormente associadas ao risco de LLA infantil.	Foram identificadas associações entre a exposição domiciliar a pesticidas e alguns haplótipos da LLA infantil.
ARID5B and Non-Genetic Factors in the Etiology of childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ESCALE Study / 2015 ²³	França	Investigar as possíveis interações entre os alelos de risco da LLA e os fatores de risco suspeitos não-genéticos que tiveram uma prevalência suficiente no estudo ESCALE francês.	Interações estatísticas foram observadas entre o alelo de risco para LLA e o uso de inseticidas maternos. Associou LLA e o uso materno de inseticidas domésticos durante a gravidez.
Childhood Leukemia: A Preventable Disease. / 2016 ²⁴	Estados Unidos da América	Colocar em perspectiva os argumentos de associação versus causação, bem como discutir benefícios versus riscos de ações preventivas imediatas e de longo prazo.	Os dados publicados disponíveis que relacionam exposições ambientais precoces à leucemia infantil são mais abrangentes do que na maioria dos outros tipos de câncer, seja adulto ou infantil. Associou LLA na infância ao uso doméstico de pesticidas antes e depois do nascimento.
Linking pesticide exposure with pediatric leukemia: potential underlying mechanisms. / 2016 ²⁵	Espanha	Revisar as evidências experimentais e epidemiológicas disponíveis, relacionando a exposição à pesticidas e a leucemia infantil, e fornecer uma base mecanicista para apoiar a associação, focando em eventos moleculares precoces.	Há evidências epidemiológicas sustentadas para sugerir um risco de leucemia por exposição intra-útero ou após o nascimento à pesticidas. Associou LLA a exposição intra-útero e pós-natal à pesticidas.
Residential Proximity to Agricultural Pesticide	Estados Unidos da América	Examinar se a proximidade residencial de aplicações agrícolas de pesticidas está relacionado à LLA, o subtipo	O estudo detectou um aumento modesto no risco de LLA com a proximidade residencial a níveis moderados de uso agrícola de

Applications and Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. / 2009 ²⁶		mais comum de câncer infantil.	vários tipos de pesticidas, mas não em níveis mais altos de uso. Associou LLA a exposição à pesticidas ao longo da vida.
Home pesticide exposure and risk of childhood leukemia: Findings from the Childhood Leukemia International Consortium. / 2016 ²⁷	França	Investigar se a exposição domiciliar a pesticidas no período que antecedeu a concepção, durante a gravidez ou após o nascimento da criança, aumentava o risco de LLA ou LMA na infância.	Qualquer exposição a pesticidas nos poucos meses que antecederam a concepção, durante a gravidez ou após o nascimento, foi associada a um aumento no risco de LLA infantil, com pouca variação no tempo/período, tipo de pesticida ou entre subgrupos. Associou LLA a qualquer exposição a pesticidas pouco antes da concepção, durante a gravidez ou após o nascimento.
Childhood Leukemia and Primary Prevention. / 2016 ²⁸	Estados Unidos da América	Fornecer uma perspectiva concisa da epidemiologia da leucemia infantil para o benefício de médicos e formadores de políticas.	A maioria das evidências até o momento, apoiou o papel da suplementação de pré-natal de folato, isoladamente ou com outras vitaminas, na redução do risco de leucemia infantil. Associou exposição a pesticidas à LLA.
Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Exposure to Pesticides. / 2013 ²⁹	Estados Unidos da América	Investigar a associação da exposição à pesticidas domiciliares com risco de LLA em crianças da região metropolitana de Washington DC.	Os níveis de pesticidas foram maiores nos casos do que nos controles. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre crianças com LLA e controles para os metabólitos organofosforados na urina. Associou a exposição pré-natal a pesticidas à LLA infantil.
Suscetibilidade genética em leucemias agudas na infância: uma revisão sistemática. / 2015 ³⁰	Brasil	Compreender a associação entre polimorfismos genéticos e risco de leucemia infantil.	As evidências coletadas sugerem que polimorfismos genéticos em alguns genes específicos, são capazes de modular o risco de leucemia, principalmente quando associados a exposições ambientais como pesticidas e inseticidas domésticos, tabagismo, trihalometanos, consumo de álcool e raio x. Associou LLA a exposição pré-natal, gestacional e pós-natal à pesticidas.
Enzimas degradantes de organofosforados:	Brasil	Buscar novos métodos de remediação para intoxicação causada por organofosforados.	Algumas possibilidades descritas em muitos estudos, como o emprego de enzimas degradantes

Base molecular e perspectivas para biorremediação enzimática de agroquímicos. / 2017 ³¹			(biorremediação), tem se mostrado altamente promissoras. Infelizmente, até a data, não foi encontrado nenhum antígeno capaz de reativar a AchE inibida por todos os organofosforados mais potentes.
Efeitos neurotóxicos associados aos usos atuais de compostos organofosforados. / 2010 ³²	Brasil	Destacar os usos atuais de organofosforados que estão produzindo vários efeitos neurotóxicos.	Dados recentes provam que outros alvos moleculares além das AchE poderiam ser alvos dos organofosforados, desencadeando esses efeitos.
Occurrences of Organochlorine Pesticides along the Course of the Buffalo River in the Easterns Cape of South África and its Health Implications. / 2017 ³³	África do Sul	Determinar concentrações de 17 OCPs de seis locais de amostragem ao longo do rio Buffalo na província de Eastern Cape, na África do Sul, por duas temporadas com o objetivo de avaliar o estado atual da água e o risco de exposição estes contaminantes no sistema aquático.	Os níveis de OCPs na área de estudo estavam geralmente acima do limite da Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA) de 100 ng / L em todos os locais de amostragem nas duas estações (outono e verão).
Implicações do uso de pesticidas: percepções de famílias de crianças com câncer. / 2017 ³⁴	Brasil	Conhecer as percepções de familiares de crianças portadoras de neoplasia atuantes como trabalhadores rurais acerca do processo de adoecimento e implicações do uso de agrotóxicos.	Os resultados demonstraram que as percepções remetem ao uso de agrotóxicos como perigoso, mas necessário, sendo reconhecido como a única forma de se conseguir a produção agrícola. Associou a exposição a pesticidas ao câncer.
A flexibilização da legislação brasileira de agrotóxicos e os riscos à saúde humana: análise do projeto de Lei nº 3.200/2015. / 2017 ³⁵	Brasil	Contribuir para uma reflexão sobre a temática dos agrotóxicos, à luz do arcabouço legal brasileiro, na perspectiva da proteção à saúde humana e ao meio ambiente.	Observou-se que o PL 3.200/2015 preza por questões econômicas do mercado produtor de agrotóxicos e contribuirá para maximizar os impactos sociais e ambientais de curto, médio e longo prazos, gerados pelo uso indiscriminado de agrotóxicos, a serem custeados por toda a população.
Chemical Pesticides and Human Health: The Urgent Need for a New Concept in Agriculture. / 2016 ³⁶	Grécia	Destacar a necessidade urgente de um novo conceito na agricultura envolvendo uma drástica redução no uso de pesticidas químicos.	A necessidade urgente de uma abordagem mais sustentável e ecológica produziu muitas ideias inovadoras, entre as quais as reformas agrícolas e a produção de alimentos, implementando práticas sustentáveis que evoluíram para a soberania alimentar.
Agrotóxicos e saúde humana:	Brasil	Conhecer, reunir e apresentar a contribuição dos profissionais	A análise dos artigos destaca que a contribuição dos profissionais de

contribuição dos profissionais do campo da saúde. / 2008 ³⁷		do campo da saúde, principalmente as enfermeiras, para o assunto agrotóxicos e saúde humana, publicados em revistas brasileiras.	saúde é focada na saúde humana – especialmente na saúde do trabalhador e na qualidade dos alimentos.
Correlação entre exposição a pesticida e o desenvolvimento da leucemia linfocítica aguda infantil (LLA). / 2013 ³⁸	Brasil	Investigar, através de revisão da literatura, a relação entre a exposição aos pesticidas e o desenvolvimento da leucemia linfocítica aguda infantil (LLA), bem como definir o grau e a natureza dessa associação.	Os resultados encontrados sugeriram que a principal via de exposição aos pesticidas acontece pela exposição materna durante a gestação ou pelas crianças na infância.

Fonte: desenvolvido pelas autoras com base na análise dos estudos selecionados, 2018.

Em relação ao idioma dos estudos selecionados, 12 estavam escritos no idioma inglês ^(20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,33,36) e 10 em no idioma português ^(17,18,19,30,31,32,34,35,37,38), quanto à coleta de dados, 10 estudos utilizaram buscas através da literatura ^(17,20,30,31,32,33,35,36,37,38), três basearam-se em documentos oficiais (como fichas de notificações e boletins de atendimentos) ^(18,19,23), e 10 realizaram entrevistas ou questionários com os pais de crianças ^(21,22,23,24,25,26,27,28,29,34).

Relativo ao delineamento dos estudos, 14 artigos eram quantitativos ^(18,19,20,21,22,23,24,26,27,29,30,33,37,38) e oito estudos eram qualitativos ^(17,25,28,31,32,34,35,38).

Quanto aos países em que foram realizados, 10 foram realizados no Brasil ^(17,18,19,30,31,32,34,35,37,38), seis nos Estados Unidos ^(21,22,24,26,28,29), Canadá ⁽²⁰⁾, França ⁽²³⁾, Espanha ⁽²⁵⁾, Grécia ⁽³⁶⁾ e África do Sul ⁽³³⁾.

Tratando-se do tema de cada estudo, seis abordaram os pesticidas, citando suas definições, características, classificações, usos e efeitos ^(31,26,33,35,36,37); um explanava conceitos gerais sobre a LLA ⁽²¹⁾; dois associaram a exposição de crianças a pesticidas ao câncer infantil ^(17,34); outros dois fizeram a associação entre a exposição de crianças a pesticidas e o surgimento de variadas intoxicações ^(18,19); e 11 estudos associaram a exposição à pesticidas com o desenvolvimento de LLA infantil ^(20,22,23,24,25,26,27,28,29,30,38).

Dentro do grupo que associou diretamente exposição a pesticidas com LLA infantil identificou-se distintas formas de exposição, podendo ser: exposição materna aos pesticidas domésticos no período de pré-concepção ^(20,27,30,38); exposição materna aos pesticidas domésticos no período gestacional ^(20,23,24,25,27,29,30,38) e a exposição da própria criança à pesticidas domésticos na primeira infância ^(22,24,25,26,27,28,30,38).

DISCUSSÃO

Predominantemente, os estudos que citaram os danos causados pelos pesticidas, referiam-se aos pesticidas de uso doméstico, principalmente os inseticidas e fungicidas. Cabe ressaltar que, tais substâncias normalmente são utilizadas indiscriminadamente nas residências, visto que, as pessoas usualmente desconhecem a insegurança de seu uso. (31,26,33,35,36,37)

Quanto à associação específica com a LLA infantil, foi relatado a toxicidade de tais substâncias, desde o período da pré-concepção. Foi evidenciado que os efeitos toxicológicos permanecem no organismo feminino, podendo ocasionar danos em uma futura gestação. Isto alerta, para o tempo de subsistência dos pesticidas no organismo humano, o qual é muito maior do que o período de exposição, permitindo pressupor a ocorrência de danos muito antes da manifestação clínica de alguma doença. (20,27,30,38)

Ainda que o estudo trate de todos os tipos de pesticidas, os organofosforados foram citados como a classe mais comum de inseticidas utilizados em casas e jardins, e talvez por esse motivo, tenha sido encontrado tanto em adultos, quanto em crianças e fetos. (29)

Um fator facilitador para a exposição dos pesticidas é o fato de serem facilmente transportados para os sistemas aquáticos, seja por infiltração, escoamento superficial ou disposição atmosférica (volatilização). Isso faz com que, por meio da água contaminada os pesticidas atinjam os alimentos, a água de consumo diário e a pele das pessoas. (33)

A exposição materna a pesticidas antes da concepção (20,27,30,38), frequentemente ocorria no âmbito domiciliar pelo uso de inseticidas. Porém, tais produtos não eram percebidos como potenciais risco a saúde, sendo muitas vezes utilizado como uma medida protetiva contra mosquitos e outros vetores. O uso indiscriminado foi associado a exposição paterna pré-concepção à danos em células germinativas (27). Contudo em nenhum estudo houve uma mensuração específica de quanto tempo após a exposição ocorreu a gravidez, devido a inespecificidade do período de exposição.

O uso de pesticidas durante a gestação também foi descrito de forma imprecisa nos artigos. Diante de tais evidências não foi possível observar, além do desenvolvimento da LLA, outros sinais ou sintomas gestacionais que pudessem ser ligados diretamente a exposições aos agrotóxicos. Da mesma forma, a amostra selecionada permitiu identificar o desconhecimento das gestantes quanto aos efeitos tóxicos dos pesticidas, as quais acreditavam serem inofensivos por serem à base d'água. No entanto, estes artigos

demonstraram que a exposição materna durante a gravidez pode sim resultar em exposição fetal, visto que foram identificados resíduos de pesticidas no sangue do cordão umbilical, no mecônio e no próprio recém-nascido. ^(20,23,24,25,27,29,30,38)

A exposição de crianças aos pesticidas deu-se em sua maioria através do uso de inseticidas pelos pais dentro das residências ^(22,24,25,26,27,28,30,38). Um estudo específico que objetivou fornecer uma perspectiva concisa da epidemiologia da leucemia infantil para o benefício de médicos e formadores de políticas, citou a exposição laboral dos pais a pesticidas estendendo-se às suas residências e famílias através do rastreamento desses produtos químicos em seus sapatos, roupas e peles ⁽²⁸⁾. É consenso que as fontes mais comumente associadas de exposição à pesticidas para crianças são fontes dietéticas, dérmicas, inalatórias e através de animais de estimação tratados com pesticidas (principalmente fungicidas e carrapaticidas), os quais as crianças costumam ter contato direto e frequente. ⁽²⁹⁾

A vulnerabilidade acentuada da criança a tais produtos deve-se ao fato de terem uma pele mais permeável, possuírem níveis mais baixos de enzimas de intoxicação em seus fígados, e apresentarem o comportamento mão-boca, facilitando a ingestão de pesticidas. Deve-se considerar também que a criança torna-se mais suscetível à exposições externas, uma vez que há maior desconhecimento e despreendimento à precauções por parte delas. ⁽²⁹⁾

Como limitação do estudo, a amostra selecionada baseou-se em relatos progressos, todos os estudos apontaram o viés de memória como principal limitador dos resultados encontrados. Deve-se considerar também a imprecisão das informações, pois não foi possível estimar o período de tempo exato em que houve as exposições, a dose de pesticida aos quais foram submetidos, o tipo específico usado, entre outras informações indispensáveis para garantir a fidedignidade dos resultados. Outra limitação deste estudo, refere-se a busca na literatura ser conduzida por apenas um pesquisador, o que pode ter gerado restrição na busca, da mesma forma, que provavelmente existam pesquisas publicadas em outros idiomas e bases de indexação não incluídos neste estudo.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo permitiram identificar as publicações sobre a associação entre o uso de agrotóxicos e o desenvolvimento de LLA em crianças. No total, 11 estudos

os correlacionaram fortemente. Tal associação foi identificada em todos os tipos de exposição (pré-concepção, pré-natal ou na primeira infância) e sem variação no tempo de exposição ou no tipo de pesticida exposto.

Conclui-se que os resultados desta revisão são úteis para futuras pesquisas na área, para a prática e para a formação dos enfermeiros. Por meio da síntese dos resultados de pesquisas já publicadas, fica possível facilitar a incorporação de relevância científica na prática, ou seja, permite-se a transferência de conhecimento aos enfermeiros.

Entretanto, ainda são necessários estudos contínuos e específicos sobre o tema, onde se permita explorá-lo em sua plenitude, atualizando conhecimentos sobre a toxicidade dos agrotóxicos e danos futuros. Isso porque, o que já se sabe sobre seus efeitos, justificado por sua seriedade, a urgência por informações detalhadas, visando a implementação de medidas para a redução de seus danos e uso dos agrotóxicos de maneira geral.

O estudo propiciou atualizar os dados referentes à correlação entre pesticidas e o desenvolvimento da LLA infantil. Comparando-o com estudos progressos, percebeu-se a necessidade de explanação contínua sobre o tema, visto que diariamente novos conhecimentos relevantes para tal correlação são publicados. Portanto, o presente estudo, salienta a imprescindibilidade de novas pesquisas sobre o assunto, justificada pelo alto índice de toxicidade dos agrotóxicos à saúde humana, os quais fornecem uma perspectiva concisa da epidemiologia da leucemia infantil para o benefício de profissionais da saúde e formadores de políticas.

REFERÊNCIAS

1. Casado L, Vianna LM, Thuler LCS. Fatores de Risco para Doenças Crônicas Não Transmissíveis no Brasil: Uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2009; 55(4):379-388. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_55/v04/pdf/379_revisao_literatura1.pdf
2. Rio de Janeiro (RJ). Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Leucemia Aguda. 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=344>. Acesso em: 11 dez. 2017.
3. BRASIL. **Consolidação do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos**, 2011. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sinasc/Consolida_Sinasc_2011.pdf>. Acesso em 03 out 2016.
4. Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia. Câncer Infantil: Leucemia Linfóide Aguda (LLA). 2017. Disponível em: <http://www.abrale.org.br/leucemia-infantil/lla-infantil>

5. Brasil (BR). Agrotóxicos 2017. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/seguranca-quimica/agrotoxicos>
6. American Cancer Society ¿Qué es la leucemia linfocítica aguda? 2016. Disponível em: https://www.cancer.org/es/cancer/leucemia-linfocitica-aguda/acerca/que-es-leucemia-linfocitica-aguda.html#escrito_po
7. Brasil (BR). Cartilha sobre agrotóxicos: série trilhas do campo. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/451956/Cartilha+sobre+Agrot%C3%B3xicos+S%C3%A9rie+Trilhas+do+Campo/6304f09d-871f-467b-9c4a-73040c716676>
8. BRASIL. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/16360.htm, acessada em Outubro 2018.
9. Nova Zelândia. LEUKAEMIA & BLOOD FOUNDATION. . Leucemia Linfoblástica Aguda; Entendendo a Leucemia Linfoblástica Aguda: Um guia para pacientes e familiares. Nova Zelândia: Lucas Rodrigues, 2013. 48 p.
10. Lessa I. Doenças crônicas não-transmissíveis no Brasil: um desafio para a complexa tarefa da vigilância. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2004;9(4): 931-943. Disponível em: http://www.epsjv.fiocruz.br/upload/d/Doencas_cronicas_nao_transmissiveis_no_Brasil_-_desafio_para.pdf
11. Sarcinelli PN. A exposição de crianças e adolescentes a agrotóxicos. In: PERES, Frederico; MOREIRA, Josino Costa. *É veneno ou é remédio? Agrotóxicos, saúde e ambiente*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003. p. 43-58. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/sg3mt/pdf/peres-9788575413173-04.pdf>>. Acesso em: 02 nov. 2017.
12. PELAEZ, V.; SILVA, R. L. da; GUIMARÃES, T. A.; DAL RI, F.; TEODOROVICZ, T. A (des)coordenação de políticas para a indústria de agrotóxicos no Brasil. **Revista Brasileira de Inovação**, v. 14, n. esp., p. 153-178, 2015.
13. BOMBARDI, L. M. **Geografia do Uso de Agrotóxicos no Brasil e Conexões com a União Europeia**. São Paulo: FFLCH - USP., 2017, 296 p.
14. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19-32.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009 Jul 21; 6(7):e1000097.
16. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation Science*, 2010; 5(1): 1-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1748-5908-5-69>

17. Silva CAM, Frunchtengarten L. Riscos químicos ambientais à saúde da criança. *Jornal de Pediatria*, 2005, 81 (5): 205-211. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jped/v81n5s0/v81n5Sa11.pdf>
18. Lira SVG et al. Intoxicações por pesticidas em crianças, adolescentes e jovens no município de Fortaleza (CE). *Ciência, Cuidado e Saúde*, 2009; 8(1):48-55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4025/ciencucuidsaude.v8i1.7772>
19. WerneckGL, Hasselmann MH. Intoxicações exógenas em crianças menores de seis anos atendidas em hospitais da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 2009; 55(3): 302-307. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302009000300023>
20. Wigle DT, Turner MC, KrewskiDA. Systematic Review and Meta-analysis of Childhood Leukemia and Parental Occupational Pesticide Exposure. *Environmental Health Perspectives*, 2009; 117(10): 1505-1513. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0900582>
21. Wiemels JLet al. Backtracking RAS mutations in high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cells, Molecules, And Diseases*,2010; 45(3): 186-191. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcmed.2010.07.007>
22. Chokkalingam AP et al. Variation in xenobiotic transport and metabolism genes, household chemical exposures, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Causes & Control*, 2012; 23(8): 1367-1375. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-9947-4>
23. Rudant J et al. ARID5B, IKZF1 and Non-Genetic Factors in the Etiology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: The ESCALE Study. *Plos One*,2015; 10(3): 121-348. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0121348>
24. Metayer C et al. Childhood Leukemia: A Preventable Disease. *Pediatrics*, 2016;138(1): 45-55. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-4268h>
25. Hernández A, Menédez P. Linking Pesticide Exposure with Pediatric Leukemia: Potential Underlying Mechanisms. *International Journal Of Molecular Sciences*, 2016; 17(4): 461-461. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms17040461>
26. Rull P et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environmental Research*,2009; 109(7): 891-899. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2009.07.014>
27. Bailey HD et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int. J. Cancer* 2015; 137(11):2644-2663. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.296317>
28. Whitehead TP et al. Childhood Leukemia and Primary Prevention. *Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care*, 2016; 46(10): 317-352. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cppeds.2016.08.004>

29. Soldin OP et al. Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia and Exposure to Pesticides. *Therapeutic Drug Monitoring*, 2009; 31(4): 495-501. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1097/ftd.0b013e3181aae982>
30. Brisson GD, Alves LR, Pompo-de-Oliveira MS Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. *Ecancermedicalscience*, 2015; 9(14): p.1-11. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2015.539>
31. Castro AA et al. Enzimas degradantes de organofosforados: Base molecular e perspectivas para biorremediação enzimática de agroquímicos. *Ciência e Agrotecnologia*, 2017; 41(5):471-482. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/1413-70542017415000417>
32. Mangas I et al. Neurotoxic Effects Associated with Current Uses of Organophosphorus Compounds. *Journal Of The Brazilian Chemical Society*, 2016; 27(5): 809-825. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20160084>
33. Yahaya A et al. Occurrences of Organochlorine Pesticides along the Course of the Buffalo River in the Eastern Cape of South Africa and Its Health Implications. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 2017; 14(11):p. 1-16. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph14111372>
34. Camponogara S et al. Implicações do uso de agrotóxicos: Percepções de familiares de crianças portadoras de neoplasia Implications of pesticide use. *Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online*, [s.l.], v. 9, n. 3, p.786-794, 11 jul. 2017. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO. <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2017.v9i3.786-794>
35. Almeida MD et al. A flexibilização da legislação brasileira de agrotóxicos e os riscos à saúde humana: análise do Projeto de Lei nº 3.200/2015. *Cad. Saúde Pública* 2017; 33(7):e00181016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v33n7/1678-4464-csp-33-07-e00181016.pdf>
36. Nicolopoulou-Stamati P et al. Chemical Pesticides and Human Health: The Urgent Need for a New Concept in Agriculture. *Frontiers In Public Health*, 2016; 4(148):1-8. Disponível em <http://dx.doi.org/10.3389/fpubh.2016.00148>
37. Siqueira SL, Kruse MHL. Agrotóxicos e saúde humana: contribuição dos profissionais do campo da saúde. *Revista da Escola de Enfermagem da Usp*, 2008; 42(3): 584-590. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0080-62342008000300024>
38. Santos CV. Correlação entre exposição a pesticida e o desenvolvimento da Leucemia Linfocítica Aguda Infantil (LLA). 2013. 44 f. TCC (Graduação) - Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas, Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia, São Paulo, 2013. Disponível em: <http://licbiologia.spo.ifsp.edu.br/wp-content/uploads/2014/11/Camila_Santos.pdf>. Acesso em: 02 nov. 2017.

ANEXO A – NORMAS PARA PUBLICAÇÃO: REVISTA ELETRÔNICA DE ENFERMAGEM

INSTRUÇÕES PARA O PREPARO DOS MANUSCRITOS

Para a composição do texto a REE adota as normas de publicação "Requisitos Uniformes" (Estilo Vancouver). Os manuscritos submetidos devem ser redigidos em português, espanhol ou inglês.

Estrutura do artigo

Os manuscritos devem ser estruturados de forma convencional, contemplando os seguintes itens: introdução, métodos, resultados, discussão e conclusão. O conteúdo do texto deve expressar contribuições do estudo para o avanço do conhecimento na área da enfermagem. Recomenda-se a utilização de guias internacionais no preparo dos manuscritos.

Para a contagem do número de palavras deve-se desconsiderar o título, o resumo, as ilustrações e as referências.

- **Introdução:** texto breve que apresente de forma clara e objetiva o problema estudado, fundamentado em referencial teórico pertinente e atualizado. Deve ser enfatizada a relevância da pesquisa, elaborada com base em lacunas do conhecimento que sustentem a justificativa. Ao final, devem-se apresentar os objetivos da pesquisa.
- **Métodos:** definir tipo de estudo, local e período em que a pesquisa foi realizada. Apresentar fonte de dados, delimitando, no caso da população estudada, os critérios para inclusão e exclusão e seleção do número de sujeitos. Detalhar procedimentos de coleta e fundamentos da análise de dados, incluindo o conteúdo dos instrumentos de coleta de dados. Pesquisas realizadas no Brasil devem explicitar cuidados éticos, informando aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para pesquisas com seres humanos e número de aprovação da pesquisa em comitê de ética em pesquisa. Autores estrangeiros devem informar os procedimentos adotados no país de origem da pesquisa.
- **Resultados:** devem ser apresentados de forma clara e objetiva, sem incluir interpretações ou comentários pessoais. Resultados expressos em tabelas e figuras são encorajados, mas deve-se evitar a repetição das informações em forma de texto. Em pesquisas quantitativas devem ser, necessariamente, apresentados

separadamente da discussão. Para pesquisas qualitativas o autor pode optar, tendo em vista os desenhos metodológicos utilizados.

- **Discussão:** deve ser concebida a partir dos dados e resultados obtidos, enfatizando as inovações decorrentes da investigação e evitando a repetição de informações apresentadas em seções anteriores (introdução, método e resultados). Todos os resultados devem ser discutidos, tendo como apoio em referencial teórico estritamente pertinente, atualizado e que permita identificar diálogo com outras pesquisas já publicadas. Apresentar limitações do estudo.
- **Conclusão:** texto articulado a partir dos objetivos do estudo, fundamentado nas evidências encontradas com a investigação. Deve mostrar claramente o alcance do estudo por meio de conclusões gerais que possam ser detalhadas e fundamentadas ao longo do item. Apresentar as lacunas decorrentes da realização da investigação, mostrando potenciais aspectos para pesquisas futuras. Generalizações, quando pertinentes, são incentivadas.

Formatação do manuscrito

- Formato .doc ou .docx;
- Papel tamanho A4;
- Margens de 2,5 cm;
- Letra tipo Verdana 10 pt, em todo o texto;
- Espaçamento 1,5 entre linhas em todo o texto;
- Parágrafos alinhados em 1,0 cm.

Título

- Deve ser apresentado no idioma que foi escrito o texto na íntegra, em alinhamento justificado, em negrito, conciso, informativo, com até 15 palavras. Usar maiúscula somente na primeira letra do título. Não utilizar abreviações.

Autoria

- Os autores devem ser identificados após o título, por ordem de autoria (se houver mais de um), com credencial na sequência do nome. Devem constar as seguintes informações: nome completo, formação universitária, titulação, instituição de origem e e-mail – preferencialmente, institucional.
- A autoria dos manuscritos deve expressar a contribuição de cada uma das pessoas listadas como autor no que se refere à concepção e planejamento do projeto de pesquisa, obtenção ou análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica.

Resumo

- Deve ser apresentado na primeira página do trabalho, conter entre 100 e 150 palavras, apenas no idioma que foi escrito o texto na íntegra. Quando da aprovação do artigo para a publicação será solicitada a tradução para a versão do texto em inglês, quando este for apresentado em português ou espanhol, ou para o português quando o idioma do texto original for em espanhol ou inglês.

Descritores

- Devem ser apresentados de 3 (três) a 5 (cinco) descritores ao final do resumo, que servirão para indexação dos trabalhos. Para tanto os autores devem utilizar os “[Descritores em Ciências da Saúde](#)” da Biblioteca Virtual em Saúde, usando o descritor exato.

Siglas e abreviações

- O uso de siglas e abreviações, os termos por extenso, correspondentes devem preceder sua primeira utilização no texto, com exceção de unidades de medidas padronizadas.

Notas de rodapé

- Devem ser indicadas por asteriscos, iniciadas a cada página e restritas ao mínimo indispensável.

Ilustrações

- São permitidas tabelas ou figuras (quadros, gráficos, desenhos, fluxogramas e fotos) que devem estar inseridas no corpo do texto logo após terem sido mencionadas pela primeira vez.
- As tabelas devem ser apresentadas conforme as Normas de Apresentação Tabular, da Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponível em: <http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv23907.pdf>;
- Os títulos de tabelas devem ser concisos e precisos indicando o local do estudo e ano a que se referem os dados e apresentados acima da tabela.
- Os títulos das figuras devem ser concisos, precisos e apresentados acima das figuras.

Citações

- As citações “*ipsis literis*” de referências devem-se usar aspas na sequência do texto.
- As citações de falas/depoimentos dos sujeitos da pesquisa devem ser apresentadas em estilo itálico e na sequência do texto.

Referências

- São permitidas até 25 referências em artigos originais e teóricos. Para os de revisão não há restrição. Devem representar e sustentar o estado da arte sobre o tema, ser atualizadas e procedentes, preferencialmente, de periódicos qualificados.
- Dissertações, teses, livros, documentos oficiais, resumos em anais de eventos e links da Internet são considerados textos de literatura cinzenta e deve ser restrita a no máximo três citações por artigo. A exatidão das informações nas referências é de responsabilidade dos autores.
- Quando são enviadas fora das normas, acarretam em atraso o processo de avaliação do manuscrito.
- No texto devem ser numeradas consecutivamente, de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez, identificadas por números arábicos sobrescritos entre parênteses, sem espaços da última palavra para o parêntese, sem menção aos autores.
- Ao fazer a citação de referências sequenciais separe-as por um traço [ex. (1-3)].
- Ao fazer a citação de referências intercaladas separe-as por vírgula [ex. (2,6,11)].
- As regras de referência da REE têm como base as normas adotadas pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (estilo Vancouver), publicadas no [ICMJE](#).

Agradecimentos e Financiamentos

- Agradecimentos e/ou indicação das fontes de apoio da pesquisa, devem ser informados ao final do artigo.

EXEMPLOS DE REFERÊNCIAS

Orientações gerais

Nos artigos publicados em periódicos, o nome do periódico deve aparecer preferencialmente abreviado. Os títulos abreviados devem ser obtidos na [NCBI database records](#) ou o título abreviado usado na [Scientific Electronic Library Online - SciELO](#).

Em referências com mais de seis autores a expressão et al deve ser usada após o sexto autor.

Artigo publicado em periódico científico

- Mussi CM, Ruschel K, Souza EN, Lopes ANM, Trojahn MM, Paraboni CC, et al. Visita domiciliar melhora conhecimento, autocuidado e adesão na insuficiência

cardíaca: ensaio clínico randomizado HELEN-I. Rev Lat Am Enfermagem. 2013;21(esp):20-8

Artigo publicado em periódico científico, volume com suplemento

- Mantovani C, Migon MN, Alheira FV, Del-Ben CM. Manejo de paciente agitado ou agressivo. Rev Bras Psiquiatr [Internet].; 2010 [acesso em: 12 jun. 2018];32 supl. 2:S96–103. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462010000600006>.

Artigo publicado em periódico científico, número com suplemento

- Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. Neurology. 2002;58(12 Suppl 7):S6-12.

Artigo publicado em periódico científico, número sem volume

- Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. Clin Orthop. 2002;(401):230-8.

Artigo publicado em periódico científico, sem volume ou número

- Outreach: bringing HIV-positive individuals into care. HRSA Careaction. 2002:1-6

Artigo publicado em periódico científico de língua inglesa

- Pereira M, Lunet N, Azevedo A, Barros H. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. J Hypertens. 2009;27(5):963-75.

Artigo publicado em periódico científico de língua espanhola

- Montes SF, Teixeira JBA, Barbosa MH, Barichello E. Aparición de complicaciones relacionadas con el uso del catéter venoso central de inserción periférica (PICC) en los recién nacidos. Enferm. glob. [Internet]. 2011 [acesso em: 12 jun. 2018];10(24). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4321/S1695-61412011000400001>.

Artigo publicado em periódico científico de outras línguas

- Hirayama T, Kobayashi T, Fujita T, Fujino O. [A case of severe mental retardation with blepharophimosis, ptosis, microphthalmia, microcephalus, hypogonadism and short stature-the difference from Ohdo blepharophimosis syndrome]. No To Hattatsu. 2004;36(3):253-7. Japanese.

Artigo publicado em periódico científico, sem dados do autor

- 21st century heart solution may have a sting in the tail. BMJ. 2002;325(7357):184.

Artigo publicado em periódico científico eletrônico

- Carleto CT, Moura RCD, Santos VS, Pedrosa LAK. Adaptação à universidade e transtornos mentais comuns em graduandos de enfermagem. Rev. Eletr. Enf. [Internet]. 2018 [acesso em: 12 jun. 2018];20:v20a01. Disponível em: <http://doi.org/10.5216/ree.v20.43888>.

Artigo aceito para publicação em periódico científico eletrônico:

- Santana FR, Nakatani AYK, Freitas RAMM, Souza ACS, Bachion MM. Integralidade do cuidado: concepções e práticas de docentes de graduação em enfermagem do estado de Goiás. Ciênc. saúde coletiva. In press 2009.

Livro, com único autor:

- Demo P. Autoajuda: uma sociologia da ingenuidade como condição humana. 1st ed. Petrópolis: Vozes; 2005.

Livro, com organizador, editor, compilador como autor:

- Brigh MA, editor. Holistic nursing and healing. Philadelphia: FA Davis Company; 2002.

Capítulo de livro:

- Medeiros M, Munari DB, Bezerra ALQ, Alves MA. Pesquisa qualitativa em saúde: implicações éticas. In: Ghilhem D, Zicker F, editors. Ética na pesquisa em saúde: avanços e desafios. Brasília: Letras Livres UnB; 2007. p. 99-118.

Livros, com instituição como autor:

- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

Livro com tradutor:

- Stein E. Anorectal and colon diseases: textbook and color atlas of proctology. 1st Engl. ed. Burgdorf WH, translator. Berlin: Springer; c2003. 522 p.

Livro, disponível na internet:

- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de normas e procedimentos para vacinação [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2014 [acesso em: 12 jun. 2018]. 176 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf.

- Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento; Instituto de Pesquisa e Economia Aplicada; Fundação João Pinheiro. O índice de desenvolvimento humano municipal brasileiro. Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil 2013 [Internet]. Brasília: PNUD; 2013 [acesso em: 12 jun. 2018]. Disponível em: http://atlasbrasil.org.br/2013/data/rawData/publicacao_atlas_municipal_pt.pdf.

Livros publicados fora do Brasil:

- Miranda L, Moraes C, Alves P, Dias P. Redes Sociais na aprendizagem: motivação e utilização dos estudantes de ensino superior. In: Moreira JA, Barros DM, Monteiro A. Educação a Distância e e-Learning na web social. Santo Tirso (PT): WHITEBOOKS; 2014. p. 73-95.

Monografia / Dissertação / Tese:

- Pazzini LT. Caracterização genotípica de microrganismos isolados de infecções da corrente sanguínea relacionadas a cateteres em recém-nascidos [monografia]. São Paulo: Unesp; 2010.

Monografia / Dissertação / Tese disponível na Internet:

- Ribeiro KT. Fatores associados à qualidade de vida relacionada à saúde de idosos residentes no município de São Paulo - Estudo SABE: Saúde, Bem-Estar e Envelhecimento [Dissertação na Internet]. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2011 [acesso em: 12 jun. 2018]. Disponível em: <http://doi.org/10.11606/T.6.2011.tde-20122011-114524>.

Trabalhos em anais de evento científico:

- Munari DB, Medeiros M, Bezerra ALQ, Rosso, CFW. The group facilitating interpersonal competence development: a brazilian experience of mental health teaching. In: Proceedings of the 16th International Congress of Group Psychotherapy [CD-ROM], 2006, São Paulo, Brasil. p. 135-6.
- Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain, 2002, San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.

Trabalhos em anais de evento científico, disponível na internet:

- Centa ML, Oberhofer PR, Chammas J. A comunicação entre a puérpera e o profissional de saúde. In: Anais do 8º Simpósio Brasileiro de Comunicação em

Enfermagem, 2002, São Paulo, Brasil [Internet]. 2002 [acesso em: 12 jun. 2018]. Disponível em: <http://www.proceedings.scielo.br/pdf/sibracen/n8v1/v1a060.pdf>.

Trabalho apresentado em evento científico:

- Robazzi MLCC, Carvalho EC, Marziale MHP. Nursing care and attention for children victims of occupational accident. Conference and Exhibition Guide of the 3rd International Conference of the Global Network of WHO Collaborating Centers for Nursing & Midwifery, 2000, Manchester; UK. Geneva: WHO; 2000.

Base de dados online

- Shah PS, Aliwalas LI, Shah V. Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates. 2006 Jul 19 [acesso em: 12 jun. 2018]. In: The Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Hoboken (NJ): John Wiley & Sons, Ltd. c1999 – . Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004950.pub3>. Record No.: CD004950.

Legislação:

- Resolução N° 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 (BR). Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. 12 dez 2012.

Legislação, disponível na internet:

- Resolução N° 466 do Conselho Nacional de Saúde, de 12 de dezembro de 2012 (BR) [Internet]. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. 12 dez 2012 [acesso em: 12 jun. 2018]. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html.

Matéria de jornal:

- Souza H, Pereira JLP. O orçamento da criança. Folha de São Paulo. 1995 maio 02; Opinião: 1° Caderno.

Artigo de jornal, disponível na internet:

- Deus J. Pacto visa o fortalecimento do SUS em todo estado de Mato Grosso. Diário de Cuiabá [Internet]. 25 abr. 2006 [acesso em: 12 jun. 2018]. Saúde. Disponível em: <http://www.diariodecuiaba.com.br/detalhe.php?cod=251738>.

Página da Internet:

- Fundação Oswaldo Cruz. Pesquisa da Fiocruz Paraná confirma transmissão intra-uterina do zika vírus [Internet]. 21 jan. 2016 [acesso em: 12 jun. 2018]. Disponível

em:<http://portal.fiocruz.br/pt-br/content/pesquisa-da-fiocruz-parana-confirma-transmissao-intra-uterina-do-zika-virus>.

Página da Internet, sem data de publicação:

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. IBGE | Projeção da população [Internet]. Rio de Janeiro (BR): Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; [atualizado em: 21 set. 2017; acesso em: 12 jun. 2018]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>.

Página da Internet, sem data de publicação, mas com data de copyright:

- Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS. Início - DATASUS [Internet]. Brasília (BR): Ministério da Saúde; c2018 [acesso em: 12 jun. 2018]. Disponível em:<http://datasus.saude.gov.br/>.
- Universidade Federal de São Paulo, Pró-Reitoria de Graduação. Consulta Matriz Curricular do Curso [Internet]. São Paulo: UNIFESP, c2013-2018 [acesso em: 12 jun. 2018]. Disponível em: <https://www.unifesp.br/reitoria/prograd/pro-reitoria-de-graduacao/cursos/matriz-curricular>.
- DATASUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2018 [acesso em: 12 jun. 2018]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

Normas disponíveis em <https://www.fen.ufg.br/revista/docs/normas.html>