

# **META-ANÁLISE DE ESTUDOS SOBRE A AÇÃO CARCINOGENÉTICA DOS AGROTÓXICOS NO CÂNCER DO SISTEMA GASTROINTESTINAL**

## **1.0 INTRODUÇÃO**

O câncer é uma patologia caracterizada pelo crescimento anormal das células de um determinado órgão/sistema. Possuindo o termo um cunho negativo em decorrência de todo sofrimento proveniente do desenvolvimento da doença, a palavra câncer faz referência ao mecanismo de ação básico supracitado e possui um amplo espectro sintomatológico em virtude de sua relação com o grupamento celular afetado.

Segundo a OMS, as neoplasias representam a segunda principal causa de morte no mundo, tendo sido responsáveis por 9,6 milhões de mortes em 2018 (SAÚDE, 2018). Em 2018, surgiram 17 milhões de novos casos no mundo, dos quais 52% ocorreram em homens e 48%, em mulheres (UK, 2018). Acometendo ambos os sexos, todas as faixas etárias, extratos sociais e econômicos, cada região e país do mundo possui uma realidade epidemiológica particular (a exemplo do câncer de boca e lábios na Ásia e do sarcoma de Kaposi na África), embora alguns cânceres ocorram em elevada incidência em regiões geograficamente heterogêneas, como o câncer de fígado (BRAY et al., 2018).

O sistema gastrointestinal (composto por estômago, intestino delgado e grosso e reto) e as glândulas a ele anexas (pâncreas e fígado) compreendem importante sítio de acometimento oncológico e causam sintomas diversos aos doentes tendo em vista a riqueza morfológica e funcional de suas células (LONGO; FAUCI, 2010; KEE; MURTHY; MADOFF, 2014). Do esôfago ao reto, a incidência dos cânceres em tal sistema se mantém elevada e configuram um importante problema de saúde pública, que necessita de medidas urgentes para descoberta de tratamentos eficazes e prevenção. Ao mesmo tempo em que a incidência do câncer de fígado (a sexta causa mais comum de câncer e a quarta causa de morte no mundo em 2018) continua elevada, os casos de neoplasias em outros órgãos do referido sistema ganham traços epidemiológico expressivos – a exemplo: o câncer colorretal foi a segunda causa de morte por câncer em 2018 no mundo (BRAY et al., 2018).

Essa situação epidemiológica preocupa. Já é conhecido que muitas formas neoplásicas se dão por determinação genética e influência do meio externo, ou seja, os genes promotores de mutação perfazem o código genético do indivíduo, mas são ativados mediante estímulo ambiental. Cigarro, obesidade, álcool e outras drogas são comumente associadas à etiologia de neoplasias diversas. Nessa perspectiva, os inseticidas e agroquímicos despontaram nos últimos anos como agentes etiológicos de uma infinidade de cânceres, tendo relevância sobremaneira nas neoplasias dérmicas, em decorrência do contato com os agrotóxicos, hemolinfatopoiéticas e gastrointestinais (A BLAIR; ZAHM, 1995)

Embora muitas substâncias tenham seu uso como agente de controle biológico vetado em alguns países, sobretudo os desenvolvidos, em outras regiões do globo o uso dos pesticidas torna-se cada vez mais necessário em virtude da pressão agrícola que se faz em face ao aumento populacional exponencial nos últimos anos. Dessa forma, com o intuito de viabilizar uma produção efetiva, inseticidas potencialmente carcinógenos, como DDT, BHC e carbamatos, passaram a compor os instrumentos de manejo agrícola utilizados e provocaram mudanças sistêmicas maléficas adentrando o organismo por vias simples: dérmica, inalatória, digestiva, entre outras (PARANÁ, 2018).

Com variados mecanismos de ações (MARUTESCU; CHIFIRIUC, 2011), os denominados defensivos agrícolas matam pragas e humanos. Seja como fator ocupacional (SANTANA; MOURA; NOGUEIRA, 2013; CALVERT et al., 2008) ou em ambiente doméstico (VALDIVIA-RIVERA et al., 2018), além dos casos de intoxicação aguda provocados, as consequências a longo prazo – como neoplasias e outras patologias - oriundas do contato e do consumo dos pesticidas configuram um problema grave e que necessita de modificação.

Nos últimos anos, estudos mostrando a referida correlação – agrotóxicos e neoplasias gastrintestinais – vêm ganhando fortes indícios científicos e contribuem para o entendimento da realidade que se projeta frente ao nosso prato (ACQUAVELLA et al, 2003). Ainda assim, não fora realizada nenhuma meta-análise na literatura que una e compare dados recentes referentes aos tipos de pesticidas utilizados na agricultura e os respectivos cânceres do sistema gastrointestinal relacionados, englobando a maior parte dos agroquímicos utilizados e as neoplasias existentes. Torna-se, portanto, extremamente necessária e premente tal análise.

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GERAL**

Analisar a associação entre exposição a agrotóxico e desenvolvimento de neoplasias gastrointestinais, através de um estudo de meta-análise.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Classificar os agrotóxicos associados às neoplasias gastrointestinais segundo o grupo químico ao qual pertencem;

Identificar os órgãos mais afetados pela exposição aos agrotóxicos.

### **3.0 METODOLOGIA**

O presente projeto de pesquisa terá duração de 12 meses e será desenvolvido na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri, localizada no município de Barbalha – CE.

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura (RS) quantitativa (ou metanálise, MA) entre estudos heterogêneos. Tais pesquisas constituem-se importantes instrumentos metodológicos de investigações saúde pública baseadas na evidência (RODRIGUEZ-ARTALEJO; GUALLAR-CASTILLÓN, 2000).

Muñoz (2002), citando Egger; Smith, 1998; Siwek et al., 2002, aponta que “ o principal alcance da revisão sistemática e metanálise é integrar a informação existente sobre uma temática específica, através do agrupamento e análise dos resultados procedentes de estudos primários realizados em locais e momentos diferentes por grupos de pesquisa independentes, permitindo a geração de evidência científica na temática que dê suporte na implementação e execução de diversos programas de saúde”, este projeto, seguindo os critérios rígidos e objetivos que lhe são impostos e necessários, concretizará os preceitos acima citados e trará ao meio científico e acadêmico resultados claros de um antigo debate.

#### **PASSOS PARA A REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

1. Definir claramente a questão a ser formulada.
2. Buscar em diversas fontes todos os estudos confiáveis, abordando a questão.
3. A partir de critérios de inclusão e de exclusão, selecionar os estudos e avaliar sua qualidade.
4. Coletar os dados de cada estudo e apresentá-los de forma clara.
5. Avaliar a heterogeneidade entre os estudos.
6. Calcular os resultados de cada estudo (e combiná-los, se apropriado), estimando as variáveis do estudo.
7. Avaliar o efeito da variação da validade de cada estudo nas estimativas de desempenho das variáveis.
8. Interpretar os resultados, avaliando o quanto se pode generalizar da revisão e/ou meta-análise, conforme as características apresentadas.

Fonte: Sousa & Ribeiro (2009)

Dessa forma, o processo metodológico envolverá uma compilação de informações divulgadas em um intervalo de tempo determinado, com abordagem direta e objetiva a partir de critérios de seleção definidos previamente, os quais garantirão a cientificidade e o rigor da pesquisa. Nessa perspectiva, o protocolo da pesquisa será realizado seguindo os critérios adiante apresentados (MUÑOZ et al., 2002).

O rigor, a cientificidade e a objetividade da pesquisa se dará a partir do uso do desenho metodológico aqui descrito e da realização da pesquisa dos artigos na base de dados, da aplicação dos Testes de Relevância e da seleção dos artigos por dois pesquisadores de forma independente. Existindo dúvida sobre a inclusão de algum artigo, um terceiro pesquisador será consultado (Cochrane, 2001)

### **3.1 PERGUNTA DE REVISÃO**

O câncer gastrointestinal está associado à exposição a agrotóxico?

A coleta das informações ocorrerá no período de 2000 a 2019 nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Portal de Periódicos da CAPES, a qual engloba diversas outras grandes bases de dados, como PubMed, Scielo, PubMed Central, dentre outras.

A busca será realizada mediante pesquisa avançada a partir de resumos e será embasada em decodificadores previamente consultados no Medical Subject Headings (MeSH), representativos de indexadores da área da saúde, em inglês. Serão adotadas as palavras-chave: “esophageal neoplasms” “stomach neoplasms”, “intestinal neoplasms”, “liver neoplasms”, “pancreatic neoplasms”, sendo utilizada a expressão “OR” entre tais termos. Serão, por sua vez, cruzados a partir da expressão “AND” com os decodificadores “pesticides”, “insecticides”, “agrochemicals”, “biological control agentes”, com a expressão “OR” entre estes últimos.

### **3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Uma apreciação inicial será feita com base nos títulos dos trabalhos científicos e/ou nos resumos que se enquadrem nos critérios de inclusão ou que necessitem de melhor avaliação para ter certeza da sua exclusão. Após esta etapa todos os artigos selecionados serão obtidos na íntegra e posteriormente examinados de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos.

Os critérios de inclusão deverão seguir os determinados paradigmas:

- a) Artigos originais e completos publicados de 2000 a 2019;
- b) Artigos publicados em inglês, português ou espanhol
- c) Estudos experimentais, coorte, caso-controle, prevalência ou coorte-retrospectivo
- d) Descrição clara da metodologia e condizente com os parâmetros necessários para a metanálise
- e) Resultados apresentados de forma clara e consistente

### **3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Não serão acrescentados à pesquisa os artigos que possuírem metodologia não condizente com a necessária para a análise metanalítica, bem como artigos com resultados insuficientes, relatos de caso ou de comunicação e revisões da literatura.

### **3.4 TESTE DE RELEVÂNCIA I: COLETA DE INFORMAÇÕES**

A primeira etapa da pesquisa consistirá numa coleta de dados com o intuito de selecionar os artigos objetos de estudo. Os estudos coletados a partir dos descritores serão avaliados segundo questionário com perguntas objetivas, definidas a partir dos critérios de inclusão e exclusão.

A pesquisa nas bases de dados, a aplicação do *Teste de Relevância* e a seleção dos artigos devem ser realizadas por dois pesquisadores de forma independente, com a finalidade de verificar a objetividade do método. No caso de existir desacordo sobre a inclusão de algum dos trabalhos, um terceiro pesquisador deve ser consultado (COCHRANE, 2001).

## PERGUNTAS COM RESPOSTAS AFIRMATIVAS OU NEGATIVAS

O artigo abrange o tema estudado (agrotóxicos e cânceres gastrointestinais)?

O artigo foi publicado entre 2000 e 2019, nos idiomas aqui considerados?

O estudo é experimental, coorte, caso-controle, de prevalência ou coorte-retrospectivo?

O estudo foi incluso?

Tabela 1: Teste de Relevância I

Autor e ano	Teste de Relevância I					
	Critérios de inclusão				Critérios de exclusão	
	Abrange o tema estudado?	Publicado entre 2000 e 2019?	Publicado nos idiomas considerados?	Tipo de estudo condizente?	Resultados insuficientes	Relato de caso ou revisão?

### 3.5 TESTE DE RELEVÂNCIA II: ANÁLISE METODOLÓGICA

Após a primeira etapa acima descrita, segue-se para a análise metodológica dos artigos incluídos, com o fito de se extrair informações necessárias para a realização da metanálise. Aqui serão descritas as metodologias adotadas por cada artigo aprovado no Teste de Relevância I.

O estudo possui grupo controle e grupo experimental?

O estudo engloba animais ou humanos?

Análise estatística

Os resultados do artigo são claros, consistentes e suficientes?

Resultados

Após a aplicação dos Teste de Relevância I e II, embasado nos critérios de exclusão e inclusão e com rigorosa apreciação dos artigos, tem-se agrupados os estudos com possibilidade de análise metanalítica. Segue-se então, à etapa de agrupamento dos dados necessários para a realização da metanálise.

Tabela 2: Teste de Relevância II

Teste de Relevância II				
Critérios de inclusão				
Possui grupo controle e experimental?	Engloba animais ou humanos?	Análise estatística	Resultados são claros?	Resultados

### **3.6 ANÁLISE DOS DADOS**

#### **ANÁLISE QUALITATIVA**

Os artigos incluídos serão sintetizados numa Tabela que representará a autoria dos estudos, o tamanho amostral, o agrotóxico avaliado e os principais achados.

#### **META-ANÁLISE**

A variável preditora será a exposição ocupacional a algum pesticida e a de desfecho o câncer gastrointestinal. Serão considerados dois métodos de Meta-análise a serem aplicados de acordo com o nível de heterogeneidade observada nos estudos incluídos, tais como o de efeito fixo de *Mantel-Haenszel* (presença de homogeneidade) e aleatório de *DerSimonian-Laird* (presença de heterogeneidade). Este último modelo é indicado quando o Índice de Inconsistência ( $I^2$ ) se aproxima de 75%, ou o nível de significância (valor de p) desse teste encontra-se abaixo de 0,05 (AYRES et al., 2007). O agrupamento e análise dos resultados será realizada com o auxílio do programa R.

#### **4.0 PRINCIPAIS CONTRIBUIÇÕES CIENTÍFICAS, TECNOLÓGICAS OU DE INOVAÇÃO NA PROPOSTA**

Até a presente data nenhuma metanálise foi realizada na literatura mundial com a proposta de relacionar os mais variados tipos de agroquímicos pesquisados às diversas neoplasias do sistema gastrointestinal e glândulas anexas. Há, todavia, estudos de revisão sistemática que abordam tipos específicos de agrotóxicos e tipos particulares de cânceres (SATHIAKUMAR et al., 2011; GOODMAN; LOFTUS; ZU, 2015). Ademais, a maior parte das revisões sistemáticas existentes sobre a temática são de origem antiga. Os dados defasados podem mascarar a real situação e comprometer o debate que se instaura sobre a ética e a logística do uso dos agrotóxicos. Este projeto, por sua vez, objetiva mapear na literatura existente, a partir de duas grandes e renomadas bases de dados, com larga abrangência de periódicos, artigos do século XXI que apontem a relação de causalidade entre os eventos considerados.

Além do apontamento da associação, várias outras perguntas podem vir a ser respondidas com a execução da pesquisa. São os agrotóxicos promotores diretos de neoplasias gastrointestinais ou fatores de risco ao adoecimento? Quais substâncias são mais responsáveis pelo surgimento de neoplasias? Existe ampla especificidade entre determinada substância e o tipo de câncer desenvolvido?

A execução de uma metanálise com os objetivos citados neste projeto trarão dados concretos sobre a relação existente na Pergunta de revisão realizada: “O câncer gastrointestinal está associado à exposição a agrotóxicos?”. À luz de tal indagação, será elucidada não só a questão formulada em si, como também serão minimamente descritos os tipos de agrotóxicos que mais causam neoplasias gastrointestinais e os órgãos gastrointestinais de maior acometimento. A comparação entre os dados daqui oriundos com as revisões existentes de períodos mais antigos proporcionará uma análise objetiva e científica da real influência dos agroquímicos sobre os cânceres do estômago, intestinos, fígado e pâncreas. Numa perspectiva de incremento mundial do uso de agrotóxicos e de acentuação epidemiológica do câncer, a confirmação da relação estabelece, por si só, a necessidade de repensar os investimentos agrícolas com o intuito de enfraquecer o elo confirmado e atenuar a grave situação epidemiológica das neoplasias gastrointestinais.

Além do pioneirismo em trazer a análise de uma relação repetidamente apontada na atualidade como inexorável, o corrente projeto, ao elucidar quantitativa e cientificamente a associação mencionada de modo amplo – ao não limitar o agente agroquímico carcinogênico e ao abordar um importante sistema do corpo humano em sua quase totalidade – obterá dados consistentes para suscitar os debates referentes à interferência do uso de tais agentes na qualidade de vida humana, seja com as consequências laborais ou domésticas.

Se a ciência compromete-se definitivamente com a explicação do mundo natural e, por consequência, visa promover qualidade de vida à população a ela relacionada, o presente projeto de pesquisa concretiza tais parâmetros. Ademais, entendendo que os mecanismos de prevenção e cura prendem-se às circunstâncias sociais e culturais existentes (CANDEIAS, 1971), os resultados dessa pesquisa, embora eivados do cientificismo a ela inerente e estranhos aos não habituados à linguagem acadêmica, fomentará discussões que impactarão a vida da população mundial na medida em que lidará com uma questão de cunho ético, se confirmada a relação de causalidade proposta.



## **5.0 CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO DO PROJETO**

MÊS 1: Busca com os descritores predefinidos nas bases de dados BVS e Portal de Periódicos da CAPES

MÊS 2: Aplicação do Teste de Relevância I

MÊS 3: Aplicação do Teste de Relevância II

MÊS 4: Avaliação dos artigos elegíveis para a metanálise

MÊS 5: Análise metodológica dos artigos eleitos para fazer a metanálise

MÊS 6: Preparação da planilha no Excell com os artigos aprovados nos testes de Relevância I e II e com as informações oriundas da análise metodológica

MÊS 7: Análise e síntese dos dados, com compilação dos artigos referentes ao mesmo tipo de agrotóxico

MÊS 8: Processamento de metanálise dos dados

MÊS 9: Interpretação dos dados oriundos da metanálise

MÊS 10: Compilação das principais informações coletadas

MÊS 11: Redação do artigo científico

MÊS 12: Relatório final dos resultados da pesquisa

## 6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A BLAIR,; ZAHM, S H. Agricultural exposures and cancer. **Environmental Health Perspectives**, [s.l.], v. 103, n. 8, p.205-208, nov. 1995. Environmental Health Perspectives. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.95103s8205>.

ACQUAVELLA, J. et al. Epidemiologic studies of occupational pesticide exposure and cancer: regulatory risk assessments and biologic plausibility. *Ann Epidemiol*, 13(1): 1-7, jan. 2003.

BRAY, Freddie et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **Ca: A Cancer Journal For Clinicians**. Estados Unidos, p. 394-424. nov. 2018

CALVERT, Geoffrey M. et al. Acute pesticide poisoning among agricultural workers in the United States, 1998-2005. **American Journal Of Industrial Medicine**, [s.l.], v. 51, n. 12, p.883-898, dez. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ajim.20623>.

CANDEIAS, Nelly. Sociologia e Medicina. **Rev. Saúde Públ.**, São Paulo, v. 4, n. 5, p.111-127, maio 1971.

COCHRANE. The Cochrane Collaboration. Preparing, maintaining and promoting the accessibility of systematic reviews of the effects of health care interventions. Disponível em: <http://www.cochrane.de/cc/cochrane/cdRS.htm>. Acesso em 21/12/2001.

GOODMAN, Julie E.; LOFTUS, Christine T.; ZU, Ke. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid and non-Hodgkin's lymphoma, gastric cancer, and prostate cancer: meta-analyses of the published literature. **Annals Of Epidemiology**, [s.l.], v. 25, n. 8, p.626-636, ago. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2015.04.002>.

LONGO, Dan L.; FAUCI, Anthony S. (Ed.). **Harrisson`s: Gastroenterology and Hepatology**. New York: Mcgraw-hill Companies, 2010.

KEE, Stephen T.; MURTHY, Ravi; MADOFF, David C.. **Clinical Interventional Oncology**. Philadelphia: Elsevier, 2014.

MARUTESCU, Luminita; CHIFIRIUC, Mariana Carmen. MOLECULAR MECHANISMS OF PESTICIDES TOXICITY. In: STOYTCHIEVA, Margarita (Ed.). **Pesticides in the Modern World: Pests Control and Pesticides Exposure and Toxicity Assessment**. Rijeka, Croácia: Intechopen, 2011. p. 297-332.

PARANÁ. Centro de Controle de Envenenamento do Paraná. Secretaria de Saúde. **Intoxicações agudas por agrotóxicos: Atendimento inicial do paciente intoxicado**. Curitiba: Governo do Estado do Paraná, 2018.

RODRIGUEZ ARTALEJO F.; GUALLAR CASTILLÓN,P. Sobre los Meta-análisis y el QUOROM. **Rev. Esp. Salud Pública**. v.74, n.2, p.103-105E, 2000.

SATHIAKUMAR, Nalini et al. A review of epidemiologic studies of triazine herbicides and cancer. **Critical Reviews In Toxicology**, [s.l.], v. 41, n. 1, p.1-34, 22 mar. 2011. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2011.554793>.

SEGURA MUNOZ, Susana Inés, TAKAYANAGUI, Angela Maria Magosso, SANTOS, Cláudia Benedita dos *et al.* Systematic literature review and meta-analysis: basic notions about its design, interpretation and application in health research.. In: BRAZILIAN

NURSING COMMUNICATION SYMPOSIUM, 8., 2002, São Paulo. **Proceedings online...** Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP, Available from: <[http://www.proceedings.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=MSC0000000052002000200010&lng=en&nrm=abn](http://www.proceedings.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=MSC0000000052002000200010&lng=en&nrm=abn)>. Access on: 22 Feb. 2019.

SANTANA, Vilma Sousa; MOURA, Maria Claudia Peres; NOGUEIRA, Flávia Ferreira e. Mortalidade por intoxicação ocupacional relacionada a agrotóxicos, 2000-2009, Brasil. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 47, n. 3, p.598-606, jun. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-8910.2013047004306>.

SAÚDE, Organização Pan-americana de. **Folha Informativa: Câncer**. 2018. Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <[https://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094](https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094)>. Acesso em: 21 fev. 2019.

UK, Cancer Research. **Worldwide cancer incidence statistics**. 2018. Disponível em: <<https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/worldwide-cancer/incidence#heading-Zero>>. Acesso em: 21 fev. 2019.

VALDIVIA-RIVERA, S. et al. Hydrocarbon water-pollution related to chronic kidney disease in Tierra Blanca, a perfect storm. **Environment International**, [s.l.], v. 121, p.1204-1209, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2018.10.036>.