

Exposição a agrotóxicos e o risco de tumores do Sistema Nervoso Central em crianças: revisão sistemática com metanálise

Pesticide exposure and risk of Central Nervous System tumors in children: a systematic review with meta-analysis

Anne Lívia Cavalcante Mota (<https://orcid.org/0000-0002-4701-5811>)¹
Isadora Marques Barbosa (<https://orcid.org/0000-0002-3799-7882>)¹
Andrea Bezerra Rodrigues (<https://orcid.org/0000-0002-2137-0663>)²
Edna Maria Camelo Chaves (<https://orcid.org/0000-0001-9658-0377>)¹
Paulo César de Almeida (<https://orcid.org/0000-0002-2867-802X>)¹

Abstract *Central Nervous System (CNS) tumors represent more than half of all childhood malignant neoplasms. The aim of this study was to determine the relationship between environmental exposure to pesticides and the development of CNS tumors in children. We conducted a systematic review of the literature in the PubMed/MEDILINE, Embase, Web of Science, Scopus, and CINAHL databases. The inclusion criteria were cohort and case-control studies investigating the association between exposure to pesticides and CNS tumors (all histological types included in group III of the WHO Classification of Childhood Cancer) in children aged 0-14 years. The meta-analysis was performed using a random effects model and the Mantel-Haenszel method. Strength of association was measured using odds ratios (OR). The review was registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under identification number CRD42021209354. The search identified 1,158 studies, 14 of which were included in the review. There was evidence of an association between the development of astrocytomas and exposure to all classes of pesticides (OR 1.50; 95%CI 1.15-1.96; p=0.03). The synthesis of the evidence pointed to a relationship between exposure to pesticides and some histological types of CNS tumors in childhood.*

Key words *Central Nervous System neoplasms, Risk factors, Environmental exposure, Child*

Resumo *Os tumores do Sistema Nervoso Central (SNC) representam mais da metade das neoplasias infantis malignas que acometem crianças. Objetivou-se analisar o risco de exposição a agrotóxicos relacionado com o desenvolvimento de tumores do SNC em crianças. Realizou-se uma revisão sistemática da literatura nas bases de dados PubMed/MEDILINE, Embase, Web of Science, Scopus e CINAHL. Foram incluídos estudos de coorte e caso-controle sobre o desenvolvimento de tumores do SNC (todos os tipos histológicos do grupo III Classificação de Câncer Infantil) decorrentes da exposição a agrotóxicos em crianças de 0-14 anos. Na metanálise utilizou-se o modelo de efeito aleatório e o método estatístico de Mantel-Haenszel. A Razão de Chances (RC) ou Odds Ratio (OR) foi a medida de associação aplicada. A revisão foi registrada no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) sob o número CRD42021209354. A busca identificou 1.158 estudos, dos quais 14 compuseram a revisão. Verificou-se evidência de associação entre o desenvolvimento de astrocitomas e a exposição a todas as classes de pesticidas (OR 1,50; IC95% 1,15-1,96; p=0,03). A síntese dos resultados apontou para uma relação da exposição aos agrotóxicos com o desfecho de alguns tipos histológicos de tumores do SNC na infância.*

Palavras-chave *Neoplasias encefálicas, Fatores de risco, Exposição ambiental, Criança*

¹ Programa de Pós-Graduação em Cuidados Clínicos em Enfermagem e Saúde, Universidade Estadual do Ceará (UECE). Av. Dr. Silas Munguba 1700, Campus do Itaperi. 60714-903 Fortaleza CE Brasil. aliviacante@gmail.com
² Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Ceará. Fortaleza CE Brasil.

Introdução

O câncer infantil nos últimos anos tem sido uma importante causa de morbimortalidade entre crianças tanto nos países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Nos Estados Unidos, a taxa de incidência em crianças e adolescentes (0-19 anos) de tumores cerebrais malignos e não malignos do Sistema Nervoso Central (SNC) foi de 6,14 por 100.000 habitantes entre 2013 e 2017¹.

No Brasil, já representa uma das principais causas de mortes entre crianças e adolescentes de 1 a 19 anos, sendo alguns tipos de tumores mais frequentes, tais como: leucemia, os linfomas e os tumores que atingem o SNC². Nesse cenário, os tumores do SNC são o grupo que mais acomete a população pediátrica, uma vez que representa 20% de todas as neoplasias da infância, com um pico de incidência entre 1 e 4 anos³.

As neoplasias do SNC representam mais da metade de todos os tumores infantis malignos quando somados com as leucemias. Além disso, apresentam maior variação histológica, mortalidade infantil e capacidade de metástase⁴. Entre os tipos histológicos destacam-se os ependimomas, astrocitomas, Tumores Neuroectodérmicos Primitivos (PNET), gliomas, neoplasias intracranianas e intra-espinhais especificadas e não especificadas⁵.

A identificação de fatores de risco que estejam associados ao desenvolvimento de tumores do SNC em crianças tornou-se uma demanda epidemiológica para nortear a prevenção e o tratamento dessas neoplasias. A exposição a agrotóxicos de forma direta (uso para controle de pragas na residência) ou indireta (relacionada a atividade profissional dos pais) vem sendo investigada nos últimos anos e alguns estudos mostram uma possível relação com o desenvolvimento de tumores do SNC⁶.

São considerados agrotóxicos os herbicidas (contra ervas daninhas), inseticidas (contra insetos), formicidas (contra formigas), acaricidas (contra ácaros de plantas) carrapaticidas (contra carrapatos de animais), larvicidas (contra larvas de insetos), fungicidas (contra fungos), formicidas (contra formigas), carrapaticidas (contra carrapatos de animais), raticidas (para combate a ratos, em particular), avicidas (para controle de algumas aves comedoras de sementes) entre outros⁷.

Para a exposição aos fatores ambientais, o Instituto Nacional do Câncer (INCA)⁸ pontua que a exposição ocupacional aos agrotóxicos não oferece um risco apenas para os trabalhadores, mas para os demais grupos populacionais como os

familiares dos agricultores e vizinhos dos locais de aplicação do agrotóxico. Além disso, existem outras vias de exposição que contribuem para a intoxicação de toda a população, uma vez que a ingestão de alimentos contaminados, água e uso de inseticidas residenciais oferecem riscos para todos os grupos.

Nesse contexto, a investigação de fatores de risco ambientais torna-se relevante para elucidar conhecimentos que já apontam uma possível relação com o desenvolvimento de tumores do SNC no que diz respeito ao uso de agrotóxicos e com isso gerar políticas públicas de promoção e prevenção.

A revisão sistemática a respeito do objeto de pesquisa foi realizada para consolidar conhecimentos a respeito da exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de tumores do SNC em crianças, uma vez que as metanálises disponíveis na literatura trabalham esses fatores de forma isolada ou abrangem a faixa etária para adolescentes e adultos jovens ou foram realizadas há mais de cinco anos^{6,9-11}. A estratificação da última publicação sobre incidência, morbidade e mortalidade da doença do INCA classifica as faixas etárias em crianças (0 a 14 anos), adolescentes (15 a 19 anos) e adultos jovens (20 a 29 anos)¹². No presente estudo, buscou-se investigar os tumores do SNC delimitando o grupo crianças (0 a 14 anos) por apresentar um padrão de incidência diferente dos adolescentes e adultos jovens.

Dado isso, objetiva-se através de uma revisão na literatura científica verificar a relação da exposição ambiental aos agrotóxicos e o desenvolvimento de tumores do SNC em crianças.

Método

Estudo de revisão sistemática com metanálise construído conforme as diretrizes do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA-P)¹³ e do manual especializado da Cochrane¹⁴. O protocolo de revisão no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO)¹⁵ foi registrado sob o número CRD42021209354.

Elaboração da pergunta de pesquisa

Para a elaboração da pergunta de pesquisa utilizou-se o acrônimo PECOS¹⁶ (P: população; E: exposição; C: comparação; O: desfecho; S: tipo de estudo) recomendado para estudos observacionais, sendo:

- População (participantes): crianças de 0-14 anos;
- Exposição: exposição ambiental a todas as classes de agrotóxicos;
- Comparação: Controle (sem exposição a agrotóxicos);
- *Outcomes* (Desfecho): desenvolvimento de tumores do SNC;
- S (tipos de estudos); estudos observacionais (caso-controle e coorte).

Com a identificação de todos os elementos da estratégia PECOS, elaborou-se a seguinte questão de pesquisa: quais fatores de risco ambientais (exposição ambiental aos agrotóxicos como pesticidas, herbicidas, inseticidas e outros) podem estar relacionados ao desenvolvimento de tumores do SNC em crianças?

Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para inclusão no estudo: 1) estudos que avaliaram a relação entre a exposição a todos os tipos de agrotóxicos (inseticidas, herbicidas, fungicidas e outros) e o desenvolvimento de tumores do SNC em crianças (0-14 anos); 2) se o estudo se tratava de uma coorte ou caso-controle. Não foram aplicadas restrições de idioma e tempo de publicação.

Os critérios de exclusão utilizados foram: estudos que incluíam tipos histológicos que não estavam no grupo III (Tumores do sistema nervoso central) da Classificação de Câncer Infantil da OMS⁵.

Fontes de informação e estratégias de busca

As buscas de estudos foram realizadas em seis bases de dados principais: PubMed (MEDLINE), Embase, *Web of Science*, Scopus, *Engineering Village* e *Cumulative Index to Nursing and Allied Health* (CINAHL). Além disso, foram consultadas fontes de literatura cinzenta como o Google Scholar, OpenGrey, *Proquest Dissertations and theses* e Periódicos Capes.

As estratégias de buscas foram construídas utilizando os vocabulários controlados em saúde do Descritor em Ciência da Saúde (DeCS), Medical Subjects Headings (MeSH) e *Embase Subjects Headings* (EMTREE) e 1 vocabulário controlado da área da engenharia (*Engineering Village* - Elsevier), específicos para cada base de dados selecionada. Para complementar a busca, utilizou-se termos da linguagem natural (palavras-chave) com o objetivo de aumentar a quantidade de artigos recuperados sobre o objeto de estudo^{17,18}. A

elaboração da estratégia incluiu termos específicos dos tipos de pesticidas e termos gerais no que se refere aos fatores de exposição ambiental (Quadro 1).

Coleta dos dados

As estratégias de busca foram testadas em todas as bases de dados pela equipe da revisão sistemática (revisores e bibliotecário) para verificar inconsistências e a exequibilidade. A equipe foi formada de acordo com o conhecimento acerca do tópico escolhido e/ou método, explorando as competências e habilidades distintas de cada membro. O grupo foi composto por:

- *Primeiro revisor (R1)*: realizou a busca, leitura, seleção e análise estatística e metodológica dos estudos e escreveu a revisão junto ao segundo revisor;
- *Segundo revisor (R2)*: foi responsável pela leitura, seleção e análise estatística e metodológica dos artigos com o segundo revisor;
- *Terceiro revisor (R3)*: realizou a conferência do trabalho dos dois revisores (R1 e R2) e auxiliou na bioestatística (planejamento e viabilidade de realização da meta-análise);
- *Outros membros*: um bibliotecário auxiliou na elaboração e testagem das estratégias de busca.

Na fase de extração dos metadados, foi realizada a recuperação primária em um arquivo *Information System Research* (RIS) no mesmo dia em um intervalo de 1 hora. Em seguida, o arquivo dos metadados foi inserido no gerenciador de referências Mendeley para verificar as inconsistências e fazer a correção de erros. Para a exclusão das duplicatas, além do uso das ferramentas do gerenciador e do Microsoft Excel (atualização 2020) realizou-se uma conferência por título do artigo, uma vez que muitos estavam com nomes dos autores e títulos diferentes nas bases de dados. Após esse processo, os resultados foram comparados de forma cega e pareada entre os revisores. A busca e extração definitiva dos dados ocorreu em novembro de 2021.

A seleção dos estudos incluídos passou por três etapas: leitura dos títulos e resumos dos estudos incluídos após a exclusão das duplicatas; leitura na íntegra de todos os estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade (exposição a agrotóxicos em crianças de 0-14 anos e estudos de delineamento do tipo coorte ou caso-controle); e leitura de todas as referências dos artigos incluídos na etapa anterior para identificar artigos que pudessem atender aos critérios de inclusão.

Quadro 1. Estratégia de busca com foco nos fatores ambientais.

P (população)	(infant OR baby OR babies OR neonato OR newborn OR “newborn infant” OR child OR children OR childhood OR “preschool child” OR “preschool children” OR “human neonate” OR “newborn baby” OR “newborn child” OR “newborn infant” OR “newly born baby” OR “newly born child” OR “newly born infant”)
E (exposição)	(“environmental exposure” OR “environmental risk factor” OR “environmental risk” AND pesticide OR agrochemical OR agrichemical OR fertilizer OR chemicals OR herbicide OR algicide OR algaecide OR antibacterial OR antibiotic OR insecticide OR acaricide OR bacteriocide OR fungicide OR miticide OR “insecticidal agent” OR “insecticide agent” OR “fungicidal agent” OR “fungicide agent” OR “mite killer” OR “miticide agent” OR “agricultural chemical” OR “herbicide agent” OR “herbicide agent” OR “phytotoxic agent” OR “anti-bacterial agente” OR “antiinfective agent” OR “antibacterial agent” OR “bacteriocidal agent” OR “anti-mycobacterial agent” OR “anti mycobacterial agent” OR “antimycobacterial agent”) AND (“chemical compound exposure” OR “pesticide exposure” OR “inhalation exposure” OR “occupational exposure” OR “exposure time” OR exposure)
C (comparação)	Identificação por leitura e resumo
O (Desfecho)	(cerebroma OR glioma OR ganglioglioma OR glioblastoma OR glioblastomas OR glyoblastoma OR astrocytoma OR astroglioma OR oligoastrocytoma OR oligodendrogloma OR olegodendrocytoma OR olegodendrogloma OR oligodendrocytoma OR oligodendrocytosis OR oligodendroblastoma OR ependymoma OR medulloblastoma OR “ependymal glioma” OR “ependymal tumor” OR “ependymal tumour” OR “ependymoma myxopapillare” OR “myxopapillary ependymoma” OR “blastoma medullae” OR “medullo blastoma” OR “nervous system tumor” OR “nervous system neoplasms” OR “nervous system tumour” OR “brain neoplasms” OR “brain neoplasm” OR “brain tumor” OR “brain tumour” OR “cerebral tumor” OR “cerebral tumour” OR “cerebrum tumor” OR “cerebrum tumour” OR “intracerebral tumor” OR “intracerebral tumour” OR “intracranial neoplasm” OR “midline tumor” OR “midline tumour” OR “multiple brain tumor” OR “multiple brain tumour” OR “subtentorial tumor” OR “subtentorial tumour” OR “supratentorial brain tumor” OR “supratentorial brain tumour” OR “supratentorial neoplasms” OR “supratentorial tumor” OR “supratentorial tumour” OR “tumor cerebri” OR “tumour cerebri” OR “brain câncer” OR “brain carcinoma” OR “brain malignant tumor” OR “brain malignant tumour” OR “cerebral carcinoma” OR “cerebral neoplasm” OR “brain glioma” OR “cerebral glioma” OR “glia tumor” OR “glia tumour” OR “glial tumor” OR “glial tumour” OR “high grade glioma” OR “low grade glioma” OR “recurrent glioma” OR “glioblastoma multiforme” OR “glioblastoma multiforme” OR “malignant glioma” OR “anaplastic oligodendrogloma”)

Fonte: Autores.

Análise dos dados

Os dados dos estudos foram agrupados de forma descritiva de acordo com o nome do autor, país de origem, desenho do estudo, faixa etária, tamanho amostral (casos-controles e coortes), tipo histológico dos tumores do SNC, tipo de exposição ambiental, local da exposição e os principais resultados.

A qualidade individual dos estudos foi avaliada pela Escala de Newcastle-Ottawa (NOS) *Quality Assessment Scale for Case-Control and Cohort Studies*, do *Ottawa Hospital Research Institut*, utilizada para verificar o delineamento dos estudos não randomizados (observacionais). Os estudos caso-controle e coorte foram avaliados e pontua-

dos a partir de três critérios: seleção (0-4 pontos), comparabilidade (0-2 pontos), desfecho/exposição (0-3 pontos). A qualidade metodológica dos artigos incluídos levou em consideração as pontuações em cada critério, classificando-os em alta qualidade e baixo risco de viés (pontuação maior ou igual 7), qualidade intermediária e viés intermediário (pontuação igual a 6) e baixa qualidade e alto risco de viés (pontuação menor ou igual a 5)¹⁹. Essa etapa de avaliação da qualidade metodológica dos estudos foi realizada pelos revisores 1, 2 e 3.

A avaliação estatística da heterogeneidade foi realizada considerando a estimativa do valor de p do teste Q de Cochran e no Índice de Inconsistência (I^2), classificando-a em leve (0-40%),

moderada (30-60%) e alta (50-90%)¹⁴. Foram incluídos na metanálise apenas os desfechos que apresentaram uma heterogeneidade leve e que não foram classificados com alto risco de viés.

Foi realizada uma metanálise utilizando-se um modelo de efeito aleatório e o método estatístico de Mantel-Haenszel¹⁶. A Razão de Chances (RC) ou *Odds Ratio* (OR), com intervalo de confiança de 95%, foi a medida de associação aplicada. A metanálise foi realizada no *software The Cochrane Collaboration's Review Manager 5** (RevMan 5).

Aspectos éticos

Por se tratar de um estudo com fonte de dados secundárias e que analisa evidências de estudos primários, não foi necessário submeter ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Resultados

A busca na literatura identificou 1.158 estudos. Após a triagem metodológica, 14 estudos foram elegíveis para análise²⁰⁻³³. A Figura 1 descreve o processo de inclusão e exclusão dos estudos na pesquisa.

Características epidemiológicas e clínicas

As características gerais das pesquisas são apresentadas no Quadro 2. Os estudos selecionados foram publicados entre 1993 e 2018, dos quais destacam-se os anos de 2005^{25,27} (estudos 6 e 9) e 2009^{29,31} (estudos 12 e 14) com duas (14%) publicações anuais. Em relação ao país de realização das pesquisas, os Estados Unidos lideraram com nove (64%) publicações^{21,22,25-29,32,33}. O delineamento de estudo mais utilizado para a avaliação das exposições foi do tipo Casos-Controle²⁰⁻³³ representado por todos os 14 dos estudos. A faixa etária mais investigada foi de 0 a 14 anos por cinco (36%) das pesquisas^{20,23,30,33}. O tipo histológico do grupo dos tumores do SNC mais estudado foi o astrocitoma presente em oito (57%) dos estudos^{20-23,29,30,32,33} (Quadro 2).

Características de exposição ambiental

A exposição a todas as classes de agrotóxicos, foi o fator de risco ambiental encontrado em todos os estudos. O local de exposição principal foi a residência identificado em dez (71%) dos artigos^{20-26,28-31} (Quadro 3).

Para o uso de pesticidas no ano anterior à gravidez, somente um (7%) estudo²⁴ apresentou uma possível associação com o desenvolvimento de tumores do SNC. A exposição a pesticidas durante a gravidez apresentou uma chance aumentada em quatro (28%) pesquisas^{20,24,25,28}. No período após o nascimento, um (7%) estudo também indicou uma razão de chances elevada para o desfecho²⁸.

A associação entre a exposição a todos os grupos de pesticidas e o desenvolvimento especificamente de astrocitomas esteve presente em dois (14%) dos artigos^{21,32}. Quando se trata da associação do uso apenas de inseticidas e astrocitomas, uma (7%) pesquisa mostrou uma chance maior tanto para as crianças que tiveram a mãe quanto o pai exposto³³. Os herbicidas/fungicidas e astrocitomas, dois (14%) dos estudos evidenciaram chances aumentadas para o grupo caso^{29,33}. Os PNET também apresentaram mais chances de se desenvolverem com a exposição a todos os agrotóxicos³² e especificamente aos herbicidas³³.

Em relação à exposição a pesticidas na residência para o controle de pragas, uso no pomar e quintal, um (7%) estudo apresentou associação com o desenvolvimento de tumores do SNC²². Outro estudo que avaliou a exposição as classes de pesticidas e os polimorfismos genéticos também revelou chances aumentadas para tumores da concepção ao diagnóstico²⁶. Dois pesticidas específicos (brometo de metila e clorotalinil) mostraram associação em um (7%) dos estudos²⁷.

Análise do risco de viés (qualidade metodológica)

Os 14 estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com os critérios da Escala de Newcastle-Ottawa para estudos observacionais. Dos 14 estudos caso-controle, oito apresentaram uma pontuação sete (alta qualidade e baixo risco de viés)^{20,25-27,32-34}, cinco pontuaram seis (qualidade intermediária-alta)^{21,23,28,30,31} e um pontuou quatro (baixa qualidade e alto risco de viés)²³.

Metanálise

A metanálise foi realizada para dois subgrupos levando em consideração o tipo histológico dos tumores do SNC. Inicialmente, uma análise foi realizada para todos os grupos de tumores, mas obteve-se uma alta heterogeneidade entre os estudos ($I^2=88\%$). Nesse caso, foi possível analisar os dados para dois grupos de tumores do SNC: astrocitomas e PNET.

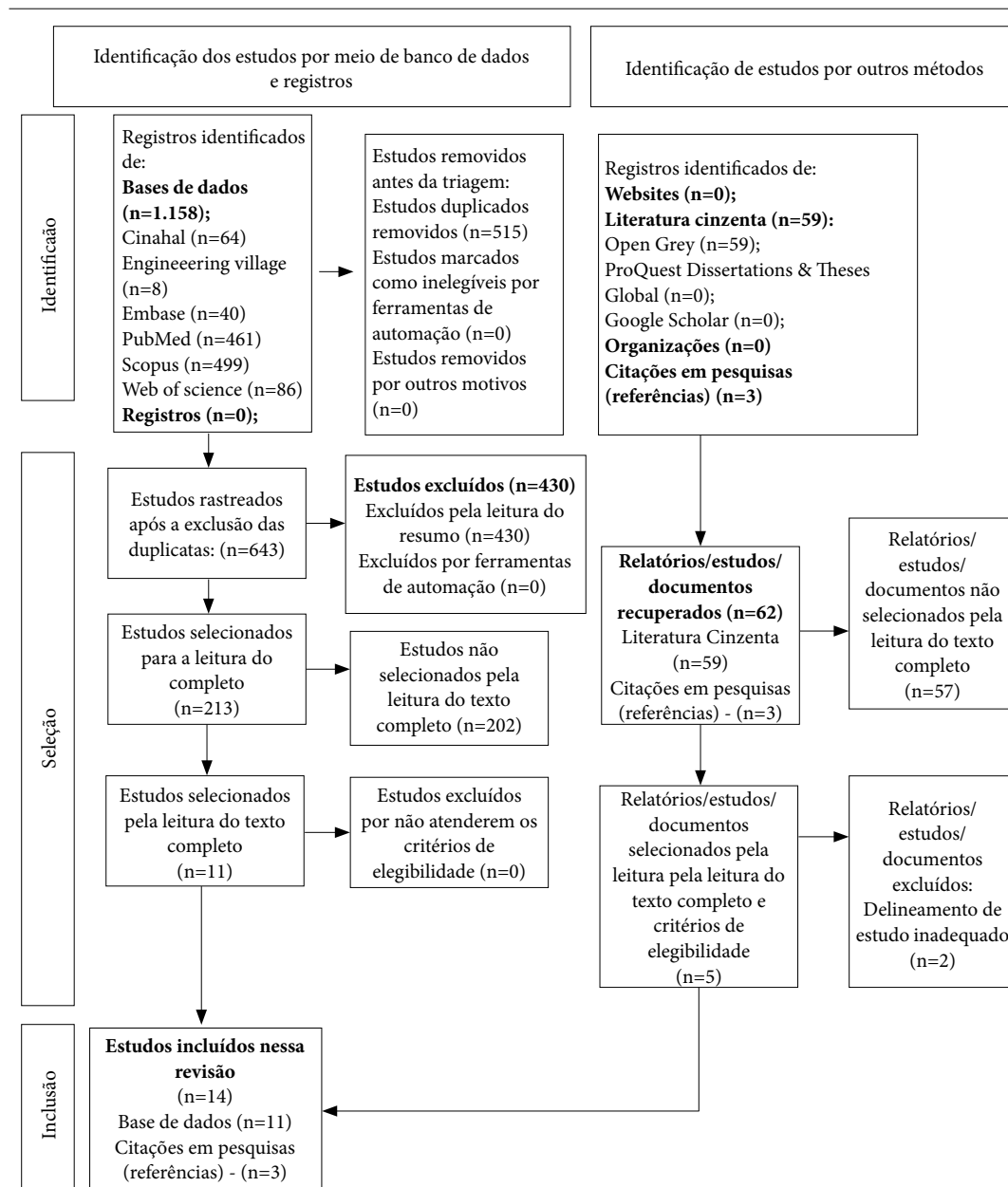


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos estudos adaptado do PRISMA.

Fonte: Autores.

Na primeira análise para a exposição a pesticidas e astrocitomas, foram incluídos cinco estudos^{21,29,30,32,33} que apresentam uma baixa heterogeneidade ($I^2=26\%$). Há evidência de associação entre o desenvolvimento de astrocitomas e a exposição a todas as classes de pesticidas (OR 1,50; IC95% 1,15-1,96; $p=0,03$) (Figura 2A).

Para a exposição a pesticidas e o desenvolvimento de PNET foram incluídos quatro estudos^{21,29,32,33} sem a presença de heterogeneidade ($I^2=0$). A razão de chances (OR) de desenvolvimento de PNET não sugere evidência de relação com a exposição a pesticidas (OR 1,09; IC95% 0,82-1,44; $p=0,55$) (Figura 2B).

Quadro 2. Características clínicas e epidemiológicas estudos.

Referência/Ano	País	Nº de casos e controles	Idade	Tipo de tumor
Bagazgoitia <i>et al.</i> , 2018 ²⁰	França	437 casos/3.102 controles	0-14 anos	Gliomas, astrocitomas, ependimomas e tumores embrionários
Bunin <i>et al.</i> , 1994 ²¹	Estados Unidos	321 casos/321 controles	0-6 anos	Astrocitomas e PNET
Davis <i>et al.</i> , 1993 ²²	Estados Unidos	45 casos/85 controles	0-10 anos	Astrocitomas, meduloblastoma e tumores embrionários
Febvey <i>et al.</i> , 2016 ²³	França, Reino Unido e Alemanha	1361 casos/5.498 controles	0-14 anos	Astrocitomas, ependimomas, tumores embrionários e outros
Greenop <i>et al.</i> , 2013 ²⁴	Austrália	303 casos/941 controles	0-14 anos	Gliomas, ependimomas e tumores embrionários
Nielsen <i>et al.</i> , 2005 ²⁵	Estados Unidos	65 casos/136 controles	0-10 anos	Astrogliais e PNET
Nielsen <i>et al.</i> , 2010 ²⁶	Estados Unidos	201 casos/285 controles	0-10 anos	Astrogliais, meduloblastoma, ependimoma e PNET
Reynolds <i>et al.</i> , 2005 ²⁷	Estados Unidos	352 casos/395 controles	0-4 anos	Tumores do SNC
Rosso <i>et al.</i> , 2008 ²⁸	Estados Unidos	283 casos/262 controles	0-6 anos	Meduloblastoma e PNET
Shim <i>et al.</i> , 2009 ²⁹	Estados Unidos	526 casos/526 controles	0-10 anos	Astrocitoma, PNET e outros tumores
Shutz <i>et al.</i> , 2001 ³⁰	Alemanha	466 casos/2.458 controles	0-14 anos	Meduloblastomas, astrocitoma e ependimomas.
Spix <i>et al.</i> , 2009 ³¹	Alemanha	88 casos/204 controles	0-5 anos	Tumores do SNC
Walker <i>et al.</i> , 2007 ³²	Estados Unidos	766 casos/3.487 controles	0-14 anos	Astrocitoma e PNET
Wijngaarden <i>et al.</i> , 2003 ³³	Estados Unidos	604 casos/604 controle	0-6 anos	Astrocitoma e PNET

Fonte: Autores.

Discussão

Síntese dos estudos

Neste estudo, os achados individuais das pesquisas incluídas apontaram que a exposição a todas as classes de pesticidas possui associação com os tumores do SNC em algumas condições, tais como: a exposição ocorre antes e durante a gravidez^{20,24,25,28} e quando o local de uso dos produtos ocorre na residência^{20-22,24-26,28}. Duas metanálises mostraram também um risco aumentado para a exposição ocupacional ou residencial (exposição doméstica) da mãe durante a gravidez^{12,34}.

Os pesticidas são classificados como possíveis substâncias carcinogênicas, especialmente os inseticidas utilizados em áreas residenciais³⁵. O carbamato e o organofosfato são inseticidas que tem a capacidade de passar pela barreira transplacentária e expor o feto^{36,37}. Nesse contexto, fetos

e crianças acabam sendo mais vulneráveis a exposição a estes tipos de pesticidas por possuírem um sistema nervoso ainda imaturo com divisão celular rápida³⁸. Os achados sintetizados nesse estudo de que a exposição antes e especialmente durante a gravidez aumentam o risco de tumores do SNC em crianças corroboram também com as evidências fisiopatológicas a respeito do potencial carcinogênico dessas substâncias.

Alguns estudos indicam que a proximidade com áreas industriais e urbanas (exposição a poluentes químicos) pode contribuir para a incidência de tumores do SNC em crianças^{39,40}. Outras pesquisas que avaliaram a atividade agrícola com uso de substâncias químicas perto de áreas residenciais apresentam resultados distintos, uma vez que o aumento do risco de tumores do SNC esteve presente em moradias no raio de 1 km da plantação⁴¹, mas não em condados que havia safras⁴².

Quadro 3. Características de exposição ambiental dos estudos.

Referência/Ano	Local e tipo da exposição	Odds Ratio (IC95%)
Bagazgoitia <i>et al.</i> , 2018 ²⁰	Residência - Pesticidas	Pesticidas (inseticidas) durante a gravidez OR 1,4 (1,2-1,8)
Bunin <i>et al.</i> , 1994 ²¹	Residência - Pesticidas	Pesticidas e astrocitoma OR 1,5 (0,8-2,7) Pesticidas e PNET OR 0,7 (0,4-1,4)
Davis <i>et al.</i> , 1993 ²²	Residência - Pesticidas Herbicidas Inseticidas	Pesticidas e pragas OR 3,4 (1,1-0,6) Inseticidas no pomar OR 2,6 (1,1-5,9) Herbicidas no quintal OR 3,4 (1,2-9,3)
Febvey <i>et al.</i> , 2016 ²³	Trabalho - Pesticidas	Exposição materna durante a gravidez OR 0,76 (0,41-1,41) Exposição paterna durante a gravidez OR 0,71 (0,53-0,95)
Greenop <i>et al.</i> , 2013 ²⁴	Residência - Pesticidas	Pesticidas no ano anterior a gravidez OR 1,54 (1,07-2,22) Pesticidas durante a gravidez OR 1,52 (0,99-2,34) Pesticidas após o nascimento OR 1,04 (0,75-1,43)
Nielsen <i>et al.</i> , 2005 ²⁵	Residência - Pesticidas	Pesticidas (por alelo PON1-108T) durante a gravidez ou infância OR 2,6 (1,2-5,5)
Nielsen <i>et al.</i> , 2010 ²⁶	Residência - Pesticidas	Exposição a pesticidas por (alelo PON1-108T) OR 1,8 (1,1-3,0) Exposição a pesticidas por (alelo FMO1-9536) OR 2,7 (1,2-5,9)
Reynolds <i>et al.</i> , 2005 ²⁷	Área agrícola - Pesticidas	Pesticidas (brometo de metila) OR 1,59 (0,87-2,89) Pesticidas (clorotalonil) OR 1,18 (0,58-2,38)
Rosso <i>et al.</i> , 2008 ²⁸	Residência - Pesticidas	Pesticidas durante a gravidez OR 1,6 (1,0-2,4) Pesticidas após o nascimento OR 1,7, (1,1-2,6)
Shim <i>et al.</i> , 2009 ²⁹	Residência - Pesticidas (herbicidas)	Astrocitoma e exposições a herbicidas de uso residencial OR 1,9 (1,2-3,0)
Shutz <i>et al.</i> , 2001 ³⁰	Residência e fazenda - Pesticidas	Pesticidas nos jardins OR 0,94 (0,68-1,29) e nas fazendas OR 0,41 (0,18-0,93)
Spix <i>et al.</i> , 2009 ³¹	Área agrícola e residência - Pesticidas	Exposição a pesticidas e herbicidas OR 0,39 (0,18 -0,83)
Walker <i>et al.</i> , 2007 ³²	Área agrícola - Pesticidas	Pesticidas e tumores do SNC OR 1,3 (0,9-1,8) Pesticidas e astrocitomas OR 1,4 (0,8-2,2) Pesticidas e PNET OR 1,3 (0,7-2,5)
Wijngaarden <i>et al.</i> , 2003 ³³	Trabalho - Pesticidas	Astrocitoma e exposição paterna a inseticida OR 1,5 (0,9-2,4) Herbicida OR 1,6 (1,0-2,7) e fungicida OR 1,6 (1,0-2,6) PNET e exposição paterna para herbicidas OR 1,5 (0,9-2,6) Astrocitomas e exposição materna a inseticidas OR 1,9 (1,1-3,3) Herbicidas OR 1,3 (0,5-3,7) e fungicidas não agrícolas OR 1,6 (0,9-2,7)

Fonte: Autores.

Comparação com outras revisões de literatura

A metanálise do subgrupo da exposição a todas as classes de pesticidas e o desenvolvimento de astrocitomas mostrou um risco aumentado e uma heterogeneidade moderada. Dois dos estudos que apresentaram risco elevado nos resultados individuais, investigaram a exposição ocupacional parental a pesticidas e o risco de tumores do SNC. A razão de chances de 2,26 (IC95% 1,36-3,75) e 1,79 (IC95% 1,08-2,95) apresentadas nes-

sas pesquisas mostraram que a exposição a pesticidas pode desempenhar um papel importante na etiologia de astrocitomas na infância^{29,33}.

O desenvolvimento de PNET associado a exposição a todas as classes de pesticidas apresentou resultados semelhantes para o grupo com e sem tumores do SNC. Uma associação elevada foi observada em dois estudos que obtiveram uma razão de chances iguais de 1,32 (IC95% 0,70-2,48) e 1,32 (IC95% 0,81-2,14)^{33,34}. Outra pesquisa que fez parte da análise sugeriu que a exposição a pesticidas seria um fator de proteção para PNET²¹.

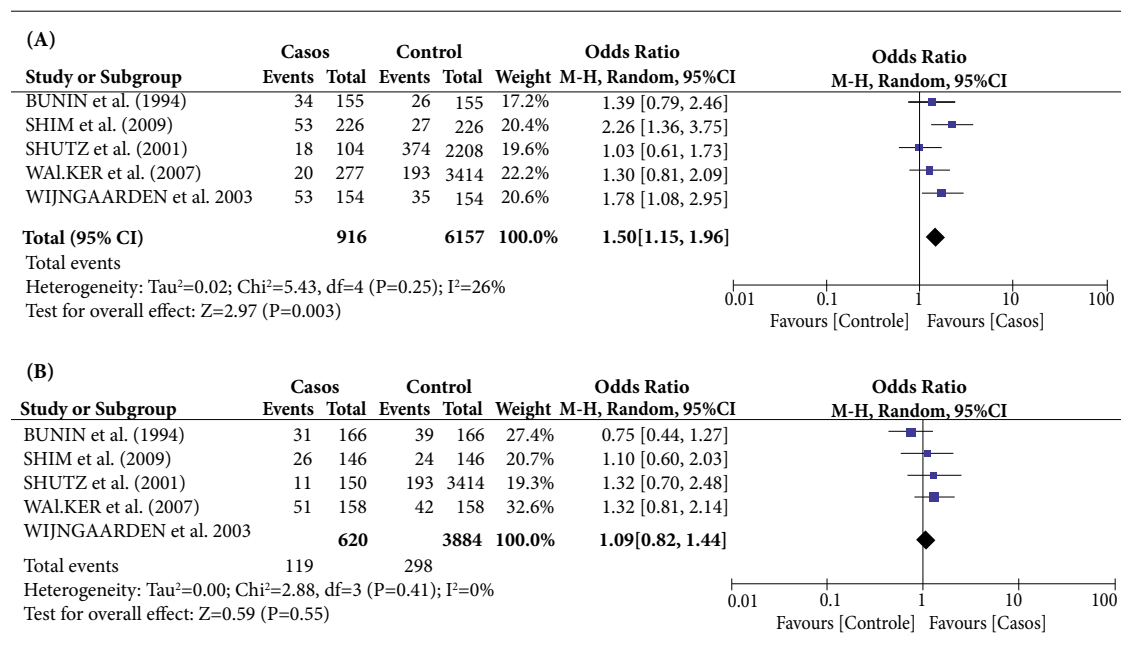


Figura 2. Gráfico de floresta para a exposição a pesticidas e o desenvolvimento de astrocitomas (A) e PNET (B).

Fonte: Autores.

As metanálises mais recentes que avaliaram a exposição a pesticidas na residência ou em alguma atividade ocupacional foram realizadas em faixas etárias infantojuvenis (0-19 anos) e de jovens adultos (<25 anos). Em uma delas a exposição a pesticidas durante a infância mostrou um efeito significativamente aumentado de 1,34 (IC95% 1,15-1,56) e uma heterogeneidade moderada ($I^2=60\%$)¹⁰. Esses resultados sugerem que as chances aumentadas em relação à exposição a pesticidas para astrocitomas e PNET podem ser semelhantes para todas as faixas etárias até jovens adultos (<25 anos). No entanto, vale destacar que nessa análise os dois tipos histológicos fizeram parte do mesmo subgrupo diferentemente da metanálise desta pesquisa.

A heterogeneidade entre os estudos incluídos nesta revisão dificultou a realização de análises para todos os subgrupos histológicos e de exposição. Considerou-se apresentar os resultados que obtiveram de moderada a baixa heterogeneidade com o objetivo de serem representativos da realidade. Os estudos observacionais já possuem um risco de viés considerável e por isso foi importante considerar essas dificuldades na sumarização das evidências.

Nesse sentido, destaca-se como limitação a heterogeneidade dos estudos observacionais in-

cluídos na metanálise e o reduzido número de pesquisas que atenderam aos critérios de inclusão para as análises estatísticas, uma vez que o teste de Cochran deve ser utilizado com cautela quando o número de estudos é menor que 20⁴³. Além disso, o risco de viés de publicação pode ter afetado a medida de associação utilizada na metanálise por não ter conseguido a inclusão de toda a evidência disponível e um processo de busca abrangente ou pelas informações publicadas nos estudos não apresentarem todos os desfechos desejados (positivos e negativos) relacionados aos fatores de exposição⁴⁴.

Através da realização desta revisão, buscou-se analisar se o desenvolvimento de tumores do SNC estava associado com a exposição a pesticidas e moradia em áreas industriais ou rurais. No que se refere a exposição a pesticidas, observou-se um número maior de evidências disponíveis na literatura. Os achados individuais apontaram para uma possível associação com os tumores do SNC na infância. No entanto, a síntese dessas evidências nesse estudo só foi realizada para dois tipos histológicos de tumores: os astrocitomas e PNET. Os resultados sugeriram uma chance maior para o desenvolvimento de astrocitomas em crianças expostas a todas as classes de pesticidas.

O local de residência nos estudos individuais apontou riscos aumentados, mas não foi possível sintetizar as evidências pelo número limitado de pesquisas recuperadas. Nesse sentido, percebe-se a necessidade de realização de um número maior de estudos primários que abordem esse tipo de exposição.

Assim, para melhorar as evidências em relação à exposição a pesticidas, indústrias e áreas rurais e os tumores do SNC, é necessário que os estudos sejam cada vez mais específicos, principalmente em relação ao tipo histológico e substância exposta. Outro ponto fundamental é a investigação concomitante dos fatores genéticos e ambientais, já que ambos representam um papel importante na etiologia do câncer.

Dessa forma, a investigação de fatores relacionados aos riscos trazidos pelo uso de agrotóxicos torna-se relevantes para nortear as políticas ambientais dos países e diminuir a utilização de-

senfreada dessas substâncias por uma demanda do agronegócio. No cenário brasileiro, nos últimos anos foram liberados mais de 86 tipos de agrotóxicos e seus derivados e com alto grau de toxicidade e contaminação⁴⁵.

Com isso, deve-se desenvolver simultaneamente ações no campo das políticas públicas, tanto no controle ambiental quanto na promoção de medidas educacionais nos níveis primários de saúde no que concerne ao uso doméstico de produtos que podem ter potencial impacto na saúde humana. Essas ações educativas seriam realizadas por meio da promoção de alimentação saudável tendo como base produtos agroecológicos, a mobilização para uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI) para os pais ou mães de crianças que trabalham em áreas agrícolas e para evitar o uso de pesticidas domésticos no período pré-gestacional e gestacional.

Colaboradores

Todos os autores leram e aprovaram o conteúdo do manuscrito, além de participarem ativamente do desenvolvimento do estudo na elaboração das etapas que sucedem: ALC Mota participou da concepção, busca de dados, análise dos dados e redação do artigo. IM Barbosa participou da concepção, busca de dados, análise dos dados e avaliação da redação final. AB Rodrigues participou da análise dos dados e da avaliação crítica da redação final. EMC Chaves participou da análise dos dados e da avaliação crítica da redação final. PC Almeida participou da concepção, busca de dados, análise dos dados e avaliação da redação final.

Financiamento

Este trabalho foi produzido durante o curso de mestrado com bolsa financiada pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior (CAPES).

Referências

- Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro Oncol* 2014; 16(4):iv1-iv63.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Câncer infantojuvenil* [Internet]. 2019 [acessado 2020 ago 29]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-infantojuvenil>.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Tumores do Sistema Nervoso Central (em crianças) - versão para Profissionais de Saúde* [Internet]. 2018 [acessado 2020 dez 30]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-decancer/cancer-infantojuvenil/tumores-do-sistema-nervoso-central/profissional-de-saude>.
- Jacques G, Cormac O. Central nervous system tumors. *Handb Clin Neurol* 2013; 112:931-958.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling AV, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131(6):803-820.
- Maele-Fabry GV, Hoet P, Lison D. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adults brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2013; 56:19-31.
- Almeida W, Fiúza J, Magalhães CM, Junger CM. Agrotóxicos. *Cad Saude Publica* 1985; 1(2):220-249.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional do Câncer (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Vigilância do câncer relacionado ao trabalho e ao ambiente*. 2ª ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA; 2010.
- Maele-Fabry GV, Gamet-Payrastré L, Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017; 106:69-90.
- Zumel-Marne A, Castano-Vinyals G, Kundi M, Alguacil J, Cardis E. Environmental Factors and the Risk of Brain Tumours in Young People: Systematic. *Neuroepidemiology* 2019; 53(3-4):121-141.
- Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastré L. Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med* 2011; 68(9):694-702.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer do sistema de mortalidade*. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
- Moher D. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; 4(1):1.
- The Cochrane Collaboration. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [Internet]. [acessado 2021 abr 20]. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>.
- PROSPERO. *Registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas* [Internet]. [acessado 2021 dez 28]. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>.
- Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico*. Brasília: MS; 2014.
- Araújo WCO. Recuperação da informação em saúde: construção, modelos e estratégias. *Conver Cien Info* 2020; 3(2):100-134.
- Siddaway AP, Madeira AM, Hedges LV. How to do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annu Rev Psychol* 2019; 70:747-770.
- Wells GA, Wells G, Shea B, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch Losos M, Tugwell P, Ga SW, Zello GA, Petersen JA. *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses* [Internet]. 2021 [cited 2021 dez 28]. Available from: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- Bagazgoitia NV, Bailey HD, Orsi L, Lacour B, Guerini-Rousseau L, Bertozzi AI, Leblond P, Faure-Contier C, Pellier I, Freycon C, Doz F, Puget S, Ducassou S, Clavel J. Maternal residential pesticide use during pregnancy and risk of malignant childhood brain tumors: A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE studies (SFCE). *Int J Cancer* 2018; 142(3):489-497.
- Bunin GR, Buckley JD, Boesel CP, Rorke LB, Meadows AT. Risk factors for astrocytic glioma and primitive neuroectodermal tumor of the brain in young children: a report from the children's cancer group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(3):197-204.
- Davis JR, Brownson RC, Garcia R, Bentz BJ, Turner A. Family Pesticide Use and Childhood Brain Cancer. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993; 24(1):87-92.
- Febvey O, Schüz J, Bailey HD, Clavel J, Lacour B, Orsi L, Lightfoot T, Roman E, Vermeulen R, Kromhout H, Olsson A. Risk of Central Nervous System Tumors in Children Related to Parental Occupational Pesticide Exposures in three European Case-Control Studies. *J Occup Environ Med* 2016; 58(10):1046-1052.
- Greenop K, Peters S, Bailey HD, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, Glass DC, Klerk NH, Alvaro F, Armstrong BK, Milne E. Exposure to pesticides and the risk of childhood brain tumors. *Cancer Causes Control* 2013; 24(7):1269-1278.
- Searles Nielsen SS, Mueller BA, De Roos AJ, Viernes HM, Farin FM, Checkoway H. Risk of Brain Tumors in Children and Susceptibility to Organophosphorus Insecticides: The Potential Role of Paraoxonase (PON1). *Environ Health Perspect* 2005; 113(7):909-913.
- Searles Nielsen S, McKean-Cowdin R, Farin FM, Holly EA, Preston-Martin S, Mueller BA. Childhood Brain Tumors, Residential Insecticide Exposure, and Pesticide Metabolism Genes. *Environ Health Perspect* 2010; 118(1):144-149.

27. Reynolds P, Von Behren J, Gunier RB, Goldberg DE, Harnly M, Hertz A. Agricultural Pesticide Use and Childhood Cancer in California. *Epidemiology* 2005; 16(1):93-100.
28. Rosso AL, Hovinga ME, Rorke-Adams LB, Spector LG, Bunin GR. A case-control study of childhood brain tumors and fathers' hobbies - a children's oncology group study. *Cancer Causes Control* 2008; 19(10):1201-1207.
29. Shim YK, Mlynarek SP, van Wijngaarden E. Parental Exposure to Pesticides and Childhood Brain Cancer: U.S. Atlantic Coast Childhood Brain Cancer Study. *Environ Health Perspect* 2009; 117(6):1002-1006.
30. Shutz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Michaelis J. Risk Factors for Pediatric Tumors of the Central Nervous System: Results from a German Population-Based Case-Control Study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36(2):274-282.
31. Spix C, Schulze-Rath R, Kaatsch P, Blettner M. Case-Control Study on Risk Factors for Leukaemia and Brain Tumours in Children under 5 Years in Germany. *Klin Padiatr* 2009; 221(6):362-368.
32. Walker K, Carozza S, Cooper S, Elgethun K. Childhood Cancer in Texas Counties with Moderate to Intense Agricultural Activity. *J Agric Saf Health* 2007; 13(1):9-24.
33. Wijngaarden EV, Stewart PA, Olshan AF, Savitz DA, Bunin GR. Parental Occupational Exposure to Pesticides and Childhood Brain Cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11):989-997.
34. Kunkle B, Bae S, Singh KP, Roy D. Increased risk of childhood brain tumors among children whose parents had farm-related pesticide exposures during pregnancy. *JP J Biostat* 2014; 11(2):89-101.
35. Guyton KZ, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Scoccianti C, Mattock H, Straif K. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol* 2015; 16(5):490-491.
36. Whyatt RM, Barr DB, Camann DE, Kinney PL, Barr JR, Andrews HF, Hoepner LA, Garfinkel R, Hazi Y, Reyes A, Ramirez J, Cosme Y, Perera FP. Contemporary-use pesticides in personal air samples during pregnancy and blood samples at delivery among urban minority mothers and newborns. *Environ Health Perspect* 2003; 111(5):749-756.
37. Ostrea EM, Bielawski DM, Posecion Jr. NC, Corrión M, Villanueva-Uy E, Bernardo RC, Jin Y, Janisse JJ, Ager JW. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res* 2009; 109(1):116-122.
38. Koob M, Girard N. Cerebral tumors: specific features in children. *Diagn Interv Imaging* 2014; 95(10):965-983.
39. Brender JD, Maantay JA, Chakraborty J. Residential proximity to environmental hazards and adverse health outcomes. *Am J Public Health* 2011; 101(Suppl. 1):S37-S52.
40. Danysh HE, Mitchell LE, Zhang K, Scheurer ME, Lupo PJ. Traffic-related air pollution and the incidence of childhood central nervous system tumors: Texas, 2001-2009. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(9):1572-1578.
41. Gomez-Barroso D, García-Pérez J, López-Abente G, Tamayo-Uria I, Morales-Piga A, Pardo Romaguera E, Ramis R. Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case-control study in Spain. *Int J Health Geogr* 2016; 15(1):18.
42. Both BJ, Ward MH, Turyk ME, Stayner LT. Agricultural crop density and risk of childhood cancer in the midwestern United states: an ecologic study. *Environ Health* 2015; 14:82.
43. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J. Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I² index? *Psychol Methods* 2006; 11(2):193-206.
44. Martín-Moro JG. La crisis de reproducibilidad de la ciencia y la necesidad de publicar los resultados negativos. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2017; 92(12):e75-e77.
45. Brasil. Projeto de Lei nº 6.299, de 2002. *Altera os arts 3º e 9º da Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências*. Brasília: Câmara dos Deputados; 2002. [acessado 2022 dez 26]. Disponível em: https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=1654426.

Artigo apresentado em 03/04/2022

Aprovado em 31/01/2023

Versão final apresentada em 02/02/2023

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva