



II CONPESQ
Congresso de Pesquisa,
Pós-Graduação e Inovação

Os novos rumos da ciência pós-pandemia

12 a 16 de abril de 2021 Universidade Federal do Cariri - UFCA

**BIFENILAS POLICLORADAS (PCBs) E CÂNCERES DO TRATO
GASTROINTESTINAL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

Lucas Farias Lopes

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Cariri

Iago Sávyo Duarte Santiago

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Cariri

João Pedro Leite de Medeiros Almeida

Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Cariri

Estelita Lima Cândido

Mestrado em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará. Doutorado em Biotecnologia pela Rede Nordeste de Biotecnologia. Professora Associada da Universidade Federal do Cariri

Cláudio Gleidiston Lima da Silva

Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Pós-Doutorado em Saúde Coletiva pela Faculdade de Medicina do ABC. Professor Adjunto da Universidade Federal do Cariri.

1 INTRODUÇÃO

A toxicidade de uma gama de poluentes ambientais vem sendo analisada em relação à sua ação carcinogênica nos seres humanos. Nessa perspectiva, os poluentes orgânicos persistentes (POPs), figuram como possível agente etiológico carcinogênico de uma gama de neoplasias. Em 2001, uma convenção realizada criou um tratado objetivando extinguir, em escala mundial, a produção e o uso dos principais POPs. Esses poluentes são pesticidas, insumos utilizados na indústria química ou resíduos de processos industriais (FONTENELE et al., 2010)

Dentre tais, as PCBs (bifenilas policloradas), hidrocarbonetos aromáticos clorinados sintéticos de uso na indústria e no comércio com elevada persistência no ambiente e acúmulo na cadeia alimentar (FONTENELE et al., 2010), tiveram amplo uso no passado e apresentam repercussões no ambiente até hoje. Alguns efeitos decorrentes da exposição às PCBs vêm sendo descritos, como a associação com câncer de mama e a indução de processos metastáticos e aterogênicos (LUCENA et al., 2001; CHOI et al., 2003).

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). Já é conhecido que muitas formas neoplásicas se dão por determinação genética e influência do

meio externo. Cigarro, obesidade, álcool e outras drogas são comumente associadas à etiologia de neoplasias diversas. Nessa perspectiva, evidências antigas demonstram o potencial carcinogênico das PCBs em neoplasias do trato gastrointestinal em animais como iniciadores ou potencializadores do processo (BEEBE, 1995; MAYES, 1998)

Desse modo, o presente estudo tem o objetivo de realizar uma revisão sistemática com metanálise sobre a relação entre a exposição às bifenilas policloradas (PCBs) e os cânceres do sistema gastrointestinal.

2 METODOLOGIA

A estratégia PICO, adaptada para substituição de intervenção por exposição, para a construção da pergunta de revisão, foi considerada para a revisão sistemática (Tabela 1)

Tabela 1 – Estratégia PICO adotada na investigação

P	Pessoas com algum tipo de câncer em algum órgão do trato gastrointestinal (TGI)
I	Expostas a organoclorados
C	Não expostas
O	Médias aritmética ou geométrica da concentração sérica ou lipídica ou proporção de pessoas com câncer e controles expostos e não expostos

Fonte: os Autores.

A base de dados PUBMED foi consultada de Janeiro de 2000 a 31 de Dezembro de 2019, a partir dos descritores “(esophageal neoplasms OR stomach neoplasms OR intestinal neoplasms OR liver neoplasms OR pancreatic neoplasms) AND (organochlorine compounds)”, os quais haviam sido previamente consultados no Medical Subject headings (MeSH). Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: (1) estudos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, (2) metodologia específica (coortes, caso-controles, prevalência ou transversais), (3) uso de grupo controle para comparação dos dados e (4) relacionados a humanos. Revisões sistemáticas, relatos de casos e metanálises foram excluídos, assim como estudos com resultados considerados insuficientes.

Após a seleção dos artigos, prosseguiu-se para a extração de dados essenciais para a pesquisa: o desenho, a amostra e seu tamanho, os tipos de organoclorados, os órgãos analisados, a metodologia de cada estudo e os principais resultados. As informações obtidas dos artigos foram compiladas no Microsoft Excell versão 2013 e analisadas estatisticamente através do Rstudio software versão 1.2.5042. Forest plots foram utilizados para demonstrar a associação entre a exposição às PCBs e a ocorrência de cânceres hepáticos, pancreáticos, intestinais, gástricos ou esofágicos. O índice Higgins (F) foi utilizado para avaliar a magnitude da heterogeneidade estatística. O modelo de efeitos aleatórios foi adotado na metanálise para fornecer um tamanho de efeito sumarizado que represente a média de distribuição de efeitos dos estudos selecionados. Os dados contínuos foram avaliados segundo a diferença principal (MD), enquanto aos dados binários foram demonstrados os Odds Ratio (OR).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

As PCB (bifenilas policlorados) são compostos que foram amplamente empregados na indústria até 1970, quando sua utilização foi proibida. Eram utilizados em óleos, lubrificantes e isolantes elétricos. Em decorrência do uso massivo, permanece ainda como um dos mais importantes contaminantes ambientais. Dentre as alterações descritas tem-se infertilidade, hiperplasia prostática e efeitos neuroendócrinos (CASTRO-CORREIA; FONTOURA, 2015). A entrada dos PCBs na cadeia alimentar é devida principalmente as suas propriedades físico-

químicas. Estes podem sofrer, ao longo da cadeia alimentar, um processo de bioconcentração e biomagnificação. O potencial genotóxico para alguns congêneres de PCBs depende de sua conformação espacial. Esta conformação é classificada em planar ou coplanar, sendo definida pelo número e posição dos átomos de cloro na molécula dos PCBs (PENTEADO; VAZ, 2001).

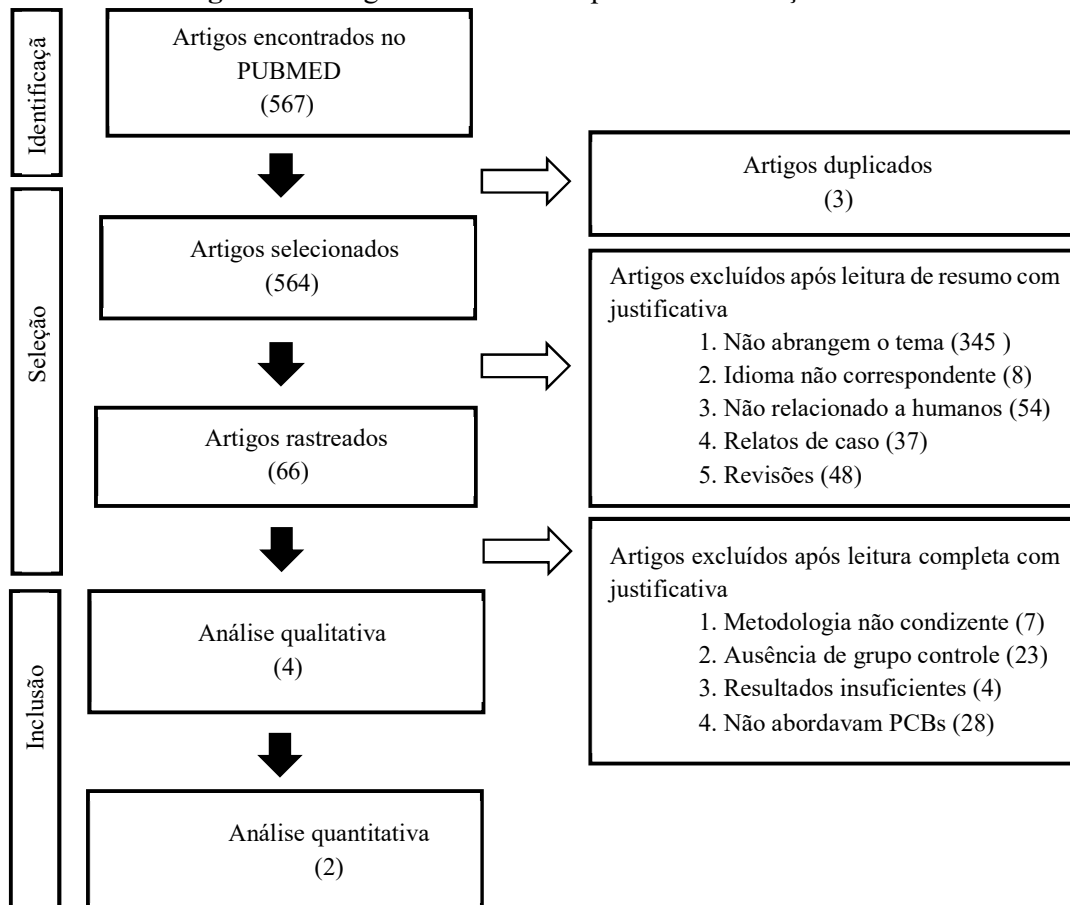
Alguns estudos descreveram a associação entre neoplasias malignas e a exposição aos PCBs. Uma revisão de 2016 evidenciou o aumento do risco de linfoma não-Hodgkin em paciente com elevadas concentrações de PCBs (DA SILVA RIBEIRO et al., 2016). Uma metanálise avaliou o risco de câncer de mama em pessoas expostas aos compostos, tendo encontrado associação positiva com PCB 99, 183 e 187 (LENG et al, 2016). No sistema gastrointestinal, estudos evidenciam alguma associação entre os PCBs e os cânceres hepáticos e colorretal (KLAUNIG; MELO; TILMANT, 2020; PARK et al., 2021).

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca de artigos encontrou 567 estudos, dos quais 66 foram selecionados para avaliação na íntegra. Após a leitura de cada artigo, 7 foram excluídos por não apresentarem metodologia condizente com o objetivo do trabalho, 23 foram excluídos por não possuírem grupo controle, 4 por não apresentarem resultados suficientes e 28 por fazerem menção a outros organoclorados que não eram PCBs, o que totalizou um número de 4 artigos para a revisão sistemática, dos quais apenas 2 apresentaram os dados requeridos para a metanálise.

Dentre os 4 artigos selecionados, 3 eram caso-controles e 1 era um estudo transversal. O número de casos nos estudos incluídos variou entre 21 e 99 pessoas, enquanto que o número de controles alternou entre 32 e 76 pessoas. A Tabela 2 apresenta as características de cada estudo.

Figura 1 – Diagrama de fluxo do processo de seleção dos estudos



Fonte: os Autores.

Lee et al. (2018) e Abdallah et al. (2017) apresentaram dados sobre diferentes tipos de bifenilas policlorinadas (PCBs). Enquanto a análise do primeiro observou a média geométrica da acumulação lipídica do pesticida em ng/g em pacientes com câncer colorretal, o último apresentou seus resultados a partir da média aritmética da concentração sérica dos pesticidas. Desse modo, não foi possível agrupar os diferentes dados em uma única análise.

Tabela 2 – Característica dos estudos selecionados



II CONPESQ
Congresso de Pesquisa,
Pós-Graduação e Inovação

Os novos rumos da ciência pós-pandemia

12 a 16 de abril de 2021 Universidade Federal do Cariri - UFCA

AUTOR	PAÍS	AMOSTRA		SUBSTÂNCIA	ÓRGÃO ANALISADO	PRINCIPAIS RESULTADOS
		CASOS	CONTROLES			
CASO-CONTROLE						
Abdallah et al, 2017	Egito	35	32	PCP, HCB, OxC, p,p'-DDE, p,p'-DDT, PBDE, PCB	Colorretal	Não houve diferença significativa ($p < 0,05$) observada nos níveis de OHCs, PCBs, OCPs, PBDEs ou OHCs no sangue dos pacientes com câncer, em relação ao grupo controle.
Hardell et al, 2007	Suécia	21	59	PCBs, HCB, p,p'-DDE, chlordanes, PDBEs	Pâncreas	Concentrações significativas de PCBs, HCBs, PDBEs foram encontradas nos casos. Sem diferença significativa para p,p'-DDE. Tempo de sobrevivência dos controles foi menor no grupo com concentração dos POPs maior que a média.
Lee et al, 2018	Coreia do Sul	99	76	Organofosforados, organoclorados e bifenilas policlorinadas	Colorretal	DDE, oxychlordane, cis-nonachlor, heptachlor epoxide, and heptachlor apresentaram diferença significativa no grupo exposto. PCBs apresentaram maior concentração no grupo controle.
TRANSVERSAL						
Pavuk et al, 2004	M Eslováquia	NI	NI	PCB, DDT, DDE e HCB	Vários sítios do TGI	Foi observado um excesso pequeno, mas estatisticamente significativo, de câncer de estômago em ambos os sexos: homens e mulheres em Michalovce, enquanto havia um grande excesso de câncer peritoneal entre os homens, mas não em mulheres em Svidnik.

NI: Não informado

Fonte: os Autores.



II CONPESQ
Congresso de Pesquisa,
Pós-Graduação e Inovação

Os novos rumos da ciência pós-pandemia

12 a 16 de abril de 2021 Universidade Federal do Cariri - UFCA

Na Figura 4.1, estão apresentados os dados extraídos de Lee et al. (2018) referentes a 8 PCBs (18, 28, 33, 52, 101, 105, 194, 199) com concentração lipídica inferior a 2000 ng/g de lipídeo, revelando associação positiva entre a exposição a PCBs e o desenvolvimento de neoplasias do TGI (MD 38.95; 95% CI=12.78; 65.11), com índice $I^2=99\%$. A análise individual dos pesticidas revela significância entre PCB 18, 33, 52, 101 e 199.

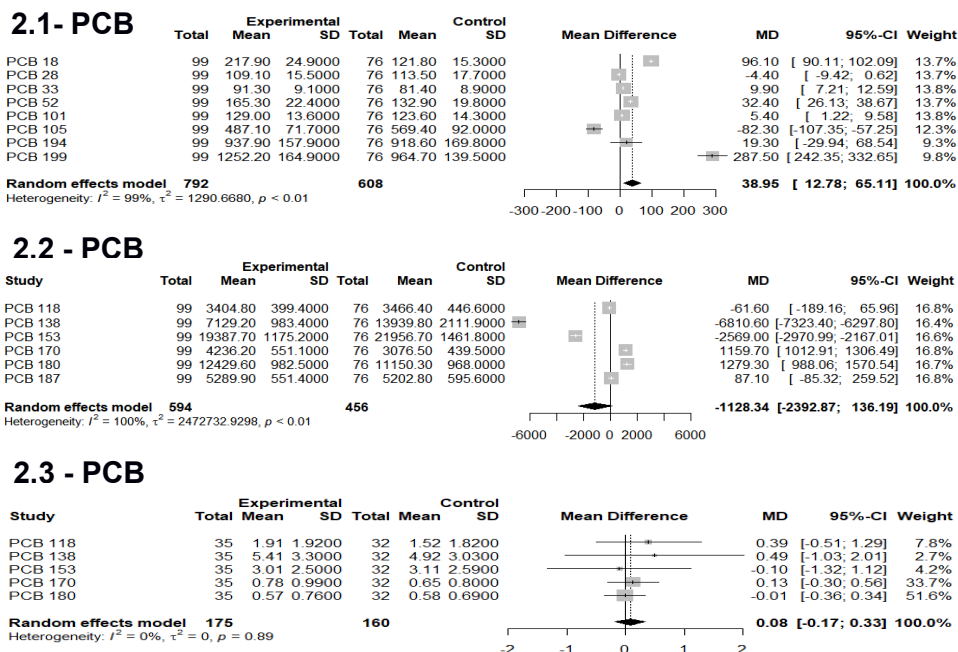
A Figura 4.2 reúne os pesticidas PCB 118, PCB 138, PCB 153, PCB 170, PCB 180 e PCB 187 com concentração superior a 2000 ng/g de lipídeo nos estudos de Lee et al 2018. A análise não mostrou evidência na associação (MD=-1128.34; 95% CI=-2392.87;136.19), com elevada heterogeneidade ($I^2=100\%$). PCB 170 e PCB 180 apresentaram correlação positiva significativa, enquanto PCB 138 e PCB 153 revelaram associação inversa. A ausência de significância dos PCBs 118, 138, 153, 170 e 180 também foi observada nos dados extraídos de Abdallah et al. (2017) (MD=0.08; 95%CI=-0.17;0.33), com ausência de heterogeneidade estatística ($I^2=0\%$). Neste, nenhum dos pesticidas analisados apresentou associação significante (Figura 4.3).

Lee et al. (2018) e Abdallah et al. (2017) apresentaram dados sobre diferentes tipos de bifenilas policlorinadas (PCBs). Enquanto a análise do primeiro observou a média geométrica da acumulação lipídica do pesticida em ng/g em pacientes com câncer colorretal, o último apresentou seus resultados a partir da média aritmética da concentração sérica dos pesticidas. Desse modo, não foi possível agrupar os diferentes dados em uma única análise. Na Figura 4.1, estão apresentados os dados extraídos de Lee et al. (2018) referentes a 8 PCBs (18, 28, 33, 52, 101, 105, 194, 199) com concentração lipídica inferior a 2000 ng/g de lipídeo, revelando associação positiva entre a exposição a PCBs e o desenvolvimento de neoplasias do TGI (MD 38.95; 95% CI=12.78; 65.11), com índice $I^2=99\%$. A análise individual dos pesticidas revela significância entre PCB 18, 33, 52, 101 e 199.

A Figura 4.2 reúne os pesticidas PCB 118, PCB 138, PCB 153, PCB 170, PCB 180 e PCB 187 com concentração superior a 2000 ng/g de lipídeo nos estudos de Lee et al 2018. A análise não mostrou evidência na associação (MD=-1128.34; 95% CI=-2392.87;136.19), com elevada heterogeneidade ($I^2=100\%$). PCB 170 e PCB 180 apresentaram correlação positiva significativa, enquanto PCB 138 e PCB 153 revelaram associação inversa. A ausência de significância dos PCBs 118, 138, 153, 170 e 180 também foi observada nos dados extraídos de Abdallah et al. (2017) (MD=0.08; 95%CI=-0.17;0.33), com ausência de heterogeneidade estatística ($I^2=0\%$). Neste, nenhum dos pesticidas analisados apresentou associação significante (Figura 4.3).

Os PCBs são compostos químicos policlorados utilizados outrora para variadas finalidades. A associação com as neoplasias do TGI ainda está sendo adequadamente investigada. Nosso estudo evidenciou associação dos compostos com menor dosagem lipídica e o câncer colorretal. Em relação aos compostos com elevada taxa lipídica, os resultados foram inconclusivos. As interpretações desses resultados devem, invariavelmente, considerar os intervalos de confiança.

Figura 2 – Metanálise das polychlorinated biphenyl (PCB)



Fonte: os Autores.

Para a IARC, os PCB são carcinógenos humanos (classificação 1), com associação conhecida com câncer de pele, mama e leucemia/linfoma (IARC, 2020a). Ademais, revisões prévias relataram a associação da exposição a PCBs e o câncer pancreático (ZANI et al., 2013). Em nossa metanálise, alguns resultados demonstram ausência de associação entre a exposição aos compostos e o câncer hepático.

Os artigos incluídos na revisão sistemática que relacionavam PCB e a ocorrência de neoplasias do TGI sustentem a hipótese de relação carcinogênica. Hardel et al. (2007) demonstrou que as concentrações da soma de variados compostos de PCB em ng/g de lipídeo eram significantes em comparação ao controle ($p < 0.0001$), com resultado semelhante para o composto PCB 153 isolado, cuja concentração foi a maior na análise. Os indivíduos com concentração total de PCBs superior à concentração mediana dos casos apresentaram mediana de sobrevivência inferior e significativa. É sabido que o aumento de organoclorados pode ocorrer durante perda de peso, comum no estágio final do câncer pancreático. A avaliação de indivíduos procedentes de zonas com alta e baixa exposição a PCB demonstrou concentração significativa dos compostos em homens e mulheres, com pequeno, mas significativo aumento em câncer gástrico em ambos os sexos e peritoneal, no sexo masculino, na região mais exposta (PAVUK et al., 2004).

5 CONCLUSÕES

Os POPs são poluentes que acarretam variadas consequências para o ambiente e para a população exposta. Dentre eles, os PCBs figuram como possíveis carcinógenos do sistema gastrointestinal. Nosso estudo evidenciou alguma associação entre a exposição aos PCBs com baixa concentração lipídica e o câncer colorretal e o gástrico. Em relação às bifenilas policloradas de elevada concentração lipídica, os resultados foram inconclusivos.

Observa-se que as lacunas do conhecimento no que se refere à ação carcinogênica dos PCBs nos cânceres gastrointestinais não permitem amplas e definitivas conclusões sobre a

associação. Dessa forma, maiores estudos são requeridos com o fito de sanar a questão e prover evidências mais conclusivas sobre a problemática.

6 AGRADECIMENTOS

O presente estudo recebeu apoio da Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico (FUNCAP).

7 REFERÊNCIAS

ABDALLAH, Mohamed Abou-Elwafa; ZAKY, Amen Hamdy; COVACI, Adrian. Levels and profiles of organohalogenated contaminants in human blood from Egypt. **Chemosphere**, v. 176, p. 266-272, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653517303284> Acesso em: 05 fev. 2021.

BEEBE, Lisa E. et al. Promotion of N-nitrosodiethylamine-initiated hepatocellular tumors and hepatoblastomas by 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin or Aroclor 1254 in C57BL/6, DBA/2, and B6D2F1 mice. **Cancer research**, v. 55, n. 21, p. 4875-4880, 1995. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653517303284> Acesso em: 05 fev. 2021.

CASTRO-CORREIA, C.; FONTOURA, M. A influência da exposição ambiental a disruptores endócrinos no crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 10, n. 2, p. 186-192, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343914000674> Acesso em: 05 fev. 2021.

CHOI, Wangsun; EUM, Sung Yong; LEE, Yong Woo; HENNING, Bernhard; ROBERTSON, Larry; TOBOREK, Michal. PCB 104-induced proinflammatory reactions in human vascular endothelial cells: relationship to cancer metastasis and atherogenesis. **Toxicological Sciences**, v. 75, n. 1, p. 47-56, 2003. Disponível em: <https://academic.oup.com/toxsci/article/75/1/47/1696232?login=true> Acesso em: 05 fev. 2021.

DA SILVA RIBEIRO, Zuleide et al. Relação entre exposição a agrotóxicos e o risco de neoplasias linfoides: Uma revisão sistemática. **Saúde em Revista**, v. 16, n. 44, p. 75-85. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-unimep/index.php/sr/article/view/2757> Acesso em: 05 fev. 2021.

FONTENELE, Eveline Gadelha Pereira; MARTINS, Manoel Ricardo Alves; QUIDUTE, Ana Rosa Pinto; MONTENEGRO JÚNIOR, Renan Magalhães. Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 54, n. 1, p. 6-16, Feb. 2010. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302010000100003&script=sci_arttext&tlng=pt Acesso em: 05 fev. 2021.

HARDELL, Lennart et al. Decreased survival in pancreatic cancer patients with high concentrations of organochlorines in adipose tissue. **Biomedicine & pharmacotherapy**, v. 61, n. 10, p. 659-664, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332207000820> Acesso em: 05 fev. 2021.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Agents Classified by the IARC Monographs**. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/> Acesso em: 05 fev. 2021.

KLAUNIG, James E.; MELO, Luma; TILMANT, Karen. Mechanisms of hepatic cancer by persistent organic pollutants. **Current Opinion in Toxicology**, v. 19, p. 105-111, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468202020300097> Acesso em: 05 fev. 2021.

LEE, Yu-Mi et al. Association of colorectal polyps and cancer with low-dose persistent organic pollutants: a case-control study. **PloS one**, v. 13, n. 12, p. e0208546, 2018. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0208546> Acesso em: 05 fev. 2021.

LENG, Ling et al. Polychlorinated biphenyls and breast cancer: A congener-specific meta-analysis. **Environment international**, v. 88, p. 133-141, 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412015301264> Acesso em: 05 fev. 2021.

LONGO, Dan L.; FAUCI, Anthony S. (Ed.). **Harrison's: Gastroenterology and Hepatology**. New York: Mcgraw-hill Companies, 2010. Disponível em: https://journals.lww.com/dcrjournal/Citation/2011/03000/Harrison_s_Gastroenterology_and_Hepatology.20.aspx Acesso em: 05 fev. 2021.

LUCENA, R. A. et al. Breast cancer risk factors: PCB congeners. **European journal of cancer prevention**, v. 10, n. 1, p. 117-119, 2001. Disponível em: https://journals.lww.com/eurjancerprev/fulltext/2001/02000/breast_cancer_risk_factors_pc_b_congeners.18.aspx Acesso em: 05 fev. 2021.

MAYES, B. A. et al. Comparative carcinogenicity in Sprague-Dawley rats of the polychlorinated biphenyl mixtures Aroclors 1016, 1242, 1254, and 1260. **Toxicological Sciences**, v. 41, n. 1, p. 62-76, 1998. Disponível em: <https://academic.oup.com/toxsci/article/41/1/62/1627325?login=true> Acesso em: 05 fev. 2021.

PARK, Eun Young et al. Serum concentrations of persistent organic pollutants and colorectal cancer risk: A case-cohort study within Korean National Cancer Center Community (KNCCC) cohort. **Chemosphere**, v. 271, p. 129596, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0045653521000667> Acesso em: 05 fev. 2021.

PAVUK, Marian et al. Environmental exposure to PCBs and cancer incidence in eastern Slovakia. **Chemosphere**, v. 54, n. 10, p. 1509-1520, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004565350301052X> Acesso em: 05 fev. 2021.

PENTEADO, J. C. P. & VAZ, J. M. 2001. O legado das bifenilas policloradas (PCBs). *Química Nova*, 24, 390-398. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422001000300016&script=sci_arttext Acesso em: 05 fev. 2021.

ZANI, Claudia et al. Polychlorinated biphenyls and cancer: an epidemiological assessment. **Journal of Environmental Science and Health, Part C**, v. 31, n. 2, p. 99-144, 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10590501.2013.782174> Acesso em: 05 fev. 2021.