

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA  
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE  
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ

Vanessa Indio do Brasil da Costa

**AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO E OUTROS  
HIDROCARBONETOS AROMÁTICOS E A INFLUÊNCIA DOS VARIANTES DOS  
GENES *CYP2E1* E *EPHX1* NO DESENVOLVIMENTO DE LINFOMA NÃO HODGKIN  
EM ADULTOS**

Rio de Janeiro  
2017

Vanessa Indio do Brasil da Costa

**AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO E OUTROS  
HIDROCARBONETOS AROMÁTICOS E A INFLUÊNCIA DOS VARIANTES DOS  
GENES *CYP2E1* E *EPHX1* NO DESENVOLVIMENTO DE LINFOMA NÃO HODGKIN  
EM ADULTOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de  
Controle de Qualidade em Saúde da Fundação  
Oswaldo Cruz como requisito para obtenção do título  
de Doutor em Vigilância Sanitária.

Orientadoras:

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Karen Friedrich

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marcia Sarpa de Campos Mello

Rio de Janeiro  
2017

Catálogo na fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Indio-do-Brasil, Vanessa.

Avaliação da exposição ocupacional ao benzeno e outros hidrocarbonetos aromáticos e a influência dos variantes dos genes CYP2E1 e EPHX1 no desenvolvimento de linfoma não Hodgkin em adultos / Vanessa Indio do Brasil da Costa - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2017.

146 f.: il., tab.

Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) – Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária: Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, 2017.

Orientadores: Karen Friedrich e Márcia Sarpa de Campos Mello

1. Riscos Ocupacionais. 2. Linfoma não Hodgkin. 3. Polimorfismo genético. 4. Vigilância Sanitária. I. Título.

EVALUATION OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO BENZENE AND OTHER AROMATIC HYDROCARBONS, AND THE INFLUENCE OF CYP2E1 AND EPHX1 GENES IN THE DEVELOPMENT OF NON-HODGKIN LYMPHOMA IN ADULTS.

Vanessa Indio do Brasil da Costa

**AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO E OUTROS  
HIDROCARBONETOS AROMÁTICOS E A INFLUÊNCIA DOS VARIANTES DOS  
GENES *CYP2E1* E *EPHX1* NO DESENVOLVIMENTO DE LINFOMA NÃO HODGKIN  
EM ADULTOS.**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em  
Vigilância Sanitária do Instituto Nacional de Controle  
de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz  
como requisito para obtenção do título de Doutor em  
Vigilância Sanitária.

Aprovado em: \_\_/\_\_/\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Fabio Coelho Amendoeira (Doutor)  
Instituto Nacional de Controle em Qualidade de Saúde/ Fiocruz

---

Katia Soares da Poça (Doutor) – membro externo  
Centro Universitário Serra dos Órgãos/ UNIFESO

---

Ariane Leites Larentis (Doutor)  
Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana/ Fiocruz

---

Karen Friedrich (Doutor) - Orientadora  
Fundação Oswaldo Cruz

---

Márcia Sarpa de Campos Melo (Doutor) – Orientadora  
Instituto Nacional de Câncer José Gomes Alencar da Silva/ INCA

*Dedico este trabalho a todos os participantes desta pesquisa.*

## AGRADECIMENTOS

A Deus pela Sua fidelidade.

Agradeço as minhas orientadoras, Karen Friedrich e Márcia Sarpa, pela atenção, pelos ensinamentos, pela amizade e pelo exemplo de pesquisadoras e docentes éticas e comprometidas com a luta dos direitos humanos fundamentais. “Respondendo a um aluno que lhe havia solicitado resumir, em uma palavra, a maneira de orientar a conduta de toda a vida, Confúcio teria dito que a palavra seria *reciprocidade*” (HEGENBERG, 2010 p. 56).

Aos pacientes e voluntários deste estudo, que compartilharam sua vida, suas dores e as suas esperanças.

A todos os professores do INCQS, pelos valiosos ensinamentos. Em especial, a professora Daniella Guimarães de Araújo, que me ensinou a importância de um educador.

À Dra. Ubirani e a toda equipe da Unidade Técnica de Exposição Ambiental, Ocupacional e Câncer/ INCA pela apoio, ajuda e amizade. A cada integrante do projeto ‘Linfoma’, Samila Natiane, Carolina Ávila, Jéssica Danielle, Camila Telles, Paula Oliveira, Letícia Mesquita, pela dedicação e excelente trabalho. Em especial, à querida Marilene, pelo seu entusiasmo e alegria.

A todos os funcionários do Hospital de Câncer I/ INCA (Direção, Serviços de Oncologia Clínica e da Hematologia, Banco Nacional de Tumores, Serviço de Hemoterapia, Serviço de Patologia Clínica, Arquivo Médico), pela ajuda e colaboração na realização deste trabalho; sobretudo, ao Dr. Gustavo Stefanoff e Dra Adriane Sheliga que viabilizaram a realização desse projeto.

À Dra. Rocio Hassan e a toda equipe do Laboratório de Oncovirologia do Centro de Transplante de Médula Óssea (CEMO)/ INCA pelo excelente trabalho e cooperação.

À CAPES pelo apoio financeiro.

À minha mãe que sempre me apoiou em tudo, com muito zelo e amor.

Aos meus parentes mais próximos, pela compreensão, apoio e carinho, em especial, à minha avó amorosa.

Aos meus queridos amigos que sempre me apoiaram e entenderam as minhas ausências.

Ao meu querido Marcelo, que nas etapas finais do trabalho foi o meu ‘porto seguro’.

*Nestes tempos de angústia e dúvidas sobre o futuro da humanidade, não podemos deixar os donos do poder político e econômico a tarefa de traçar nosso destino. O caminho entre o possível e a utopia é o espaço no qual os cidadãos do mundo podem e devem agir.*

*Jean Pierre Leroy*

## RESUMO

A ocorrência de Linfoma não Hodgkin tem crescido nas últimas décadas e a exposição ocupacional a carcinógenos químicos e a influência de variantes genéticas de vias metabólicas tem sido alvo de investigação, a fim de identificar a suscetibilidade genética à exposição a esses agentes. Portanto, a caracterização dos riscos da exposição ocupacional pode subsidiar ações regulatórias, interdisciplinares e intersetoriais na área de Vigilância Sanitária e colaborar na pesquisa de carcinógenos. O objetivo desta investigação é avaliar a exposição ocupacional ao benzeno, reconhecidamente carcinógeno pela *IARC*, e de outros hidrocarbonetos aromáticos sob a influência dos variantes dos genes *CYP2E1* e *EPHX1* para o desenvolvimento de LNH em adultos. Trata-se de um estudo caso-controle hospitalar, realizado no período de 2013 a 2016, no Instituto Nacional do Câncer, envolvendo 145 casos de LNH e 244 controles (indivíduos saudáveis). A coleta de dados foi realizada através de entrevistas com questionários estruturados. Foram utilizados os títulos das ocupações e das atividades econômicas (CBO), exercidas nos últimos 20 anos laborais e, também dados autorrelatados para avaliar a exposição aos solventes orgânicos. A genotipagem das variantes genéticas (*SNPs*) dos genes candidatos (*CYP2E1*, rs2070673; *EPHX1*, rs2234922) foi realizada através de *PCR* em tempo real (Taqman®). A estimativa das medidas de associação e da interação da exposição a solventes orgânicos com os *SNPs* e o risco de LNH, foi realizada por regressão logística não-condicional. Resultados: Nos 145 casos de LNH, o tipo histológico mais frequente foi o de células B (LDGCB, 64; 44,1%; Linfoma folicular, 28; 19,3%; LLC/LLP/ LCM, 21; 14,5%; outros, 16; 11%). Nos grupos de comparação, os casos tiveram maior número de homens (49,7%) do que os controles (36,1%),  $p = 0,010$  e a média de idade foi similar entre os grupos, cerca de 55 anos. A renda média familiar encontrada para os casos foi mais baixa, aproximadamente 4 salários mínimos. Observou-se que a maior frequência de fumantes de cigarros estava entre os casos de LNH (31,4%) quando comparados ao grupo controle (20,8%),  $p = 0,021$ . 38,7% dos casos de LNH e 49,1% dos controles são etilistas frequentes, com significância estatística especialmente para os casos de LDGCB (32,3%;  $p = 0,017$ ). Foi encontrada baixa prevalência de doenças autoimunes dentre os casos de LNH, sendo um caso de artrite reumatoide (0,7%) e um de psoríase (0,7%). A dengue foi a doença progressiva mais autorreferida nos grupos, mas somente a diabetes apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os casos e controles (casos: 17,1%; controles: 8,6%,  $p = 0,013$ ). Aproximadamente, 24% dos casos e dos controles foram expostos ocupacionalmente ao benzeno e a outros solventes a base de hidrocarbonetos aromáticos. Nos modelos multivariados, ajustados pelas covariáveis, houve aumento da chance dos expostos possuírem os alelos variantes dos genes candidatos e ter LNH, embora sem significância estatística (*SNP CYP2E1* (rs2070673), benzeno: OR = 1,26; IC 95% 0,29-5,45,  $p = 0,754$ ; outros solventes a base de hidrocarbonetos aromáticos: OR 5,76; IC95% 0,63-52,84,  $p = 0,122$ ; *SNP EPHX1* (rs2234922), benzeno: OR = 1,79; IC95% 0,39-8,15,  $p = 0,455$ ). Porém, foi encontrada forte associação da interação do *SNP EPHX1* (rs2234922) e dos tabagismo para o LNH (OR = 6,09; IC95% 1,78-20,85,  $p = 0,018$ ). Os resultados indicam que a suscetibilidade genética relacionado às vias metabólicas é um importante alvo a ser investigado na influência da exposição ocupacional e de outras variáveis, como o tabagismo, na etiologia do LNH.

Palavras-chave: Riscos Ocupacionais, Linfoma não Hodgkin, Polimorfismo Genético, Vigilância Sanitária



## ABSTRACT

The occurrence of non-Hodgkin's lymphoma has increased in recent decades and occupational exposure to chemical carcinogens and the influence of genetic variants of metabolic pathways has been investigated in order to identify genetic susceptibility to exposure to these agents. Therefore, the characterization of occupational exposure risks can support regulatory, interdisciplinary and intersectoral actions in the area of Sanitary Surveillance and collaborate in the research of carcinogens. The objective of this investigation is to evaluate the occupational exposure to benzene, known carcinogenic by IARC, and other aromatic hydrocarbons under the influence of *CYP2E1* and *EPHX1* gene variants for the development of NHL in adults. This is a hospital case-control study, conducted between 2013 and 2016, at the National Cancer Institute, involving 145 cases of NHL and 244 controls (healthy individuals). Data collection was performed through interviews with structured questionnaires. Occupational titles and economic activities (BCO), exercised over the last 20 years, were used as well as self-reported data to evaluate exposure to organic solvents. Genotyping of the candidate gene variants (SNPs) (*CYP2E1*, rs2070673; *EPHX1*, rs2234922) was performed by real-time PCR (Taqman®). The estimation of association measures and the interaction of exposure to organic solvents with SNPs and the risk of NHL was performed by non-conditional logistic regression. Results: In the 145 cases of NHL, the most frequent histological type was B-cell (DLBC, 64; 44.1%; Follicular Lymphoma, 28; 19.3%; CLL/PLL/MCL; 21; 14.5% , other, 16.11%). In the comparison groups, the cases had a higher number of males (49.7%) than the controls (36.1%),  $p = 0.010$  and the mean age was similar between the groups, around 55 years. The average family income found for the cases was lower, approximately 4 minimum wages. It was observed that the highest frequency of cigarette smokers was among NHL cases (31.4%) when compared to the control group (20.8%),  $p = 0.021$ . 38.7% of the NHL cases and 49.1% of the controls were frequent alcoholics, with statistical significance especially for DLBC cases (32.3%,  $p = 0.017$ ). There was a low prevalence of autoimmune diseases among the cases of NHL, one case of rheumatoid arthritis (0.7%) and one of psoriasis (0.7%). Dengue was the most self-reported previous disease in the groups, but only diabetes presented statistically significant differences between cases and controls (cases: 17.1%, controls: 8.6%,  $p = 0.013$ ). Approximately 25% of cases and controls were occupationally exposed to benzene and other solvents based on aromatic hydrocarbons. In the multivariate models adjusted for covariates, there was an increase in the chance of exposed individuals having variant alleles of candidate genes and having NHL, although not statistically significant (SNP *CYP2E1* (rs2070673), benzene: OR = 1.26, 95% CI 0.29-0.754, other solvents based on aromatic hydrocarbons: OR 5.76, IC 95% 0.63-52.84,  $p = 0.122$ , SNP *EPHX1* (rs2234922), benzene: OR = 1.79; 95% CI 0.39-8.15,  $p = 0.455$ ). However, a strong association was found between the interaction of SNP *EPHX1* (rs2234922) and smoking for NHL (OR = 6.09, 95% CI, 1.78-20, 85,  $p = 0.018$ ). The results indicate that the genetic susceptibility related to the metabolic pathways is an important target to be investigated in the influence of occupational exposure and other variables, such as smoking, on the etiology of NHL.

**Keywords:** Occupational Risks, Lymphoma, Non-Hodgkin, Polymorphism, Genetic, Health Surveillance

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Classificação de LNH.....	18
Figura 1	Representação gráfica da estimativa de incidência (padronizada por idade), por 100 mil habitantes, de linfoma não Hodgkin no mundo, por ambos os sexos.....	19
Figura 2	Representação das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes, para cada sexo, estimada para o ano de 2016, por Unidade de Federação.....	20
Quadro 2	Fatores associados ao Linfoma não Hodgkin, por subtipos histológicos.....	23
Quadro 3	Ocupações e atividades econômicas associadas ao risco de desenvolvimento de LNH .....	24
Figura 3	Processo de linfopoiese.....	27
Figura 4	Esquema da carcinogênese.....	28
Figura 5	Representação da origem das neoplasias hematológicas.....	30
Quadro 4	Uso e ocupações e atividades associadas ao uso de solventes orgânicos.....	35
Quadro 5	Solventes orgânicos associados ao risco de indução de LNH.....	36
Quadro 6	Mecanismos de carcinogenicidade dos solventes associados ao risco de indução de LNH.....	36
Figura 6	Esquema de carcinogenicidade do benzeno.....	39
Quadro 7	Revisão bibliográfica dos estudos de susceptibilidade genética de vias metabólicas de xenobióticos.....	41
Figura 7	Esquema dos biomarcadores utilizados para a abordagem da exposição ocupacional a agentes químicos.....	47
Figura 8	Sequência das etapas do projeto.....	53
Quadro 8	Relação de reagentes e equipamentos utilizados para a extração de DNA genômico.....	56
Figura 9	Esquema da extração do DNA genômico a partir de amostras de sangue periférico.....	58
Figura 10	Gráfico de discriminação alélica para genotipagem de SNPs pela metodologia Taqman®.....	60
Figura 11	Esquema dos modelos multivariados relacionados a exposição ocupacional e a interação com os SNPs ( <i>CYP2E1</i> ; rs2070673; <i>EPHX1</i> rs 2234922).....	64
Figura 12	Gráfico da distribuição dos casos de LNH por subtipos histológicos (N = 145). Rio de Janeiro. 2013 e 2016.....	65
Figura 13	Gráfico da frequência dos controles do estudo (N = 244). Rio de Janeiro.	66

2013 e 2016.

Figura 14	Gráfico da caracterização da frequência de histórico de câncer hematológico em qualquer grau de parentesco. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	68
Figura 15	Gráfico da caracterização da frequência das atividades econômicas para os pacientes de LNH e os controles. Rio de Janeiro, 2013-2016.....	71
Figura 16	Gráfico da caracterização da frequência das atividades econômicas, sem as ocupações administrativas dos voluntários para os pacientes de LNH e os controles. Rio de Janeiro, 2013-2016.....	73
Figura 17	Mapa do estado do Rio de Janeiro caracterizado pelas principais atividades econômicas dos municípios, com base nos empregos formais, com a localização dos 145 casos de LNH, nos anos de 2013 e 2016, segundo local de residência (pontos). Brasil.....	74
Figura 18	Gráfico da caracterização da frequência de exposição ocupacional à radiação solar.....	75
Quadro 9	Títulos das ocupações com exposição ao benzeno por atividades econômicas. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	76
Figura 19	Gráfico da caracterização da frequência de exposição ocupacional ao benzeno. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	77
Figura 20	Gráfico da caracterização da frequência de exposição ocupacional a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	78

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variáveis sociodemográficas, econômicas, de hábitos de vida e clínicas analisadas no estudo caso-controle. Rio de Janeiro, 2013-2016.....	61
Tabela 2	Distribuição dos casos de LNH, segundo subtipos histológicos, e controles segundo variáveis sociodemográficas e econômicas. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	67
Tabela 3	Hábitos de vida dos casos de LNH, segundo subtipos histológicos, e dos controles. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	69
Tabela 4	Distribuição dos casos de LNH e controles segundo doenças pregressas autorreferidas Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	70
Tabela 5	Distribuição dos casos de LNH e controles segundo variantes genéticas. Rio de Janeiro, 2013-2016.....	79
Tabela 6	Distribuição dos casos de LNH e controles segundo variante genética do gene CYP2E1 por sexo, faixa etária, tabagismo e exposição ao benzeno e solventes hidrocarbonetos aromáticos. Rio de Janeiro, 2013-2016.....	80
Tabela 7	Distribuição dos casos de LNH e controles segundo variante genética do gene EPHX1 por sexo, faixa etária, tabagismo e exposição ao benzeno e solventes hidrocarbonetos aromáticos. Rio de Janeiro, 2013-2016.....	81
Tabela 8	Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional ao benzeno e a interação com o SNP (CYP2E1; rs2070673). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	84
Tabela 9	Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos) e a interação com o SNP (CYP2E1; rs2070673). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	86
Tabela 10	Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional ao benzeno e a interação com o SNP (EPHX1; rs2234922). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	88
Tabela 11	Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos) e a interação com o SNP (EPHX1; rs2234922). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.....	90

## LISTA DE SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BTX	Benzeno, tolueno e xileno
CBO	Classificação Brasileira de Ocupações
CEMO	Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
Cerest	Centros de Referência em Saúde do Trabalhador
CID-10	Código Internacional de Doenças
CNAE	Classificação Nacional de Atividades Econômicas
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CNTP	Condições normais de temperatura e pressão
CONASEMS	Conselho Nacional de Secretários Municipais de Saúde
CONASS	Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde
CYP	Citocromo P450
CYP1A1	Citocromo P450 1A1
CYP2B6	Citocromo P450 2B6
CYP2C9	Citocromo P450 2C9
CYP2C19	Citocromo P450 2C19
CYP2D6	Citocromo P450 2D6
CYP2E1	Citocromo P450 2E1
CYP3A4	Citocromo P450 3A4
CYP3A5	Citocromo P450 3A5
EBV	Vírus do <i>Epstein-Barr</i>
EPHX	Epóxido hidroxilase
EPHX1	Epóxido-hidrolase tipo 1
FMO	Monoxigenases que contêm flavina
GSTM1	Glutathione S-transferase mu 1
GSTM3	Glutathione S-transferase mu 3
GSTM4	Glutathione S-transferase mu 4
GSTP1	Glutathione S-transferase pi 1
GSTT1	Glutathione S-transferase theta 1
GST	Glutathione-S-transferases
HBV	Hepatite B
HCI	Hospital de Câncer I
HCV	Vírus da hepatite C
HHV-8	Herpes vírus tipo 8
HIV	Vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida
HTLV-1	Vírus linfotrópico de células T humano tipo 1
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer José Gomes Alencar da Silva
INCQS	Instituto Nacional de Controle em Qualidade de Saúde
<i>InterLymph</i>	<i>The International Lymphoma Epidemiology Consortium</i>
LACEN	Laboratórios de Saúde Pública
LCM	Linfoma de células do manto

LCT	Linfoma de células T
LDGCB	Linfoma difuso de grandes células B
LF	Linfoma folicular
LH	Linfoma de Hodgkin
LLA	Leucemia linfoide aguda
LLC	Leucemia linfocítica crônica
LLC/LLP	Leucemia linfocítica crônica/ Linfoma linfocítico de células pequenas
LMA	Leucemia mieloide aguda
LMC	Leucemia mieloide crônica
LNH	Linfoma não Hodgkin
LZM	Linfoma de zona marginal
MALT	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MPO	Mieloperoxidase
MS	Ministério da Saúde
MT	Metiltransferases
MTE	Ministério do Trabalho e Emprego
MTHFR	Metilenetetraidrofolato Redutase
MTRR	5-metiltetrahidrofolato-homocisteína S-metiltransferase
NAD	Dinucleotido de nicotinamida e adenina
NAT	<i>N</i> -acetiltransferases
NIOSH	<i>The National Institute for Occupational Safety and Health</i>
NOQ1	Quinona oxidoreductase
OIT	Organização Internacional do Trabalho
PCB	Bifenilos policlorados
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PON	Paraoxonase
PON1	Paraoxonase 1
Renast	Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
SULT	Sulfotransferases
SULT1A1	Sulfotransferase 1A1
SUS	Sistema Único de Saúde
SV40	Vírus simiano 40
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TPMT	Tiopurina metiltransferase
UGT	UDP-glicuronotransferases
UTEOAC	Unidade Técnica de Exposição Ocupacional, Ambiental e Câncer
VHH-8	Vírus do herpes do sarcoma de Kaposi
Visa	Vigilância sanitária
VISAs	Centros de Vigilância Sanitária Estaduais, do Distrito Federal e dos Municípios
VISAT	Vigilância da saúde do trabalhador
VOC	<i>Volatil organic compound</i>
WHO	<i>World health organization</i>

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Linfoma não Hodgkin.....</b>	<b>15</b>
1.1.1 Definição.....	17
1.1.2 Epidemiologia e etiologia (Fatores de risco).....	19
<b>1.2 Agentes carcinogênicos.....</b>	<b>30</b>
1.2.2 Solventes orgânicos.....	34
<b>1.3 Susceptibilidade genética.....</b>	<b>39</b>
1.3.1 Enzimas metabolizadores de xenobióticos.....	39
1.3.2 Biomarcadores.....	46
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>48</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>50</b>
<b>3.1 Geral.....</b>	<b>50</b>
<b>3.2 Específicos.....</b>	<b>50</b>
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1 Desenho do estudo e população.....</b>	<b>51</b>
<b>4.2 Etapas do projeto.....</b>	<b>52</b>
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>65</b>
<b>5.1 Dados sociodemográficos .....</b>	<b>65</b>
<b>5.2 Histórico familiar de câncer, hábitos de vida e doenças autorrelatadas.....</b>	<b>68</b>
<b>5.3 Dados ocupacionais.....</b>	<b>71</b>
<b>5.4 Dados das frequências genotípicas dos polimorfismos genéticos.....</b>	<b>78</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>92</b>
<b>7 CONCLUSÃO.....</b>	<b>103</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>105</b>
<b>APÊNDICE A – LISTA DE OCUPAÇÕES POR ATIVIDADES ENTRE OS CASOS E CONTROLES. RIO DE JANEIRO, 2013-2016 .....</b>	<b>122</b>
<b>ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA DO INCA .....</b>	<b>126</b>
<b>ANEXO B – QUESTIONÁRIO.....</b>	<b>127</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer abrange mais de 100 doenças que possuem como característica o crescimento desordenado das células e invasão de tecidos adjacentes (metástase) (ALBERTS et al., 2010). Essas doenças são consideradas problemas graves de saúde pública e representam 8,8 milhões de mortes no mundo, baseado em dados do ano de 2015 (WHO, 2017).

A ocorrência do câncer aumenta devido ao crescimento e ao envelhecimento da população, também pelo aumento da prevalência de fatores de risco relacionados a condições de vida, exposições ocupacionais, mudanças de padrões reprodutivos associados à urbanização e ao desenvolvimento econômico. Entre 30% a 50% dessas doenças podem ser prevenidas (TORRE et al., 2015; WHO, 2017).

No mundo, os tumores sólidos como o de pulmão e de mama são os tipos mais incidentes e as principais causas de morte por câncer em homens e mulheres, respectivamente. Outras neoplasias incidentes são as do fígado, do estômago, de colorretal e do colo do útero (mulheres) (TORRE et al., 2015; WHO, 2017). Dentre os tumores hematológicos, o Linfoma não Hodgkin (LNH) é o mais incidente e as leucemias têm maiores taxas de mortalidade.

### 1.1 Linfoma não Hodgkin

As taxas de incidência do LNH aumentaram progressivamente nos últimos 40 anos, sendo que atualmente ocupa a 12<sup>a</sup> posição no ranking dos tipos de cânceres mais comuns no mundo. Apesar das maiores taxas de incidência, desse tipo de câncer hematológico, ser em países industrializados, as maiores taxas de mortalidade são em regiões menos desenvolvidas (INCA, 2015; TORRE et al., 2015; WHO, 2017).

Os principais fatores etiológicos descritos para o LNH estão relacionados à imunossupressão primária e a adquirida que pode ser causada pelo vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/ *Human Immunodeficiency Virus*, HIV), infecções por microrganismos oncogênicos; e ocupações relacionadas à exposição a agrotóxicos, campos eletromagnéticos, madeira, metais e solventes (BAND et al., 2004; BLAIR et al., 1993;



BOFFETA e VOCHT, 2007; BROWN e RUSHTON, 2012; CERHAN et al., 2014; CHIU e WEISENBURGER, 2003; LINET et al., 2014; MESTER et al., 2006; RICHARDSON; TERSCHÜREN; HOFFMANN, 2008; MANNETJE et al., 2008; WANG et al., 2014).

Dados recentes de estudos epidemiológicos observacionais analíticos (caso-controle e coortes), reportam a associação da exposição ocupacional a diferentes solventes orgânicos, incluindo o benzeno e outros hidrocarbonetos aromáticos, alifáticos e clorados com o LNH (BASSIG et al., 2015; COCCO et al., 2010; MEHLMAN, 2006; MILIGI et al., 2006; STEINMAUS et al., 2008; WANG et al., 2009). Desses agentes, alguns são reconhecidos internacionalmente como carcinogênicos e possuem vários mecanismos, como a imunossupressão e genotoxicidade, que podem induzir à linfomagênese (CHAPPELL et al., 2016; EASTMOND et al., 2014; NIELSEN; LARSEN; WOLKOFF, 2016). Apesar das evidências baseadas em estudos epidemiológicos e bioensaios, a maior parte dos estudos é de difícil reprodução e validação, o que pode ser devido a limitações das metodologias adotadas entre elas, principalmente por não avaliarem biomarcadores que possibilitem a identificação de subgrupos mais susceptíveis (BOFFETA e VOCHT, 2007; CHERRIE; TONGEREN; SEMPLE, 2007), ou mesmo devido à escassez de informações sobre a exposição nos estudos publicados (PORTIER et al., 2016).

A susceptibilidade genética pode influenciar nos mecanismos de carcinogenicidade dos agentes químicos, porque a capacidade metabólica pode ser modificada devido às variações genéticas de enzimas envolvidas no metabolismo e na detoxificação desses agentes (CLAPP; HOWE; JACOBS, 2005; DONG et al., 2008; POULSEN; LOFT; WASSERMANN, 1993). Polimorfismos genéticos das principais vias metabólicas são investigadas quanto à influência na patogênese de neoplasias hematológicas, com a finalidade de funcionarem como biomarcadores para o controle e prevenção (BOLUFER et al., 2006; HAN et al., 2013; GONÇALVES et al., 2012; LI et al 2014a). Em relação ao LNH, são descritos na literatura internacional biomarcadores de susceptibilidade relacionados à exposição ao benzeno, clordanos, organoclorados, solventes clorados, embora alguns resultados sejam controversos (BARRY et al., 2011; CONESA-ZAMORA et al., 2013; KELLY e VINEIS, 2014; KERRIDGE et al., 2002; SKIBOLA; CURRY; NIETERS, 2007).

No cenário brasileiro, o linfoma não Hodgkin assim como outros tipos de cânceres, é um problema de saúde pública (INCA, 2015). Apesar disso, existem poucos estudos nacionais relacionados à epidemiologia e à etiologia dessa neoplasia. A identificação de biomarcadores de susceptibilidade para o LNH pode contribuir para a caracterização de agentes como

carcinógenos e, conseqüentemente, subsidiar a adoção de medidas regulatórias mais restritivas para o uso desses agentes, visando o controle e prevenção dessa doença crônica não-transmissível (DCNT).

### 1.1.1 Definição

As neoplasias linfoides provenientes da malignização de células dos tecidos linfoides do sistema hematopoiético, apresentam heterogeneidade clínica e biológica (GREER; REDDY; WILLIANS, 2009). Thomas Hodgkin, no ano 1832, reconheceu que a linfadenopatia era uma doença primária e não oriunda de infecção ou de um carcinoma (GREER; REDDY; WILLIANS, 2009). Posteriormente, o reconhecimento das células *Sternberg-Reed* no linfoma de Hodgkin, com características específicas, tais como núcleo multilobulado, com nucléolos eosinofílicos abundantes, fez com que os linfomas fossem reclassificados em Linfoma não Hodgkin. O linfoma de Hodgkin geralmente se apresenta de forma relativamente homogênea, com linfonodos aumentados, particularmente na região cervical e sem doença extranodal, i.e., sem doença em órgãos que não pertencem ao sistema imune, enquanto o LNH o quadro clínico é heterogêneo (GREER; REDDY; WILLIANS, 2009).

Houve distintas fases de estudo dos linfomas não Hodgkin: (1) características clínicas, 1832 a 1900; (2) histopatológica, 1900 a 1972; (3) imunopatologia, 1972 até à presente data; e (4) genética molecular, 1982 até à presente data. Atualmente, o LNH engloba 29 subtipos histológicos (**quadro 1**), com diferentes características morfológicas, citogenéticas, imunofenotípicas e moleculares (OMS, 2008). Os principais subtipos derivados das células precursoras linfoides B são: células do manto, difuso de grandes células B (LDGCB), folicular (LF), linfocítico de pequenas células, linfoplasmocítico, *MALT*, mediastinal, zona marginal, grandes células anaplásico, Burkitt e outros; e de células precursoras linfóides T (células T periféricas, células anaplásicas, linfoblástico) (OMS, 2008).

Quadro 1 - Classificação de LNH

<p><b>LINFOMAS DE CÉLULAS B MADURAS</b></p> <p>Linfoma maligno de linfócitos células B pequenas</p> <p>Efusão por linfoma primário</p> <p>Linfoma de Burkitt</p> <p>Linfoma de células da zona do manto</p> <p>Linfoma de células da zona marginal esplênica</p> <p>Linfoma de zona marginal tipo células B</p> <p>Linfoma do mediastino de células grandes B</p> <p>Linfoma folicular</p> <p>Linfoma folicular grau 1</p> <p>Linfoma folicular grau 2</p> <p>Linfoma folicular, grau 3</p> <p>Linfoma maligno de células grandes B, difuso</p> <p>Linfoma maligno linfoplasmocitário</p> <p>Linfoma maligno, misto de células pequenas e grandes, difuso</p> <p><b>LINFOMAS DE CÉLULAS T MADURAS E NK</b></p> <p>Lesão linfoproliferativa cutânea primária de células T</p> <p>Linfoma anaplásico de grandes células, T e NULL</p> <p>Linfoma angio-imunoblástico de células T</p> <p>Linfoma cutâneo de células T</p> <p>Linfoma de células T, maduras</p> <p>Linfoma hepatoesplênico, tipo gama-delta</p> <p>Linfoma intestinal de células T</p> <p>Linfoma nasal e tipo nasal de células T/NK</p> <p>Linfoma subcutâneo, tipo paniculite de células T</p> <p>Micose fungóide</p> <p>Síndrome de Sezary</p> <p><b>LINFOMA LINFOBLÁSTICO-CÉLULAS PRECURSORAS</b></p> <p>Linfoma linfoblástico de células precursoras</p> <p>Linfoma linfoblástico de células precursoras B</p> <p>Linfoma linfoblástico de células precursoras T</p>
--

Fonte: Adaptado de CID-O (Classificação Internacional de Doenças de Oncologia) (OMS, 2008).

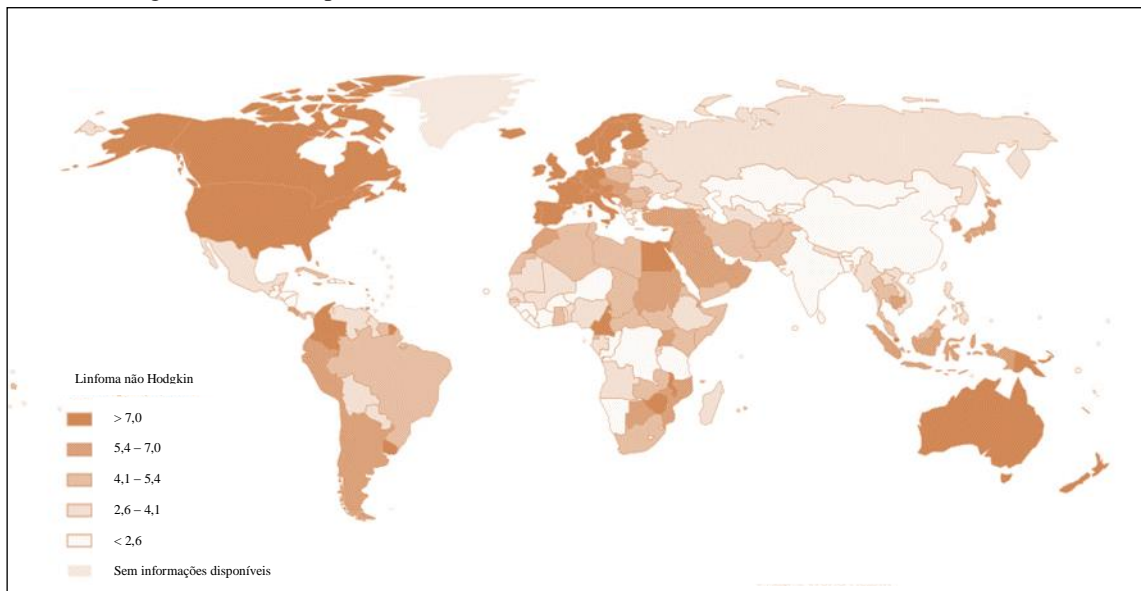
Alguns subtipos são indolentes e outros agressivos, esses últimos são mais graves e com menor sobrevida dependendo do tratamento selecionado (ARAÚJO et al., 2008). Os subtipos mais agressivos são considerados de alto grau, porque apresentam alto índice de proliferação celular, células grandes, linfonodomegalias localizadas. Esses tipos correspondem a 50% dos casos de LNH, tais como os subtipos LDGCB, o linfoma folicular pouco diferenciado (grau 3), o linfoma de células do manto, o linfoma de células T periférico, o linfoma de grandes células anaplásico e o linfoma de Burkitt (ARAÚJO et al., 2008).

### 1.1.2 Epidemiologia e etiologia (Fatores de risco)

Nos últimos 40 anos, o aumento na taxa de incidência de LNH foi denominado de “epidemia de linfoma” que foi acompanhado pela epidemia de HIV, melhorias nas técnicas de diagnóstico e na captação de casos pelos registros de câncer de base populacional (AMBINDER et al., 2012; TORRE, 2015).

Atualmente, o LNH é o câncer hematológico mais incidente e ocupa a 12ª posição no ranking de todos os tipos de cânceres (carcinomas, sarcomas e do sistema nervoso central) (WHO, 2017). As maiores taxas de incidência do LNH são observadas nos países industrializados como na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e em algumas partes da Europa (> 7,0/100 mil) (**figura 1**) (INCA, 2015). Estimam-se que a cada ano ocorram cerca de 390 mil casos novos (2,7% do total de câncer) e 200 mil óbitos (2,4% do total de óbitos) por LNH no mundo e que cerca de 50% dos casos de incidência e 67% dos óbitos ocorrem em regiões menos desenvolvidas, refletindo assim uma baixa sobrevida nessas regiões (INCA, 2015; WHO, 2017).

Figura 1 - Representação gráfica da estimativa de incidência (padronizada por idade), por 100 mil habitantes, de linfoma não Hodgkin no mundo, por ambos os sexos.



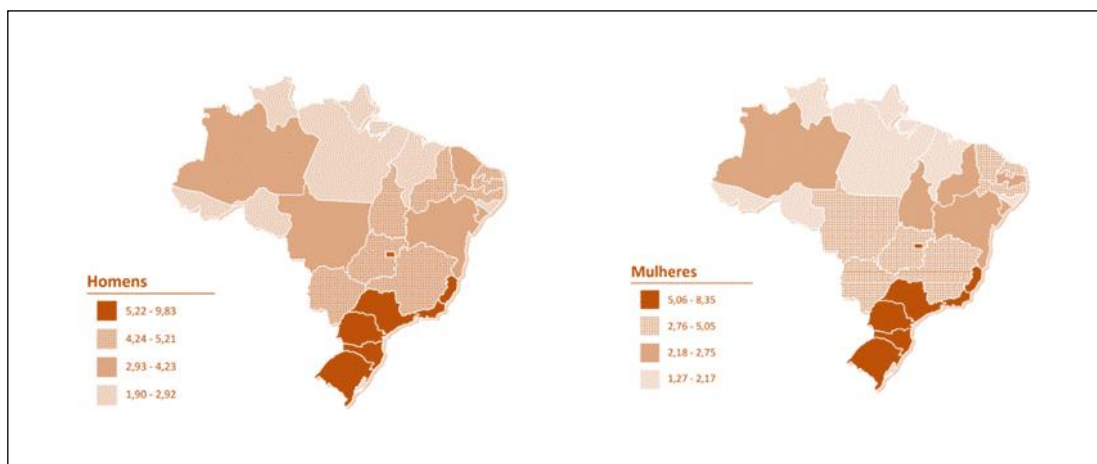
Fonte: Adaptado de IARC (2012)

No Brasil, seguindo a tendência mundial, a partir dos anos 1960, as doenças infecciosas e parasitárias deixaram de ser a principal causa de morte, sendo substituídas pelas doenças do aparelho circulatório e pelas neoplasias (PAIM et al., 2011). Atualmente, as doenças crônicas não transmissíveis, incluindo o câncer, constituem o maior problema de saúde e correspondem a cerca de 70% das causas de mortes no país (BRASIL, 2011).

As estimativas brasileiras para o ano de 2016, válidas também para o ano de 2017, apontam a ocorrência de aproximadamente 596 mil casos de todas as neoplasias (INCA, 2015). Ademais para o LNH, no mesmo período, a estimativa é de 5,27 casos novos a cada 100 mil homens e 4,88 para cada 100 mil mulheres. As maiores taxas de incidência de LNH são observadas nas regiões mais desenvolvidas do país, particularmente na Região Sul, Sudeste (São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo) e no Distrito Federal (**figura 2**).

A taxa de incidência é maior para população masculina na Região Sul (homens: 7,71/100 mil; mulheres: 6,61/100 mil) e, menores nas demais localidades, como: São Paulo (homens: 6,68/100 mil; mulheres: 7,18/100 mil), Rio de Janeiro (homens: 6,41/100 mil; mulheres: 6,57/100 mil), Espírito Santo, Vitória (homens: 5,36/100 mil; mulheres: 5,60/100 mil) e no Distrito Federal (homens: 5,36/100 mil; mulheres: 5,60/100 mil) (INCA, 2015). Segundo dados de tendência de mortalidade para quadriênio de 2008 a 2012, a população masculina acima dos 40 anos apresenta maiores taxas de mortalidade (homens:  $\geq 4,44/100$  mil; mulheres:  $\geq 2,65/100$  mil) (BOCCOLINI et al., 2015).

Figura 2 - Representação das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes, para cada sexo, estimada para o ano de 2016, por Unidade de Federação.



Fonte: Adaptado de INCA (2015)

Existem poucos estudos latino-americanos sobre a etiologia de cânceres hematológicos (COMBARIZA et al., 2015); os dados disponíveis são oriundos de estudos norte-americanos e europeus. Dados recentes de metanálises de um consórcio internacional, *The International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph)*, formado em 2001, descreveram que os fatores etiológicos (de risco) para os principais subtipos histológicos de LNH são histórico familiar, alto índice de massa corporal, doenças e condições clínicas associadas à imunossupressão primária e adquirida, condições de vida e ocupações (**quadro 2**).

O histórico familiar de LNH e de outros cânceres hematológicos em parentes é um fator de risco estabelecido para o LNH, porque resulta na agregação familiar de alterações na função imunológica e porque condições ambientais são compartilhadas pelas famílias (CHIU e WEISENBURGER, 2003).

Nas metanálises, os indivíduos com maiores índices de massa corporal tiveram maior chance de apresentar os subtipos mais incidentes, com aumento de 58% e 25% para LDGCB e linfoma folicular, respectivamente (CERHAN et al., 2014; BRACCI et al., 2014). Os mecanismos pelos quais as características antropométricas aumentam o risco LDGCB, tais como imunossupressão não são estabelecidos, sendo que os fatores hormonais podem influenciar, já que se observa aumento de risco para mulheres. Em uma coorte europeia, mulheres com elevado índice de massa corporal tiveram maior risco de desenvolver esse tipo de neoplasia (RR: 2,18, IC95% 1,05-4,53) (BRITTON et al., 2009).

As doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren, aumentam o risco dos linfomas folicular e de zona marginal, enquanto o lúpus eritematoso está associado ao linfoma de zona marginal, já a doença celíaca e a psoríase estão associadas ao linfoma de células T periféricas (BRACCI et al., 2014; WANG et al., 2014). Essas doenças desencadeiam respostas imunes, resultando em inflamação e estimulação antigênica crônica e são predominantemente mediadas pelas células B ou respostas de células T (WANG et al., 2014; SMEDBY et al., 2014).

Alguns agentes infecciosos também têm influência na gênese dos LNH, incluindo o vírus do *Epstein-Barr* (EBV), vírus linfotrópico de células T humano tipo 1 (HTLV-1), herpes vírus tipo 8 (HHV-8), vírus da hepatite C (HCV) e da hepatite B (HBV), vírus simiano 40 (SV40) e a bactéria *Helicobacter pylori* (DALIA et al., 2013) e a mononucleose infecciosa (BECKER et al., 2013). Esses microorganismos são oncogênicos e tem a capacidade de infectar e imortalizar os linfócitos B (CHIU et al., 2003; COHEN et al., 2014).

O histórico de transfusão de sangue foi associado ao menor risco da ocorrência dos linfomas não Hodgkin mais incidentes (LDGCB e LF) (CERHAN et al., 2014; LINET et al., 2014). O uso desse procedimento clínico aumentou, concomitantemente ao aumento dos casos de LNH a partir da década de 1950, embora dados atuais evidenciem o histórico de transfusão de sangue como um marcador de disfunção imunológica subjacente, como os efeitos imunossupressores da transfusão sanguínea alogênica (CERHAN et al., 2008; CHIU e WEISENBURGER, 2003).

Quanto às condições de vida, a associação do tabagismo com subtipos histológicos de LNH pode diferir entre os gêneros, com risco aumentado para o desenvolvimento de linfoma folicular entre os tabagistas ativos, especialmente entre as mulheres. Diver e colaboradores (2012) examinaram a associação do hábito de fumar e o risco de LNH em coorte norte-americana, composta por 1.926 casos de LNH (1.090 homens e 836 mulheres), no período de 1992 a 2007. As mulheres tabagistas ativas tiveram risco aumentado para o desenvolvimento de linfoma folicular (Risco Relativo (RR) = 2,13; IC 95% 1,20-3,77) e leucemia linfocítica crônica / linfoma linfocitário de células pequenas (RR = 1,75; IC 95% 1,03 - 2,96). Também foi encontrada associação positiva para o tabagismo ativo e o risco de linfoma de células T, em ambos os sexos (RR: 2,30; IC95%: 1,18 – 4,47). No caso do consumo de bebida alcoólica, embora etilistas moderados e pesados apresentem menor risco de apresentarem LNH, não existem estudos conclusivos sobre os mecanismos desse efeito (BAGNARDI et al., 2015; TRAMACERE et al., 2012). O viés de memória poderia explicar a subestimação do risco, já que os indivíduos com diagnóstico de LNH podem abandonar ou reduzir o consumo de bebidas alcólicas após o diagnóstico do câncer. Uma hipótese é que o consumo leve ou moderado de bebidas alcólicas poderia aumentar a resposta imune ou a presença de antioxidantes ou a melhor sensibilidade à insulina apoiariam o efeito protetor do álcool (TRAMACERE et al., 2012). Na questão da exposição solar, a redução do risco para a ocorrência dos linfomas não Hodgkin pode ser devido às vias que envolvem a vitamina D e a sua ação antiproliferativa e pró-diferenciação, através da indução da apoptose e inibição da angiogênese (BERTRAND et al., 2011).

Em relação às exposições ocupacionais, os linfoma de células B (LDGCB, linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma de células da zona do manto, linfoma de zona marginal) são associadas à exposição aos agrotóxicos (agricultores), solventes (cabelereiros, pintores, carpinteiro) (BRACCI et al., 2014; CERHAN et al., 2014; LINET et al., 2014; SMEDBY et al., 2014); e os linfomas de células T, além dessas exposições, tiveram aumento

de risco para a exposição a campos eletromagnéticos (eletricistas, instaladores elétricos) (WANG et al., 2014).

Quadro 2 - Fatores associados ao Linfoma não Hodgkin, por subtipos histológicos.

Subtipos	FATORES
<p><b>LDGCB</b></p> <p>CASOS: N = 4.667 CONTROLES: N = 22.639</p> <p>(CERHAN et al., 2014)</p>	<p><b>Socioeconômico</b> Elevado status socioeconômico (odds ratio, OR = 0,86; intervalo de confiança, IC95%: 0,79 – 0,94)</p> <p><b>Clínicos</b> Desordem atópica (OR = 0,82; IC95% = 0,76 – 0,89) Doenças autoimunes (células B) (OR = 2,36; IC95% = 1,80 - 3,09) História familiar de LNH em parentes de primeiro grau (OR = 1,95, IC 95% = 1,54 a 2,47) Índice de massa corporal (kg/ m<sup>2</sup>) (adultos jovens) (OR = 1,58, IC 95% = 1,12 a 2,23, para &gt; 35 kg/m<sup>2</sup> v.s. 18,5 a 22,4 kg/m<sup>2</sup>) Infecção HCV (OR = 2,02, IC 95% = 1,47 a 2,76) Transusão de sangue (homens) (OR = 0,69; IC95% = 0,57 – 0,83) Uso de terapia hormonal (mulheres) (OR = 0,68; IC95% = 0,52 – 0,88)</p> <p><b>Condições de vida</b> Etilismo (OR = 0,57; IC95% = 0,44 – 0,75) Exposição solar (OR = 0,78; IC95% = 0,69 – 0,89)</p> <p><b>Ocupacionais</b> Agricultoras (OR = 1,78, IC 95% = 1,22 - 2,60) Cabeleireiras (OR = 1,65, IC 95% = 1,12 a 2,41) Costureiras (OR = 1,49, IC 95% = 1,13 a 1,97) Operadores de equipamentos (homens) (OR = 1,58, IC 95% = 1,02 a 2,44)</p>
<p><b>Linfoma folicular</b></p> <p>CASOS: N = 3.530 CONTROLES: 22.639</p> <p>(LINET et al., 2014)</p>	<p><b>Clínicos</b> <i>Alergia (mulheres) (OR= 0,88; IC95%: 0,79 – 0,98)</i> <i>Alergia alimentar (mulheres) (OR: 0,70; IC95%: 0,56 – 0,88)</i> <i>Asma (OR: 0,85; IC95%: 0,74 – 0,97)</i> <i>Desordem atópica (mulheres) (OR: 0,82; IC95%: 0,73 – 0,94)</i> <i>Febre do feno (mulheres) (OR: 0,74; IC95%: 0,63 – 0,86)</i> <i>Histórico familiar de LNH (homens) (OR: 2,54; IC95%: 1,81 – 3,58)</i> <i>Histórico familiar de LNH (mulheres) (OR: 1,54; IC95%: 1,08 – 2,20)</i> <i>Índice de massa corporal de adultos jovens (mulheres) (OR = 1,25, IC 95% = 1,09 – 1,44)</i> <i>Síndrome de Sjögren (mulheres) (OR: 3,24; IC95%: 1,19 – 8,80)</i> <i>Transusão de sangue (OR: 0,78; IC95%: 0,68 – 0,89)</i></p> <p><b>Condições de vida</b> <i>Etilismo (OR: 0,61; IC95%: 0,42 – 0,88)</i> <i>Exposição solar (OR: 0,82; IC95%: 0,69 – 0,99)</i> <i>Tabagismo (OR: 1,18; IC95%: 1,04 – 1,34, para 21 – 35 pack-years vs. não fumante)</i></p> <p><b>Ocupacionais</b> <i>Padeiros ou moleiros (OR: 0,51; IC95%: 0,28 – 0,93)</i> <i>Pintores de pulverização (homens) (OR: 3,83; IC95%: 1,87 – 7,84)</i> <i>Professores universitários (OR: 0,58; IC95%: 0,41 – 0,83)</i></p>
<p><b>Linfoma de zona marginal</b></p> <p>CASOS: N = 1.052 CONTROLES: 13.766</p> <p>(BRACCI et al., 2014)</p>	<p><b>Clínicos</b> <i>Síndrome de Sjögren (OR: 38,38; IC95%: 17,04 – 86,48)</i> <i>Lúpus eritematoso (OR: 6,57; IC95%: 3,11 – 13,86)</i> <i>Doença autoimune (células B) (OR: 5,75; IC95%: 3,97 – 8,33)</i> <i>Infecção por HCV (OR: 3,04; IC95%: 1,65 – 5,60);</i> <i>Úlcera (OR: 1,56; IC95%: 1,21 – 2,03);</i> <i>Asma e/ou doença atópica (OR: 1,42; IC95%: 1,03 – 1,97)</i> <i>Histórico familiar de câncer hematológico (OR: 1,73; IC95%: 1,33 – 2,25)</i></p> <p><b>Condições de vida</b> <i>Tabagismo (OR: 3,24; IC95%: 1,49 – 7,05)</i> <i>Etilismo (OR: 0,76; IC95%: 0,59 – 0,98)</i></p> <p><b>Ocupacionais</b> <i>Carpinteiro (OR: 2,34; IC95%: 1,23 – 4,45).</i> <i>Professores (OR: 0,50; IC95%: 0,35 – 0,70)</i></p>



Quadro 2 - Continuação. Fatores associados ao Linfoma não Hodgkin, por subtipos histológicos.

<p><b>Linfoma de células da zona do manto</b></p> <p>CASOS: N = 557 CONTROLES: 13.766</p> <p>(SMEDBY et al., 2014)</p>	<p><i>Clínicos</i></p> <p>Desordem atópica (OR: 0,74; IC95%: 0,61 – 0,89) Alergia (OR: 0,79; IC95%: 0,63 – 0,98) Rinite alérgica (OR: 0,63; IC95%: 0,48 – 0,82) História familiar de câncer hematológico em parentes de primeiro grau (homens) (OR: 2,21; IC95%: 1,44 – 3,38) História familiar de LNH em parentes de primeiro grau (homens) (OR: 2,58; IC95%: 1,41 – 4,71) História familiar de leucemia em parentes de primeiro grau (homens) (OR: 2,01; IC95%: 1,10 – 3,68)</p> <p><i>Condições de vida</i></p> <p>Alta exposição solar (OR: 0,74; IC95%: 0,55 – 0,99)</p> <p><i>Ocupacionais</i></p> <p>Motoristas (OR: 3,05; IC95%: 1,47 – 6,31) Eletricistas (OR: 1,63; IC95%: 1,09 – 2,44)</p>
<p><b>Linfoma de células T periféricas</b></p> <p>CASOS: N = 584 CONTROLES: 15.912</p> <p>(WANG et al., 2014)</p>	<p><i>Clínicos</i></p> <p>Doença celíaca (OR: 17,80; IC95%: 8,61 – 36,79) Alergia (OR: 0,69; IC95%: 0,54 – 0,87) Eczema (OR: 1,41; IC95%: 1,07 – 1,85) Psoríase (OR: 1,97; IC95%: 1,17 – 3,32) História familiar de câncer hematológico em parentes de primeiro grau (OR: 1,92; IC95%: 1,30 – 2,84)</p> <p><i>Condições de vida</i></p> <p>Tabagismo (OR: 4,44; IC95%: 2,14 – 9,25, fumante vs. não fumante) Etilismo (OR: 0,64; IC95%: 0,49 – 0,82) Exposição solar (OR: 0,69; IC95%: 0,49 – 0,98)</p> <p><i>Ocupacionais</i></p> <p>Instaladores elétricos (OR: 2,89; IC95%: 1,41 – 5,95) Trabalhador têxtil (OR: 1,58; IC95%: 1,05 – 2,38) Já viveu ou trabalhou em uma fazenda (OR: 0,72; IC95%: 0,55 – 0,95)</p>
<p>As medidas de associação foram ajustadas por sexo, idade, etnia e outras variáveis de confundimento.</p>	

A maioria das ocupações e atividades econômicas associadas ao LNH envolve exposições a campos eletromagnéticos, madeira tratada e fresca, metais, agrotóxicos e solventes (**quadro 3**).

Quadro 3 - Ocupações e atividades econômicas associadas ao risco de desenvolvimento de LNH.

<i>Ocupação/ Atividades econômicas</i>	<i>Referências</i>
<i>Agricultor</i>	Band et al., 2004; Blair et al., 1993; Boffeta e Vocht, 2007; Brown et al., 2012; Cerhan et al., 2014; Chiu e Weisenburger, 2003; Richardson; Terschüren; Hoffmann, 2008; Mannetje et al., 2008; Wang et al., 2014.
<i>Analistas de sistemas</i>	Band et al., 2004
<i>Anestesiologista</i>	Chiu e Weisenburger, 2003
<i>Arquitetos</i>	Mester et al., 2006

Quadro 3 - Continuação. Ocupações e atividades econômicas associadas ao risco de desenvolvimento de LNH.

<i>Barbeiros, cabeleiros e salões de beleza</i>	Band et al., 2004; Cerhan et al., 2014
<i>Carpinteiro</i>	Chiu et al., 2003; Bracci et al., 2014
<i>Costureiras</i>	Cerhan et al., 2014
<i>Eletricistas</i>	Smedby et al., 2014
<i>Embalsamador</i>	Blair et al.; 1993
<i>Empregados domésticos</i>	Mester et al., 2006
<i>Engenheiro elétrico</i>	Band et al., 2004
<i>Ferreiros e operadores de máquinas</i>	Richardson; Terschüren; Hoffmann, 2008
<i>Indústria alimentícia</i>	Mester et al., 2006
<i>Indústria da borracha</i>	Chiu e Weisenburger, 2003; Mester et al., 2006
<i>Indústria de papel</i>	Mester et al., 2006
<i>Indústria de plástico</i>	Mester et al., 2006
<i>Indústria do tabaco</i>	Mester et al., 2006
<i>Indústria têxtil</i>	Wang et al., 2014
<i>Instaladores elétricos</i>	Wang et al., 2014
<i>Mecânico</i>	Band et al., 2004; Dryver et al., 2004
<i>Motorista</i>	Smedby et al., 2014
<i>Operadores de equipamentos</i>	Blair et al., 1993; Cerhan et al., 2014
<i>Padeiros ou moleiros</i>	Linet et al., 2014
<i>Patologista</i>	Chiu et al., 2003
<i>Pecuarista</i>	Blair et al., 1993
<i>Pintor</i>	Band et al., 2004; Blair et al., 1993; Dryver et al., 2004; Linet et al., 2014
<i>Químico</i>	Chiu et al., 2003
<i>Religião</i>	Band et al., 2004
<i>Tinturaria</i>	Blair et al., 1993
<i>Trabalhador da indústria gráfica</i>	Mester et al., 2006
<i>Trabalhador de carne</i>	Mannetje et al., 2008
<i>Trabalhador de construção civil</i>	Blair et al., 1993; Mester et al., 2006

Quadro 3 - Continuação. Ocupações e atividades econômicas associadas ao risco de desenvolvimento de LNH.

<i>Trabalhador de impressão e tipografia</i>	Blair et al, 1993; Boffeta e Vocht, 2007
<i>Trabalhador de madeira</i>	Boffeta e Vocht, 2007
<i>Trabalhador de metalúrgicas</i>	Chiu et al., 2003
<i>Trabalhador de refinarias de petróleo</i>	Chiu et al., 2003
<i>Trabalhador de vidro</i>	Mester et al., 2006
<i>Trabalhador do benzeno</i>	Chiu et al., 2003
<i>Trabalhadores empregados fabricação de calçados e artigos de couro</i>	Mester et al., 2006
<i>Trabalhadores empregados fabricação de produção de culturas agrícolas</i>	Brown et al., 2012
<i>Trabalhadores empregados fabricação de produtos metálicos</i>	Mannetje et al., 2008
<i>Trabalhadores empregados na fabricação de produtos de limpeza</i>	Mannetje et al., 2008
<i>Trabalhadores expostos à gasolina</i>	Dryver et al., 2004

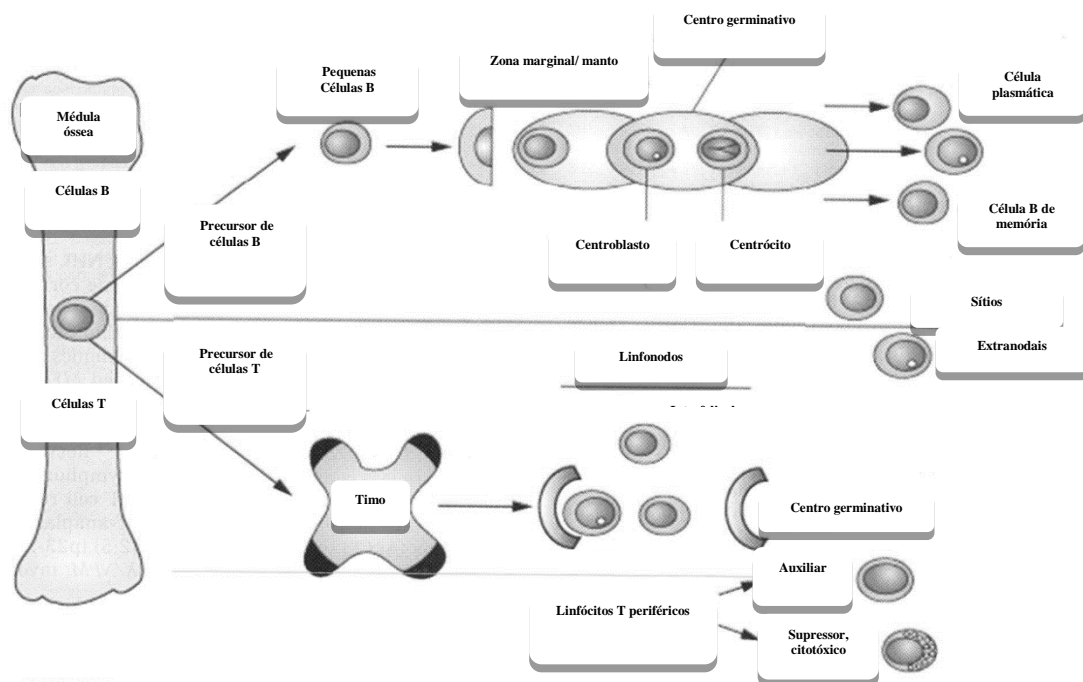
Entre as ocupações relacionadas ao LNH, somente o trabalho na refinaria de petróleo é reconhecido pela agência internacional de pesquisa em câncer como provável agente carcinogênico para neoplasias hematológicas (IARC, 2016a). Boffeta e Vocht (2007) sugerem que é necessária a implementação de novas tecnologias de avaliação das exposições ocupacionais, incluindo a avaliação de biomarcadores, com o objetivo de avaliar a exposição (quantidade absorvida) e os efeitos das substâncias químicas; e, também identificar subgrupos susceptíveis, para aumentar o poder estatístico e, conseqüentemente identificar os grupos mais vulneráveis. Outro ponto importante, é a generalização de estimativas de risco de diferentes países, baseada em taxas brutas, sem o ajuste por sexo ou faixa etária (CHERRIE et al., 2007).

A linfopoiese, fases de amadurecimento dos linfócitos B, T e células *natural killer* (NK) ocorrem nos tecidos linfoides primários (médula óssea e timo) (**figura 3**). Originadas da médula óssea, as células B são estimuladas por antígenos e migram para os centros germinativos dos gânglios linfáticos (nódulos linfáticos difusos e linfonodos) e no baço ou para os tecidos linfoides associado às mucosas (*MALT, mucosa-associated lymphoid tissue*) como as tonsilas e as placas de Peyer (BASSO e DALLA-FAVERA, 2015; ASTER, 2017). Outras células precursoras linfoides derivadas da médula migram para o timo e se diferenciam em células T ou NK (ASTER, 2017). A maioria das células T (auxiliar e citotóxico) que emergem do timo expressam receptores específicos, incluindo as moléculas associadas aos

receptores CD4 (linfócito T auxiliar) ou CD8 (linfócito T citotóxico) e circulam no sangue e nos tecidos linfoides de todo o corpo, após estímulo antigênico) (ASTER, 2017).

As células B reconhecem os antígenos microbianos extracelulares, neutralizam a capacidade infectante através dos anticorpos e promovem a eliminação (imunidade humoral) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). Nos centros germinativos, através de mecanismos genéticos, ocorre a produção de anticorpos pelas células B e existem subgrupos de células B maduras, tais como B-1, foliculares e células B da zona marginal (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). As células NK migram para tecidos linfoides periféricos. Os linfócitos T auxiliares promovem a destruição dos microrganismos intracelulares e os linfócitos T citotóxicos destroem as células infectadas, eliminando assim reservatórios de infecção (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012). Os linfócitos T reconhecem peptídeos derivados de proteínas estranhas que estejam ligadas a proteínas do hospedeiro denominadas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (complexo peptídeo-MHC). Os linfócitos T auxiliares secretam citocinas que estimulam a proliferação e a diferenciação das células T, ativam as células B, os macrófagos e outros leucócitos. Alguns linfócitos T, denominadas células T reguladoras, atuam principalmente para inibir as respostas imunológicas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2012).

Figura 3 - Processo de linfopoiese

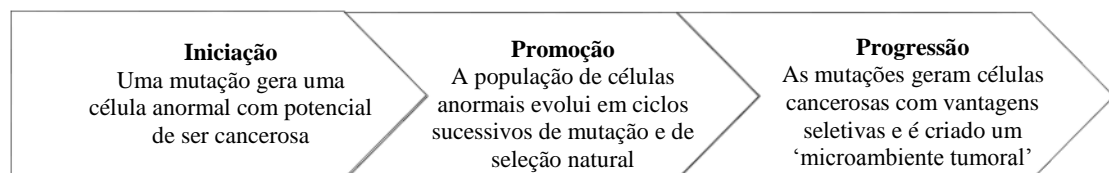


Fonte: Adaptado de Greer, Reddy e Willians (2014), tradução nossa.

A carcinogênese, malignização de células normais, é, na maioria das vezes, o resultado da ação de agentes químicos, que para os linfomas é denominado de linfomogênese (malignização de células linfoides) (EASTMOND; KESHAVA; SONAWANE, 2014). A maioria dos agentes químicos carcinogênicos causa mutações genéticas ou alterações no DNA, que podem ser hereditários quando afetam as células germinativas (ALBERTS et al., 2010; MACHADO-SANTELLI e SIVIERO, 2014). As mutações genéticas pontuais ocorrem por substituições, perdas e adições nas bases nitrogenadas, afetando assim um ou mais pares de bases. Essa alteração pode gerar erros bioquímicos endógenos, em consequência do mau funcionamento dos sistemas celulares que replicam ou reparam o DNA ou a inserção de uma base errada na cadeia polinucleotídica durante a síntese. As lesões do DNA alteram a sequência dos nucleotídeos que se estendem em múltiplos genes, sendo perda, duplicação, inversão, ou translocação de bases nitrogenadas e até longas extensões cromossômicas (ALBERTS et al., 2010; MACHADO-SANTELLI e SIVIERO, 2014).

O processo de carcinogênese envolve uma série de estágios e apresenta três etapas definidas chamadas de iniciação, promoção e progressão (**figura 4**) (ALBERTS et al., 2010; KLAUNIG et al., 2013).

Figura 4 - Esquema da carcinogênese.



Fonte: Elaborada pela autora.

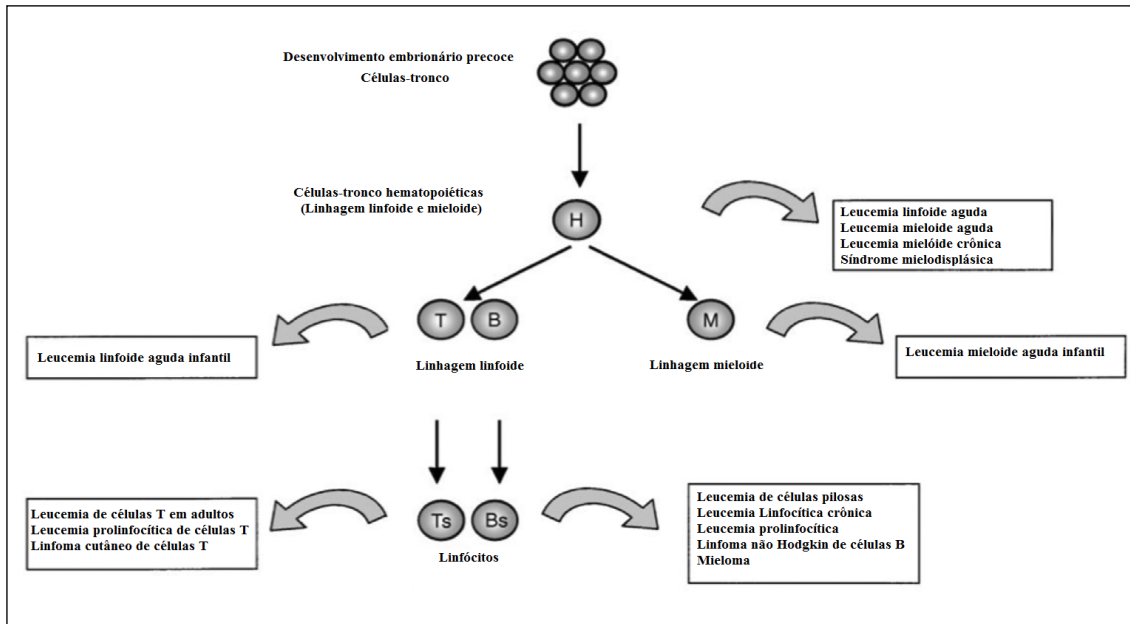
A 1ª etapa da carcinogênese é chamada de iniciação e as evidências científicas sugerem que uma única célula de determinado órgão ou tecido sofre mutação, o que gera uma célula anormal com potencial de ser cancerosa (ALBERTS et al., 2010). Este estágio é rápido e irreversível e pode ser espontâneo ou causado por fatores exógenos (KLAUNIG et al., 2013). Agentes químicos iniciadores se ligam de forma covalente no DNA e formam adutos, ocasionando danos que podem não ser reparados antes da síntese do DNA. Alguns desses agentes são chamados de pró-carcinógenos e requerem ativação metabólica na célula alvo para produzir os efeitos genotóxicos (KLAUNIG et al., 2013).

A etapa de promoção envolve a expansão clonal, na qual a população de células anormais evolui em ciclos sucessivos de mutação e de seleção natural, em cada estágio as células-filhas adquirem mais mutações ou alterações epigenéticas (alteração no padrão de expressão dos genes, sem mutações) (ALBERTS et al., 2010). Essa fase é reversível e não resulta da alteração do DNA, mas na produção ou supressão de proteínas que alteram a transcrição. Os agentes promotores de tumores atuam em vários mecanismos que envolvem alterações de genes responsáveis pela proliferação celular e na inibição da apoptose. Para o crescimento das lesões pré-neoplásicas é necessário doses repetidas ou exposição contínua aos agentes promotores (KLAUNIG et al., 2013).

Na fase da progressão, as lesões pré-neoplásicas são convertidas em células cancerosas (câncer). As mutações cromossômicas são frequentemente observadas em associação nessa fase, essas alterações geram ‘vantagem seletiva’, devido às alterações na expressão gênica ou na sinalização celular (e.g alterações na proliferação celular, apoptose, vias de reparo do DNA etc). Em relação às células cancerosas é criado um ‘microambiente tumoral’ que permite a adaptação e o crescimento desordenado, tais como: autossuficiência de sinais de crescimento celular, insensibilidade a supressores tumorais, resistência à apoptose, proliferação ilimitada, angiogênese, invasão e colonização de tecidos adjacentes (metástase) (ALBERTS et al., 2010; HANAHAN e WEINBERG, 2011).

Na linhagem linfoide, os linfomas e as leucemias podem surgir em várias etapas ao longo do processo de maturação dos linfócitos B e T (**figura 5**); e as leucemias de origem mieloide são derivadas das células-tronco hematopoéticas ou das células precursoras (EASTMOND; KESHAVA; SONAWANE, 2014). Os linfomas são denominados de Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma não Hodgkin (LNH) e as principais leucemias são a leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia linfoide aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA) e leucemia mieloide crônica (LMC). Os mecanismos desempenhados pelas células B, nos centros germinativos, para a produção de anticorpos favorecem a linfomagênese devido à alta taxa de replicação e divisão (ASTER, 2017). Os mecanismos de formação dos LNH incluem alterações nos processos de imunorregulação, particularmente dos linfócitos T, resultando em diminuição das citocinas responsáveis pela resposta imune e o aumento do crescimento das células B no tecido linfoide (GREER; REDDY; WILLIANS, 2014). Entre as neoplasias linfoides, os linfomas manifestam-se nos gânglios linfáticos e no baço e as leucemias na medula óssea e no sangue.

Figura 5 - Representação da origem das neoplasias hematológicas



Fonte: Adaptado de Eastmond; Keshava e Sonawane (2014).

## 1.2 Agentes carcinogênicos

Desde os anos de 1970, a carcinogenicidade de diferentes agentes, incluindo produtos químicos, é avaliada e classificada pela agência internacional, *International Agency Research Cancer*, vinculada a Organização Mundial de Saúde (IARC, 2016b). Esse órgão é composto por Grupos de Trabalho que avaliam o potencial carcinogênico de diferentes agentes, a partir de estudos epidemiológicos de populações específicas e, também de testes toxicológicos que avaliam o potencial carcinogênico de diferentes agentes. Os estudos de laboratório podem fornecer informações importantes sobre a carcinogenicidade antes que se tenha uma evidência nos estudos epidemiológicos, pois é possível que haja um risco para os seres humanos quando existe plausibilidade biológica no mecanismo específico de carcinogenicidade na espécie estudada.

Para a classificação da IARC, é considerada a relação causal com a exposição e o desenvolvimento de câncer (IARC, 2016b). A IARC tem um sistema de classificação dos agentes que indica como **Grupo 1:** Cancerígenos para seres humanos. Quando existe evidência de carcinogenicidade suficiente tanto em seres humanos quanto em animais experimentais; **Grupo 2A:** Provavelmente capazes de causar câncer para seres humanos. Existe evidência limitada em seres humanos e suficiente em animais. Limitada significa que

houve associação entre a exposição ao agente e o câncer, mas outros fatores não podem ser excluídos, normalmente por falta de outros estudos semelhantes ou de outras explicações para a observação (vieses ou confundimento) não podem ser excluídas; **Grupo 2B:** Possivelmente capazes de causar câncer para seres humanos. Evidência limitada em seres humanos e em animais. Quando existem evidências convincentes que o agente causa câncer em animais experimentais, mas pouca ou nenhuma informação sobre como esse agente causa câncer em humanos; **Grupo 3:** Sem classificação quanto ao risco (não existem estudos suficientes para avaliação) e **Grupo 4:** Provavelmente não cancerígenos. Existem evidências que indicam provável falta de carcinogenicidade em seres humanos e animais experimentais.

Essa classificação pode ser considerada como *suficiente*, isto é, indicativa de que uma relação causal é estabelecida entre a exposição à substância estudada e o desenvolvimento de câncer; como *limitada*, na qual existe evidência consistente com a causalidade, mas a chance, viés ou confundimento estão atrelados aos resultados; e *inadequada* que refere-se a inexistência de associações da exposição a agente avaliado e o câncer (IARC, 2016b).

Esses dados avaliados são disponibilizados em monografias e são publicados periodicamente. Cada volume especifica os estudos de carcinogenicidade disponíveis na literatura e analisados pelos grupos de trabalho. Os agentes avaliados são produtos químicos específicos, grupos de substâncias químicas combinadas, misturas complexas, exposições ocupacionais ou ambientais, práticas culturais ou comportamentais, organismos biológicos e agentes físicos (IARC, 2016b).

Até o momento, existem 117 monografias, nas quais 998 agentes foram classificados pela IARC quanto à carcinogenicidade para humanos: **grupo 1:** carcinogênico para humanos (n = 119); **grupo 2A:** provável, carcinogênico para humanos (n = 81); **grupo 2B:** possível, carcinogênico para humanos (n = 292); **grupo 3:** não classificável quanto à sua carcinogenicidade para os seres humanos (n = 505); **grupo 4:** provavelmente não é cancerígeno para os seres humanos (n = 1) (IARC, 2016b).

As neoplasias hematológicas, como os linfomas e leucemias, representam um dos tipos mais comuns de câncer induzidos por agentes carcinogênicos reconhecidos pela IARC (IARC, 2016a). Entre os 119 agentes do grupo 1, 28 (23,5%) foram estabelecidos como causadores de neoplasias hematológicas. Dos 81 agentes classificados como prováveis carcinogênicos (grupo 2A), nos quais as evidências são baseadas em bioensaios, 25 (30,9%) desses agentes são susceptíveis de causar leucemia ou linfoma em seres humanos. Dentre



esses, 26 são agentes carcinogênicos relacionados à exposição ocupacional a agrotóxicos e solventes.

Os agentes carcinogênicos para humanos possuem diferentes mecanismos que causam mudanças biológicas que podem favorecer o desenvolvimento de câncer, principalmente os agentes químicos que são iniciadores e promotores da carcinogênese. Smith e colaboradores (2015) elencaram as principais características dos agentes carcinogênicos para humanos descritas nas monografias da IARC, que envolvem 10 características que geram mudanças na expressão gênica e na sinalização celular, tais como (SMITH et al., 2015):

- 1. Alteração da proliferação celular, apoptose e suprimento de nutrientes:** A acumulação de mutações e mudanças epigenéticas que levam a alterações no controle normal da divisão celular, apoptose e diferenciação celular podem contribuir para o desenvolvimento e a progressão dos cânceres (ALBERTS, et al., 2010). Muitos agentes podem gerar lesões irreversíveis como necrose, apoptose e autofagia e pode ter profundos efeitos divergentes na indução dos cânceres (SMITH et al., 2015). O número de células neoplásicas pode aumentar exponencialmente, ultrapassando rapidamente a oferta de vascularização do tecido existente e com isso o suprimento de oxigênio e nutrientes é suprida através da secreção do tumor por sinais angiogênicos.
- 2. Alteração do reparo do DNA ou causa instabilidade genômica:** As alterações genéticas tornam as células cancerosas instáveis (ALBERTS et al., 2010; SMITH et al., 2015). Com isso, as células cancerosas são incapazes de reparar certos tipos de danos no DNA ou de corrigir erros de replicação, acumulam mais mutações pontuais e um maior número de alterações. Os agentes carcinógenos podem produzir danos diretamente no DNA ou nos processos que controlam a replicação e as vias de reparo (e.g. cádmio e formaldeído).
- 3. Imortalização:** A senescência celular corresponde ao limite de divisões celulares devido ao encurtamento progressivo das terminações telôméricas, alterações genéticas e epigenéticas das células cancerosas podem desarmar o controle dos pontos de verificação (e.g via do p53) ou impedirem o encurtamento dessas terminações telôméricas durante a replicação e, conseqüentemente causar a imortalização celular (ALBERTS et al., 2010). Esses mecanismos estão associados a alguns efeitos causados por vírus oncogênicos: vírus *Epstein-Barr*, (EBV);

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*); vírus da hepatite C (HCV), HIV-1; vírus linfotrófico de células T humana tipo 1 (HTLV-1), vírus do herpes do sarcoma de Kaposi (VHH-8).

- 4. Eletrofílico:** Os agentes eletrófilos reagem com regiões carregadas negativamente, com isso podem formar ligações covalentes com as macromoléculas de DNA, RNA, lipídios e proteínas, gerando adutos. Alguns carcinógenos químicos são eletrófilos de ação direta (mostarda de enxofre e óxido de etileno) e outros necessitam de ativação metabólica (aflatoxinas, aminas aromáticas, benzeno, hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, N-nitrosaminas). A ativação metabólica é realizada por várias enzimas, como o citocromo P450, flavina monooxigenase, peroxidases, prostaglandina sintetase (SMITH et al., 2015).
- 5. Genotoxicidade:** O agente induz mutações genéticas, alterações citogenéticas (aberrações cromossômicas, micronúcleos) e/ou danos no DNA (adutos, intercalação, ligações cruzadas entre cadeias, rupturas nas ligações fosfodiéster, reticulações e alquilação) (SMITH et al., 2015).
- 6. Imunossupressão:** A supressão da função imunológica difere de outros mecanismos de carcinogênese, pois os agentes imunossupressores não irão transformar células normais em potenciais células cancerosas. As células potencialmente neoplásicas podem surgir naturalmente, ou terem sido transformadas a partir de outros agentes cancerígenos, através da genotoxicidade. Além disso, outros mecanismos associados a vírus, ou de escape da vigilância imunológica são descritos. A imunossupressão persistente aumenta o risco de câncer, especialmente para os linfomas. Vários carcinógenos agem total ou amplamente por imunossupressão, muitas vezes com outros agentes do Grupo 1, especialmente agentes infecciosos oncogênicos. No Grupo 1, os agentes que atuam através de imunossupressão incluem o HIV-1 e o medicamento imunossupressor, ciclosporina (SMITH et al., 2015).
- 7. Indução de alterações epigenéticas:** As principais alterações epigenéticas que ocorrem envolvem a metilação do DNA, a estrutura das histonas/cromatina, o nucleosomo e o posicionamento e expressão de RNA não codificantes (miRNA), todas alteram a atividade genética sem alteração na sequência de DNA (CHAPPELL et al., 2016). As evidências de mudanças epigenéticas causadas por

agentes carcinogênicos são limitadas e esses mecanismos são considerados secundários à carcinogênese (SMITH et al., 2015).

- 8. Indução de estresse oxidativo:** O agente é capaz de influenciar o equilíbrio redox dentro das células alvo e espécies reativas de oxigênio e outros radicais livres resultantes da inflamação dos tecidos, metabolismo xenobiótico, interrupção da fosforilação oxidativa mitocondrial, podendo desempenhar papéis na conversão de células normais em cancerosas (SMITH et al., 2015). O dano oxidativo é considerado um fator principal na geração de mutações no DNA.
- 9. Indução de inflamação crônica:** A inflamação crônica altera a homeostase local dos tecidos e, conseqüentemente a sinalização celular, desencadeando o recrutamento e a ativação de células inflamatórias. Exemplos: *Helicobacter pylori*, sílica ou fibras de amianto (SMITH et al., 2015).
- 10. Modulação de efeitos mediados por receptores:** Agentes cancerígenos podem atuar como ligantes em receptores e ativar receptores nucleares e, conseqüentemente fatores de transcrição ou através de receptores das superfícies celulares (e.g receptor de tirosina quinase) que induzem vias de transdução de sinais para respostas biológicas que envolvem uma variedade de proteínas quinases. Exemplos: terapia hormonal da menopausa, 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina e PCBs (bifenilos policlorados) (SMITH et al., 2015).

### 1.2.2 Solventes orgânicos

Os solventes orgânicos são em grande parte classificados de acordo com a estrutura molecular ou grupo funcional, tais como: hidrocarbonetos alifáticos; hidrocarbonetos aromáticos; álcoois; éteres; ésteres/ acetatos; amidas/ aminas; aldeídos; cetonas (LEITE, 2014). Esses agentes são utilizados para dissolver, diluir ou dispersar diferentes materiais que são insolúveis em água e estão presentes em diversos processos de trabalho (**quadro 4**) (*The National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH, 2015*).

Segundo o Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional norte-americana, milhões de trabalhadores estão expostos a solventes orgânicos (NIOSH, 2015). A exposição a solventes pode ocorrer nos setores econômicos / industriais e, em certa medida, entre

pedreiros, carpinteiros e outros trabalhadores da construção; empregadas domésticas (uso doméstico exclusivo) (quadro 4) (MESTER et al., 2006). Os trabalhadores de refinarias de petróleo e de postos de revenda de combustíveis apresentam alta exposição a solventes, como o benzeno, tolueno e xileno (BTX) (OTERO e ORNELLAS, 2015).

Quadro 4 - Uso e ocupações e atividades associadas ao uso de solventes orgânicos.

Uso	Ocupações/ Atividades
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tintas</li> <li>• Vernizes</li> <li>• Lacas</li> <li>• Adesivos</li> <li>• Colas</li> <li>• Desengordurantes</li> <li>• Polímeros</li> <li>• Plásticos</li> <li>• Tintas de impressão</li> <li>• Produtos têxteis</li> <li>• Produtos agrícolas</li> <li>• Produtos farmacêuticos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encanadores, soldadores, preparadores de chapas metálicas e de metais.</li> <li>• Empregadas domésticas (uso doméstico exclusivo).</li> <li>• Fabricação de fibras sintéticas, produtos químicos (e.g refinarias de petróleo, dentre outros), produtos de papel, borracha e plástico.</li> <li>• Fabricação e processadores de metais básicos e produtos metálicos.</li> <li>• Montadores de máquinas</li> <li>• Marceneiros</li> <li>• Trabalhadores de construção (pedreiros, carpinteiros e outros)</li> </ul>

Fonte: NIOSH, 2015; MESTER e colaboradores (2006)

Os solventes orgânicos representam um risco significativo à saúde dos trabalhadores porque, dependendo das características moleculares, apresentam diferentes toxicidades, como os hidrocarbonetos aromáticos que são tidos como mutagênicos. A toxicidade dos solventes é influenciada pelas propriedades físico-químicas, na fase de exposição (lipossolubilidade, coeficiente de partição óleo/água e grau de ionização, pressão de vapor, ponto de ebulição, densidade, velocidade de evaporação, densidade de vapor) e por diversos fatores na fase de intoxicação, tais como: (1) toxicidade/ carcinogenicidade; (2) vias de exposição; (3) taxa de exposição; (4) duração da exposição; (5) susceptibilidade individual; (6) interações com outros produtos químicos (BRUCKNER et al., 2013).

A maioria dos solventes orgânicos é refinado do petróleo e fazem parte do grupo compostos orgânicos voláteis (*Volatil Organic Compound* - VOC) cuja composição química permite sua evaporação em condições normais de temperatura e pressão (CNTP) (LEITE et al., 2014). Os trabalhadores são expostos aos solventes orgânicos, principalmente, pela via inalatória, dérmica e oral. A extensão e a velocidade da absorção são influenciadas pela pressão parcial do solvente no ar alveolar e no sangue e pela sua solubilidade. A absorção

ocorre quando a pressão parcial do solvente no ar alveolar é maior do que no sangue e essa substância não se ligou a componentes sanguíneos. Uma vez absorvidas, essas substâncias são metabolizadas e, na grande maioria, são biotransformados no fígado pelo sistema citocromo P450 (LEITE et al., 2014).

Nos últimos dez anos, estudos epidemiológicos reportaram associação positiva da exposição ocupacional a diferentes solventes orgânicos com a indução de LNH (**quadro 5**) e a IARC os classificou como carcinogênicos devido a diferentes mecanismos de carcinogenicidade relevantes (**quadro 6**).

Quadro 5 - Solventes orgânicos associados ao risco de indução de LNH.

Solventes orgânicos	Classificação da IARC <sup>a</sup>	Referências
Benzeno	Grupo 1	Bassig et al., 2015; Mehlman, 2006; Miligi et al., 2006; Steinmaus et al., 2008
BTX (benzeno, tolueno e xileno)	–	Cocco et al., 2010
Estireno	Grupo 2B	Cocco et al., 2010
Formaldeído	Grupo 1	Wang et al., 2009
Hidrocarbonetos alifáticos, aromáticos, clorados	–	Miligi et al., 2006
Percloroetileno	–	Vlaandereen et al., 2013
Óxido de etileno	Grupo 1	Eastmond et al., 2014
Solventes clorados	–	Wang et al., 2009
Tetracloroeto de carbono	Grupo 2B	Wang et al., 2009
Tricloroetileno	Grupo 1	Cocco et al., 2013; Purdue et al., 2011
Tolueno	Grupo 3	Miligi et al., 2006
Xileno	Grupo 3	Miligi et al., 2006

<sup>a</sup> Classificação de carcinogenicidade (IARC, 2016b).

Quadro 6 - Mecanismos de carcinogenicidade dos solventes associados ao risco de indução de LNH.

Mecanismos de carcinogenicidade	Tipos de estudos / ensaios			
	Epidemiológico	Bioensaios		In vivo Mamíferos ou outras espécies
		In vitro		
		Humano	Não-humano	
Genotóxico	Benzeno <sup>1,2</sup> Formaldeído <sup>4,5</sup> Óxido etileno <sup>6</sup>	Benzeno <sup>1</sup> Formaldeído <sup>4</sup> Óxido etileno <sup>6</sup>	Benzeno <sup>1</sup> Formaldeído <sup>4</sup> Óxido etileno <sup>6</sup>	Benzeno <sup>1,3</sup> Óxido etileno <sup>3,6</sup> Tricloroetileno <sup>7</sup>
Induz alterações epigenéticas	Benzeno <sup>1,3</sup>	Formaldeído <sup>5</sup>	Benzeno <sup>3</sup> Formaldeído <sup>2,4</sup>	Formaldeído <sup>5</sup>
Imunossupressor	Benzeno <sup>1</sup> Tricloroetileno <sup>7</sup>	–	–	–
Altera a proliferação celular, morte celular ou fornecimento de nutrientes	–	–	–	Tricloroetileno <sup>7</sup>
Induz estresse oxidativo	Benzeno <sup>8</sup>	–	–	Tricloroetileno <sup>7</sup> Benzeno <sup>9</sup>

Quadro 6 – Continuação. Mecanismos de carcinogenicidade dos solventes associados ao risco de indução de LNH.

Mecanismos de carcinogenicidade	Tipos de estudos / ensaios			
	Epidemiológico	Bioensaios		
		In vitro		In vivo
		Humano	Não-humano	Mamíferos ou outras espécies
Modula efeitos mediados por receptores	–	–	Formaldeído <sup>4</sup>	Tricloroetileno <sup>7</sup>
<sup>1</sup> (IARC, 2012a) <sup>2</sup> (CHAPPELL et al., 2016) <sup>3</sup> (EASTMOND et al., 2014) <sup>4</sup> (IARC, 2012b) <sup>5</sup> (NIELSEN et al., 2016) <sup>6</sup> (IARC, 2012c) <sup>7</sup> (IARC, 2014) <sup>8</sup> (UZMA; KUMAR; HAZARI, 2010) <sup>9</sup> (EL-SHAKOUR et al., 2015)				

Entre os solventes orgânicos associados ao LNH e classificados com potencial carcinogênico, o benzeno é classificado como carcinogênico para humanos (grupo 1, pela IARC) e tem sido utilizado em vários processos ocupacionais por anos, como componente de tintas na indústria gráfica, como solvente para materiais orgânicos, como matéria-prima e intermediária nas indústrias química e farmacêutica (IARC, 2012a; LEITE, 2014). O benzeno ocorre naturalmente nos produtos petrolíferos (óleo bruto e gasolina) e é também adicionado à gasolina, tendo concentração de 1-2% em volume, nos combustíveis (IARC, 2012a).

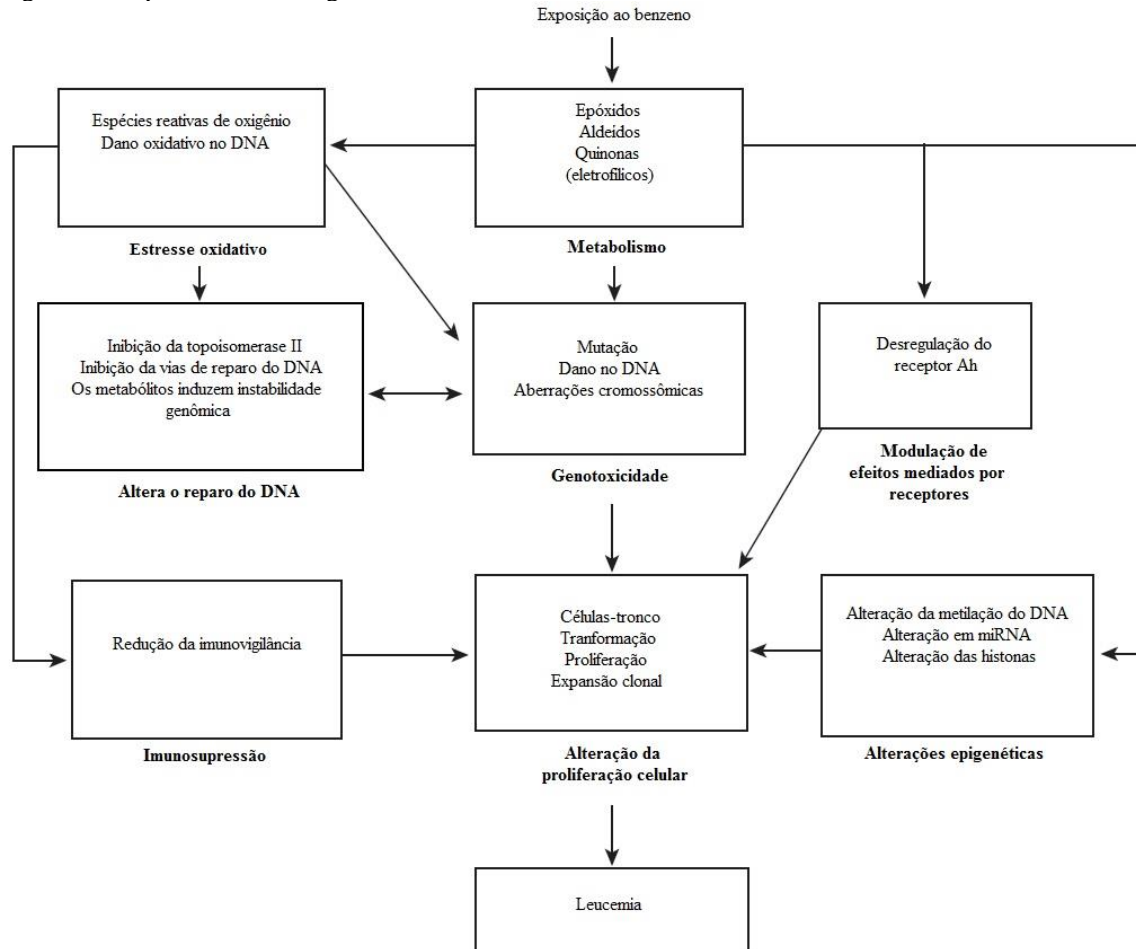
No Brasil, o uso do benzeno como solvente industrial vem reduzindo progressivamente, em virtude da Portaria Interministerial nº 3 do Ministério do Trabalho e Emprego (BRASIL, 1982). Além disso, foi lançado o Acordo do Benzeno, cujo objetivo é a prevenção da exposição ocupacional ao benzeno, visando à proteção da saúde do trabalhador, pactuado entre os Ministérios da Saúde e do Trabalho e demais setores, criando a Comissão Nacional Permanente do Benzeno e as Comissões Estaduais do Benzeno (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A exposição ocupacional ao benzeno ocorre por inalação, absorção dérmica e oral. Pode ocorrer na extração de petróleo e gás, construção em geral, fabricação de produtos alimentares, de produtos farmacêuticos, tabaco, produto têxteis, madeira, nos setores de impressão e publicação, de borracha, de couro, setores de transporte (trabalhadores expostos as gases provenientes dos veículos a motor) e serviços de saúde (IARC, 2012a). No caso do Brasil, a exposição ocorre também nos postos de revenda de combustíveis (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2015).

A carcinogenicidade do benzeno depende da bioativação e são os seus metabólitos, (benzeno epóxido; t,t-muconaldeído; 1,2 benzoquina; 1,4-benzoquinona) que induzem os efeitos mielotóxicos e genotóxicos através de diferentes mecanismos que estão envolvidos na leucemogênese e linfomagênese (**figura 6**) (CHAPPELL et al., 2016; LEITE, 2014). O benzeno atua nas células-tronco hematopoiéticas, causando a rupturas de cadeia dupla do DNA e aberrações cromossômicas que são conhecidos por serem causadores de leucemias e linfomas em pacientes humanos. Além disso, existem alterações epigenéticas relacionadas à hematotoxicidade, como a hipermetilação do DNA, da região promotora do gene supressor de tumor, redução, metilação e acetilação de histona na região promotora da topoisomerase IIa e alterações na expressão de miRNA (CHAPPELL et al., 2016; LEITE, 2014).

O metabolismo do benzeno envolve as enzimas do citocromo P450 (CYPs), especialmente a CYP2E1. A maioria do óxido de benzeno rearranja espontaneamente para o fenol (principal metabólito) pela ação da enzima CYP2E1, e depois é excretado ou metabolizado a hidroquinona e 1,4-benzoquinona (CHAPPELL et al., 2016; IARC, 2012; LEITE, 2014). O restante do óxido de benzeno é hidrolisado para produzir benzeno 1,2-dihidrodiol (catecol), que é oxidada a 1,2-benzoquinona, ou reage com glutatona para produzir o ácido S-fenilmercaptúrico. Estudos experimentais demonstram que a ausência de CYP2E1 reduz a ação citotóxica e genotóxica do benzeno e essa é uma das hipóteses existentes para explicar a ação tóxica do benzeno (LEITE, 2014).

Figura 6 - Esquema de carcinogenicidade do benzeno.



Fonte: Adaptado de Smith et al. (2015), tradução nossa.

### 1.3 Susceptibilidade genética

#### 1.3.1 Enzimas metabolizadores de xenobióticos

Os xenobióticos, substâncias estranhas ao organismo, são oriundos de exposições ambientais e ocupacionais, aditivos alimentares, produtos cosméticos, agroquímicos, alimentos processados e fármacos. Esses agentes são metabolizados e dependendo das suas características físico-químicas podem causar lesões reversíveis e irreversíveis, tais como os cânceres (GONZALEZ; COUGHTRIE; TUKEY, 2012).

O metabolismo desempenha um importante papel na desintoxicação de xenobióticos, a maioria dos xenobióticos são lipofílicos e são metabolizados através de reações de oxidação e



de conjugação para se tornarem mais hidrofílicos, para que assim possam ser eliminados por excreção, pela urina ou pela bile (GONZALEZ; COUGHTRIE; TUKEY, 2012).

Existem reações de fase 1 (oxidação, redução ou hidrólises) que são realizadas por diferentes enzimas metabolizadores, localizadas principalmente no fígado e intestinos delgado e grosso, e de fase 2, na qual as enzimas catalisam a conjugação do substrato da fase 1 (GONZALEZ; COUGHTRIE; TUKEY, 2012). De maneira geral, as enzimas da fase 1 possibilitam a introdução dos grupamentos -OH, -COOH, -SH, -O- ou NH<sub>2</sub>. Esse acréscimo não aumenta muito a hidrossolubilidade da molécula, embora altere a propriedade biológica e desencadeie a inativação das moléculas ou, em alguns casos, a bioativação (GONZALEZ; COUGHTRIE; TUKEY, 2012).

As reações de oxidação de fase 1 são realizadas pelas enzimas do citocromo P450 (CYP) e as monoxigenases que contêm flavina (FMO); as reações de hidrólise pelas epóxido hidroxilases (EPHX ou EH) e carboxilesterases (GONZALEZ; COUGHTRIE; TUKEY, 2012). Na fase 2, existem diferentes enzimas conjugadoras: glutathiona-S-transferases (GST), UDP-glicuronotransferases (UGT), sulfotransferases (SULT), *N*-acetiltransferases (NAT) e metiltransferases (MT). As reações de conjugação dependem que o substrato tenha átomos de oxigênio (hidroxila ou epóxido), nitrogênio e enxofre, que são locais aceptores de uma molécula hidrofílica (glutathiona, ácido glicurônico, sulfato ou grupo acetila) (GONZALEZ; COUGHTRIE; TUKEY, 2012).

A estrutura dos substratos químicos determina que as enzimas metabolizadoras de xenobióticos produzam metabólitos eletrofílicos que reagem com macromoléculas celulares nucleofílicas, como o DNA, RNA e as proteínas (GONZALEZ; COUGHTRIE; TUKEY, 2012).

Existe uma considerável variação interindividual na capacidade metabólica para ativar xenobióticos em derivados tóxicos e carcinogênicos, bem como para a desintoxicação. Em muitos casos, tais diferenças ocorrem devido aos polimorfismos genéticos e a susceptibilidade a carcinógenos e, assim, ao risco de câncer (CHIU e WEISENBURGER, 2003; CLAPP; HOWE; JACOBS, 2005; POULSEN; LOFT; WASSERMANN, 1993). Além disso, as diferenças das espécies no que se refere à expressão das enzimas metabolizadoras de xenobióticos limitam o uso de bioensaios em animais para prever os efeitos nos seres humanos.

Os variantes genéticos são formas distintas de alelos de um gene que ocorrem simultaneamente em uma população, devido às variações nas sequências de nucleotídeos, por

conta de substituições, deleções, inserções e duplicação ou deleção de genes. Quando o alelo menos frequente ocorre com uma frequência de pelo menos 1% na população, este é caracterizado como polimórfico (MILLER; MOHRENWEISER, BELL, 2001). O tipo mais comum dessa variação genética, é o polimorfismo de nucleotídeo único (*single polymorphism nucleotide*, SNPs).

Existem variantes genéticas de genes candidatos para diferentes tipos de cânceres (DONG et al., 2008). Na última década, para o desenvolvimento de cânceres hematológicos, foram incluídos genes relacionados com as principais vias metabólicas particularmente relacionadas à ativação ou inibição de carcinógenos como as enzimas do citocromo (CYPs), epóxido-hidrolase (EPHX) e paraoxonase (PON), quinona oxidoreductase (NQO1), glutatona S-transferase (GSTs) (**quadro 7**). A exposição ambiental a xenobióticos em criança pode contribuir para a acumulação de mutações somáticas, portanto é muito investigado a susceptibilidade genética para leucemia infantil (BRISSON; ALVES, POMBO-DE-OLIVEIRA, 2015).

Quadro 7 - Revisão bibliográfica de estudos relacionados à associação de variantes genéticas de vias metabólicas com doenças linfoproliferativas.

Ano de publicação	Vias metabólicas	País	Desenho (período)	População	Principais resultados	Referência
2006	CYPs, NQO1, GSTT1, GSTM1, GSTP1	Espanha	Revisão	Infantil e Adulto	Uma revisão com 54 estudos, demonstrou que a maioria dos estudos encontrou uma forte associação entre os polimorfismos <i>MTHFR</i> , C677T ou A1298C e <i>NQO1</i> * 2 ou * 3 e o risco de leucemia linfoblástica aguda.	Bolufer et al. (2006)
2006	CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1, GSTT1, GSTM1	Turquia	Caso-controle (1994 – 2002)	Infantil e Adulto (249 pacientes; 140 controles)	Os dados encontrados sugerem uma contribuição das variantes genéticas dos genes <i>CYP2E1</i> , <i>CYP2D6</i> , e <i>GSTM1</i> para o desenvolvimento de leucemias agudas.	Aydin-Sayitoglu et al. (2006)
2008	NQO1	–	Revisão e Metanálise	Infantil	A metanálise de 7 estudos caso-controle evidenciou a associação entre NQO1*2 (rs1800566) e leucemia infantil.	Guha et al., (2008)
2008	CYP1A1, CYP2D6, GSTT1, GSTM1, MTHFR, MTRR, NQO1, CYP2C9, CYP2C19, NAT2	Rússia	Caso-controle	Adulto (159 pacientes; 177 controles)	Desenvolveram um biochip para a análise de 18 mutações nos 10 genes das vias metabólicas. Os resultados mostram a associação entre os alelos polimórficos dos genes <i>CYP1A1</i> , <i>GSTM1</i> e <i>CYP2C9</i> e o risco de desenvolver LNH ou leucemia linfocítica crônica.	Gra et al. (2008)
2008	CYP1A1	México	Caso-controle (2005-2008)	Adulto (210 pacientes, 228 controles)	O genótipo <i>CYP1A1</i> *2A (OR: 8,4, IC95% 4,7-15,5) contribui significativamente para a susceptibilidade à Leucemia Linfoblástica Aguda numa amostra da população adulta.	Gallegos-Arreola et al. (2008)
2008	NQO1	Canadá	Caso-controle	Adulto (329 pacientes; 299 controles)	O genótipo NQO1 não se correlacionou com vários fatores prognósticos da Leucemia Linfocítica crônica.	Begleiter et al. (2008)
2008	GSTT1, GSTM1	Brasil	Caso-controle (2000 – 2003)	Adulto (76 pacientes; 304 controles)	Verificou-se que o genótipo nulo para o gene <i>GSTT1</i> foi mais frequente no grupo de pacientes com Leucemia promielítica aguda do que no grupo controle (OR = 2,75; IC 95% = 1,10-6,88).	Souza et al., (2008)

Quadro 7 – Continuação. Revisão bibliográfica de estudos relacionados à associação de variantes genéticas de vias metabólicas com doenças linfoproliferativas.

Ano de publicação	Vias metabólicas	País	Desenho (período)	População	Principais resultados	Referência
2008	CYP1A1, GSTT, GSTP	Arábia Saudita	Caso-controle	Adulto (182 pacientes; 513 controles)	Os genótipos <i>CYP1A1</i> * 2C (OR: 6,62 e IC 95%: 1,56-28,10), <i>GSTT1</i> nulo (OR: 11,94, IC95%: 7,88-18,12) e <i>GSTP1</i> (TT) (OR: 3,42, IC 95% 1,26 -9,38) demonstraram associação significativa com o risco Linfoma difuso de grandes células B.	Al-Dayel et al. (2008)
2009	CYP2B6	Turquia	Caso-controle (2005 – 2007)	Infantil e Adulto (160 pacientes; 100 controles)	As análises de regressão logística mostraram uma associação positiva significativa entre os polimorfismos <i>CYP2B6</i> G15631T (GT) e leucemia aguda (OR = 2,481, IC 95% = 1,35-4,55).	Berköz e Yalin (2009)
2010	GSTM1 CYP1A1 CYP2E1 NQO1	–	Metanálise (1996 – 2009)	–	Foram identificados 47 estudos com variações polimórficas em 16 genes e risco de Leucemia Linfoblástica Aguda. Das variações estudadas (n = 25), 8 dessas tiveram associação com a neoplasia avaliada: <i>GSTM1</i> (OR = 1,16; IC 95%: 1,04-1,30), <i>CYP1A1</i> * 2A (OR = 1,36, 1,66), <i>CYP2E1</i> * 5B (OR = 1,99, IC 95%: 1,32-3,00) <i>NQO1</i> C609T (OR = 1,24, IC 95%: 1,02-1,50).	Vijayakrishnan e Houlston, (2010)
2010	NAT2	Brasil	Caso-controle	Infanto-juvenil e adulto (112 pacientes*; 131 controles)  Mães de casos (n = 86) e mães de controles (n = 36)	Os perfis de acetilação lenta NAT2 estão associados com leucemia infantil, independentemente da exposição materna à dipirona durante a gravidez.	Zanrosso et al. (2010)
2011	CYP2B6	China	Caso-controle (2007-2009)	Infantil e Adulto (300 pacientes; 348 controles)	A frequência do alelo <i>CYP2B6</i> 516 T foi maior em Leucemia mieloide aguda (22,3%, p <0,01) e leucemia Linfoblástica aguda (24,0%, p <0,01), em comparação com os controles (13,9%).	Yuan et al. (2011)
2011	CYP1A1	EUA	Caso-controle (1990-2005)	Infantil (258 pacientes; 646 controles)	Os indivíduos hispânicos mostraram aumento dos riscos para o desenvolvimento de leucemia linfoblástica aguda ( <i>CYP1A1</i> * 2A, OR 2,70, IC 95% 1,27-5,74, <i>CYP1A1</i> * 2C, OR 2,47, IC95% 1,13-5,38, <i>CYP1A1</i> * 2B, OR 3,28, IC95% 1,40-7,69), em relação aos caucasianos e afroamericanos.	Swinney et al. (2011)
2011	GSTM1, GSTT1, GSTP1, NQO1, MTHFR	Indonésia	Coorte (2005-2008)	Infantil (185 pacientes, 177 indivíduos saudáveis)	O estudo demonstrou a importância do gênero e da interação gene-gene nas vias metabólicas e de folato na modulação da susceptibilidade à Leucemia Linfoblástica aguda na infância.	Chan et al. (2011)
2011	GSTM1, GSTP1, GSTT1	Irã	Caso-controle (2000 – 2007)	Adulto (114 pacientes; 99 controles)	O <i>GSTM1</i> nulo e o <i>GSTT1</i> nulo conferiram um aumento de 1,36 vezes (OR = 1,36, IC 95% = 0,79-2,33) e 2,14 vezes (OR = 2,14; IC 95%: 1,18-3,92) no risco para Leucemia promielocítica aguda, respectivamente.	Mandegary et al. (2011)
2011	CYP2E1, EPHX1, NQO1, MPO	EUA (Connecticut)	Caso-controle (1996-2000)	Adulto (mulheres) (601 pacientes; 717 controles)	As associações gerais entre os solventes clorados e o linfoma não Hodgkin aumentou entre as mulheres TT (homozigoto selvagem) para <i>CYP2E1</i> rs2070673: diclorometano (OR 4,42; IC 95%: 2,03; 9,62; p-valor interação, p(i): < 0,01); tetracloreto de carbono (OR = 5,08, IC95%: 1,82, 14,15; p(i) = 0,04) e cloreto de metila (OR = 2,37, IC 95%: 1,24, 4,51, p(i) = 0,03). A associação entre a exposição ao benzeno e o linfoma difuso de grandes células B (OR=1,29, IC 95%: 0,84, 1,98) aumentou entre as mulheres AA (homozigoto selvagem) para <i>EPHX1</i> rs2234922 (OR= 1,77, 95% CI: 1,06, 2,97; p(i) = 0,06).	Barry et al. (2011)
2011	GSTM1, GSTT1, GSTP1, NQO1, MTHFR	Indonésia	Coorte (2005-2008)	Infantil (185 pacientes, 177 indivíduos saudáveis)	O estudo demonstrou a importância do gênero e da interação gene-gene nas vias metabólicas e de folato na modulação da susceptibilidade à Leucemia Linfoblástica aguda na infância.	Chan et al. (2011)

Quadro 7 - Continuação. Revisão bibliográfica de estudos relacionados à associação de variantes genéticas de vias metabólicas com doenças linfoproliferativas.

Ano de publicação	Vias metabólicas	País	Desenho (período)	População	Principais resultados	Referência
2012	GSTP1	Índia	Caso-controle	Infanto-juvenil e adulto (294 pacientes; 251 controles)	Observou-se aumento significativo nas frequências de genótipo nulo para <i>GSTM1</i> , genótipo nulo para <i>GSTT1</i> e genótipo nulo duplo GST nos casos de Leucemia Linfocítica Aguda e Leucemia Mieloide aguda, em comparação com os controles.	Dunna et al. (2012)
2012	NQO1, PON1	Brasil	Caso-controle (2000-2010)	Infanto-juvenil (1.027 pacientes; 401 controles)	As crianças com pelo menos um alelo variante <i>NQO1</i> apresentaram menor chance de desenvolver Leucemia Mieloide Aguda infantil (OR = 0,26, IC95% 0,10-0,68). Para o SNP <i>PON1</i> rs854560 (L55M) foi associado a maior chance de desenvolver leucemia infantil (OR = 1,93, IC 95% 1,32-2,81) e o genótipo <i>PON1</i> rs662 R192R apresentou uma diminuição estatisticamente significativa da frequência na Leucemia Linfocítica Aguda (OR 0,64; IC 95%: 0,43-0,93).	Gonçalves et al. (2012)
2012	CYP1A1	-	Metanálise	Infanto-juvenil e adulto (1330 pacientes; 3688 controles)	O resultado de dez estudos não indicou uma associação significativa do polimorfismo <i>CYP1A1</i> MspI do com o risco de Leucemia mieloide aguda (C vs T: OR = 1,13; IC de 95% = 0,87-1,48; CC vs TT: OR = 1,72; IC 95% = 0,99-3,01; CC + TC vs TT: OR = 1,16; IC 95% = 0,86-1,55).	Zhuo et al. (2012)
2012	<i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>GSTP1</i> , <i>CYP1A1</i> , <i>NQO1</i>	Coreia	Caso-controle (1997 – 2008)	Infanto-juvenil e adulto (415 casos; 1.700 controles)	O genótipo <i>GSTT1</i> -nulo foi associado a maior chance para Leucemia Mieloide Aguda entre os tabagistas (OR ± 1,51; IC 95% = 1,06-2,15, p <0,02).	Kim et al. (2012)
2012	<i>GSTP1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>GSTM1</i> , <i>UGT1A1</i> , <i>GSTA1</i>	Noruega	Caso-controle	Adulto (224 pacientes; 1056 controles)	O alelo A do gene <i>GSTP1</i> rs1695 reduziu a chance para linfoma de Hodgkin (GG vs. AG / AA, OR 0,70 [0,47-1,04], p = 0,07), e o genótipo <i>GSTT1</i> nulo aumentou o risco de Linfoma de Hodgkin (OR 3,17, IC95% 1,97 - 5,09, p <0,001), independentemente da idade.	Yrl et al. (2012)
2012	<i>GSTT1</i> , <i>GSTM1</i>	Espanha	Caso-controle (2004 – 2009)	Adulto (158 pacientes; 214 controles)	O genótipo nulo <i>GSTM1</i> não mostrou diferença significativa entre os pacientes e os controles (46,9% e 55,6%, respectivamente). Em contraste, o genótipo nulo <i>GSTT1</i> foi observado em 25,3% dos pacientes e 15,4% dos controles (P = 0,013; OR = 1,85; IC (95%): 1,11-3,09), sugerindo um papel para o genótipo nulo <i>GSTT1</i> no desenvolvimento de linfomas de células B. Não foi observada associação significante entre genótipos de GST e risco de doença em relação ao tabagismo ou exposição ocupacional.	Ruiz-Cosano et al. (2012)
2012	<i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i>	Egito	Caso-controle	Adulto (71 pacientes; 100 controles)	O genótipo nulo <i>GSTT1</i> conferiu quase quatro vezes maior chance na ocorrência de Linfoma difuso de grandes células B (OR = 3,9, IC 95% = 1,97-7,75), e o chance era maior em pacientes do sexo masculino (OR = 4,4, IC95% = 1,57-12,63), enquanto <i>GSTM1</i> nulo não foi associado.	Abdel-Rahman et al. (2012)

Quadro 7 - Continuação. Revisão bibliográfica de estudos relacionados à associação de variantes genéticas de vias metabólicas com doenças linfoproliferativas.

Ano de publicação	Vias metabólicas	País	Desenho (período)	População	Principais resultados	Referência
2013	NQO1	–	Metanálise	Infanto-juvenil e Adulto (3.634 casos e 4.827 controles)	A variante do gene <i>NQO1</i> 609 C>T (TT) foi associada ao aumento do risco de leucemia (TT vs. CT + CC: OR = 1,23, 95% IC = 1,00-1,51)	Han et al. (2013)
2013	NAT2, CYP2E1	França	Caso-controle (2003 -2004)	Infanto-juvenil (764 casos; 810 controles)	O consumo regular de café durante a gravidez foi associado à Leucemia aguda infantil (OR = 1,2, IC95% 1,0-1,5, p = 0,02). Não foram observadas interações gene-ambiente com o consumo de café, chá, refrigerante de cola ou álcool.	Bonaventure et al. (2013)
2013	GSTP1	–	Metanálise	Infanto-juvenil	Esta metanálise com oito estudos indica que o polimorfismo GSTP1 A1578G não está associado ao risco de Leucemia Linfocítica Aguda Infantil.	Huang et al. (2013)
2013	NQO1, CYP1A1, TPMT	Tunísia	Caso-controle	Adulto (100 casos; 114 controles)	O genótipo NQO1 609C>T (CC vs. CT) teve associação com o risco de Leucemia linfoblástica aguda (OR = 1,41; IC 95%: 1,04-1,93).	Ouerhani et al. (2013)
2013	GSTM3, GSTM4, GSTP1, EPHX1	EUA	Série de Casos (2003-2010)	Infanto-juvenil (276 pacientes e familiares)	Os haplótipos dos genes GSTM3 / GSTM4 (P = 0,01) e GSTP1 (P = 0,02) foram associados ao risco de desenvolvimento de Leucemia Linfoblástica Aguda Infantil.	Nousome et al. (2013)
2013	GSTM1 GSTP1	Irã	Série de casos	Infanto-juvenil (30 pacientes)	Não houve relação estatisticamente significativa entre as mutações GSTT1 e GSTM1, ou entre o status nulo duplo para os fatores prognósticos e de recaída para Leucemia Linfoblástica aguda.	Zareifar et al. (2013)
2013	EPHX1, NQO1 PON1	Espanha	Caso-controle	Adulto (215 casos; 214 controles)	O genótipo GG do polimorfismo <i>PON1</i> rs662 foi associado com as doenças hematopoiéticas (15,3% vs. 4,7%, OR = 3,7 IC (95%): 1,8 - 7,7, p <0,001), para Linfomas foliculares (p = 0,004) e Linfoma difuso de grandes células B (p = 0,016).	Conesa-Zamora et al. (2013)
2013	GSTM1, GSTT1 GSTP1	–	Metanálise	Adulto (1626 pacientes; 2892 controles)	A partir de 11 estudos observou-se que o genótipo <i>GSTT1</i> nulo está associada a um aumento na chance da ocorrência de LNH (OR: 2,26; IC95% 1,20-4,24).	Bin e Luo (2013)
2014	GSTM1, GSTT1, GSTP1	China	Metanálise (até dezembro de 2013)	Infanto-juvenil e adulto	A partir de 23 estudos, foi possível evidenciar associações positivas entre polimorfismos GST ( <i>GSTM1</i> , OR = 1,47, IC 95% 1,18-1,8; <i>GSTT1</i> , OR = 1,32, IC 95% 1,07-1, para a chance de desenvolvimento de leucemia aguda.	Tang et al. (2014)
2014	NQO1	–	Metanálise	Infanto-juvenil e adulto (2.264 pacientes; 3.798 controles)	Os dados de 17 estudos, o polimorfismo C609T do gene <i>NQO1</i> é um importante fator de risco genético na Leucemia linfocítica aguda.	Li e Zhou (2014)
2014	GSTM1, GSTT1, GSTP1	China	Caso-controle (2009-2012)	Adultos (206 pacientes; 231 controles)	As variantes genéticas de <i>GSTT1</i> nulo (OR: 1,78; IC95% 1,16-2,81) e <i>GSTM1</i> nulo (OR: 1,52; 1,03-2,36), aumentam significativamente o chance de desenvolvimento de Leucemia mieloide aguda.	Zi et al., 2014
2015	CYP1B1, CYP3A4, CYP3A5, GSTM1/GSTT1, SULT1A1, SULT1A1	Brasil	Caso-controle (2000 – 2012)	350 casos, 404 controles (134 mães de cada grupo)	Polimorfismos nos genes de metabolismo de estrógeno conferem susceptibilidade genética ao Leucemia precoce, principalmente em homens, e os genes de susceptibilidade materna modificam o risco.	Lopes et al., 2015

Nos seres humanos foram descritas enzimas do citocromo P450 (CYP), sendo as pertencentes as famílias 1, 2, 3 as principais responsáveis pelo metabolismo dos xenobióticos. As subfamílias CYP1A, CYP1B, CYP2B e CYP2E participam, exclusivamente, na ativação metabólica de algumas pró-toxinas e pró-carcinógenos (ZANGER e SCHWAB, 2013).

A enzima CYP2E1 é responsável pelo metabolismo de toxicantes de baixo peso molecular, tais como agentes de benzeno, tetracloreto de carbono, clorofórmio, estireno. Existem grandes variações individuais na atividade das CYP devido aos polimorfismos genéticos. O gene que codifica a CYP2E1 é o único gene da subfamília CYP2E localizado no cromossoma 10q26.3 (ZANGER e SCHWAB, 2013).

A epóxido-hidrolase (EPHX) é importante enzima metabólica que participa da biotransformação dos epóxidos<sup>1</sup> produzidos pelas CYPs (CANNADY et al., 2002). Essa enzima hidrolisa os epóxidos alcenos e óxidos arenos, para serem conjugados ou eliminados do corpo. As EPHX citosólicas, preferencialmente, metabolizam epóxidos trans-substituídos e as microsossomais os epóxidos cis-substituídos. Os xenobióticos metabolizados pelo EPHX incluem os metabólitos epóxidos dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, 1,3-butadieno, benzeno, aflatoxina B1 e as drogas anticonvulsivante fenitoína e carbamazepina. O gene *EPHX1* está localizado no 1q42.1 e contém 10 regiões exônicas (XING et al., 2013).

Skibola, Curry e Nieters (2007) realizaram uma revisão de polimorfismos genéticos associados com o risco de desenvolvimento de Linfomas. Foram identificadas variações genéticas nos genes relacionados com o metabolismo de xenobióticos, incluindo *PON1* (enzima paraoxonase-1), *CYP2E1* (CYP de fase I), *EPHX1* (epóxido-hidrolase 1).

Barry e colaboradores (2011) realizaram o primeiro estudo caso-controle de base populacional nos Estados Unidos para avaliar interações entre solventes orgânicos e variações genéticas em genes metabólitos no desenvolvimento de LNH em mulheres. Nesse estudo foi encontrado um aumento de casos de LNH associados a exposição de solventes entre mulheres portadoras de genótipos do tipo homocigoto selvagem para *CYP2E1* rs2070673 e *EPHX1* rs2234922.

Conesa-Zamora e colaboradores (2013) avaliaram a prevalência de polimorfismos genéticos dos genes das enzimas EPHX1, NQO1 e PON1 envolvidas na desintoxicação de carcinógenos potenciais em 215 pacientes com LNH e 214 controles saudáveis. O genótipo

---

<sup>1</sup> Eletrólitos altamente reativos que podem ligar-se aos nucleófilos celulares, RNA e DNA, resultando em toxicidade e transformação.

GG na polimorfismo PON1 foi encontrado para ser fortemente associada com a doença (15,3% vs. 4,7%, OR = 3,7 IC (95%): 1,8-7,7,  $p < 0,001$ ).

Kelly e Vineis (2014) realizaram um levantamento de dados de biomarcadores de susceptibilidade na etiologia de LNH. Os resultados sugerem a influência da suscetibilidade genética a uma série de exposições ocupacionais e ambientais incluindo organoclorados, solventes clorados, clordanos e benzeno na etiologia da LNH. Os autores ressaltam a importância da consistência dos dados dos estudos e a importância do desenvolvimento de novas metodologias para a avaliação de biomarcadores de susceptibilidade para LNH.

### 1.3.2 Biomarcadores

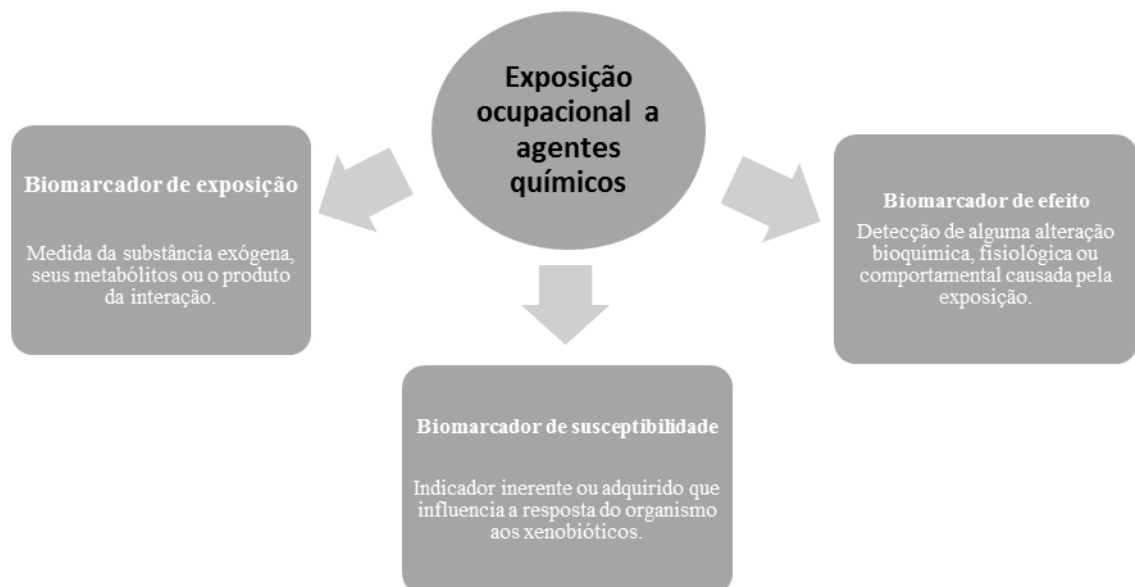
Em ambientes laborais, a estimativa da dose do toxicante que atinge os tecidos-alvo e pode desencadear um efeito tóxico é realizada em função da concentração, duração e frequência de exposição (THORNE, 2013). Por esse motivo, existem limites de exposição no local de trabalho para os agentes químicos, que são recomendados como orientações ou promulgado como normas, a fim de promover a saúde e segurança do trabalhador. Para agentes químicos, os limites de exposição são expressos em padrões de concentração permissíveis (limites de exposição ocupacional, LEO) ou como concentrações de uma substância tóxica, os seus metabólitos, ou um marcador específico de seus efeitos (indicadores biológicos de exposição, IBEs) (MENDES et al., 2017).

Na avaliação de risco químico associada a uma determinada doença, podem ser utilizados biomarcadores que podem ser indicativos de exposição, de efeitos ou de susceptibilidade à resposta tóxica para determinadas substâncias químicas (**figura 7**). São três

tipos de biomarcadores: a) biomarcador de exposição: significa a medida da substância exógena, seus metabólitos ou o produto da interação entre um xenobiótico com um alvo molecular ou celular, em vários meios biológicos, como sangue, urina, ar exalado; b) biomarcador de efeito: detecção de alguma alteração bioquímica, fisiológica ou comportamental causada pela exposição química que pode gerar efeitos adversos reversíveis e irreversíveis; c) biomarcador de susceptibilidade: um indicador inerente (e.g. genético) ou adquirido que influencia a resposta do organismo aos xenobióticos (WHO, 1993; AMORIM, 2003).

A identificação de biomarcadores apropriados é de suma importância para uma avaliação mais precisa do risco de indivíduos ou subgrupos de determinado problema ou evento relacionado à saúde e para a proteção da saúde dos expostos. Para tal, a identificação de biomarcadores requer cooperação interdisciplinar e pesquisa (WHO, 1993). Existem fatores que influenciam na resposta à exposição às substâncias químicas, como a fonte específica (ar, água, solo ou alimentos), também é importante conhecer as propriedades físico-químicas dos agentes químicos (e.g. gases, vapores, partículas) e se o produto químico é utilizado de forma isolada ou constitui uma mistura complexa. Algumas características de exposição também precisam ser consideradas, tais como a concentração do produto químico no sítio alvo e duração, a frequência e magnitude da exposição. Características individuais como a idade, a etnia, gênero, estado de saúde e a susceptibilidade genética influenciam na resposta ao agente químico (WHO, 1993).

Figura 7 - Esquema dos biomarcadores utilizados para a abordagem da exposição ocupacional a agentes químicos.



Fonte: Elaborada pela autora.



## 2 JUSTIFICATIVA

Os cânceres ocupacionais, aqueles que podem surgir pela exposição a agentes carcinogênicos no ambiente de trabalho, têm sido alvo de investigação, como o Linfoma não Hodgkin (BASSIG et al., 2015). No decorrer dos últimos 40 anos, em relação às taxas de incidência dessa neoplasia, houve aumento progressivo nos países industrializados, como no Brasil (TORRE, 2015), com excesso de risco para a exposição a solventes orgânicos, embora com resultados controversos (MESTER et al., 2006; WANG et al., 2014). Uma das hipóteses é que a associação aos solventes orgânicos possam ser influenciados pela susceptibilidade genética, especialmente de polimorfismos genéticos de vias metabólicas de xenobióticos, como as CYPs e epóxido-hidrolases (BARRY et al., 2010; CONESA-ZAMORA et al., 2013; KELLY e VINEIS, 2014; KERRIDGE et al., 2002; SKIBOLA; CURRY; NIETERS, 2007).

Os solventes orgânicos apresentam diferentes toxicidades, como os hidrocarbonetos aromáticos que são tidos como mutagênicos, incluindo o benzeno tem caráter mutagênico (BRUCKNER et al., 2013, IARC, 2016b). Existe alta variabilidade nos níveis dos biomarcadores de exposição para o benzeno (ácido *S*-fenilmercapturico, ácido *trans-trans*-mucônico e benzeno urinário), sugerindo o envolvimento de polimorfismos genéticos de vias metabólicas na suscetibilidade individual à toxicidade do benzeno (CARBONARI et al. 2016). Xing e colaboradores (2013) investigaram variantes genéticas que possam estar associadas com metilação do DNA induzida pelo benzeno e, conseqüentemente a hematotoxicidade. Os resultados indicaram que variantes do gene *EPHX1* podem desempenhar um papel importante em alterações epigenéticas e de hematotoxicidade entre os trabalhadores expostos ao benzeno. Além disso, alterações epigenéticas como metilação do promotor do gene *CYP2E1* (JIMÉNEZ-GARZA et al., 2015) e trocas de cromátides irmãs em trabalhadores ocupacionalmente expostos a vapores de gasolina (KANUPRIYA et al., 2015; VALENTE, 2017). Portanto, os variantes genéticos (*CYP2E1*, rs2070673; *EPHX1*, rs2234922) representam um painel de genes candidatos, cujas variações alélicas podem ser potencialmente envolvidas no potencial carcinogênico do benzeno e de outros hidrocarbonetos aromáticos, podendo ter valor na etiologia do LNH, quanto à exposição ocupacional a solventes orgânicos e o risco de desenvolvimento de LNH.

No Brasil, segundo os dados do IBGE, no ano de 1976, as atividades laborais comerciais (6,9%) e de prestação de serviços (9,5%) eram inferiores ao setor agrícola (57,9%). A partir dos anos 80, acompanhando as mudanças na economia internacional, o cenário de atividades laborais foi alterado. Em períodos temporais de 1990 a 2005, as distribuições das atividades nos setores de “produção de bens e serviços” e de “comércio e atividades auxiliares” foram de 50% e 10%, respectivamente (KON, 2006).

Com maior tecnologia e processos industriais, algumas ocupações e setores econômicos possuem diversas exposições químicas. A Organização Internacional do Trabalho (OIT) estabelece normas para a proteção dos trabalhadores. Como Estado-membro, o Brasil desenvolveu as suas normas internas baseadas nas convenções da OIT e, também nas normas de órgãos internacionais de segurança e saúde ocupacional (INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION, 2015). Apesar dessa iniciativa, o país não acompanha a avaliação dos ambientes laborais de acordo com o uso ocupacional de novos agentes químicos. Esses agentes podem ter efeitos carcinogênicos desconhecidos ou formar metabólitos com esse caráter, o que necessita de estudos para gerar informações que possibilitem decisões e inspirem as ações de vigilância contínua e sistemática, por parte de órgãos competentes.

Neste contexto, a legislação versa que uma das áreas da abrangência da Vigilância Sanitária (Visa) é a “II - participação, no âmbito de competência do SUS em estudos, pesquisas, avaliação e controle dos riscos e agravos potenciais à saúde existentes no processo de trabalho”. A atuação da Visa nas atribuições dentro dos ambientes acontece de maneira pontual em alguns serviços estaduais e municipais; isso porque pela Portaria Ministerial nº 3.252, os estados e municípios são fortalecidos no papel de gestores da vigilância, com isso podem definir a prioridade de suas ações (BRASIL, 2009).

Sendo assim, espera-se que este trabalho contribua para o conhecimento da interação gene-ambiente, principalmente da exposição ocupacional a solventes orgânicos a fim que diversas instituições envolvidas na vigilância em câncer no Brasil, como o INCA, possam propor ações de prevenção e controle da exposição a agentes carcinogênicos.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 Geral

Avaliar a exposição ocupacional a benzeno e outros hidrocarbonetos aromáticos e a influência dos variantes dos genes *CYP2E1* e *EPHX1* no desenvolvimento de linfoma não Hodgkin em adultos.

#### 3.2 Específicos

- a) Caracterizar a população estudada quanto às características sociodemográficas, clínicas e ocupacionais;
- b) Caracterizar a população estudada quanto à exposição ocupacional a agentes químicos;
- c) Realizar a genotipagem de variações genéticas, *CYP2E1* (rs2070673) e *EPHX1* (rs2234922);
- d) Estimar a interação entre a exposição a solventes orgânicos e a influência dos polimorfismos dos genes *CYP2E1* (rs2070673), *EPHX1* (rs2234922) na chance de desenvolvimento de LNH.

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

### 4.1 Desenho do estudo e população

Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo caso-controle, no qual a avaliação da associação etiológica entre a exposição ocupacional a benzeno e outros hidrocarbonetos aromáticos e a influência dos variantes dos genes *CYP2E1* e *EPHX1*, foi realizada pela comparação de uma amostra de pacientes (casos) atendidos e diagnosticados com Linfoma não Hodgkin, no Hospital de Câncer 1 do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em comparação com outra amostra de um grupo que não apresenta essa neoplasia, ou, seja, o “grupo controle”.

Esta investigação epidemiológica faz parte de um projeto institucional desenvolvido pela Unidade Técnica de Exposição Ocupacional, Ambiental e Câncer (UTEOAC) da Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer/ INCA e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA (CEP nº 135/11) (ANEXO A). Este projeto do INCA teve o objetivo principal de investigar os riscos ocupacionais associados ao desenvolvimento de LNH.

Os pacientes (*casos*) elegíveis para estudo, foram aqueles diagnosticados com tumor primário de LNH, com confirmação histológica por imunofenotipagem, de acordo com as classificações anatômicas do código internacional de doenças (CID-10): Linfoma não Hodgkin folicular (C82); Linfoma não Hodgkin difuso (C83); Linfomas de células T cutâneas e periféricas (C84); Linfoma não Hodgkin de outros tipos e de tipo não especificado (C85) (OMS, 2008). Os pacientes com diagnóstico de HIV foram inelegíveis para o estudo, pelo fato dessa síndrome estar associada ao desenvolvimento de subtipos histológicos de LNH (CHIU et al., 2003).

Em relação às características sociodemográficas dos pacientes, foram incluídos aqueles que tinham nacionalidade brasileira, residentes do estado do Rio de Janeiro – RJ/ Brasil, de ambos os sexos e com faixa etária de 25 a 75 anos. A faixa etária escolhida foi baseada no período mínimo de latência para os cânceres hematológicos de 1,5 a 15 anos para a exposição ocupacional e ambiental a agentes carcinogênicos (HOWARD, 2013). Foram excluídos do estudo pacientes com idade inferior de 25 anos e superior à 75 anos; aqueles que

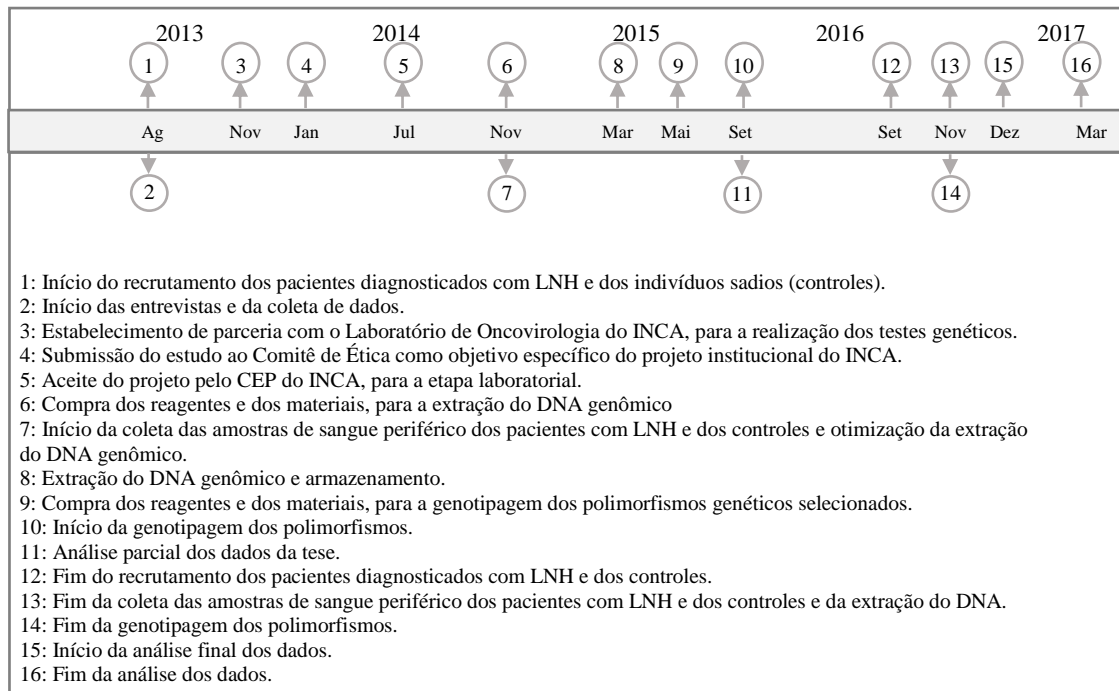
não apresentaram condições de responder ao questionário ou recusaram assinar o termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) para participarem da investigação.

O grupo “controle” foi formado por indivíduos sadios selecionados entre os acompanhantes e visitantes de pacientes em tratamento no HC I/ INCA para neoplasias não-hematológicas e, também, entre os doadores de materiais biológicos com o mesmo perfil sociodemográfico do grupo de “casos”. Os critérios de exclusão do grupo controle foram: indivíduos com diagnóstico de SIDA/AIDS; com diagnóstico de câncer prévio; com idade inferior de 25 anos e superior à 75 anos; aqueles que não apresentaram condições de responder ao questionário; recusaram assinar o termo de consentimento para participarem da investigação.

#### **4.2 Etapas do projeto**

Esta investigação epidemiológica foi conduzida em seis etapas: 1) recrutamento dos pacientes diagnosticados com LNH e de indivíduos sadios (controles); 2) entrevistas e coleta de dados; 3) coleta de amostras de sangue periférico dos participantes; 4) extração do DNA genômico; 5) genotipagem dos polimorfismos genéticos selecionados; 6) análise dos dados. O período de realização de todas as etapas foi de agosto/2013 a março/2017 (**figura 8**).

Figura 8 - Sequência das etapas do projeto



Fonte: Elaborada pelo autor.

### • Recrutamento dos casos e dos controles

O recrutamento dos pacientes iniciou-se em agosto/2013 e continuou até o mês de setembro de 2016. Essa etapa foi realizada baseada na aprovação do CEP/INCA (n° 135/11). Foram recrutados casos incidentes do quadriênio de 2013 a 2016, para tal procedimento foi realizado um levantamento dos pacientes elegíveis a partir de agendamentos mensais, dos Serviços de Oncologia Clínica e da Hematologia (HCI/ INCA), disponíveis no *software* interno (Absolut/ INCA) e, também através dos registros hospitalares. A confirmação do diagnóstico de LNH foi realizada através da consulta dos prontuários eletrônicos do INCA. No dia da consulta médica ou de algum procedimento de rotina no hospital, os pacientes foram convidados a participar da pesquisa e aqueles que aceitaram, assinaram o TCLE.

No mesmo período, de acordo com a entrada no hospital, acompanhantes e visitantes de pacientes diagnosticados com neoplasias não-hematológicas em atendimento médico nos ambulatórios ou nas enfermarias do HC I/ INCA foram convidados a participar da pesquisa para compor o grupo “controle”. Além disso, houve a necessidade de recrutamento de doadores de materiais biológicos no Serviço de Hemoterapia (HC1/ INCA), porque a maioria

dos acompanhantes e visitantes eram do sexo feminino. Então, nos dias de recrutamento os doadores também eram convidados a participar da pesquisa.

A forma de seleção e recrutamento buscou garantir que todos os pacientes e indivíduos sadios elegíveis que estavam disponíveis no momento do recrutamento tivessem a mesma probabilidade de participar do estudo (amostragem probabilística).

- **Entrevistas e coleta de dados sociodemográficos, clínicos e ocupacionais**

Foram realizadas entrevistas individuais com os participantes da pesquisa, para a coleta de dados, após a assinatura do TCLE. Foi utilizado um questionário padronizado com questões direcionadas para a obtenção de informações sociodemográficas, clínicas e ocupacionais (ANEXO B). Dados clínicos, como doenças pregressas dos pacientes, foram consultados nos prontuários médicos. O histórico ocupacional limitou-se as principais ocupações exercidas nos últimos 20 anos laborais (com um ano ou mais de exercício na mesma ocupação) e à exposição ocupacional a solventes orgânicos.

Para o banco de dados foi construída uma máscara de digitação no software *Epi Data* v. 3.0. A escolha desse *software* foi devida acessibilidade livre, fácil manuseio e possibilidade de transferência dos dados para pacotes estatísticos, como o *Software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

- **Coleta das amostras de sangue periférico**

A coleta das amostras de sangue periférico dos participantes do estudo foi exequível a partir do estabelecimento de uma parceria com o Laboratório de Oncovirologia (Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea, CEMO/ INCA) e da aprovação do projeto pelo CEP/ INCA, com a especificação da coleta de amostras de sangue, em julho/2014 (Anexo 3).

Esta etapa foi iniciada em novembro de 2014, após a compra dos reagentes necessários para a extração do DNA genômico. As amostras de sangue periférico foram colhidas por profissional habilitado (com registro em conselho de classe profissional) com método baseado nos procedimentos de biossegurança. Os frascos utilizados para a coleta das amostras eram de 5 mL com anticoagulante EDTA (ácido etilenodiamino tetra-acético). As amostras foram direcionadas para o Laboratório de Oncovirologia (CEMO/ INCA) e armazenadas em refrigerador em temperatura de 2 a 8°C até 24 horas e codificadas com um código alfanumérico, para posterior extração do DNA genômico.

A partir de novembro de 2014, os pacientes recrutados nos anos de 2013 e 2014, foram contactados através de contato telefônico ou abordados no dia do atendimento nos Serviços de Oncologia e Hematologia (HC I/INCA), para a coleta das amostras de sangue. Os pacientes que aceitaram participar do projeto, assinaram o TCLE (Anexo 4) com a descrição da coleta da amostra de sangue.

As amostras de sangue dos acompanhantes e visitantes (controles) foram colhidas no momento do recrutamento pelo profissional habilitado e as amostras dos doadores de materiais biológicos foram colhidas pelos técnicos do Serviço de Hemoterapia.

No período de março/2015 a setembro/2016, foram colhidas amostras de sangue de 387 participantes e foram obtidas 13 alíquotas de DNA de pacientes cadastrados no Banco Nacional de Tumores e DNA/ INCA. Entre esses, 11 indivíduos foram excluídos depois de revisados os critérios de inclusão (idade inferior a 25 anos e superior a 75 anos, câncer prévio, diagnóstico de HIV/AIDS) e, portanto, foram consideradas para o estudo as amostras de 389 indivíduos (145 pacientes com LNH e 244 indivíduos saudáveis).

- **Extração do DNA genômico**

Para extração do DNA genômico foi utilizado o sistema “*blood genomic prep mini spin kit*” (GE Healthcare, Buckinghamshire UK) com reagentes e equipamentos específicos (**quadro 8**). Para os procedimentos laboratoriais da extração do DNA genômico, foi realizada a higienização com álcool 70% das bancadas e das superfícies dos materiais utilizados, como pipetas automáticas, ponteiros, dentre outros.

No período de 24 horas após a coleta, as alíquotas de 5mL de sangue periférico foram transferidas dos frascos de coleta para tubos cônicos estéreis (tipo ‘falcon’) e centrifugadas a 1.500 rotações por minuto (rpm) (500 x g RCF) durante 10 minutos (centrífuga *Baby I Centrifuge*), para a separação do plasma. O plasma, com pipetador automático foi transferido para um microtubo de centrifugação (1,5mL) identificado com o código correspondente ao participante do estudo e, armazenados a -80°C. O restante, a camada leucoplaquetária e o concentrado de hemácias, foi acrescentado uma solução isotônica (PBS, solução salina tamponada com fosfato), correspondente ao volume do plasma separado, e armazenados a 4 a 8°C, para a realização da extração do DNA.



Quadro 8 - Relação de reagentes e equipamentos utilizados para a extração de DNA genômico.

Reagentes	Equipamentos
Etanol absoluto (96 – 100%) Proteinase K Tampão de lise Tampão de eluição Primeiro tampão de lavagem (AW1) Segundo tampão de lavagem (AW2) Solução isotônica (PBS, solução salina tamponada com fosfato)	Agitador (tipo ‘vortex’) Centrífuga ( <i>Baby I centrifuge</i> , mod. 206) Colunas QIAmp Espectrofotômetro Pipetas 20µL, 200µL, 1000µL Ponteiras com barreira para aerossol (filtro), 20µL, 200µL, 1000µL Rotator vortex Tubos cônicos para centrifugação (tipo ‘falcon’) 10mL Microtubos de centrifugação (tipo ‘eppendorf’) de 1,5mL Microtubos de centrifugação (tipo ‘eppendorf’) de 0,5mL Tubos coletores (2mL)

O método de extração do DNA foi realizado em 4 etapas, baseado nos procedimentos recomendados pelo fabricante do kit e otimização do procedimento (**figura 9**):

**1) Lise celular:** em um microtubo de centrifugação (0,5ml) foi pipetado 40µL da enzima proteinase K (protease serina de amplo espectro), 400µL da amostra de sangue periférico e 400µL do tampão de lise. Foi utilizado um agitador do tipo ‘vortex’ por 15 segundos para misturar o sangue com os reagentes e a centrífuga (*Baby I Centrifuge*) para homogeneizar a solução, em uma rotação rápida. As soluções foram incubadas na temperatura de 56°C por 10 minutos em banho seco. Logo em seguida, as soluções foram centrifugadas rapidamente na rotação máxima de 8000 rpm (2600 x g RCF) no modo ‘spin’ e foi adicionado 400µL de etanol absoluto e agitadas por 15 segundos e, as amostras foram centrifugadas a 8.000 rpm (2600 x g RCF), em curto período de tempo (‘spin’).

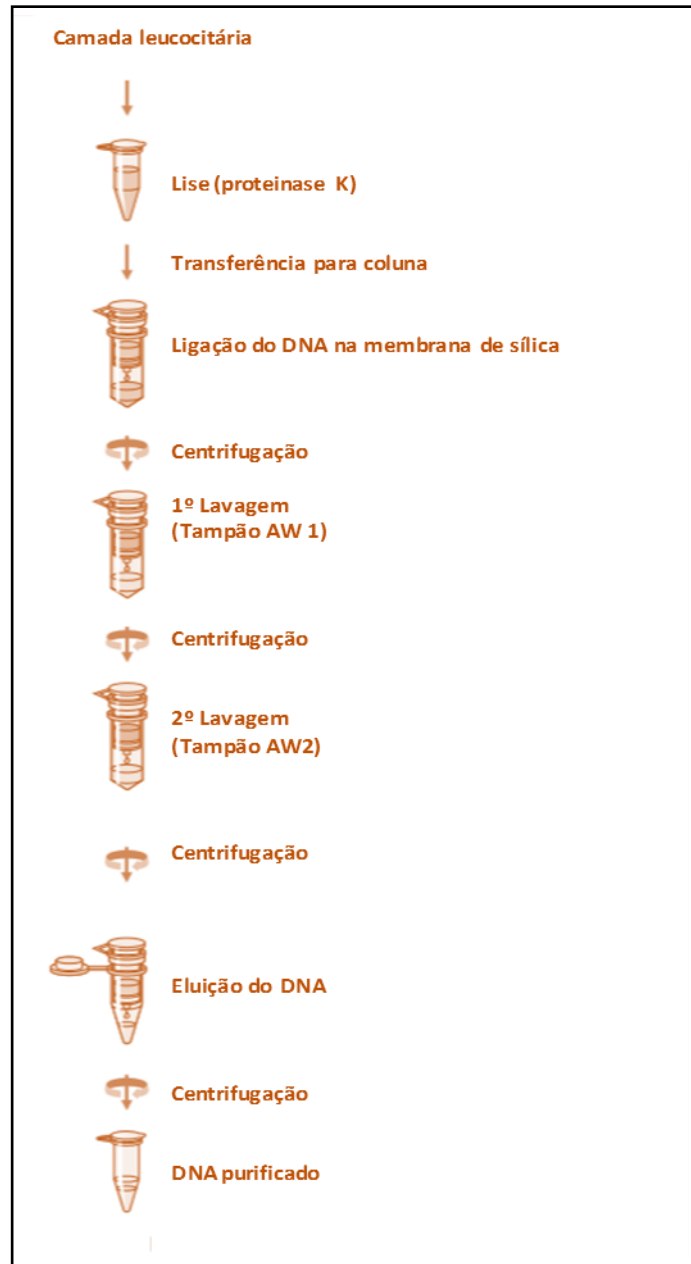
**2) Transferência do lisado para a coluna de extração:** Primeiramente, foi acoplado a coluna QIAmp ao tubo coletor (2mL) e com pipetador automático, 600µL do lisado foi transferido para coluna e centrifugado a 12.000 rpm (3870 x g RCF) durante 1 minuto. Todas as colunas foram identificadas com o código dos participantes do estudo. O líquido do tubo coletor, foi descartado e logo após foi transferido mais 600µL do lisado para a coluna de extração e centrifugado, novamente, a 12.000 rpm (3870 x g RCF) durante 1 minuto. Desde vez, o tubo coletor foi descartado e a coluna foi transferida para um microtubo de centrifugação de 0,5mL.

**3) Lavagem da coluna:** Esta etapa envolve o uso de tampões específicos para condições de sal e de pH, para que proteínas e outros contaminantes, que pudessem inibir a amplificação gênica e outras reações enzimáticas, não possam ser retidos na coluna QIAamp. Foi adicionado 500µL do primeiro tampão de lavagem a coluna QIAamp e a amostra foi centrifugada por 1 minuto a 8.000 rpm (2600 x g RCF). Em seguida, foi acoplado um novo tubo coletor e adicionado 500µL do segundo tampão de lavagem e levado a centrífuga por 3 minutos a 14.000 rpm (4500 x g RCF). A coluna QIAamp foi transferida para um novo microtubo de centrifugação rotulado.

**4) Eluição do DNA:** Nesta etapa, adicionou 50µL do tampão de eluição na coluna QIAamp e incubou por 5 minutos em temperatura ambiente, seguido de centrifugação por 1 minuto a 8.000 rpm (2600 x g RCF). Posteriormente, a coluna foi descartada e o eluato foi armazenado a -20°C.

O rendimento do DNA genômico e a pureza das 389 amostras foi determinado a partir da concentração de DNA no eluato, medido pela absorvância dos comprimentos de onda ( $\lambda$ ) de 260nm (A<sub>260</sub>), por espectrofotômetro (*Spectrophotometer NanoDrop ND-100 Uniscience, USA*). Foi utilizado 1µL de cada amostra do eluato para determinar a concentração de DNA e da pureza das amostras. A concentração média de DNA das amostras foi de 165,74ng/µL (DP, desvio padrão = 87,9), a partir da extração de 400µL de sangue periférico. Não houve otimização da técnica para o dobro de amostra sanguínea, já que os valores encontrados são compatíveis para extração de 200µL de sangue humano total (116,8 ng/µL), segundo o fabricante. As amostras apresentaram características ótimas de pureza com razão média das absorvâncias de 260/ 280nm com valor de 1,85 (DP = 0,18) e a de 260/230nm com valor de 1,78 (DP = 0,47). A razão das absorvância 260/280nm foi utilizada para avaliar a contaminação por proteínas, sendo o valor de referência de 1,7-1,9 e, a 260/230nm foi utilizada para avaliar a contaminação por outros compostos, como por exemplo álcool, fenol e EDTA, com valores de referência de 1,8 a 2,2.

Figura 9 - Esquema da extração do DNA genômico a partir de amostras de sangue periférico.



Fonte: Adaptado de manual da *QIAMP® DNA*

A partir dos valores quantificados as amostras de DNA foram diluídas em água ultrapura (deionizada) para a concentração final de  $5\text{ng}/\mu\text{L}$  para a realização da etapa de genotipagem e armazenadas a  $-30^{\circ}\text{C}$ , com acesso restrito.

- **Genotipagem dos polimorfismos genéticos**

Os variantes genéticos selecionados (CYP2E1, rs 2070673; EPHX1, rs2234922) podem ser potencialmente envolvidas no potencial carcinogênico do benzeno e de outros hidrocarbonetos aromáticos, podendo ter valor na etiologia do LNH.

O método selecionado para realizar a genotipagem dos SNPs selecionados, foi o de discriminação alélica por Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (qPCR), com a tecnologia TaqMan® (*Applied Biosystems, Life Technologies*). Essa técnica é baseada no uso de um par de iniciadores que flanqueiam a região que contém o SNP e duas sondas alelo-específicas com fluoróforos<sup>2</sup> diferentes (5' 6-FAMTM-3'MGB e 5' VIC®-3'MGB) (LIFE TECHNOLOGIES, 2012). A emissão destes compostos fluorescentes gera um sinal que aumenta de maneira proporcional a medida da quantidade de produtos amplificados da região polimórfica.

As soluções de PCR em tempo real continham 7,5µL de solução pronta contendo *Taq DNA Polimerase*, tampão de reação, dNTPs e MgCl<sub>2</sub> (*Master Mix Promega®*), 0,8µL de solução das sondas em tampão Tris-Acetato-EDTA, 3,7µL de água ultrapura (deionizada) e 3,0µL da solução de DNA (15ng/µL), totalizando um volume de 15 µL para cada reação. O número de reações eram contabilizadas a partir do número de poços das placas de PCR em tempo real, que neste caso eram 96 poços, e o volume total dos reagentes eram calculados.

Neste etapa, primeiramente a bancada e superfícies dos materiais eram higienizados e as soluções eram separadas para a realização do experimento, as soluções das sondas eram mantidas refrigeradas e protegidas da luz, por serem fotossensíveis. Era construída o desenho da placa de PCR com os códigos correspondentes a cada poço da placa de PCR, para facilitar e evitar erros. Controles com genótipos conhecidos para os SNPs avaliados (homozigotos e heterozigoto), assim como dois controles negativos com ausência de DNA denominados NTC (*no template control*) eram empregados para controle de qualidade. A partir do número de reações o volume total da solução pronta (*master mix*), da solução das sondas e da água ultrapura eram calculadas e com pipetador automático e misturadas em um microtubo de centrifugação de 1,5 mL.

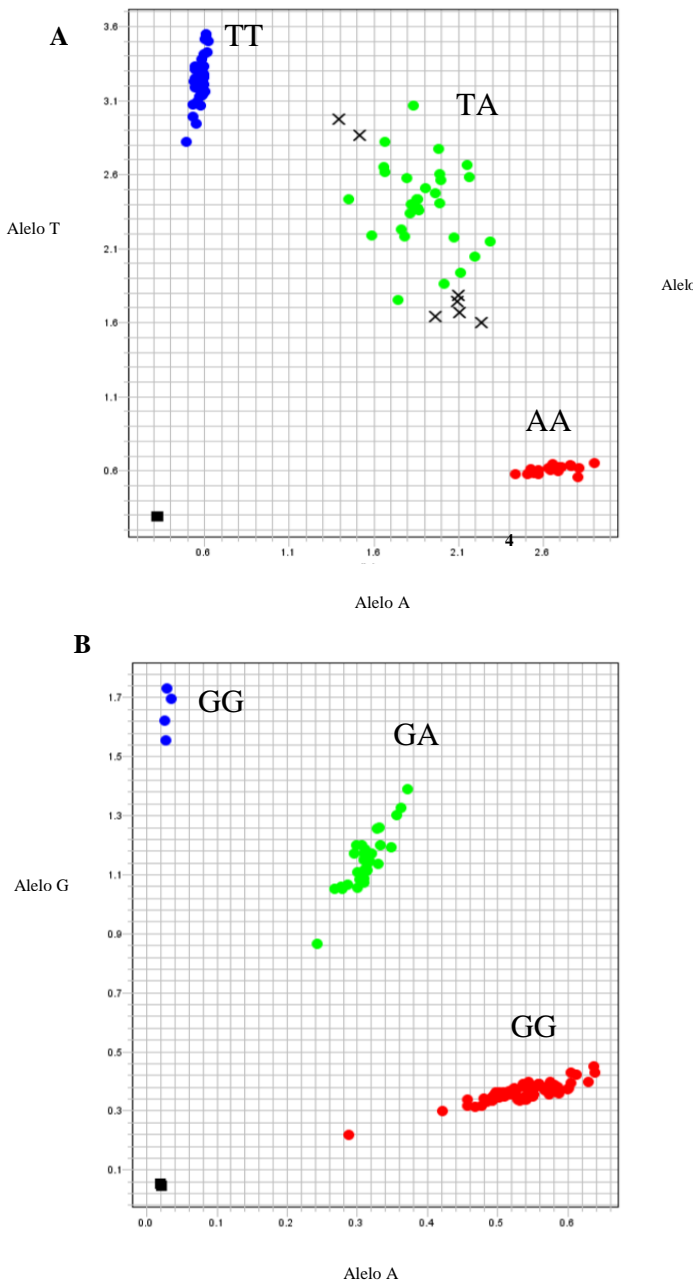
Em seguida, o volume de 12µL dessa solução era pipetado em cada poço da placa e depois a 3,0µL da solução de DNA (5ng/µL), baseado no desenho da placa de PCR. A placa era selada com adesivo óptico, centrifugada por 1 minutos a 1.000 rpm (320 x g RCF) e levada para o termociclador com sistema ótico para a excitação da fluorescência (aparelho

---

<sup>2</sup> Fluoróforos: moléculas que absorvem e emitem luz em um comprimento de onda específico.

ViiA™ 7/ Applied Biosystems). O perfil térmico das reações dos SNP (*CYP2E1*, rs2070673, *EPHX1*; rs2234922) foi de um ciclo de 50°C por 2 minutos e 95°C por 10 minutos, seguido por 50 ciclos a 95°C por 2 minutos e 95°C por 15 segundos, finalizando com 1 minuto a 62°C para determinação e interpretação da fluorescência pelo programa apropriado (*Sequence Detection Systems Software version 2.3*). Através dos gráficos das discriminações alélicas (figura 10), foi possível identificar os genótipos das amostras. Nos gráficos, o eixo da abscissa e da ordenada correspondem a intensidade do fluoróforo VIC® e 3`FAM, respectivamente.

Figura 10 - Gráfico de discriminação alélica para genotipagem de SNPS pela metodologia TaqMan®.



Legenda: **A.** Discriminação alélica do SNP *CYP2E1* (rs2070673) e a identificação dos respectivos genótipos. No eixo das abscissas esta representado o alelo A, enquanto nos eixos das ordenadas esta representado o alelo T. Os pontos vermelhos identificam as amostras homocigotas para o alelo A, os pontos verdes identificam as amostras heterocigotas que emitiram a fluorescência dos dois alelos (VIC e FAM), os pontos em azul identificam as amostras homocigotas para o alelo G e as amostras representadas pelo quadrado preto é o controle negativo (NTC).

**B.** Discriminação alélica do SNP *EPHX1* (rs2234922). No eixo das abscissas esta representado o alelo A, enquanto nos eixos das ordenadas esta representado o alelo G. Os pontos vermelhos identificam as amostras homocigotas para o alelo A, os pontos verdes representam as amostras heterocigotas (AG), os pontos em azul identificam as amostras homocigotas para o alelo G e o quadrado preto é NTC.

- **Análise dos dados**

Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva dos dados sociodemográficos, de hábitos de vida, clínicos e ocupacionais (**tabela 1**), através de medidas de tendência central e de dispersão.

Foi realizado o teste qui-quadrado ou de Fisher para avaliar diferenças das distribuições das variáveis categóricas, entre os grupos de comparação (casos e controles), considerando o nível de significância de 5%. Para as variáveis contínuas, foi testado a normalidade (teste de Kolmogorov).

Para as variáveis com distribuição aproximadamente normal, foi realizado o teste T para comparação das médias e para as variáveis não paramétricas foi realizado, para a comparação dos grupos, o teste de Mann-Whitney. Para os testes foi considerado o nível de significância de 5%.

Tabela 1 - Variáveis sociodemográficas, econômicas, de hábitos de vida e clínicas analisadas no estudo caso-controle. Rio de Janeiro, 2013-2016.

Variáveis	Descrição
<i>Sociodemográficas e econômicas</i>	
Sexo	Masculino; Feminino
Faixa etária	Idade relativa ao momento do diagnóstico para os casos e do momento da entrevista para os indivíduos sadios (controles).
Cor de pele	Cor de pele autorreferida, segundo os critérios do IBGE (ano).
Renda familiar	Todas as formas de renda familiar, calculadas por base dos salários mínimos anuais (2013 a 2016).
Local de residência	Mesorregião do estado do Rio de Janeiro (IBGE, 2011).
Nível de escolaridade	Analfabeto, alfabetizado, ensino fundamental, médio e superior e pós-graduação.
<i>Condições de vida</i>	
Tabagismo	Tabagista ativo nos últimos 20 anos antes do diagnóstico de LNH.
Etilismo	Consumo atual de bebidas alcoólicas
<i>Clínicas</i>	
Doenças pregressas	Referem-se as doenças pregressas autorrelatadas pelos participantes da pesquisa.
Histórico familiar de câncer hematológico	História familiar de câncer hematológico, em parentes de primeiro ou de qualquer grau de parentesco.
Histórico familiar de LNH	História familiar de LNH, em parentes de primeiro ou de qualquer grau de parentesco.

Tabela 1 - Continuação. Variáveis sociodemográficas, econômicas, de hábitos de vida e clínicas analisadas no estudo caso-controle. Rio de Janeiro, 2013-2016.

<i>Ocupacionais</i>		
Atividade Ocupações	econômica/	Títulos das ocupações exercidas nos últimos 20 anos laborais, por atividade econômica.
Exposição ao benzeno		Ocupações desempenhadas em algum período dos últimos 20 anos que apresentam exposição ao benzeno.
Exposição a solventes orgânicos		Exposição a solventes orgânicos da classe de hidrocarbonetos aromáticos, como gasolina, querosene, óleo lubrificante, diesel, etc. A exposição é de forma frequente (diário e semanal), em algum período dos últimos 20 anos laborais.
Exposição à radiação solar		Exposição ocupacional à radiação solar de maneira frequente (diário e semanal), em algum período dos últimos 20 anos laborais.

A fim de caracterizar a localização dos casos de LNH no estado do RJ segundo as principais atividades desempenhadas nos territórios, foi realizada uma análise espacial, através do método de geoprocessamento, com dados dos locais de residência (municípios do estado do Rio de Janeiro/Brasil) dos pacientes do estudo e, a localização dos mesmos a partir da vocação econômica dos respectivos municípios. O mapa com a localização dos casos foi confeccionado a partir das coordenadas geográficas de cada caso com base no seu município de residência. Já o mapa que integra a localização dos casos por vocação econômica do município foi confeccionado a partir de dados utilizados no Anuário Estatístico do Estado do Rio de Janeiro de 2013, produzidos pela Fundação Centro Estadual de Estatística, Pesquisa e Formação de Servidores Públicos do Rio de Janeiro (Ceperj). Os municípios receberam uma classificação considerando as principais atividades econômicas com relação a participação na geração de empregos formais. O procedimento gerou desta forma onze classes de municípios segundo este aspecto. Após a classificação, foi confeccionado o mapa da caracterização do estado do Rio de Janeiro com base na participação das três principais atividades econômicas no emprego formal de cada município. Para confecção dos mapas, foram utilizadas malhas cartográficas oficiais do estado do Rio de Janeiro, disponibilizado pelo IBGE. As análises foram realizadas com a utilização do software Terraview, versão 4.2.2.

Para avaliar a exposição ocupacional aos solventes orgânicos, foram utilizados os títulos das ocupações e das atividades econômicas, exercidas nos últimos 20 anos laborais e, também os dados das exposições autorrelatadas. Para a avaliação pelas ocupações e atividades econômicas, primeiramente consultadas as classificações nacionais, na Classificação

Brasileira de Ocupações (CBO) (MINISTÉRIO DO TRABALHO, 2017) e na Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE), respectivamente (IBGE, 2017). Por conseguinte, foram identificadas as ocupações e as atividades que apresentam exposição ao benzeno, tendo como base a monografia da IARC (2012) e outras publicações (BARRY et al., 1993; MEHLMAN et al., 2006).

Quanto às variáveis genéticas, SNPs (*CYP2E1*; rs2070673; *EPHX1*; rs2234922), foi calculada a aderência ao princípio de *Hardy-Weinberg* (HW) em nível de significância de 5%. Foi realizada uma análise descritiva dessas variáveis com o cálculo da frequência e teste de qui-quadrado ou Fisher, com nível de significância de 5%.

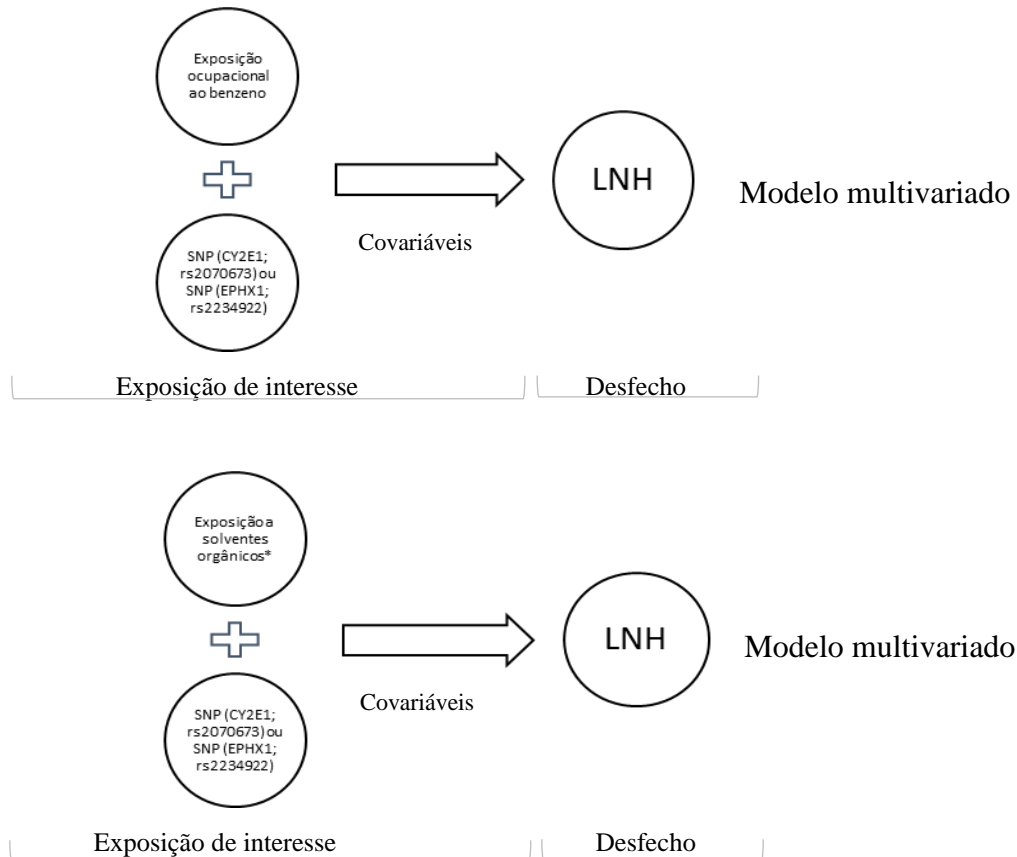
Foram estimados modelos multivariados para analisar a exposição a solventes orgânicos e a interação com polimorfismos genéticos para ocorrência de LNH. Para identificar a exposição a solventes orgânicos e o SNP (*CYP2E1*; rs2070673) como fatores preditores para LNH, dois modelos de regressão logística não-condicional foram construídos. O primeiro modelo multivariado considerou, como exposição de interesse, a exposição ocupacional ao benzeno e a interação com o SNP (*CYP2E1*; rs2070673) ou (*EPHX1*; rs2234922) e foi realizada avaliação e o ajuste do modelo pelas covariáveis (sexo, idade, cor de pele, renda familiar, local de residência, nível de escolaridade, tabagismo, etilismo, doenças pregressas e, também histórico familiar de câncer hematológico, incluindo o histórico de LNH). No caso do segundo modelo, a exposição de interesse foi considerada a exposição a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos) (**figura 11**).

Primeiramente, foi realizada a análise bivariada das variáveis categóricas com o desfecho do estudo (LNH) através da regressão logística não condicional e os modelos multivariados foram construídos selecionando as variáveis que na análise bivariada apresentaram *p*-valor do teste de qui-quadrado de Wald  $\leq 0,20$ . Por conseguinte, os modelos multivariados contendo a exposição de interesse mais um potencial confundidor. O ajuste geral dos modelos foi feito testando a hipótese de que o modelo hipotetizado apresenta ajustamento aos dados com a função de verossimilhança, e que reflita a probabilidade de que o modelo estimado represente o conjunto de dados analisados. Para esse teste, a verossimilhança (-2LL), assume-se uma distribuição qui-quadrado ( $n - p$ ) correspondente aos graus de liberdade, na qual 'n' representa o número de respondentes e 'q' o número de parâmetros do modelo. Também foi considerado a estatística de Wald e a mudança ocorrida na OR da exposição de interesse ao incluir o potencial confundidor no modelo. Depois foram



selecionadas para o modelo final, aquelas variáveis com melhor resultado na estatística de Wald, que mais provocaram modificação no OR de interesse e que diminuí a -2LL do modelo.

Figura 11 - Esquema dos modelos multivariados relacionados a exposição ocupacional e a interação com os SNPs (*CYP2E1*; rs2070673; *EPHX1* rs 2234922).



\* Hidrocarbonetos aromáticos

Após selecionar as variáveis para o modelo final, esse foi construído com diferentes combinações de variáveis e termos de interação. O melhor modelo foi aquele com menor valor de -2LL; mesmo que este contenha variáveis cujo coeficiente de  $\beta$  tenha alcançado  $p$ -valor  $< 0,05$ .

Para efeito de comparação, foi utilizada a modelagem automática, por meio da seleção de variáveis para o modelo “forward”, tendo os valores de -2LL como critério de seleção para o modelo. O modelo gerado automaticamente incluía apenas aquelas com  $p$ -valor do coeficiente de  $\beta$  menores ou iguais à 0,05.

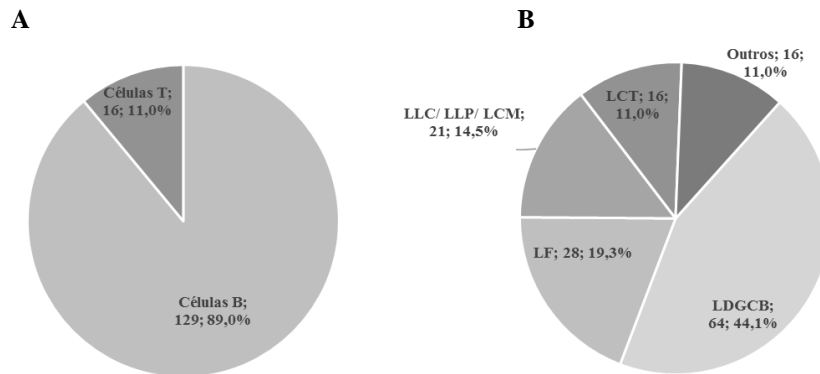
Para gerenciamento do banco de dados e análises estatísticas, foi usado o Software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13).

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Dados sociodemográficos

Dentre os 145 casos incidentes de LNH, as 3 grandes classificações de LNH, i.e., linfomas de células B madura, linfoma de células T madura e NK e linfoma linfoblástico-células precursoras, os linfomas de células B madura, linfoma de células T madura foram encontradas com elevada frequência no presente estudo. O tipo histológico mais frequentemente encontrado foi o de células B, correspondendo a 89,0% dos casos (**figura 12**). Com relação aos subtipos histológicos do LNH, o Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB; 44,1%) e o linfoma folicular (LF; 19,3%) foram os mais frequentes no presente estudo.

Figura 12 - Distribuição dos casos de LNH por subtipos histológicos (N = 145). Rio de Janeiro. 2013 e 2016

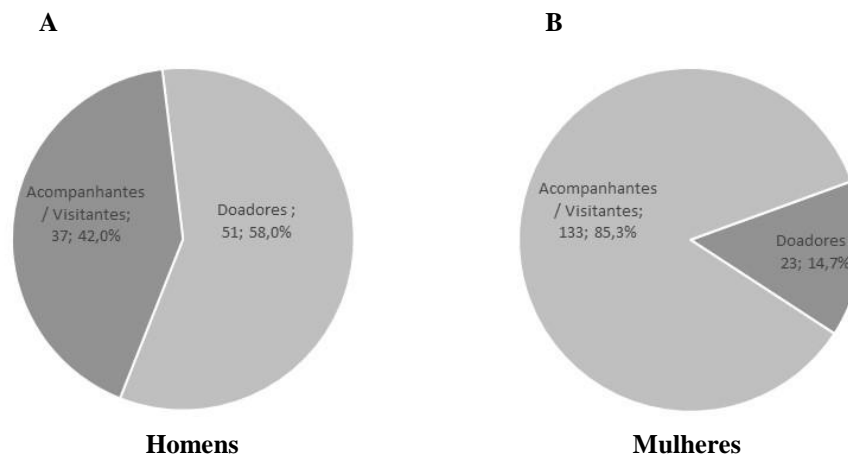


Legenda: **A.** Linfomas de células B e T; **B.** Subtipos histológicos, LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; LF: linfoma folicular; LLC/LLP: leucemia linfocítica crônica/ linfoma linfocítico de células pequenas; LCM: linfoma de células do manto; LCT: linfoma de células T).

O grupo controle do estudo foi formado por indivíduos saudáveis. Destes, 69,7% (n = 170) são acompanhantes/visitantes de pacientes com diagnóstico de cânceres sólidos do trato respiratório e digestório, principalmente, e 30,3% (n = 74) são doadores de materiais biológicos do banco de sangue do INCA. A maioria dos controles do grupo de doadores de

materiais biológicos são homens (51; 58,0%), enquanto dentre os acompanhantes/visitantes são as mulheres (133; 85,3%) (**figura 13**).

Figura 13 - Frequência dos controles do estudo (N = 244). Rio de Janeiro. 2013 e 2016.



Legenda: **A**. Distribuição dos tipos de controles (doadores de materiais biológicos e acompanhantes/ visitantes) entre os homens; **B**. Distribuição dos controles entre as mulheres.

A tabela 2 apresenta os dados sociodemográficos dos participantes do estudo. Foi observado diferença na proporção de sexo entre os casos e os controles, com maior proporção do sexo masculino entre os casos (49,7%) em relação os controles (36,1%). Essa diferença também foi observada para os subtipos histológicos, sendo 50,0% e 61,9% de homens dos casos de LDGCB e LLC/ LLP/ LCM, respectivamente.

Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para a média de idade entre os casos (55; DP=12,2 anos) e os controles (53,3 anos; DP=12,7). Já a distribuição segundo faixa etária indicou que o grupo da faixa acima de 45 anos tem a maior parcela dos casos e dos controles (**tabela 2**).

Com relação a distribuição de frequência da variável ‘cor de pele’, a maior parcela dos participantes do estudo respondeu ter a cor de pele branca, não havendo diferença significativa entre os casos de LNH e os controles.

A renda familiar dos pacientes de LNH é inferior ao dos controles, especificamente para a amostra de pacientes diagnosticados com LDGCB, que apresentou para essa variável a média de 3,2 (desvio padrão, DP = 3,2) salários mínimos, enquanto os controles tinham como renda média familiar de 4,7 salários mínimos (DP = 4,4).

A análise do nível de escolaridade entre os participantes revelou que 84,8% dos casos e 77,8% dos controles tinham até o nível fundamental, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

A maioria dos participantes do estudo residem na região metropolitana do Rio de Janeiro (casos de LNH: 90,3% e controles: 95,9%), 14 (9,7%) pacientes residiam em outras mesorregiões do Rio de Janeiro, tais como baixadas litorâneas, centro fluminense, norte fluminense e sul fluminense.

Tabela 2 - Distribuição dos casos de LNH, segundo subtipos histológicos, e controles segundo variáveis sociodemográficas e econômicas. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Variáveis	Controles		Casos de LNH											
			Subtipos histológicos											
			Total (N = 145)		LDGCB (n = 64)		LF (n = 28)		LLC/LLP/LCM (n = 21)		LCT (n = 16)		Outros (n = 16)	
n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	
<b>Sexo (N = 389)</b>														
Feminino	156	63,9	73	50,3	32	50,0	18	64,3	8	38,1	8	50,0	7	43,8
Masculino	88	36,1	72	49,7	32	50,0	10	35,7	13	61,9	8	50,0	9	56,3
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>			<b>0,010</b>		<b>0,042</b>		<b>0,971</b>		<b>0,019</b>		<b>0,263</b>		<b>0,106</b>	
<b>Faixa etária (N = 389)</b>														
25 - 45	67	27,5	31	21,4	11	17,2	9	32,1	3	14,3	1	6,3	7	43,8
> 45	177	72,5	114	78,6	53	82,8	19	67,9	18	85,7	15	93,8	9	56,3
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>			<b>0,182</b>		<b>0,093</b>		<b>0,601</b>		<b>0,301</b>		<b>0,078</b>		<b>0,165</b>	
<i>Média (DP)</i>	53,3 (12,7)		55,0 (12,2)		56,0 (11,8)		54,0 (11,4)		55,4 (12,0)		54,4 (14,5)		52,9 (14,0)	
<i>p</i> -valor <sup>v</sup>			<b>0,283</b>		<b>0,147</b>		<b>0,854</b>		<b>0,725</b>		<b>0,786</b>		<b>0,903</b>	
<b>Cor de pele (n = 384)</b>														
Branca	141	58,5	93	64,1	40	62,5	18	66,7	15	75,0	9	56,3	9	56,3
Outras <sup>d</sup>	100	41,5	52	35,9	24	37,5	9	33,3	5	25,0	7	43,8	7	43,8
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>			<b>0,320</b>		<b>0,563</b>		<b>0,413</b>		<b>0,164</b>		<b>0,859</b>		<b>0,859</b>	
<b>Renda familiar (salários mínimos) (n = 341)</b>														
≤ 5	140	68,3	107	78,7	51	86,4	21	75,0	15	75,0	8	57,1	12	80,0
> 5	65	31,7	29	21,3	8	13,6	7	25,0	5	25,0	6	42,9	3	20,0
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>			<b>0,036</b>		<b>0,006</b>		<b>0,471</b>		<b>0,621</b>		<b>0,389</b>		<b>0,403</b>	
<i>Média (DP)</i>	4,7 (4,4)		3,7 (3,7)		3,2 (3,2)		3,8 (4,4)		3,7 (3,3)		5,1 (3,7)		4,0 (5,2)	
<i>p</i> -valor <sup>v</sup>			<b>0,010</b>		<b>0,010</b>		<b>0,039</b>		<b>0,197</b>		<b>0,205</b>		<b>0,161</b>	
<b>Nível de escolaridade (n = 388)</b>														
Até o ensino fundamental	189	77,8	123	84,8	56	87,5	23	82,1	20	95,2	11	68,8	13	81,3
Médio/ Superior	54	22,2	22	15,2	8	12,5	5	17,9	1	4,8	5	31,3	3	18,8
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>			<b>0,091</b>		<b>0,085</b>		<b>0,596</b>		<b>0,088</b>		<b>0,372</b>		<b>1,000</b>	
<b>Local de residência/Mesorregiões (n = 389)</b>														
Metropolitana	234	95,9	131	90,3	58	90,6	22	78,6	20	95,2	16	100	15	93,8
Outras	10	4,1	14	9,7	6	9,4	6	21,4	1	4,8	0	0,0	1	6,3
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>			<b>0,028</b>		<b>0,090</b>		<b>&lt; 0,001</b>		<b>0,604</b>		<b>1,000</b>		<b>0,510</b>	

LNH: Linfoma não-Hodgkin; LDGCB: Linfoma difuso de grandes células B; LF: Linfoma folicular;

LLC/LLP: Leucemia linfocítica crônica/ linfoma linfocítico de células pequenas; LCM: linfoma de células do manto; LCT: linfoma de células T

<sup>a</sup> Os valores correspondem as frequências absolutas das variáveis.

<sup>b</sup> O *p*-valor é relativo a comparação das proporções das variáveis entre os casos de LNH, incluindo os subtipos histológicos, e dos controles, pelo teste de qui-quadrado ou de Fisher (para estratos com número absoluto < 5).

<sup>v</sup> O *p*-valor corresponde a comparação das médias das variáveis entre os casos de LNH, incluindo os subtipos histológicos, e dos controles pelo teste de Teste Mann-Whitney.

<sup>d</sup> Cor de pele: parda, preta, amarela, indígena

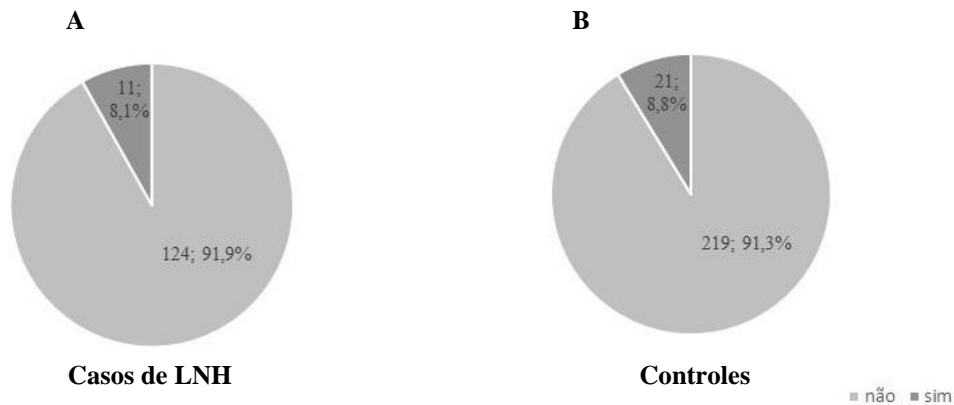
Em negrito, os valores com resultado estatisticamente significativo (< 0,05).

## 5.2 Histórico familiar de câncer, hábitos de vida e doenças autorrelatadas

As frequências do histórico familiar de câncer hematológico, em qualquer grau de parentesco estão apresentadas na Figura 14 e a comparação entre os grupos foi similar ( $p = 0,993$ ).

Para o histórico familiar de LNH, a frequência foi de 2 (1,4%) entre os casos e de 6 (2,5%) entre os controles, sem diferença estatística ( $p = 0,720$ ) (dados não mostrados).

Figura 14 - Gráfico da caracterização da frequência de histórico de câncer hematológico em qualquer grau de parentesco. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.



Legenda: **A.** Frequência do histórico de câncer hematológico entre os casos de LNH. **B.** Frequência do histórico de câncer hematológico entre os controles.

A tabela 3 apresenta os principais condições de vida avaliados com relação à indução do desenvolvimento de LNH. Observou-se que a maior frequência de fumantes de cigarros estava entre os casos de LNH (31,4%) quando comparados ao grupo controle (20,8%), com significância estatística ( $p = 0,021$ ). Quanto ao subtipo histológico, os casos de LDGCB relataram maior frequência de tabagismo (36,1%) tendo sido observadas diferenças estatisticamente significativas ( $p = 0,013$ ), quando comparados ao grupo controle.

Não houve diferença na parcela dos tabagistas ativos que fumaram nos últimos 20 anos entre os grupos avaliados (casos de LNH: 35; 79,5%; controles: 39; 78,0%,  $p = 0,540$ ). Apesar disso, o maior consumo de cigarros (acima de dez cigarros por dia), nesse período, foi

encontrada entre os casos de LNH (n = 34; 77,3%) quando comparados aos controles (n = 26; 52,0%), com diferença estatística ( $p = 0,011$ ) (dados não mostrados).

O variável etilismo refere-se ao consumo atual de bebidas alcoólicas, tendo sido observado que 38,7% dos casos de LNH e 49,1% dos controles são etilistas frequentes, com significância estatística especialmente para os casos de LDGCB (32,3%;  $p = 0,017$ ).

Tabela 3: Hábitos de vida dos casos de LNH, segundo subtipos histológicos, e dos controles. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Variáveis	Controles		Casos de LNH											
			Subtipos histológicos											
	Total (N = 244)		Total (N = 145)		LDGCB (n = 64)		LF (n = 28)		LLC/LLP/LCM (n = 21)		LCT (n = 16)		Outros (n = 16)	
n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%	
<b>Tabagismo (N = 380)</b>														
Não	190	79,2	96	68,6	39	63,9	18	64,3	16	80,0	13	81,3	10	66,7
Sim	50	20,8	44	31,4	22	36,1	10	35,7	4	20,0	3	18,8	5	33,3
	<i>p</i> -valor <sup>b</sup>		<b>0,021</b>		<b>0,013</b>		0,074		1,000		1,000		0,327	
<b>Etilismo (n = 384)</b>														
Não	123	50,8	87	61,3	42	67,7	17	60,7	12	57,1	9	56,3	7	46,7
Sim	119	49,1	55	38,7	20	32,3	11	39,3	9	42,9	7	43,8	8	53,3
	<i>p</i> -valor <sup>b</sup>		<b>0,047</b>		<b>0,017</b>		0,322		0,579		0,674		0,755	

LNH: Linfoma não-Hodgkin; LDGCB: Linfoma difuso de grandes células B; LF: Linfoma folicular;  
 LLC/LLP: leucemia linfocítica crônica/ linfoma linfocítico de células pequenas; LCM: linfoma de células do manto; LCT: linfoma de células T

<sup>a</sup> Os valores correspondem as frequências absolutas das variáveis.

<sup>b</sup> O p-valor é relativo a comparação das proporções das variáveis entre os casos de LNH, incluindo os subtipos histológicos, e dos controles, pelo teste de qui-quadrado ou de Fisher (para estratos com número absoluto < 5).

Em negrito, os valores com resultado estatisticamente significativo (< 0,05).

Observa-se na tabela 4 que, entre as diferentes doenças progressas infectocontagiosas avaliadas entre os participantes do estudo, a dengue foi a mais autorreferida tanto entre casos (33,6%) como entre os controles (32,5%). Já com relação as doenças crônicas não transmissíveis, a diabetes apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os casos e controles (casos: 17,1%; controles: 8,6%,  $p = 0,013$ ). Ademais, foi encontrada baixa prevalência de doenças autoimunes dentre os 145 casos de LNH, sendo um caso de artrite reumatoide (0,7%) e um de psoríase (0,7%). Esses dados foram obtidos através de entrevista e coleta aos prontuários médicos.

Tabela 4 - Distribuição dos casos de LNH e controles segundo doenças progressas autorreferidas referentes ao estudo caso-controle sobre os riscos ocupacionais e o desenvolvimento de LNH no HCI/INCA/RJ entre os anos de 2013 e 2016.

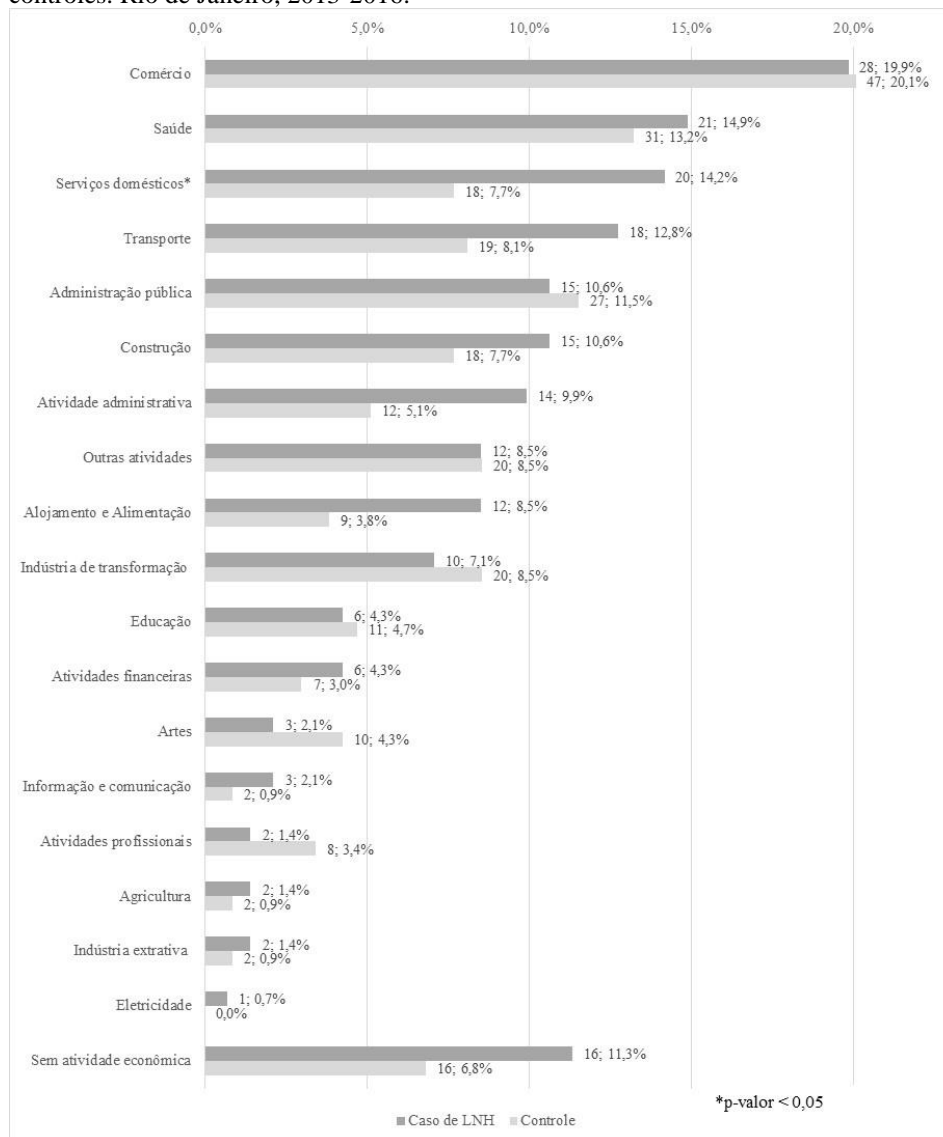
Variáveis	Controles		Casos de LNH	
	(N = 244)		(N = 145)	
	n <sup>a</sup>	%	n <sup>a</sup>	%
<b>Asma (N = 383)</b>				
Não	220	90,5	130	92,9
Sim	23	9,5	10	7,1
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				0,435
<b>Dengue (N = 383)</b>				
Não	164	67,5	93	66,4
Sim	79	32,5	47	33,6
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				0,831
<b>Diabetes (N = 383)</b>				
Não	222	91,4	116	82,9
Sim	21	8,6	21	17,1
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				<b>0,013</b>
<b>Hipertensão arterial sistêmica (N = 388)</b>				
Não	180	74,1	102	70,3
Sim	63	25,9	43	29,7
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				0,425
<b>Infecção por HTLV (N = 379)</b>				
Não	242	100,0	134	97,8
Sim	0	0,0	3	2,2
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				0,050
<b>Infecção por <i>H. pylori</i> (N = 380)</b>				
Não	224	92,6	126	91,3
Sim	18	7,4	12	8,7
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				0,662
<b>Infecção por HVC (N = 379)</b>				
Não	236	97,5	131	95,6
Sim	6	2,5	6	4,4
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				0,364
<b>Infecção por EBV (N = 379)</b>				
Não	240	99,6	134	97,1
Sim	1	0,4	4	2,9
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				0,061
<b>Malária (N = 383)</b>				
Não	242	99,6	137	97,9
Sim	1	0,4	3	2,1
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				0,141
<b>Tuberculose (N = 383)</b>				
Não	236	97,1	139	99,3
Sim	7	2,9	1	0,7
<i>p</i> -valor <sup>b</sup>				0,267

LNH: Linfoma não Hodgkin; HTLV: vírus linfotrópico de células T humano tipo 1; HVC: vírus da hepatite C; EBV: vírus do Epstein-Barr; <sup>a</sup> Os valores correspondem as frequências absolutas das variáveis. <sup>b</sup> O p-valor é relativo a comparação das proporções das variáveis entre os casos de LNH. Em negrito, os valores com p-valor < 0,05).

### 5.3 Dados ocupacionais

Na amostra avaliada, 141 (97,2%) casos e 234 (95,9%) controles exerceram ocupações ao longo dos últimos 20 anos laborais, vinculadas a 18 setores /atividades econômicas (APÊNDICE A). A análise descritiva revelou que as atividades relacionadas ao ‘comércio’ e ‘saúde’ são os setores/ atividades mais frequentes tanto para os casos como para os controles (figura 15). A atividade de ‘serviços domésticos’ teve diferença entre os casos (20, 14,2%) e os controles (18, 7,7%), com diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,034$ ).

Figura 15 - Gráfico da caracterização da frequência das atividades econômicas para os pacientes de LNH e os controles. Rio de Janeiro, 2013-2016.

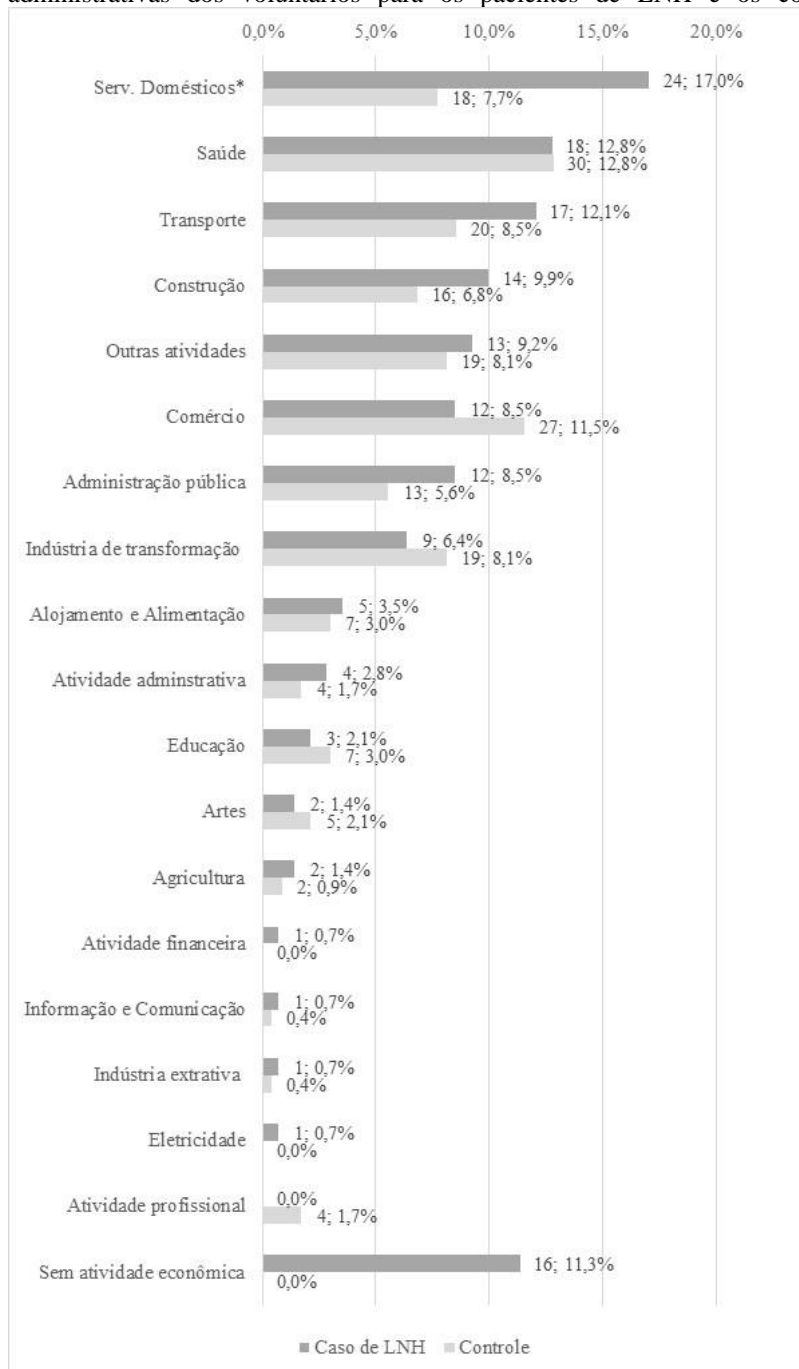


Legenda: O  $p$ -valor corresponde a comparação da proporção das categorias de atividades econômicas entre os casos de LNH e os controles, através do teste de qui-quadrado ou Fisher, no nível de significância de 5%.



Ao excluir as ocupações administrativas das atividades econômicas, observou-se maior frequência dos casos exercendo ‘serviços domésticos’ (casos: 24; 17,0%; controles: 18; 7,7%, p-valor: 0,005) quando comparados ao grupo controle (**figura 16**).

Figura 16 - Gráfico da caracterização da frequência das atividades econômicas, sem as ocupações administrativas dos voluntários para os pacientes de LNH e os controles. Rio de Janeiro, 2013-2016.

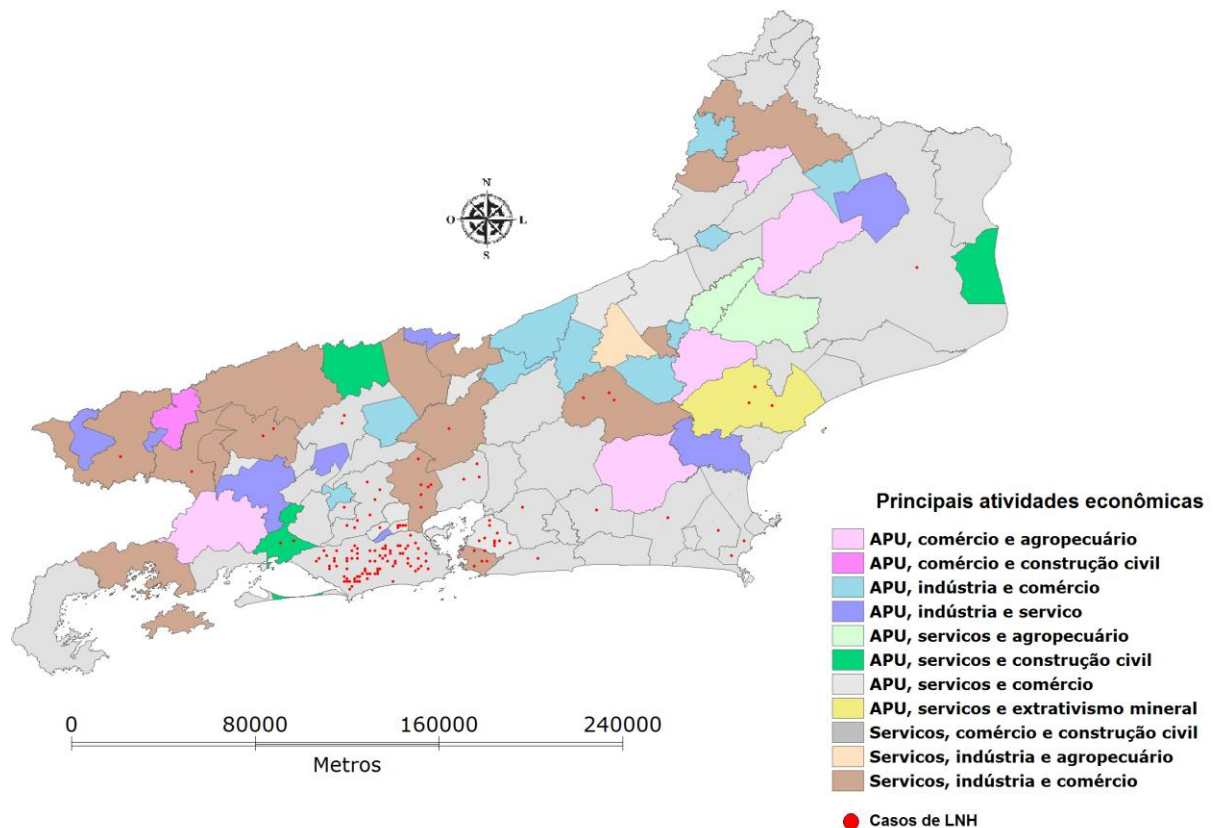


\*p < 0,05

Legenda: O p-valor corresponde a comparação da proporção das categorias de atividades econômicas entre os casos de LNH e os controles, através do teste de qui-quadrado ou Fisher, no nível de significância de 5%.

Uma análise espacial através do geoprocessamento foi realizada para caracterizar o perfil ocupacional das regiões/municípios, onde os casos de LNH residiam, a fim de comparar os dados coletados no estudo com o histórico ocupacional (**figura 17**). Observou-se que as atividades econômicas prevalescentes na mesorregião metropolitana, onde a maioria dos casos (131; 90,3%) residiam, foi ‘administração pública’, ‘serviços’ e ‘comércio’. Esse resultado corrobora com os dados obtidos, nos quais os pacientes desempenharam funções na área de ‘comércio’ e de ‘serviços domésticos’. Foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os casos (14,2%) e os controles (7,7%) com relação a atividade econômica, ‘serviços domésticos’.

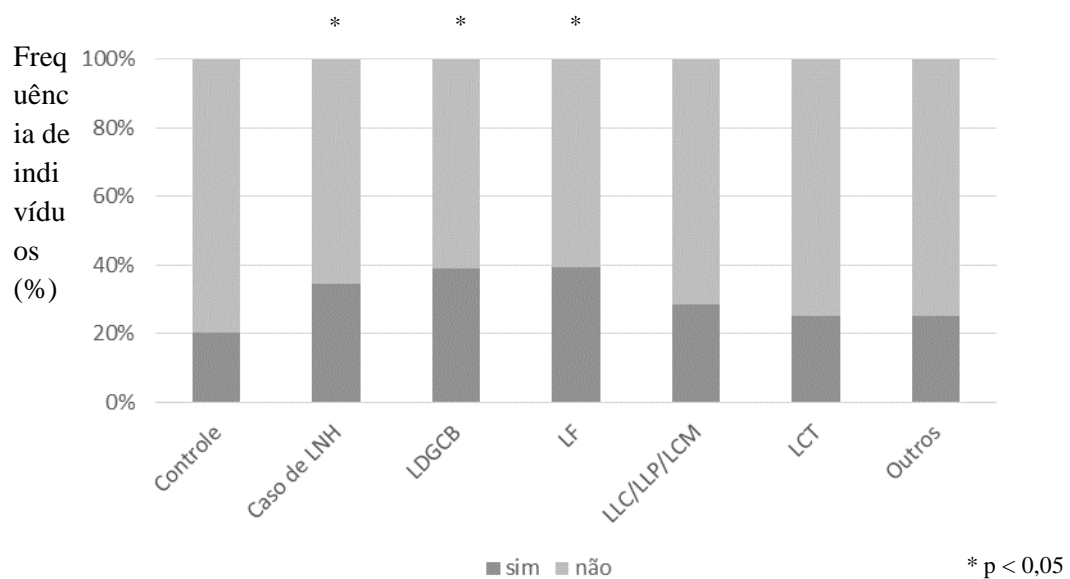
Figura 17 - Mapa do estado do Rio de Janeiro caracterizado pelas principais atividades econômicas dos municípios, com base nos empregos formais, com a localização dos 145 casos de LNH, nos anos de 2013 e 2016, segundo local de residência (pontos). Brasil



Legenda: O mapa do estado do Rio de Janeiro foi dividido em onze classes, de acordo com as três principais atividades econômicas identificadas de cada localidade. Os pontos vermelhos representam a localização dos casos de LNH no estado do Rio de Janeiro, por local de residência. APU: Administração pública.

A frequência da exposição à radiação solar durante a jornada de trabalho foi maior entre os casos de LNH (50; 34,5%) do que entre os controles (49; 20,2%), com significância estatística ( $p = 0,002$ ) (**figura 18**). Além disso, os casos de LDGCB (25; 39,1%;  $p = 0,002$ ) e de Linfoma folicular (11; 39,3%;  $p = 0,021$ ) tiveram maior frequência de exposição à radiação solar durante a jornada de trabalho quando comparados aos controles.

Figura 18 - Gráfico da caracterização da frequência de exposição ocupacional à radiação solar. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.



Legenda: A análise corresponde a comparação das proporções da exposição ocupacional à radiação solar entre os casos de LNH, incluindo os subtipos histológicos, e dos controles, pelo teste de qui-quadrado ou de Fisher, com nível de significância de 5%.

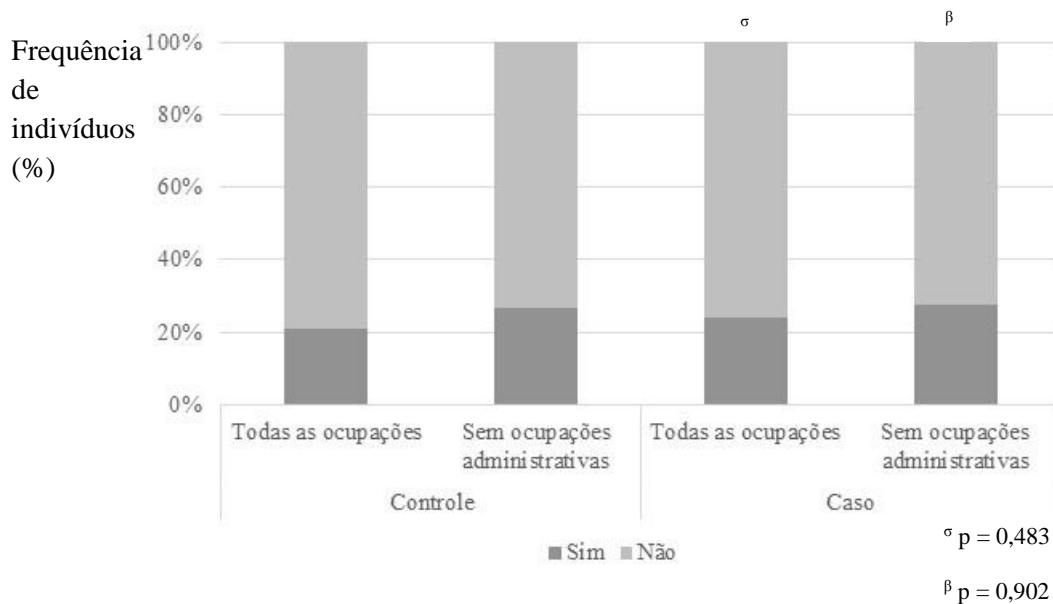
O quadro 9 apresenta as 45 diferentes ocupações identificadas nesse estudo nas quais ocorre exposição ao benzeno. Essa identificação foi baseada em exposições ocupacionais relacionadas as atividades ou setores econômicos nos quais ocorrem exposição ocupacional ao benzeno (BARRY et al., 1993; IARC; 2012; MEHLMAN et al. 2006). As atividades econômicas com maior número de ocupações foram para área de ‘construção’ e ‘indústria de transformação’.

Quadro 9 - Títulos das ocupações com exposição ao benzeno por atividades econômicas. Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

<b>Atividades econômicas</b>	<b>Ocupações</b>
<b>Artes (n = 1)</b>	Arte-finalista
<b>Atividades administrativas (n =1)</b>	Encarregado de garagem
<b>Comércio (n = 5)</b>	Carregador de caminhão Confecção de chinelo Frentista Motorista Operador de monta-cargas
<b>Construção (n = 14)</b>	Ajudante de obras Apontador de obras Bombeiro hidráulico Carpinteiro Gerente de obras Ladrilheiro Mecânico de manutenção de aparelhos de refrigeração Montador de andaimes edificações Pedreiro Pintor Pintor de edifícios Projetista na construção civil Serralheiro Servente de obras
<b>Indústria de transformação (n = 11)</b>	Auxiliar de linha de produção Auxiliar de produção farmacêutica Costureiro Gerente industrial Inspetor de linha de produção Operador de máquina Serigrafista Soldador Técnico de laboratório de eletrônica de automação Técnico de laboratório industrial Torneiro mecânico
<b>Outras atividades (n = 2)</b>	Sapateiro Encanador industrial
<b>Saúde (n = 1)</b>	Farmacêutico analista clínico
<b>Transporte (n = 9)</b>	Caminhoneiro Inspetor de tráfego rodoviário Instrutor de motoristas Motorista Motorista de caminhão Motorista de ônibus urbano Motorista de perua Supervisor de montagem Taxista
<b>Sem classificação (n = 9)</b>	Técnico em eletrônica Tecnólogo em mecânica

A análise descritiva das ocupações identificadas que ocorrem exposição ao benzeno revelou que as frequências de exposição foram similares entre os casos de LNH (34; 23,9%) e entre os controles (49; 20,9%), considerando todas as ocupações (**figura 19**).

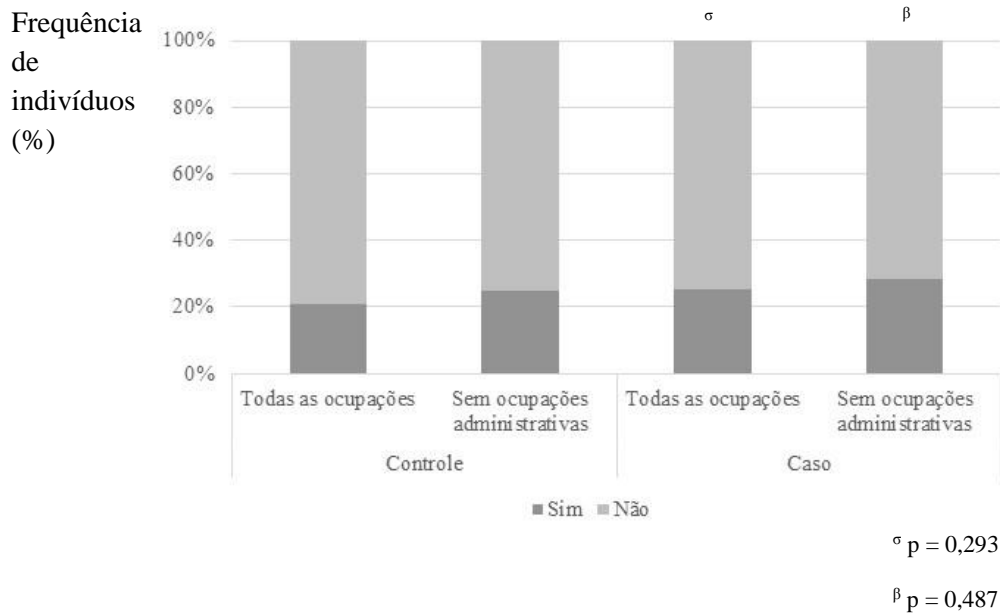
Figura 19 - Gráfico da caracterização da frequência de exposição ocupacional ao benzeno. Rio de Janeiro, 2013-2016.



Legenda: <sup>α</sup> A análise corresponde a comparação das proporção da exposição ao benzeno entre os casos de LNH e dos controles, considerando todas as ocupações. <sup>β</sup> Essa comparação não considerou as ocupações de cunho administrativo. Foram utilizados o teste de qui-quadrado ou de Fisher, com nível de significância de 5%.

A caracterização da frequência da exposição ocupacional considerando todas as ocupações indicou que 37 (25,5%) dos casos de LNH e 51 (20,9%) dos controles foram expostos a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos) (**figura 19**). Ao excluir as ocupações administrativas da análise, observou-se que 28 (28,6%) dos casos de LNH e 43 (24,7%) dos controles foram expostos aos hidrocarbonetos aromáticos.

Figura 20 - Gráfico da caracterização da frequência de exposição ocupacional a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.



Legenda:  <sup>$\alpha$</sup>  A análise corresponde a comparação das proporção da exposição ao solventes orgânicos entre os casos de LNH e dos controles, considerando todas as ocupações.  <sup>$\beta$</sup>  Essa comparação não considerou as ocupações de cunho administrativo. Foram utilizados o teste de qui-quadrado ou de Fisher, com nível de significância de 5%.

#### 5.4 Dados das frequências genóticas dos polimorfismos genéticos

A tabela 5 reúne os dados das frequências genóticas dos polimorfismos genéticos estudados (*CYP2E1* rs 2070673; *EPHX1* rs 2234922). As frequências genóticas calculadas estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg. Cerca de 60% dos participantes analisados possuíam o alelo variante (TA / AA) para SNP do *CYP2E1*. Quanto ao SNP do *EPHX1*, houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,002$ ) para a frequência dos participantes que possuíam o alelo variante (AG/ GG), sendo que os casos de LNH apresentam maior proporção (47,6%) do que os controles (31,5%).

Tabela 5 - Distribuição dos casos de LNH e controles segundo variantes genéticas. Rio de Janeiro, 2013-2016.

Variáveis	Total		p-valor (HW)	Controles (N = 244)		Caso de LNH (N = 145)		p- valor <sup>β</sup>
	n <sup>α</sup>	%		n <sup>α</sup>	%	n <sup>α</sup>	%	
<b>SNP CYP2E1 (rs2070673) (n = 389)</b>								
TT	154	39,5		98	40,2	56	38,6	
TA	179	46,1		109	44,7	70	48,3	
AA	56	14,4	0,904	37	15,2	19	13,1	0,748
TA + AA	235	60,5		146	59,8	89	61,4	0,763
TT + TA	333	85,6		207	84,8	126	86,9	0,452
<b>SNP EPHX1(rs2234922)(n = 348)</b>								
AA	214	61,3		139	68,5	75	51,7	
AG	119	34,1		54	26,6	64	44,1	
GG	16	4,6	0,916	10	4,9	6	4,1	0,003
AG + GG	135	38,7		64	31,5	69	47,6	0,002
AA + AG	333	95,4		194	95,1	139	95,9	0,737

<sup>α</sup>Os valores correspondem as frequências absolutas das variáveis.

HW: Equilíbrio de Hardy-Weiberg

<sup>β</sup>O p-valor é relativo a comparação das proporções dos genótipos entre os casos de LNH e os controles, pelo teste de qui-quadrado.

As tabelas 6 e 7 reúnem os dados da distribuição das frequências genotípicas dos SNPs *CYP2E1* e *EPHX1*, respectivamente, de acordo com as variáveis sexo, faixa etária, tabagismo, exposição ao benzeno e exposição a outros solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos).

Os pacientes com LNH do sexo masculino apresentaram maior frequência (55,4%) do genótipo homocigoto selvagem (TT) do SNP do gene *CYP2E1* em relação aos controles (28,6%), com diferença estatística ( $p = 0,001$ ) (**tabela 6**).

Em relação ao tabagismo, houve diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,023$ ) para casos de LNH (32,1%) que possuíam o alelo variante (TA+AA) para o SNP do gene *CYP2E1* quando comparados ao grupo controle (18,9%) (**tabela 6**). Também foi observado que, com relação ao SNP do gene *EPHX1*, os casos de LNH (36,8%) que eram fumantes ativos tiveram o maior percentual de apresentarem o alelo variante (AG+GG) do que os controles (17,5%),  $p = 0,013$  (**tabela 7**).

Tabela 6 - Distribuição dos casos de LNH e controles segundo variante genética do gene *CYP2E1* por sexo, faixa etária, tabagismo e exposição ao benzeno e solventes hidrocarbonetos aromáticos. Rio de Janeiro, 2013-2016.

Variáveis	SNP <i>CYP2E1</i>							
	TT				TA+AA			
	Controles (N = 98)		Casos (N = 56)		Controles (N = 146)		Casos (N = 89)	
	n <sup>α</sup>	%	n <sup>α</sup>	%	n <sup>α</sup>	%	n <sup>α</sup>	%
<b>Sexo</b>								
Feminino	70	71,4	25	44,6	86	58,9	48	53,9
Masculino	28	28,6	31	55,4	60	41,1	41	46,1
			<i>p</i> -valor <sup>β</sup>				0,001	
<b>Faixa etária</b>								
25-45	22	22,4	10	17,9	45	30,8	21	23,6
> 45	76	77,6	46	82,1	101	69,2	68	76,4
			<i>p</i> -valor <sup>β</sup>				0,499	
<b>Tabagismo</b>								
Não	74	76,3	39	69,6	116	81,1	57	67,9
Sim	23	23,7	17	30,4	27	18,9	27	32,1
			<i>p</i> -valor <sup>β</sup>				0,368	
<b>Exposição ocupacional ao benzeno</b>								
Não	81	85,3	41	77,4	105	75,0	67	75,3
Sim	14	14,7	12	22,6	35	25,0	22	24,7
			<i>p</i> -valor <sup>β</sup>				0,226	
<b>Exposição ocupacional a solventes<sup>γ</sup></b>								
Não	80	81,6	40	71,4	113	77,4	68	76,4
Sim	18	18,4	16	28,6	33	22,6	21	23,6
			<i>p</i> -valor <sup>β</sup>				0,142	

<sup>α</sup> Os valores correspondem as frequências absolutas das variáveis.

<sup>β</sup> Teste qui-quadrado

<sup>γ</sup> Solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos)

Em negrito, os valores com resultado estatisticamente significativo (< 0,05).



Tabela 7 - Distribuição dos casos de LNH e controles segundo variante genética do gene *EPHX1* por sexo, faixa etária, tabagismo e exposição ao benzeno e solventes hidrocarbonetos aromáticos. Rio de Janeiro, 2013-2016.

Variáveis	<i>SNP EPHX1</i>							
	AA				AG+GG			
	Controles (N = 139)		Casos (N = 75)		Controles (N = 64)		Casos (N = 69)	
	n <sup>α</sup>	%	n <sup>α</sup>	%	n <sup>α</sup>	%	n <sup>α</sup>	%
<b>Sexo</b>								
Feminino	82	59	39	51,3	41	64,1	31	49,3
Masculino	57	41	37	48,7	23	35,9	35	50,7
	<i>p</i> -valor <sup>β</sup>			0,278				0,086
<b>Faixa etária</b>								
25-45	40	28,8	13	17,1	18	28,1	18	26,1
> 45	99	71,2	63	82,9	46	71,9	51	73,9
	<i>p</i> -valor <sup>β</sup>			0,058				0,792
<b>Tabagismo</b>								
Não	106	76,8	53	73,6	52	82,5	43	63,2
Sim	32	23,2	19	26,4	11	17,5	25	36,8
	<i>p</i> -valor <sup>β</sup>			0,608				<b>0,013</b>
<b>Exposição ocupacional ao benzeno</b>								
Não	103	76,3	58	78,4	48	78,7	50	73,5
Sim	32	23,7	16	21,6	13	21,3	18	26,5
	<i>p</i> -valor <sup>β</sup>			0,732				0,494
<b>Exposição ocupacional a solventes<sup>γ</sup></b>								
Não	109	78,4	56	73,7	50	78,1	52	75,4
Sim	30	21,6	20	26,3	14	21,9	17	24,6
	<i>p</i> -valor <sup>β</sup>			0,432				0,707

<sup>α</sup> Os valores correspondem as frequências absolutas das variáveis.  
<sup>β</sup> Teste qui-quadrado  
<sup>γ</sup> Solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos)  
Em negrito, os valores com resultado estatisticamente significativo (< 0,05).

A tabela 8 apresenta os resultados das análises bivariada e multivariadas na qual foi observado a interação do SNP do gene *CYP2E1* com a exposição ao benzeno, ajustada por fatores preditores para o diagnóstico de LNH, tais como sexo, renda familiar, nível de escolaridade, local de residência, tabagismo, diabetes e exposição ocupacional à radiação solar. A inclusão dos dados no modelo multivariado automático revelou que aqueles que tinham faixa etária acima de 45 anos, eram residentes da região metropolitana do estado do Rio de Janeiro, tabagistas e diabéticos e eram expostos frequentemente à radiação solar, apresentaram maior chance de desenvolverem LNH. Enquanto, aqueles com alto nível de escolaridade apresentaram menor chance de possuírem esse desfecho. No modelo multivariado final, no qual considerou as estimativas das razões de chances (OR) da interação

do SNP do gene *CYP2E1* com a exposição de interesse, ajustadas pelos fatores preditores identificados, observou-se que o alelo variante (TA+AA) e a exposição ao benzeno conferiu um aumento de 26% na chance de desenvolvimento de LNH (OR = 1,26; IC95% 0,29-5,25,  $p(i)=0,754$ ). A inclusão da variável tabagismo conferiu um aumento maior, 63% (OR = 1,63; IC95% 0,27-9,89,  $p(i)= 0,595$ ), apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos.

A tabela 9 apresenta os resultados das análises bivariada e multivariada, considerando o SNP *CYP2E1* e a exposição a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos), ajustada por fatores preditores para o diagnóstico de LNH, tais como sexo, renda familiar, nível de escolaridade, local de residência, tabagismo, diabetes e exposição ocupacional à radiação solar. Observou-se que aqueles que tinham o alelo variante (TA+AA) e eram expostos a esses solventes apresentavam, aproximadamente, 6 vezes mais chance de terem o diagnóstico de LNH (OR = 5,76; IC95% 0,63-52,84,  $p(i)=0,122$ ), porém, o resultado não foi estatisticamente significativo.

Na tabela 10, os fatores independentes identificados como preditores para o LNH tais como sexo, faixa etária, renda familiar, nível de escolaridade, local de residência, tabagismo, diabetes, exposição ocupacional à radiação solar foram incluídos no modelo considerando o SNP *EPHX1* (rs 2234922) e a exposição ocupacional ao benzeno. No modelo multivariado automático, aqueles com idade superior a 45 anos e que possuísem o alelo variante (AG+GG) do SNP (rs 2234922) apresentaram maior chance de apresentar LNH, e aqueles com nível de escolaridade elevado apresentaram menor chance. No resultado do modelo multivariado final, aqueles que possuíam o alelo variante e fossem tabagistas apresentaram 5 vezes mais chances de serem diagnosticados com LNH. A interação da variante genética com a exposição ao benzeno, aumentou em 79% a chance para o diagnóstico de LNH (OR = 1,79; IC95% 0,39-8,15,  $p(i)= 0,455$ ), apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos.

Quando a mesma análise com os mesmos fatores preditores foi realizada em relação à exposição aos solventes orgânicos (tabela 11), os dados do modelo multivariado automático revelaram que os casos com diagnóstico de diabetes, expostos ocupacionalmente à radiação solar e que possuíam o alelo variante (AG+GG) do SNP *EPHX1* (rs 2234922) apresentaram maior chance de apresentar LNH; e aqueles com elevado nível de escolaridade apresentaram menor chance para o desfecho em questão. No resultado do modelo multivariado final, os dados indicaram que a forte associação da interação do alelo variante (AG+GG) do SNP *EPHX1* (rs 2234922) e do tabagismo com a chance de desenvolvimento de LNH foi de 6

vezes, aproximadamente. O mesmo não foi observado para a interação da variante genética e a exposição aos solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos).

Tabela 8 - Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional ao benzeno e a interação com o SNP (*CYP2E1*; rs2070673). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Fatores	Modelo bivariado			Modelo multivariado					
	OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	Modelo automático			Modelo final		
				OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>									
Feminino (ref.) vs. Masculino	<b>1,75</b>	<b>1,15 - 2,65</b>	<b>0,009</b>				<b>4,01</b>	<b>1,63-9,86</b>	<b>0,002</b>
<b>Faixa etária</b>									
25 - 45 anos (ref.) vs. (superior a 45 anos)	1,39	0,86-2,26	0,183	<b>1,95</b>	<b>1,11-3,42</b>	<b>0,020</b>	<b>2,02</b>	<b>1,13-3,62</b>	<b>0,018</b>
<b>Renda familiar (salários mínimos)</b>									
≤ 5 (ref.) vs. (> 5)	<b>0,58</b>	<b>0,35-0,97</b>	<b>0,037</b>				0,61	0,33-1,14	0,126
<b>Nível de escolaridade</b>									
Até o ensino fundamental (ref.) vs. ensino médio	<b>0,55</b>	<b>0,34 - 0,87</b>	<b>0,011</b>	0,72	0,42-1,22	0,219	0,73	0,41-1,28	0,269
Até o ensino fundamental (ref.) vs. ensino superior	<b>0,46</b>	<b>0,25 - 0,83</b>	<b>0,010</b>	<b>0,47</b>	<b>0,24-0,93</b>	<b>0,029</b>	0,50	0,23-1,11	0,087
<b>Local de residência/ mesorregiões</b>									
Outras mesorregiões (ref.) vs. metropolitana	<b>2,50</b>	<b>1,08 - 5,79</b>	<b>0,032</b>	<b>3,32</b>	<b>1,24-8,87</b>	<b>0,017</b>	<b>3,79</b>	<b>1,33-10,76</b>	<b>0,012</b>
<b>Tabagismo</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>1,74</b>	<b>1,09 - 2,80</b>	<b>0,022</b>	<b>1,89</b>	<b>1,10-3,24</b>	<b>0,021</b>	1,21	0,51-2,85	0,671
<b>Diabetes</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>2,20</b>	<b>1,16 - 4,06</b>	<b>0,016</b>	<b>2,07</b>	<b>1,00-4,27</b>	<b>0,049</b>	1,94	0,91-4,12	0,086
<b>Exposição ocupacional à radiação solar</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>2,08</b>	<b>1,31 - 3,31</b>	<b>0,002</b>	<b>1,91</b>	<b>1,14-3,20</b>	<b>0,014</b>	1,69	0,96-2,97	0,070
<b>Exposição ocupacional ao benzeno</b>									
Não (ref.) vs. sim	1,20	0,73-1,97	0,483				0,55	0,18-1,68	0,290
<b>SNP <i>CYP2E1</i> (rs2070673)</b>									
TT (ref.) vs. TA+AA	1,07	0,70-1,63	0,763				1,45	0,67-3,11	0,346
<b>SNP <i>CYP2E1</i> (rs2070673)/ sexo</b>									
Outros <sup>b</sup> (ref.) vs. TA+AA/ homem	1,21	0,76-1,92	0,423*				0,31	0,10-1,02	0,053*
<b>SNP <i>CYP2E1</i> (rs2070673)/ tabagismo</b>									
Outros <sup>v</sup> (ref.) vs. TA+AA/ tabagista	<b>1,89</b>	<b>1,06-3,37</b>	<b>0,032*</b>				2,48	0,65-9,50	0,186*
<b>SNP <i>CYP2E1</i> (rs2070673)/ sexo / tabagismo</b>									
Outros <sup>o</sup> (ref.) vs. TA+AA/ homem/ tabagista	1,30	0,69-2,45	0,423*				0,62	0,13-2,88	0,540*

Tabela 8 - Continuação. Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional ao benzeno e a interação com o SNP (*CYP2E1*; rs2070673). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Fatores	Modelo bivariado			Modelo multivariado					
	OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	Modelo automático			Modelo final		
				OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>
<b>SNP <i>CYP2E1</i> (rs2070673) / exposição ao benzeno</b>									
Outros <sup>c</sup> vs. TA + AA / exposto	1,05	0,59-1,87	0,875*				1,26	0,29-5,45	0,754*
<b>SNP <i>CYP2E1</i> (rs2070673)/ exposição ao benzeno / tabagismo</b>									
Outros <sup>g</sup> vs. TA+AA / exposto a benzeno / tabagista	1,98	0,70-5,60	0,195*				1,63	0,27-9,89	0,595*
<b>(-)2LL</b>						402,85			389,37
<b>p-valor (Hosmer &amp; Lemeshow)</b>						<b>0,374</b>			<b>0,126</b>

<sup>a</sup> p-valor de Wald;

ref. : Grupo referência; (-) 2LL: verossimilhança

<sup>β</sup> TT/ mulher; TT/ homem; TA + AA/ mulher

<sup>γ</sup> TT/ não tabagista; TT/ tabagista; TA ou AA/ não tabagista

<sup>δ</sup> TT/ mulher/ não tabagista; TT/ mulher/ tabagista; TT/ homem/ não tabagista; TT/ homem/ tabagista; TA+AA/ mulher/ não tabagista; TA+AA/ mulher/ tabagista; TA+AA/ homem/ não tabagista

<sup>ε</sup> TT/ não exposto; TT/ exposto ; TA + AA/ não exposto

<sup>θ</sup> TT/ não exposto/ não tabagista; TT/ não exposto/ tabagista; TT/ exposto/ não tabagista; TT/ exposto/ tabagista; TA+AA/ não exposto/ não tabagista; TA+AA/ não exposto/ tabagista;

TA+AA/ exposto/ não tabagista

\* p-valor de interação

Tabela 9 - Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos) e a interação com o SNP (*CYP2E1*; rs2070673). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Fatores	Modelo bivariado			Modelo multivariado					
	OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	Modelo automático			Modelo final		
				OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>									
Feminino (ref.) vs. Masculino	<b>1,75</b>	<b>1,15 - 2,65</b>	<b>0,009</b>				2,47	0,98-6,19	0,054
<b>Faixa etária</b>									
25 - 45 anos (ref.) vs. (superior a 45 anos)	1,39	0,86-2,26	0,183	<b>1,84</b>	<b>1,07-3,16</b>	<b>0,027</b>	<b>1,90</b>	<b>1,07-3,39</b>	<b>0,028</b>
<b>Renda familiar (salários mínimos)</b>									
≤ 5 (ref.) vs. (acima de 5)	<b>0,58</b>	<b>0,35-0,97</b>	<b>0,037</b>				0,60	0,32-1,12	0,106
<b>Nível de escolaridade</b>									
Até o ensino fundamental (ref.) vs. ensino médio	<b>0,55</b>	<b>0,34 - 0,87</b>	<b>0,011</b>				0,75	0,43-1,31	0,313
Até o ensino fundamental (ref.) vs. ensino superior, pós graduação	<b>0,46</b>	<b>0,25 - 0,83</b>	<b>0,010</b>				0,58	0,27-1,26	0,172
<b>Local de residência/Mesorregiões</b>									
Outras mesorregiões (ref.) vs. metropolitana	<b>2,50</b>	<b>1,08 - 5,79</b>	<b>0,032</b>	<b>3,08</b>	<b>1,18-8,07</b>	<b>0,022</b>	<b>3,83</b>	<b>1,37-10,67</b>	<b>0,010</b>
<b>Tabagismo</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>1,74</b>	<b>1,09 - 2,80</b>	<b>0,022</b>	<b>1,82</b>	<b>1,08-3,08</b>	<b>0,025</b>	0,98	0,37-2,59	0,971
<b>Diabetes</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>2,20</b>	<b>1,16 - 4,06</b>	<b>0,016</b>	<b>2,48</b>	<b>1,25-4,93</b>	<b>0,009</b>	2,08	1,0-4,31	0,05
<b>Exposição ocupacional à radiação solar</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>2,08</b>	<b>1,31 - 3,31</b>	<b>0,002</b>	<b>1,98</b>	<b>1,19-3,29</b>	<b>0,008</b>	1,65	0,94-2,91	0,081
<b>Exposição ocupacional aos solventes</b>									
Não (ref.) vs. sim	1,30	0,80-2,10	0,293				0,26	0,04-1,78	0,171
<b>Exposição ocupacional aos solventes/ sexo</b>									
Outros <sup>b</sup> (ref.) vs. exposto/ homem	1,59	0,88-2,89	0,123*				4,44	0,53-37,27	0,170*
<b>Exposição ocupacional aos solventes/ tabagismo</b>									
Outros <sup>y</sup> (ref.) vs. exposto/ tabagista	1,66	0,78-3,57	0,188*				2,45	0,26-23,32	0,434*
<b>SNP CYP2E1 (rs2070673)</b>									
AA (ref.) vs. AG + GG	1,07	0,70-1,63	0,763				0,96	0,44-2,09	0,923

Tabela 9 - Continuação. Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos) e a interação com o SNP (CYP2E1; rs2070673). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Fatores	Modelo bivariado			Modelo multivariado					
	OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	Modelo automático			Modelo final		
				OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>
<b>SNP CYP2E1 (rs2070673)/ sexo</b>									
Outros <sup>δ</sup> (ref.) vs. TA+AA/ homem	1,21	0,76-1,92	0,423*				0,59	0,19-1,80	0,345*
<b>SNP CYP2E1 (rs2070673)/ tabagismo</b>									
Outros <sup>ε</sup> (ref.) vs. TA+AA/ tabagista	<b>1,89</b>	<b>1,06-3,37</b>	<b>0,032*</b>				2,56	0,73-9,01	0,142*
<b>SNP CYP2E1 (rs2070673) / exposição ocupacional aos solventes</b>									
Outros <sup>θ</sup> vs. TA + AA / exposto	1,08	0,60-1,95	0,792*				5,76	0,63-52,84	0,122*
<b>SNP CYP2E1 (rs2070673) / exposição ocupacional aos solventes/ sexo</b>									
Outros <sup>λ</sup> vs. TA + AA / exposto	0,92	0,43-1,98	0,830*				0,08	0,01-1,11	0,060*
<b>SNP CYP2E1 (rs2070673)/ exposição aos solventes/ tabagismo</b>									
Outros <sup>σ</sup> vs. TA+AA / exposto a benzeno / tabagista	1,56	0,59-4,13	0,375*				0,48	0,03-8,10	0,608*
<b>(-)2LL</b>						421,63			401,44
<b>p-valor (Hosmer &amp; Lemeshow)</b>						<b>0,935</b>			<b>0,860</b>

<sup>a</sup> p-valor de Wald;  
ref. : Grupo referência; (-) 2LL: verossimilhança  
<sup>β</sup> Não exposto/ mulher; não exposto/ homem; exposto/ mulher  
<sup>γ</sup> Não exposto/ não tabagista; não exposto/ tabagista; exposto/ não tabagista  
<sup>δ</sup> TT/ mulher; TT/ homem; TA+AA/ mulher  
<sup>ε</sup> TT/ não tabagista; TT / tabagista; TA+AA/ não tabagista  
<sup>θ</sup> TT / não exposto; TT / exposto; TA+AA / não exposto  
<sup>λ</sup> TT/ não exposto/ mulher; TT/ não exposto/ homem; TT/ exposto/ mulher; TA+AA/ não exposto/ mulher; TA+AA/ exposto/ mulher; TA+AA/ exposto/ mulher  
<sup>σ</sup> TT/ não exposto/ não tabagista; TT/ não exposto/ tabagista; TT/ exposto/ não tabagista; TA+AA/ não exposto/ não tabagista; TA+AA/ exposto/ não tabagista; TA+AA/ TA+AA/ não exposto  
\* p(i) p-valor de interação

Tabela 10 - Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional ao benzeno e a interação com o SNP (*EPHX1*; rs2234922). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Fatores	Modelo bivariado			Modelo multivariado					
	OR bruta	IC 95%	<i>p</i> - valor <sup>a</sup>	Modelo automático			Modelo final		
				OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>									
Feminino (ref.) vs. Masculino	<b>1,75</b>	<b>1,15 - 2,65</b>	<b>0,009</b>				<b>1,86</b>	<b>1,01-3,41</b>	<b>0,045</b>
<b>Faixa etária</b>									
25 - 45 anos (ref.) vs. (superior a 45 anos)	1,39	0,86-2,26	0,183	<b>1,84</b>	<b>1,04-3,26</b>	<b>0,036</b>	<b>2,25</b>	<b>1,20-4,24</b>	<b>0,012</b>
<b>Renda familiar (salários mínimos)</b>									
≤ 5 (ref.) vs. (acima de 5)	<b>0,58</b>	<b>0,35-0,97</b>	<b>0,037</b>				0,53	0,27-1,06	0,071
<b>Nível de escolaridade</b>									
Até o ensino fundamental (ref.) vs. ensino médio	<b>0,55</b>	<b>0,34 - 0,87</b>	<b>0,011</b>	<b>0,56</b>	<b>0,32-0,96</b>	<b>0,035</b>	0,59	0,32-1,09	0,090
Até o ensino fundamental (ref.) vs. ensino superior, pós graduação	<b>0,46</b>	<b>0,25 - 0,83</b>	<b>0,010</b>	<b>0,36</b>	<b>0,18-0,71</b>	<b>0,003</b>	0,44	0,19-1,03	0,057
<b>Local de residência/Mesorregiões</b>									
Outras mesorregiões (ref.) vs. metropolitana	<b>2,50</b>	<b>1,08 - 5,79</b>	<b>0,032</b>				2,86	0,99-8,24	0,051
<b>Tabagismo</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>1,74</b>	<b>1,09 - 2,80</b>	<b>0,022</b>				0,7	0,30-1,74	0,458
<b>Diabetes</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>2,20</b>	<b>1,16 - 4,06</b>	<b>0,016</b>				2,3	0,99-5,33	0,052
<b>Exposição ocupacional à radiação solar</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>2,08</b>	<b>1,31 - 3,31</b>	<b>0,002</b>				<b>1,92</b>	<b>1,04-3,53</b>	<b>0,037</b>
<b>Exposição ocupacional ao benzeno</b>									
Não (ref.) vs. sim	1,20	0,73-1,97	0,483				<b>0,35</b>	<b>0,12-0,99</b>	<b>0,047</b>
<b>Exposição ocupacional ao benzeno/ tabagismo</b>									
Outros <sup>β</sup> (ref.) vs. Exposto/ tabagista	<b>2,59</b>	<b>1,08-6,22</b>	<b>0,034*</b>				3,70	0,27-50,07	0,324*
<b>SNP <i>EPHX1</i> (rs2234922)</b>									
AA (ref.) vs. AG+GG	<b>1,97</b>	<b>1,27-3,06</b>	<b>0,003</b>	<b>2,52</b>	<b>1,54-4,14</b>	<b>&lt; 0,001</b>	1,36	0,69-2,71	0,378
<b>SNP <i>EPHX1</i> (rs2234922)/ tabagismo</b>									
Outros <sup>γ</sup> vs. AG+GG/ tabagismo	<b>3,75</b>	<b>1,78-7,92</b>	<b>0,001*</b>				<b>5,40</b>	<b>1,33-21,84</b>	<b>0,018*</b>



Tabela 10 - Continuação. Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional ao benzeno e a interação com o SNP (*EPHX1*; rs2234922). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Fatores	Modelo bivariado			Modelo multivariado					
	OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	Modelo automático			Modelo final		
				OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>
<b>SNP <i>EPHX1</i> (rs2234922) / exposição ao benzeno</b>									
Outros <sup>δ</sup> vs. AG+GG/ exposto	2,04	0,97-4,32	0,061*				1,79	0,39-8,15	0,455*
<b>SNP <i>EPHX1</i> (rs2234922)/ tabagismo/ exposição ao benzeno</b>									
Outros <sup>θ</sup> vs. AG+GG/ tabagista/ exposto a benzeno	5,17	1,06-25,28	0,043*				0,53	0,02-13,02	0,695*
<b>(-)<sup>2</sup>LL</b>				<b>373,69</b>			<b>342,46</b>		
<b>p-valor (Hosmer &amp; Lemeshow)</b>				<b>0,958</b>			<b>0,977</b>		

<sup>a</sup> p-valor de Wald;  
ref. : Grupo referência; (-) <sup>2</sup>LL: verossimilhança  
<sup>β</sup> Não exposto/ não tabagista; não exposto/ tabagista; exposto/ não tabagista  
<sup>γ</sup> AA/ não tabagista; AA/ tabagista; AG ou GG/ não tabagista  
<sup>δ</sup> AA/ não exposto; AA/ exposto ; AG + GG/ não exposto  
<sup>θ</sup> AA/ não exposto/ não tabagista; AA/ não exposto/ tabagista; AA/ exposto/ não tabagista; AA/ exposto/ tabagista; AG +GG/ não exposto/ não tabagista; AG+GG/ não exposto/ tabagista; AG+GG/ exposto/ não tabagista  
\* p(i) p-valor de interação

Tabela 11 - Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos) e a interação com o SNP (*EPHX1*; rs2234922). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Fatores	Modelo bivariado			Modelo multivariado					
	OR bruta	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	Modelo automático			Modelo final		
				OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>	OR ajust.	IC 95%	<i>p</i> -valor <sup>a</sup>
<b>Sexo</b>									
Mulher (ref.) vs. homem	<b>1,75</b>	<b>1,15 - 2,65</b>	<b>0,009</b>				1,53	0,89-2,62	0,118
<b>Faixa etária</b>									
25 - 45 anos (ref.) vs. (superior a 45 anos)	1,39	0,86-2,26	0,183				<b>2,05</b>	<b>1,14-3,70</b>	<b>0,017</b>
<b>Renda familiar (salários mínimos)</b>									
≤ 5 (ref.) vs. (acima de 5)	<b>0,58</b>	<b>0,35-0,97</b>	<b>0,037</b>				<b>0,43</b>	<b>0,24-0,79</b>	<b>0,006</b>
<b>Nível de escolaridade</b>									
Até o ensino fundamental (ref.) vs. ensino médio	<b>0,55</b>	<b>0,34 - 0,87</b>	<b>0,011</b>	0,58	0,34-1,00	0,050			
Até o ensino fundamental (ref.) vs. ensino superior, pós graduação	<b>0,46</b>	<b>0,25 - 0,83</b>	<b>0,010</b>	<b>0,41</b>	<b>0,21-0,81</b>	<b>0,010</b>			
<b>Local de residência/Mesorregiões</b>									
Outras mesorregiões (ref.) vs. metropolitana	<b>2,50</b>	<b>1,08 - 5,79</b>	<b>0,032</b>				2,75	0,99-7,64	0,052
<b>Tabagismo</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>1,74</b>	<b>1,09 - 2,80</b>	<b>0,022</b>				0,81	0,38-1,73	0,579
<b>Diabetes</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>2,20</b>	<b>1,16 - 4,06</b>	<b>0,016</b>	<b>2,30</b>	<b>1,06-4,99</b>	<b>0,035</b>	2,96	1,33-6,61	0,008
<b>Exposição ocupacional à radiação solar</b>									
Não (ref.) vs. sim	<b>2,08</b>	<b>1,31 - 3,31</b>	<b>0,002</b>	<b>1,71</b>	<b>1,00-2,89</b>	<b>0,048</b>	1,77	0,98-3,17	0,058
<b>Exposição ocupacional aos solventes orgânicos</b>									
Não (ref.) vs. sim	1,30	0,80-2,10	0,293				0,77	0,36-1,67	0,507
<b>SNP <i>EPHX1</i> (rs2234922)</b>									
AA (ref.) vs. AG+GG	<b>1,97</b>	<b>1,27-3,06</b>	<b>0,003</b>	<b>2,40</b>	<b>1,47-3,93</b>	<b>&lt; 0,001</b>	1,47	0,76-2,86	0,252
<b>SNP <i>EPHX1</i> (rs2234922)/ tabagismo</b>									
Outros <sup>b</sup> vs. AG+GG/ tabagismo	<b>3,75</b>	<b>1,78-7,92</b>	<b>0,001*</b>				<b>6,09</b>	<b>1,78-20,85</b>	<b>0,004*</b>

Tabela 11 - Continuação. Modelos bivariado e multivariados relacionados a exposição ocupacional a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos) e a interação com o SNP (*EPHX1*; rs2234922). Rio de Janeiro, 2013 e 2016.

Fatores	Modelo bivariado			Modelo multivariado					
	OR bruta	IC 95%	p-valor <sup>a</sup>	Modelo automático			Modelo final		
				OR ajust.	IC 95%	p-valor <sup>a</sup>	OR ajust.	IC 95%	p-valor <sup>a</sup>
<b>SNP EPHX1 (rs2234922) / exposição ocupacional aos solventes orgânicos</b>									
Outros <sup>γ</sup> vs. AG+GG/ exposto	2,59	0,74-9,03	0,135*				0,97	0,29-3,18	0,955*
<b>(-)2LL</b>						381,71			358,42
<b>p-valor (Hosmer &amp; Lemeshow)</b>						<b>0,665</b>			<b>0,299</b>

<sup>a</sup> p-valor de Wald;  
ref. : Grupo referência; (-) 2LL: verossimilhança  
<sup>β</sup> AA/ não tabagista; AA/ tabagista; AG+GG/ não tabagista  
<sup>γ</sup> AA/ não exposto; AA/ exposto; AG+GG/ não exposto  
\* p(i) p-valor de interação

## 6 DISCUSSÃO

Este trabalho foi realizado com objetivo de investigar a associação da exposição ocupacional a solventes orgânicos em pacientes com Linfoma não Hodgkin no HCI/INCA e a influência de polimorfismos genéticos de enzimas metabolizadoras na chance de desenvolvimento desta neoplasia. Os participantes desta pesquisa fazem parte de um estudo caso-controle desenvolvido pela Unidade Técnica (UTEOAC) do INCA, no qual a amostra consistia de 215 casos e 499 controles.

O Hospital do Câncer I/INCA integra uma Rede de Atenção à Saúde estabelecida pela Política Nacional de Prevenção e Controle do Câncer composta por 28 estabelecimentos no Estado do RJ, onde é prestada assistência geral, especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico, estadiamento e tratamento (INCA, 2017a). Segundo as estimativas de LNH para o Estado do RJ no ano de 2016, as taxas de incidência serão de 6,41/100 mil para os homens e 6,57/100 mil para as mulheres (INCA, 2015).

No Hospital de Câncer I/ INCA, a casuística, no período do estudo, foi de aproximadamente 5 pacientes por mês, matriculados com suspeita de LNH (dados obtidos no registro hospitalar do INCA). Devido à casuística do LNH e as dificuldades para a coleta das amostras, principalmente dos casos (e.g óbito, recusa, remarcação de consultas, atrasos, realizações de procedimentos invasivos etc), o período de coleta das amostras de sangue dos indivíduos incluídos no estudo (1 ano e 6 meses), o número amostral foi de 145 casos e 244 controles.

Estudos caso-controles de base hospitalar, envolvendo cânceres hematológicos e análises de polimorfismos genéticos de vias metabólicas publicados na literatura científica possuem número amostral similar ao estudo em questão (ABDEL-RAHMAN et al., 2012; AL-DAYEL et al., 2008; BERKÖZ E YALIN, 2009; CHAN et al., 2011; GRA et al., 2008; MANDEGARY et al., 2011; OUERHANI et al., 2013; RUIZ-COSANO et al., 2012; SOUZA et al., 2008; ZANROSSO et al., 2010).

Nesta investigação epidemiológica, a maioria dos casos de LNH foi diagnosticado como o linfoma de células B, como o Linfoma difuso de grandes células B (64; 44,1%) e linfoma folicular (28; 19,3%). Esses dados correspondem às incidências encontradas na literatura para os diferentes subtipos histológicos do LNH, que são os subtipos de alto grau e agressivos (ARAÚJO et al., 2008; BECKER et al., 2013).

Os indivíduos sadios (controles) elegíveis para compor o grupo de comparação no estudo em questão foram acompanhantes e visitantes de pacientes diagnosticados com cânceres sólidos (e.g. carcinomas, sarcomas). O fato de não incluir no estudo controles hospitalares, isto é, pacientes admitidos no hospital por outras condições que não o desfecho de estudo (LNH) e, também, não incluir amigos, parentes, maridos, esposas e vizinhos dos casos de LNH e de outro câncer hematológico, foi devido à probabilidade desses indivíduos possuírem condições sociodemográficas e de condições de vida similares aos pacientes estudados. Segundo Silva (1999), isso pode resultar em subestimação das medidas de associação em consequência de exposições similares entre os casos e os controles do estudo.

Além disso, verificou-se a necessidade de incluir no estudo doadores de materiais biológicos do HCI/ INCA, uma vez que a maioria dos acompanhantes e visitantes dos pacientes do HCI eram do sexo feminino. Os doadores de materiais biológicos podem ser de ambos os sexos, com bom estado de saúde, com faixa etária de 16 a 69 anos, pesar mais de 50 Kg e não apresentam nenhuma evidência clínica ou laboratorial de doenças transmissíveis, como por exemplo, hepatites B e C, AIDS (vírus HIV), doenças associadas aos vírus HTLV I e II, doença de Chagas e malária (INCA, 2017b). Portanto, para as análises dos polimorfismos genéticos selecionados, a amostra de controles foi de 170 (69,7%) acompanhantes e visitantes e 74 (30,3%) doadores de materiais biológicos.

Quanto aos dados sociodemográficos, a maior frequência para os casos de LNH é do sexo feminino. Este perfil demográfico está de acordo com o descrito nas estimativas do INCA (INCA, 2015a). A idade média dos casos é de 55 anos (DP: 12,2), com a maior parcela dos indivíduos acima de 45 anos, por subtipos histológicos e esses dados estão de acordo do consórcio *InterLymph* (CERHAN et al., LINET et al., 2014; SMEDBY et al., 2014; WANG et al., 2014). Sob os termos do Censo realizado pelo IBGE, 64,1% se classificaram como de cor de pele branca. Smedby et al. (2008), em um estudo internacional, identificaram uma incidência de LNH maior em brancos do que em negros. No Brasil, ocorre a miscigenação, embora desde o início do século vem aumentando o número de indivíduos que se autotransferem como pretos ou pardos, o que pode ser explicado com uma tendência de recuperação da identidade (BRASIL, 2009).

Quanto aos dados socioeconômicos, a renda familiar mensal dos portadores de LNH foi inferior a dos controles. Esse resultado pode ser em consequência do maior nível de escolaridade dos controles e, também, porque a maioria desses residiam na região metropolitana do RJ, com atividades econômicas mais rentáveis. Dentre os casos de LNH, alguns pacientes (14; 9,7%) residiam em outras mesorregiões do Rio de Janeiro (baixadas

litorâneas, centro fluminense, norte fluminense e sul fluminense), dos quais eram, em sua maioria, os subtipos mais agressivos, como o LDGCB e o linfoma folicular. Além disso, é importante ressaltar que, na maioria das vezes, os indivíduos param de trabalhar, se aposentam ou entram de licença após descobrirem a doença, o que pode ser uma das explicações para a menor renda dos casos em relação aos controles (INCA, 2014).

Para o histórico familiar de câncer hematológico, em qualquer grau de parentesco, aproximadamente 8% dos casos relataram algum tipo de câncer hemalógico entre os seus parentes, o mesmo resultado foi encontrado em estudos multicêntricos internacionais (BRACCI et al., 2014; CERHAN et al., 2014; WANG et al., 2014). Em relação aos grupos de comparação, não houve diferença entre os casos e os controles ( $p = 0,720$ ), para essa variável, embora nos estudos multicêntricos que avaliaram fatores etiológicos, com maiores números amostrais, tenham sido encontradas associações positivas do histórico familiar de câncer hematológico e LNH (BRACCI et al., 2014; CERHAN et al., 2014; LINET et al., 2014; SMEDBY et al., 2014; WANG et al., 2014). Esse resultado pode ser justificável devido ao menor número amostral do estudo em questão e, também porque o grupo controle não seja de base populacional, no qual não pressupõe o conhecimento de todos os casos na população para o desenho da amostragem dos controles (SILVA, 1999).

Dos casos avaliados quanto aos condições de vida, 61,3% se autodeclararam como etilistas regulares ou ocasionais nos 12 meses precedentes à entrevista. Este resultado foi realizado sem restrição para o número de doses semanais, com isso a frequência é maior do que de outros estudos, que é de aproximadamente 35% (MORTON, et al. 2014; LUZ et al., 2014). Em relação ao tabagismo, 31,4% dos casos foram fumantes de cigarros, enquanto 20,8% dos controles, com diferença estatística ( $p = 0,021$ ); e com aumento de cerca de 2 vezes na chance de desenvolvimento de LNH (OR = 1,74; IC95% 1,09-2,80). Para os tipos, linfoma folicular e de zona marginal, o hábito de fumar é um fator de risco (BRACCI et al., 2014; LINET et al., 2014;). O tabagismo tem vários efeitos sobre o sistema imunológico, isto é, imunossupressão e aumento da produção de leucócitos, o que pode estar associado ao desenvolvimento dos linfomas (STÄMPFLI e ANDERSON, 2008). Além disso, a fumaça do cigarro contém substâncias reconhecidas cancerígenas, como o benzeno, formaldeído entre outros (IARC, 2004). Em um estudo epidemiológico tipo coorte realizado nos Estados Unidos da América com 1.926 casos de LNH, o hábito de fumar (ex-fumantes) foi associado à ocorrência de LNH (tipo histológico de células T) (DIVER et al., 2012). Vale ressaltar que a maioria dos pacientes que se declararam ex-fumantes foi após o diagnóstico do LNH e que a

estimativa nacional de fumantes realizada pela pesquisa especial de tabagismo (PETab) em 2008 foi de 17,2% da população (INCA, 2011).

Dentre as doenças progressas identificadas, a diabetes teve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de comparação (casos: 17,1%; controles: 8,6%,  $p = 0,013$ ), com aumento do risco de aproximadamente 2 vezes para a ocorrência de LNH (OR: 2,48, IC 95% 1,25-4,93, ajustado por idade, tabagismo, exposição à radiação solar no trabalho). Esse excesso de risco é superior ao encontrado em uma metanálise, com 15 estudos observacionais, que investigou a associação de diabetes e LNH (MITRI; CASTILLO; PITTAS, 2008). Nos estudos caso-controles foi observada associação da diabetes com LNH, sem significância estatística (OR: 1,12; IC95% 0,95-1,31), nos outros tipos de estudos foi encontrada o risco para mulheres (RR: 1,38, IC95% 1,06-1,80) (CASTILLO et al., 2012). As diabetes tipos 1 e 2 podem causar um quadro de imunossupressão, em consequência da disfunção imunológica pela diminuição da atividade dos neutrófilos e alterações na imunidade celular e humoral (MITRI; CASTILLO; PITTAS, 2008). Outra questão é que 30,3% dos controles são doadores de materiais biológicos, que não poderiam doar sangue se porventura tivessem alterações vasculares e se usassem insulina; portanto, essa questão contribui para superestimar a medida de associação encontrada.

As doenças infectocontagiosas autorrelatadas pelos casos, foram a infecção por *H. pylori* (12; 8,7%), HCV (6; 4,4%), EBV (4; 2,9%), HTLV (3; 2,2%) e, outras como malária (3; 2,1%) e tuberculose (1; 0,7%). Essas doenças têm dados consistentes na literatura de associação com o LNH (BRACCI et al., 2014; DALIA et al., 2013; VINEIS et al., 2000), embora nesta investigação não tenha sido possível evidenciar tal associação, possivelmente pelo desenho do estudo e o número amostral.

As doenças autoimunes, artrite reumatoide e psoríase, foram identificadas dentre os casos de LNH, porém, com baixa prevalência (1,4%). As doenças autoimunes têm forte associação com LNH, sobretudo, com linfomas de células B (BRACCI et al., 2014; CERHAN et al., 2014; LINET et al., 2014; YADLAPATI e EFTHIMIOU, 2016) e a psoríase, outra doença autoimune, foi associada ao linfoma de células T periféricas (WANG et al., 2014). A prevalência das doenças autoimunes na população mundial é de 12,5% (DP: 7,9) (LERNER; JEREMIAS; MATTHIAS, 2015). No Brasil, segundo dados de um estudo que avaliou o *status* nutricional de pacientes hospitalares de 12 estados e o Distrito Federal, com uma amostra de 4.000 pacientes atendidos pelo SUS, detectou uma prevalência de 3,9% para doenças autoimunes (WAITZBERG; CAIAFFA; CORREIA, 2001).

Nesta investigação foram coletadas informações a respeito da história ocupacional através de entrevistas individuais, como os dados das ocupações exercidas nos últimos 20 anos laborais. O período mínimo de latência para os cânceres hematológicos determinado por alguns métodos é de 1,5 a 15 anos para a exposição ocupacional e ambiental a agentes carcinogênicos, mas pode haver variações devido aos diferentes tipos histológicos dessas neoplasias (HOWARD, 2013).

As classificações das ocupações relatadas pelos participantes do estudo foram consultadas junto à Classificação Brasileira de Ocupações (CBO) e os setores/ atividades econômicas vinculadas foram consultadas na Classificação Nacional de Atividade Econômica (CNAE). Ao todo, dentre os indivíduos avaliados, 141 (97,2%) casos e 234 (95,9%) controles exerceram ocupações ao longo dos últimos 20 anos laborais, vinculadas a 18 setores /atividades econômicas (APÊNDICE A). Os setores de ‘comércio’, de ‘saúde’ foram os mais frequentes tanto para os casos e como para os controles. Esse perfil de setores/ atividades econômicas são compatíveis com o baixo nível de escolaridade dos indivíduos avaliados, pois a maioria estudou até o ensino fundamental (casos: 123, 84,8%; controles: 189, 77,8%).

A análise espacial realizada para caracterizar os principais setores/ atividades econômicos do estado do Rio de Janeiro revelou que os casos de LNH estão localizados na região metropolitana do estado, onde as atividades prevalentes são de ‘administração pública’, ‘serviços’ e ‘comércio’. Esse dados são condizentes com as atividades econômicas mais frequentes encontradas a partir do histórico ocupacional dos participantes do estudo. Geralmente, a análise espacial é aplicada na tentativa de identificar fatores de risco ambientais, no estudo em questão não tem a informação de todos os casos de LNH registrados no estado do RJ o que impossibilita o estabelecimento denexo causal com possíveis fatores ambientais. Os estudos internacionais que utilizam esse tipo de análise, tentam explorar padrões de agrupamentos espaço-temporal da incidência e mortalidade de LNH para identificar as áreas de risco para essa neoplasia (PRONK et al., 2013; WHEELER et al. 2012).

Foi realizada uma análise descritiva, avaliando a exposição para o benzeno e hidrocarbonetos aromáticos, considerando todas as ocupações desempenhadas pelos casos de LNH e os outros ao longo dos últimos 20 laborais e, outra análise excluindo as ocupações de cunho administrativo. Baseada na norma regulamentadora nº 15, NR-15, na qual considera níveis de tolerância para a exposição a agentes químicos para os trabalhadores, os ambientes administrativos geralmente são isentos de agentes químicos, incluindo solventes carcinogênicos, considerados potencialmente insalubres, o que não caracteriza risco químico ocupacional (BRASIL, 1978). No entanto, pode ocorrer exposição ambiental devido à



localização do posto de trabalho que pode estar dentro de postos de gasolina, fábricas, ou mesmo dos produtos que podem ser armazenados próximos, como tintas, solventes etc (U. S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY, 2017).

Quando foi realizada a análise excluindo as ocupações de cunho administrativo, a área de ‘serviços domésticos’ foi a mais frequente entre os casos de LNH (24, 17,0%). Os *empregados domésticos* assim como outras ocupações associadas ao LNH e, com exposição a solventes orgânicos, foram identificadas no estudo, tais como *cabelereiro* (BAND et al., 2004; CERHAN et al., 2014), *mecânico* (BAND et al., 2004; DRYVER et al., 2004), *operador de equipamento* (BLAIR et al., 1993; CERHAN et al., 2014), *operador de máquina* (RICHARDSON et al., 2008), *pintor* (BAND et al., 2004; BLAIR et al., 1993; DRYVER et al., 2004; LINET et al., 2014), *trabalhadores de construção civil* (BLAIR et al., 1993; CHIU et al., 2003; BRACCI et al., 2014; MESTER et al., 2006), *trabalhadores de postos de gasolina (frentista)* (DRYVER et al., 2014). Nenhum dos pacientes analisados referiu trabalhar em refinaria de petróleo, sendo essa ocupação classificada pela IARC como carcinogênica e associada às neoplasias hematológicas (IARC, 2016).

Através de uma metodologia para avaliar a exposição a agentes químicos (WANG et al., 2009) com a avaliação dos títulos das ocupações foi caracterizada a exposição ao benzeno na amostra estudada. Ao todo, foram identificadas 45 ocupações com exposição ao benzeno, baseado nas ocupações descritas na literatura (BARRY et al., 1993, IARC, 2012, MEHLMAN et al., 2006). Os títulos das ocupações são amplamente utilizados como forma indireta de avaliar a exposição ocupacional a solventes (RIBEIRO et al., 2004; WANG et al., 2009). Essa metodologia permite que através da reconstrução da história laboral dos participantes do estudo, seja possível caracterizar a exposição aos solventes. A limitação desse tipo de avaliação é a impossibilidade de mensurar os diferentes níveis de exposição e, também a exposição mista (a diferentes produtos químicos). Essa situação pode resultar na subestimação das associações entre exposição ocupacional a solventes e o risco de desenvolvimento de LNH (WANG et al., 2009). Diante disso, os estudos internacionais estimam a associação da exposição a agentes químicos relacionados à indução de LNH através de matrizes de exposição ocupacional (MEO) (BARRY et al., 2012; INCA, 2012; WANG et al., 2009). Esse método consiste em um sistema de classificação da exposição para uma ou mais substâncias ou agentes em distintas ocupações por ramos de atividade específicos e pode ser utilizado em estudos epidemiológicos ou para o planejamento de ações de vigilância com dados primários ou secundários (INCA, 2012; RIBEIRO et al. 2004).

A prevalência de exposição ao benzeno entre os casos de LNH (34; 23,9%) e entre controles (49; 20,9%) foi superior a um estudo brasileiro recente, com dados secundários, que encontrou uma prevalência de 8,5% em trabalhadores expostos ao benzeno (CORRÊA E SANTANA, 2016). O método desse estudo foi através da MEO, baseado em dados do Censo Demográfico de 2010 e uma matriz padrão (*Finnish National Job-Exposure Matrix, Finnish Institute of Occupational Health*), no qual foram identificados 16 grupos ocupacionais considerados potencialmente expostos ao benzeno no ambiente laboral. No presente estudo, a busca ativa das ocupações desempenhadas nos últimos 20 anos laborais, através de entrevistas individuais pode ter favorecido a maior prevalência encontrada; além disso, foram consideradas as ocupações formais e informais (sem vínculo empregatício). Na análise bivariada, a medida de associação demonstrou um aumento de 20% para exposição ao benzeno e o risco de LNH (OR: 1,20, IC 95% 0,73-1,97), embora o resultado não tenha sido estatisticamente significativo.

Ao considerar a exposição diária ou semanal a hidrocarbonetos aromáticos, em algum período nos últimos 20 anos laborais, incluindo o benzeno, a partir dos dados autorrelatados foi encontrado um aumento de 30% para a exposição a esses agentes químicos e a chance de indução do LNH (OR: 1,30, IC95% 0,80-2,10), porém sem resultado com significância estatística. Muitos resultados de pesquisas encontradas na literatura que avaliam a associação da exposição ocupacional aos solventes orgânicos e o risco de desenvolvimento de LNH são inconsistentes (MESTER et al., 2006). Isso pode ser explicado por diferentes metodologias empregadas, incluindo diferença de número amostrais, mensuração da exposição e os tipos de controles (base hospitalar ou populacional), no caso de estudos do tipo caso-controle, ou mesmo conflitos de interesse de pesquisadores associados ao setor industrial (HARDELL et al., 2007). Outra questão importante está relacionada aos fatores que influenciam a toxicidade dos solventes, tais como as propriedades físico-químicas, a via de exposição, taxa de exposição, duração da exposição, susceptibilidade individual e interações com outros produtos químicos (BRUCKNER; ANAND; WARREN, 2013). A classificação da exposição a estes agentes químicos no ambiente laboral é de difícil avaliação e mensuração, devido ao fato de os trabalhadores nem sempre recordarem as quais produtos químicos foram expostos (viés de memória), e não registrarem detalhes sobre a duração e a frequência de uso dos solventes, por exemplo (WANG et al., 2009). Além disso, indivíduos podem ser expostos a diferentes solventes orgânicos que tem potencial de atuar de forma sinérgica, como resultar em inibição ou indução das etapas de biotransformação e ocorrer saturação enzimática,

fazendo com que os indivíduos se encontrassem mais suscetíveis aos efeitos deletérios dos solventes (LEITE, 2014).

A avaliação da exposição ao benzeno e a outros hidrocarbonetos aromáticos já foram investigados em alguns trabalhos. Um estudo italiano realizado por Miligi et al. (2006), no qual avaliou 1428 casos de LNH e 1530 controles, em 8 áreas da Itália, através de entrevistas individuais e questionários, encontraram associação positiva para a exposição ao benzeno (OR: 1,60; IC95% 1,0 – 2,4) e para hidrocarbonetos aromáticos (OR: 1,20; IC95% 0,9-1,7). Uma metanálise, encontrou em 22 estudos de exposição ao benzeno, um aumento de 22% do risco para LNH (OR: 1,22; IC 95%: 1,02 a 1,47), quando a estimativa foi calculada excluindo os estudos baseados apenas no histórico ocupacional autorrelatado, restando 6 estudos, o risco foi aproximadamente 2 vezes maior para o LNH (OR: 2,12, IC 95%: 1,11 a 4,02) (STEINMANUS et al., 2008). Outros solventes hidrocarbonetos aromáticos (estireno, BTX, tolueno, xileno e outros) já foram associados ao LNH (BASSIG et al., 2015; COCCO et al., 2010; MEHLMAN, 2006), sendo que é relatado que o principal mecanismo de carcinogenicidade seja o efeito genotóxico.

O benzeno, assim como outros solventes orgânicos, podem induzir rearranjos cromossômicos e imunossupressão (IARC, 2012a). Reconhecidamente, o benzeno produz anomalias citogenéticas em linfócitos e, também induz alterações cromossômicas específicas nos linfócitos que são associadas ao LNH, que consiste no rearranjo de partes dos cromossomos 14 e 18, [t (14; 18)] (q32; q21) e na deleção do braço longo do cromossomo 6 (del(6q)) (IARC, 2012a). A aberração cromossômica [t (14; 18)] ocorre em 70-90% dos casos de linfoma folicular, 20-30% de linfoma difuso de células B grandes e 5-10% de outros subtipos menos comuns. Supõe-se que aberrações cromossômicas possam causar rearranjos nas imunoglobulinas das células B ou nos receptores das células T, principalmente devido às translocações cromossômicas e, também, à superexpressão de oncogenes nas células linfoides imaturas da medula óssea ou em células maduras dos tecidos linfoides periféricos (CHIU; BLAIR, 2009). A imunossupressão gerada pelo benzeno pode ser pelos seus efeitos tóxicos nos linfócitos T, resultando em efeito seletivo no CD4+ e, conseqüentemente na diminuição dos receptores CD4+/CD8+ (IARC, 2012a). Como mecanismos sugeridos através de bioensaios, a carcinogenicidade dos solventes depende da bioativação dos seus metabólitos, como o benzeno que pode induzir os efeitos genotóxicos envolvidos na leucemogênese e linfomagênese (CHAPPELL et al., 2016).

A frequência encontrada no estudo do alelo variante (A) do gene *CYP2E1* (rs2070673) foi de 37,4%, sob o equilíbrio de *Hardy-Weinberg* (AA: 14,4%, TA: 46,1%, TT: 39,5%, p<sub>HW</sub>

= 0,904). Esse resultado foi compatível com um estudo que estimou a frequência de 39,4% desse alelo variante na população brasileira, a partir da influência das populações europeias e africanas (BONIFAZ-PEÑA et al., 2014). As frequências da distribuição das variantes alélicas do gene *CYP2E1* variam entre as etnias (COURA et al., 2007; NCBI, 2017).

O perfil genético da população brasileira, embora tenha sofrido processos de miscigenação em sua história, a influência das populações europeias e africanas são as mais relevantes para a sua composição. No entanto, para a variante do gene *CYP2E1* rs2070673, nos europeus, a frequência do alelo variante é de aproximadamente 17%, enquanto para os afroamericanos é de 70,4% (NCBI, 2017a).

A enzima *CYP2E1* está envolvida na oxidação de uma série de componentes orgânicos de baixo peso molecular, incluindo benzeno, N-nitrosamina (presente na fumaça do tabaco) e o etanol (SARMANOVÁ et al., 2001). A associação de polimorfismos do gene *CYP2E1* com neoplasias hematológicas tem sido descrita em diferentes grupos populacionais (AYDIN-SAYITOGU et al., 2006; BARRY et al., 2011; BONAVENTURE et al., 2013; VIJAYAKRISHNAN e HOULSTON, 2010). A variante do *CYP2E1*, rs2070673, está localizada da região promotora do gene (-333T>A) e tem sido investigada devido ao seu potencial na modificação do efeito da enzima, podendo favorecer efeitos deletérios de agentes carcinogênicos (NCBI, 2008).

No estudo, foi observada uma interação, não estatisticamente significativa, do SNP *CYP2E1* (rs2070673) com a exposição ao benzeno, solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos) e, também com o tabagismo. Não foi possível avaliar a interação da variante do gene *CYP2E1* com o consumo de bebidas alcólicas, pois o dado não corresponde ao uso nos últimos 20 anos e, sim o consumo atual, o que inviabiliza a análise de associação, embora altas concentrações de etanol exerçam um forte efeito indutor na atividade catalítica da enzima *CYP2E1* (LEITE, 2014).

Quando foi comparada a proporção dos genótipos TT e TA+AA dos pacientes portadores de LNH e os controles, no estudo, foi observada uma diferença estatisticamente significativa em relação ao genótipo TT para a variável sexo (tabela 6), embora não foi observada diferença no modelo multivariado (tabela 8). Um estudo com mulheres caucasianas, explorou o papel de SNP *CYP2E1* (rs2070673) como um possível modificador de efeito da associação entre exposição a solventes e LNH (BARRY et al., 2011). Nesse estudo, foram encontradas associações positivas para a exposição aos solventes clorados (diclorometano, tetracloreto de carbono e cloreto de metila) e o linfoma não Hodgkin entre as mulheres TT (homozigoto selvagem) e não para os outros genótipos (TA + AA).

O alelo variante (A) do gene *EPHX1* apresentou uma frequência de 21,6% (AA: 61,3%, AG: 34,1%, GG: 4,6%,  $p_{HW} = 0,916$ ). A frequência encontrada é a mesma observada para a população europeia (NCBI, 2017b). Para africanos a frequência descrita na literatura é de 39,3%. A associação de variantes do gene que codifica a enzima *EPHX1* na etiologia de cânceres hematológicas foram investigadas recentemente (BARRY et al., 2011; CONESA-ZAMORA et al., 2013).

Quanto à interação do SNP *EPHX1* (rs2234922) nas análises multivariadas, foi encontrada uma associação dessa variante genética com o LNH, para aqueles expostos ao benzeno e a solventes orgânicos, apesar dos resultados não serem estatisticamente significativos. O grupo de Barry (2011) encontrou uma associação positiva entre a exposição ao benzeno e o linfoma difuso de grandes células B para mulheres caucasianas com genótipo AA (homozigoto selvagem) para *EPHX1* rs2234922 (OR= 1,77, 95% CI: 1,06, 2,97;  $p(i) = 0,06$ ). Um resultado relevante foi a interação dessa variante com o hábito de fumar, do qual teve uma forte associação com LNH.

Os resultados encontrados neste estudo fornecem evidências, porém não conclusivas, de que a exposição a solventes orgânicos (hidrocarbonetos aromáticos), incluindo o benzeno, sob a influência de variantes genéticas dos genes *CYP2E1* e *EPHX*, podem contribuir para a indução do LNH. Investigações epidemiológicas que analisaram a associação de variáveis genéticas de enzimas metabolizadoras com o risco de LNH encontraram limitadas evidências, devido às dificuldades inerentes desse tipo de estudos (SKIBOLA; CURRY; NIETERS, 2008; KELLY e VINEIS, 2014). É difícil o estabelecimento da associação de exposições ambientais com problemas de saúde através de estudos clínicos, epidemiológicos e/ou toxicológicos quando à prevalência da exposição é baixa, o que exige um grande tamanho amostral para a obtenção de dados robustos (U. S. EPA, 2017; SILVA, 1999). Além disso, existem fatores de confundimento que são difíceis de serem mensurados, como outras exposições ocupacionais, hábitos de vida etc.

Considerando o conhecimento a respeito dos potenciais efeitos nocivos dos agentes carcinogênicos (plausibilidade biológica) e seus mecanismos de carcinogenicidade, e dependendo da metodologia adotada, as limitações podem determinar uma abordagem reducionista para estabelecer onexo causal do problema. Desse modo, estudos que caracterizem as exposições ocupacionais de doenças graves e de biomarcadores, podem subsidiar a ação conjunta da Vigilância Sanitária com a Vigilância da saúde do trabalhador, para minimizar os impactos a saúde dos trabalhadores. Em especial, as ocupações que são desempenhadas em postos informais que não sujeitas às leis trabalhistas, que podem ser

exercidas sem proteção social (CORSEUIL; REIS, BRITO, 2015), o que aumenta os riscos inerentes às atividades, como ambientes insalubres, sem que haja controle e proteção à saúde do trabalhador, os tornando mais vulneráveis. Segundo Monken e Bastistella (2015), a vigilância em saúde é alicerçada no conceito de processo saúde-enfermidade, embora o seu objeto principal não seja a doença e sim o modo de vida da população, considerando as condições e estilos de vida dos indivíduos. Para tal, a Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora (BRASIL, 2012) versa sobre a necessidade da integração da Vigilância Sanitária com os demais componentes da Vigilância em Saúde, para a identificação das atividades produtivas da população trabalhadora e das situações de risco à saúde dos trabalhadores no território.

## 7 CONCLUSÃO

No estudo em questão, foram observadas características sociodemográficas e clínicas dos pacientes avaliados de acordo com a literatura internacional, tais como subtipo histológico como o linfoma de células B, idade média ao diagnóstico, cor de pele, histórico familiar de câncer hematológico.

A frequência encontrada nos casos de LNH (31,4%) foi superior a da estimativa da pesquisa nacional sobre tabagismo, o PETab (17,2%). Alguns autores já relataram a associação do tabagismo para alguns subtipos histológicos de LNH, tais como linfoma folicular e de zona marginal. Nesta investigação, a partir dos resultados dos modelos multivariados, o tabagismo foi encontrado como fator de risco para LNH. Além disso, quando foi avaliada a influência do variante do gene *EPHX1* (rs2234922) foi observada forte associação. Essa interação observada pode contribuir para estudos futuros e contribuir para o conhecimento da etiologia do LNH.

Com relação a doenças pregressas, outro fator que foi observado como possível fator de risco neste estudo foi a diabetes. Existem controvérsias nos resultados encontrados para essa associação, embora alguns mecanismos descritos na literatura, como imunossupressão, disfunção imunológica e alterações na imunidade celular e humoral de portadores dessa doença poderia justificar essa associação.

Com a metodologia empregada de avaliação de títulos das ocupações e das atividades econômicas foi possível evidenciar de maneira indireta as situações de risco e uma expressiva frequência de exposição ocupacional ao benzeno e nos casos de LNH, em comparação com dados nacionais de base secundária. Além disto, foram identificadas dentre os casos ocupações que na literatura internacional tem associação positiva com o LNH, tais como empregados domésticos, cabelereiro, mecânico, operador de equipamento, operador de máquina, pintor, trabalhadores de construção civil, frentista de posto de revenda de combustível. Apesar desses resultados relevantes, a avaliação da susceptibilidade genética na influência da exposição ocupacional ao benzeno e, também de outros hidrocarbonetos aromáticos através da frequência genotípica dos variantes dos genes *CYP2E1* e *EPHX1* demonstraram associação positiva, porém, sem significância estatística.

Com isso, é importante considerar-se a importância da notificação do histórico ocupacional dos pacientes para a investigação da etiologia do LNH. Estes dados permitirão

avaliar o impacto das exposições ocupacionais no risco de LNH no Brasil, a fim de propor ações de prevenção e controle da exposição a agentes carcinogênicos.



## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ABDEL-RAHMAN, H. A. et al. The link between genetic polymorphism of glutathione-S-transferases, GSTM1, and GSTT1 and diffuse large B-cell lymphoma in Egypt. **J Cancer Res Clin Oncol**, v.138, n. 8, p. 1363-8, 2012.

AGHA, A. et al. Polymorphism of CYP1A1 gene and susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia in Egypt. **Leukemia & Lymphoma**, v. 55, n.3, p.618-623, 2014.

ALBERTS, J. et al. **Biologia molecular da célula**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. p. 1205-1231.

AL-DAYEL, F. et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP1A1, GSTT and GSTP contribute to the development of diffuse large B-cell lymphoma risk in the Saudi Arabian population. **Leukemia & Lymphoma**, v. 49, n. 1, p. 122–129, 2008.

AMBINDER, A. J. et al. Exploring risk factors for follicular lymphoma. **Adv Hematol**, v. 2012, n. 626035, 2012.

AMORIM, L. L. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Rev. Bras. Epidemiol**, v. 6, n. 2, 2003.

ARAÚJO L. H. L. et al. Linfoma não Hodgkin de alto grau: revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 54, n. 2, p. 175-183, 2008.

ASTER, J. C. Introduction to blood and hematopoietic tissues. In: ASTER, J.C, BUNN, H. (Ed.). **Pathophysiology of blood disorders**. 2. ed. New York: McGraw-Hill, 2016.

Disponível em:

<<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1900&sectionid=137394593>>.

Acesso em: 10 jan. 2017.

AYDIN-SAYITOGU, M. et al. Role of CYP2D6, CYP1A1, CYP2E1, GSTT1, and GSTM1 genes in the susceptibility to acute leukemias. **American Journal of Hematology**, v. 81, p. 162-170, 2006.

BAGNARDI, V. et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose–response meta-analysis. **British Journal of Cancer**, v. 112, p. 580-593, 2015.

BAND, P. R. et al. Identification of occupational cancer risks in British Columbia: a population-based case–control study of 769 cases of Non-Hodgkin’s Lymphoma analyzed by histopathology subtypes. **JOEM**, v. 46, n. 5, p. 479-489, 2004.

BARRY, K. H. et al. Genetic variation in metabolic genes, occupational solvent exposure, and risk of Non-Hodgkin Lymphoma. **Am J Epidemiol**, v. 173, p. 404-413, 2011.

BASSIG, B. A. et al. Occupational exposure to benzene and Non-Hodgkin Lymphoma in a population-based cohort: the Shanghai Women’s Health Study. **Environmental Health Perspectives**, v. 123, n. 10, 2015.

BASSO K., DALLA-FAVERA R. Germinal centres and B cell lymphomagenesis. **Nat Rev Immunol**. v. 15, n. 3, p. 172-84, 2015.

BECKER, N. et al. Hepatitis B virus infection and risk of lymphoma: results of a serological analysis within the European case–control study Epilymph. **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 138, p. 1993-2001, 2012.

BEGLEITER, A. et al. Investigation of an NQO1 polymorphism as a possible risk and prognostic factor for chronic lymphocytic leukemia. **Leuk Res**. v. 33, n. 1, p. 74-81, 2009.

BERKÖV, M; YALIN, S. Association of CYP2B6 G15631T polymorphism with acute leukemia susceptibility. **Leuk Res**, v. 33, n. 7, p. 919-23, 2009.

BERTRAND, K. A. et al. Sunlight exposure, vitamin D, and risk of non-Hodgkin Lymphoma in the Nurses’ Health Study. **Cancer Causes Control**, v. 22, n. 12, p. 1731-1741, 2011.

BIN, Q.; LUO, J. Role of polymorphisms of GSTM1, GSTT1 and GSTP1 Ile105Val in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma risk: a Human Genome Epidemiology (HuGE) review. **Leukemia & Lymphoma**, v. 54, n. 1, p. 14–20, 2013.

BLAIR, A. et al. Evaluation of Risks for Non-Hodgkin’s Lymphoma by Occupation and Industry Exposures From a Case-Control Study. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 23, p. 301-312, 1993.

BOCCOLINI, P. M. M. **Exposição a agrotóxicos e mortalidade por Linfoma não Hodgkin no Brasil e no mundo**. 2015. 93 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva)- Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2015.

BOFFETTA, P.; VOCHT, F. Occupation and the Risk of Non-Hodgkin Lymphoma. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 16, n.3, p. 369-372, 2007.

BOLUFER, P. et al. Influence of genetic polymorphisms on the risk of developing leukemia and on disease progression. **Leuk Res**, v. 30, n. 12, p. 1471-91, 2006.

BONAVENTURE, A. et al. Childhood acute leukemia, maternal beverage intake during pregnancy, and metabolic polymorphisms. **Cancer Causes Control**, v. 24, p. 783-793, 2013.

BONIFAZ-PEÑA, V. et al. Exploring the distribution of genetic markers of pharmacogenomics relevance in Brazilian and Mexican populations. 2014. Disponível em: <<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0112640>>. Acesso em: 15 maio 2017.

BORST, L. et al. The impact of CYP3A5\*3 on risk and prognosis in childhood acute lymphoblastic leukemia. **European Journal of Haematology**, v. 86, p. 477-483, 2011.

BRACCI, P. M. et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, n. 48, p. 52-65, 2014.

BRASIL. Lei nº 1.823, de 23 de agosto de 2012. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 24 ago. 2012. Disponível em: <[http://www.conselho.saude.gov.br/web\\_4cnst/docs/Portaria\\_1823\\_12\\_institui\\_politica.pdf](http://www.conselho.saude.gov.br/web_4cnst/docs/Portaria_1823_12_institui_politica.pdf)>. Acesso em: 25 set. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de gestão da vigilância em saúde**. Brasília, 2009. 80 p. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual\\_gestao\\_vigilancia\\_saude.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestao_vigilancia_saude.pdf)>. Acesso em: 02 fev. 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022**, Brasília, 2011. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano\\_acoes\\_enfrent\\_dcnt\\_2011.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/plano_acoes_enfrent_dcnt_2011.pdf)>. Acesso em: 12 jan. 2017.

BRASIL. Portaria nº 3.214, de 08 de junho de 1978. Aprova a NR-15 Atividades e operações insalubres. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 08 jun. 1978.

BRASIL. Portaria interministerial nº. 03, de 28 de abril de 1982. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 abr. 1982. Disponível em: <<https://www.jusbrasil.com.br/diarios/3319625/pg-1-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-20-04-1982>>. Acesso em: 25 mar. 2017.

BROWN, T.; RUSHTON, L. Occupational cancer in Britain Haematopoietic malignancies: leukaemia, multiple myeloma, non-Hodgkins lymphoma. **British Journal of Cancer**, n. 107, p. S41–S48, 2012.

BRUCKNER J. V.; ANAND, S. S.; WARREN, A. Toxic effects of solvents and vapors. In: CASARETT, L. ; DOULL, J. **Toxicology: the basic science of poisons**. 8. ed. McGraw-Hill, 2013.

BRISSON, G. D.; ALVES, L. R.; POMBO-DE-OLIVEIRA, M.S. Genetic susceptibility in childhood acute leukaemias: a systematic review. **Ecancermedicalsecience**, v. 14, n. 9, p. 539, 2015.

BRITTON, J. A. et al. Anthropometric characteristics and non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **Haematologica**, v. 93, n. 11, p. 1666-1677, 2008.

CARBONARI, D. et al. Biomarkers of susceptibility following benzene exposure: influence of genetic polymorphisms on benzene metabolism and health effects. **Biomark. Med**, v. 10, n. 2, p. 145-163, 2016.

CANNADY, E. A. et al. Expression and activity of microsomal epoxide hydrolase in follicles isolated from mouse ovaries. **Toxicological Sciences**, v. 68, p. 24-31, 2002.

CASTILLO, J. J. et al. Increased incidence of non-Hodgkin lymphoma, leukemia, and myeloma in patients with diabetes mellitus type 2: a meta-analysis of observational studies. **Blood**, v. 119, n. 21, p. 4845-4850, 2012.

CERHAN, J. R et al. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, n. 48, p. 15-25, 2014.

CHAN, J. Y. Xenobiotic and folate pathway gene polymorphisms and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Javanese children. **Hematol Oncol**, v. 29, n.3, p. 116-23, 2011.

CHAPPELL, G. et al. Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: a systematic literature review. **Mutat Res Rev**, n. 768, p. 27-45, 2016.

CHERRIE, J. W; TONGEREN, M. V.; SEMPLE, S. Exposure to occupational carcinogens in Great Britain. **Ann. Occup. Hyg.**, v. 51, n. 8, p. 653-664, 2007.

CHIU, B. C.-H.; WEISENBURGER, D. D. An update of the epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. **Clinical Lymphoma**, v. 4, n. 3, p. 161-168, 2003.

CLAPP, R. W.; HOWE, G. K.; JACOBS, M. M. Environmental and occupational causes of cancer: a call to act on what we know. **Biomed Pharmacother**, v. 61, n. 10, p. 631-9, 2007. Sep 6.

COCCO, P. et al. Occupational exposure to solvents and risk of lymphoma subtypes: results from the Epilymph casecontrol study. **Occup Environ Med**, v. 67, p. 341-347, 2010.

COCCO, P. et al. Occupational exposure to trichloroethylene and risk of non-Hodgkin lymphoma and its major subtypes: a pooled InterLymph analysis. **Occup Environ Med**, v. 70, p. 795-802, 2013.

COHEN, M. et al. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma association is not only restricted to elderly patients. **Int. J. Cancer**, v. 135, p. 2816-2824, 2014.

COMBARIZA, J. F. et al. General features and epidemiology of lymphoma in Colombia: a multicentric study. **Ann Hematol**, v. 94, p. 975-980, 2015.

CONESA-ZAMORA, P. et al. Polymorphisms in xenobiotic metabolizing genes (EPHX1, NQO1 and PON1) in lymphoma susceptibility: a case control study. **BMC Cancer**, v. 7, n. 13, p. 228, 2013.

CORRÊA, M. J. M; SANTANA, V. S. Exposição ocupacional ao benzeno no Brasil: estimativas baseadas em uma matriz de exposição ocupacional. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 1, p. 1-11, 2016.

CORSEUIL, C. H.; REIS, M. C.; BRITO, A. S. Critérios de classificação para ocupação informal: consequências para a caracterização do setor informal e para a análise de bem-estar no Brasil. **Estud. Econ**, v. 45, n. 1, 2015.

COURA, R. S. et al. CYP1A1 and CYP2E1 polymorphism frequencies in a large Brazilian population. **Genet. Mol. Biol**, v.30, n. 1, p. 1-5, 2007.

DALIA, S. et al. Hepatitis B infection increases the risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies. **Leuk Res.**, v. 37, n. 9, p. 1107-1115, 2013.

DIVER, W. R. et al. The association between cigarette smoking and non-Hodgkin lymphoid neoplasms in a large US cohort study. **Cancer Causes Control**, v. 23, p. 1231-1240, 2012.

DONG, L.M et al. Genetic Susceptibility to Cancer: the role of polymorphisms in candidate genes. **JAMA**, v. 299, n. 20, p. 2423-2436, 2008.

DRYVER, E. et al. Occupational Exposures and Non-Hodgkin's Lymphoma in Southern Sweden. **Int J Occup Environ Health**, v. 10, n. 1, p. 13-21, 2004.

DUNNA, N. R. et al. Deletion of GSTM1 and T1 genes as a risk factor for development of acute leukemia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 14, p. 2221-2224, 2013.

EASTMOND, D. A.; KESHAVA, N.; SONAWANE, B. Lymphohematopoietic cancers induced by chemicals and other agents and their implications for risk evaluation: an overview. **Mutat Res**, v. 761, p. 40-64, 2014.

EL-SHAKOUR, A. A. et al. Effect of benzene on oxidative stress and the functions of liver and kidney in rats. **J Environ Occup Sci**, v. 4, n. 1, p. 34-39, 2015.

GALLEGOS-ARREOLA, M. P. et al. Distribution of CYP1A1\*2A polymorphism in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in a mexican population. **Blood Cells Mol Dis**, v. 41, n. 1, p. 91-94, 2008.

GONÇALVES, B. A. A. et al. NQO1 rs1800566 (C609T), PON1 rs662 (Q192R), and PON1 rs854560 (L55M) polymorphisms segregate the risk of childhood acute leukemias according to age range distribution. **Cancer Causes Control**, v. 23, p. 1811-1819, 2012.

GONZALEZ, F. J.; COUGHTRIE, M.; TUKEY, R. H. Drug metabolism. In: BRUNTON, L. L., CHABNER, B. A., KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 12 ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. Cap. 6, p. 123-143

GRA, O. A. et al. Polymorphisms in xenobiotic-metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adult Russian patients. **Am J Hematol**, v. 83, n. 4, p. 279-87, 2008.

GREER, J. P.; REDDY, N. M.; WILLIAMS, M. E. Non-Hodgkin Lymphoma in Adults. In: GREER, J. P. et al. (Org.). **Wintrobe's clinical hematology**. 12th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 2009. p. 1827-1837

GUHA, N. et al. NQO1 Polymorphisms and De Novo Childhood Leukemia: A HuGE Review and Meta-Analysis. **Am J Epidemiol**, v. 168, p. 1221-1232, 2008.

HAN, F. et al. Effects of the NQO1 609C>T polymorphism on leukemia susceptibility: evidence from a meta-analysis. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 14, n. 9, p. 5311-5316, 2013.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HARDELL, L. et al. Secret ties to industry and conflicting interests in cancer research. **Am J Ind Med**. v. 50, n. 3, p. 227-33, 2007.

HEGENBERG, L. **Filosofia moral: ética**. Rio de Janeiro: E-papers, 2010.

HOWARD, J. Minimum latency & types or categories of cancer. 2013. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/wtc/pdfs/WTCHP-Minimum-Cancer-Latency-PP-01062015.pdf>>. Acesso em: 24 ago. 2015.

HUANG, G. Z. et al. The GSTP1 A1578G polymorphism and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: results from an updated meta-analysis. **Genetics and Molecular Research**, v. 12, n. 3, p. 2481-2491, 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Disponível em: <<http://www.cnae.ibge.gov.br/>>. Acesso em: 03 fev. 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Benzene. 2012a.  
Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-24.pdf>>.  
Acesso em: 10 jan. 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Formaldehyde 2012b.  
Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-29.pdf>>.  
Acesso em: 10 jan. 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Ethylene oxide. 2012c.  
Disponível em: <<https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-28.pdf>>.  
Acesso em: 10 jan. 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Trichloroethylene. 2014.  
Disponível em: <<https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol106/mono106-001.pdf>>.  
Acesso em: 10 jan. 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans**. V. 1-118. 2016a. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2016b. Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>>. Acesso em: 15 dez. 2016.

INTERNATIONAL LABOUR ORGANIZATION . Tripartite constituents. **ILO**. Disponível em: <[http://www.ilo.org/global/about-the-ilo/who-we-are/tripartite-constituents/lang--en/index.htm](http://www.ilo.org/global/about-the-ilo/who-we-are/tripartite-constituents/lang-en/index.htm)>. Acesso em: 11 ago. 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Organização Pan-Americana de Saúde. **Pesquisa Especial de Tabagismo – PETab**: relatório Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. 199 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho**. Rio de Janeiro : INCA, 2012. 187 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Direitos sociais da pessoa com câncer**. 4. ed. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 24 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122 p.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Tratamento pelo Sistema Único de Saúde**. Disponível em:



<<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus>>. 2017a. Acesso em: 25 abril 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Doação de sangue**. Disponível em:

<[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/orientacoes/site/home/doacao\\_de\\_sangue](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/orientacoes/site/home/doacao_de_sangue)>. 2017b. Acesso em: 25 abr. 2017.

JIMÉNEZ-GARZA, O. et al. CYP2E1 epigenetic regulation in chronic, low-level toluene exposure: Relationship with oxidative stress and smoking habit. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 286, n. 3, p. 207-15, 2015.

KANUPRIYA, A. Y. et al. Association of CYP2E1 and CYP1A1-m2 (BsrD1) Polymorphisms with Cytogenetic Biomarkers in petrol pump workers. **Biomarkers and Genomic Medicine**, v. 7, n. 4, p. 154-169, 2015.

KELLY, R. S.; VINEIS, P. Biomarkers of susceptibility to chemical carcinogens: the example of non-Hodgkin lymphomas. **British Medical Bulletin**, v. 111, p. 89-100, 2014.

KERRIDGE, B. et al. Association between xenobiotic gene polymorphisms and non-Hodgkin's lymphoma risk. **British Journal of Haematology**, v. 118, p. 477-481, 2002.

KIM, I. et al. Copy number variability analysis of pharmacogenes in patients with lymphoma, leukemia, hepatocellular, and lung carcinoma using The Cancer Genome Atlas data. **Pharmacogenetics and Genomics**, v. 25, n. 1, 2012.

KLAUNIG, J. E.; KAMENDULIS, L. M. Chemical carcinogenesis. In: CASARETT, L.; DOULL, J. **Toxicology: the basic science of poisons**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2013.

KON, A. Mudanças recentes no perfil da distribuição ocupacional da população brasileira. **R. bras. Est. Pop.**, v. 23, n. 2, p. 247-267, 2006.

LEITE, E. M. A. Solventes orgânicos. In: OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 2014.

LERNER, A.; JEREMIAS, P; MATTHIAS, T. The world incidence and prevalence of autoimmune diseases is increasing. **International Journal of Celiac Disease**, v. 3, n. 4, p. 151-155, 2015.

LI, C.; ZHOU, Z. Association between NQO1 C609T polymorphism and acute lymphoblastic leukemia risk: evidence from an updated meta-analysis based on 17 case-control studies. **J Cancer Res Clin Oncol**, v. 140, p. 873-881, 2014.

LIFE TECHNOLOGIES. **Real-time PCR Handbook**. Califórnia, 2012, p. 70.

LINET, M. S. et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. **J Natl Cancer Inst Monogr**, v. 48, p. 26-40, 2014.

LOPES, B. A. et al. Polymorphisms in CYP1B1, CYP3A5, GSTT1, and SULT1A1 Are Associated with Early Age Acute Leukemia. **PLoS One**, v. 10, n. 5, 2015.

LUZ, L. L.; AZEVEDO, A. M.; MATTOS, I. E. Non-Hodgkin's Lymphoma: five-year survival in a historical cohort of patients who underwent stem cell transplantation in Brazil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 60, n. 1, p. 35-42, 2014.

MA, Y. et al. Effect of GSTM1 null genotype on risk of childhood acute leukemia: a meta-analysis. **Tumor Biol**, v. 35, p. 397-402, 2014.

MACHADO-SANTELLI, G. M.; SIVIERO, F. Mutagênese e Carcinogênese. In: OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 2014.

MANDEGARY, A. et al. Glutathione-S-transferase T1-null genotype predisposes adults to acute promyelocytic leukemia: a Case-Control Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.12, p. 1279-1282, 2011.

MANNETJE, A. et al. High risk occupations for non-Hodgkin's lymphoma in New Zealand: case-control study. **Occup Environ Med**, n. 65, p. 354-363, 2008.

MEHLMAN, M. A. Causal Relationship between Non-Hodgkin's Lymphoma and Exposure to Benzene and Benzene-Containing Solvents. **Ann. N.Y. Acad. Sci**, n. 1076, p. 120-128, 2006.

MENDES, M. et al. Normas ocupacionais do benzeno: uma abordagem sobre o risco e exposição nos postos de revenda de combustíveis. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, n. 42, supl. 1, e. 3s, 2017.

MESTER, B. et al. Occupation and malignant lymphoma: a population based case control study in Germany. **Occup Environ Med**, n. 63, p. 17-26, 2006.

MILIGI, L et al. Occupational Exposure to Solvents and the Risk of Lymphomas. **Epidemiology**, v. 17, n. 5, Sep. 2006.

MILLER, M. C., MOHRENWEISER, H. W. , BELL, D. A. Genetic variability in susceptibility and response to toxicants. **Toxicol. Lett.**, v. 120, n. 1-3, p. 269-280, 2001.

MINAYO GOMEZ, C. **Saúde do trabalhador na sociedade brasileira contemporânea**. Rio de Janeiro, Ed. Fiocruz, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **2º Inventário de saúde do trabalhador**, 2010-2011. Brasília, 2013. 138 p.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Benzeno**. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/1117-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/contaminantes-quimicos/contaminantes-quimicos-linha1/16194-benzeno>>. Acesso em: 02 abr. 2017.

MINISTÉRIO DO TRABALHO. **Classificação das ocupações**. Disponível em: <<http://www.mteco.gov.br/cbsite/pages/home.jsf>>. Acesso em: 02 fev. 2017.

MITRI, J.; CASTILLO, J.; PITTAS, A. G. Diabetes and risk of Non-Hodgkin's Lymphoma. **Diabetes Care**, v. 31, n. 12, 2008.

MONKEN, M.; BATISTELLA, C. Vigilância em Saúde. **EPSJV**. Disponível em: <<http://www.epsjv.fiocruz.br/dicionario/verbetes/vigsau.html>>. Acesso em: 10 ago. 2015.

MORTON, L.M. et al. Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. **J Natl Cancer Inst Monogr**, v. 2014, n. 48, p. 130-44. 2014.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **CYP2E1 cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1 [ Homo sapiens (human) ]**. 2017a. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1571>>. Acesso em: 02 fev. 2017.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **EPHX1**. 2017b. In: <[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=2234922](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=2234922)>. Acesso em: 19 maio 2017.

NIELSEN, G. D.; LARSEN, S. T.; WOLKOFF, P. Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. **Arch Toxicol**, v.91, n. 1, p. 35-61, 2017.

NOUSOME, D. et al. Maternal and offspring xenobiotic metabolism haplotypes and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. **Leuk Res**, v. 37, n. 5, p. 531-5, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde**. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>>. Acesso em: 23 mar. 2017.

OTERO, U., ORNELLAS, M.H. Health risk related to the exposition to benzene and other chemicals present in gasoline. In: Brown, GA. **The health and environmental threats related to gas stations**. Rio de Janeiro: Lambert Academic Publishing, 2015.

PAIM, J. et al. **O sistema de saúde brasileiro**: história, avanços e desafios. Disponível em: <<http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor1.pdf>> . Acesso em: 02 set. 2013.

OUERHANI, S. et al. Genetic polymorphisms of NQO1, CYP1A1 and TPMT and susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in a Tunisian population. **Mol Biol Rep**, v. 40, p. 1307–1314, 2013.

POULSEN, H. E.; LOFT, S.; WASSERMANN, K. Cancer Risk Related to Genetic Polymorphisms in Carcinogen Metabolism and DNA Repair. **Pharmacol Toxicol**, v. 72 suppl. 1, p. 93-103, 1993.

PRONK, A. et al. Residential proximity to industrial combustion facilities and risk of non-Hodgkin lymphoma: a case–control study. **Environmental Health**, v. 12, n. 20, 2013.

PURDUE, M. P. et al. A Case–Control Study of Occupational Exposure to Trichloroethylene and Non-Hodgkin Lymphoma. **Environmental Health Perspectives**, v. 119, n. 2, p. 232-238, 2011.

RICHARDSON, D. B.; TERSCHÜREN, C.; HOFFMANN, W. Occupational risk factors for Non-Hodgkin's Lymphoma: a population-based case–control study in Northern Germany. **American Journal of Industrial Medicine**, n. 51, p. 258-268, 2008.

RUIZ-COSANO, J. et al. Role of GSTT1 and M1 null genotypes as risk factors for B-Cell Lymphoma: influence of geographical factors and occupational exposure. **Molecular Carcinogenesis**, v. 51, p. 508-513, 2012.

RIBEIRO, F. S. N.; FILHO, V. W. Avaliação retrospectiva da exposição ocupacional a cancerígenos: abordagem epidemiológica e aplicação em vigilância em saúde. **Cad. Saúde Pública**, v. 20, n. 4, p. 881-890, 2004.

SARMANOVÁ, J. Genetic polymorphisms of biotransformation enzymes in patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. **Hum Mol Genet**, v. 10, n. 12, p. 1265-1273, 2001.

SILVA, S. I. **Cancer epidemiology: principles and methods**. France: IARC, 1999.

SKIBOLA, C. F.; CURRY, J. D.; NIETERS, A. Genetic susceptibility to lymphoma. **Haematologica**, v. 92, n. 7, p. 960, 2007.

SMEDBY, K. E. et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. **Blood**, v. 111, n. 8, p. 4029-4038, 2008.

SMEDBY, K. E. et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mantle cell lymphoma: the Interlymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, n. 48, p. 76-86, 2014.

SMITH, M. T. et al. Key Characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogenesis. **Environmental Health Perspectives**, v. 124, n. 6, p. 713-721, 2016.

SOUZA, C. L. et al. Polymorphisms in the glutathione S-transferase theta and um genes and susceptibility to myeloid leukemia in Brazilian patients. **Genetics and Molecular Biology**, v. 31, n. 1, p. 39-41, 2008.

STÄMPFLI, M. R., ANDERSON, G. P. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol*, v. 9, n. 5, p. 377-384, 2009.

STEINMAUS, C et al. Meta-analysis of benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: biases could mask an important association. **Occup Environ Med**, v. 65, n. 6, p. 371-378, 2008.

SWINNEY, R. M. et al. Polymorphisms in CYP1A1 and ethnic-specific susceptibility to acute lymphoblastic leukemia in children. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 20, n.7, 2011.

TANG, Z. et al. Glutathione-S-Transferase polymorphisms (GSTM1, GSTT1 and GSTP1) and acute leukemia risk in Asians: a meta-analysis. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, p. 2075-2081, 2014.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH.  
Disponível em: <[www.cdc.gov/niosh/](http://www.cdc.gov/niosh/)>. Acesso em: 02 ago. 2015.

THORNE, P. S. Occupational Toxicology. CASARETT, L. ; DOULL, J. **Toxicology: the basic science of poisons**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2013.

TORRE, L. A. et. al. Global Cancer Statistics, 2012. **Ca Cancer J Clin**, v. 6, n. 2, p. 87-108, 2015.

TRAMACERE, I. et al. Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis. **Annals of Oncology**, v. 23, p. 2791-2798, 2012.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. **Human exposure and health**. Disponível em: <<https://cfpub.epa.gov/roe/chapter/health/index.cfm>>. Acesso em: 28 abr. 2017.

UZMA, N.; KUMAR, B.S.; HAZARI, M.A. Exposure to benzene induces oxidative stress, alters the immune response and expression of p53 in gasoline filling workers. **Am J Ind Med**, v. 53, n. 12, p. 1264-70, 2010.

VALENTE, D. et al. Utilização de biomarcadores de genotoxicidade e expressão gênica na avaliação de trabalhadores de postos de combustíveis expostos a vapores de gasolina. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 42, supl 1, e. 2s, 2017.

VIJAYAKRISHNAN, J.; HOULSTON, R. S. Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. **Haematologica**; v. 95, n.8, p. 1405-1414, 2010.

VINEIS, P. et al. Haematopoietic cancer and medical history: a multicentre case control study. **J Epidemiol Community Health**, v. 54, n. 6, p. 431-6, 2000.

VLAANDEEREN, J. et al. Occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene and the risk of lymphoma, liver, and kidney cancer in four Nordic countries. **Occup Environ Med**, v. 70, p. 393-401, 2013.

XING, C. et al. Microsomal epoxide hydrolase (EPHX1) polymorphisms are associated with aberrant promoter methylation of ERCC3 and hematotoxicity in benzene-exposed workers. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 54, p. 397-405, 2013.

ZANZOSSO, C. W. et al. Genetic variability in N-acetyltransferase 2 gene determines susceptibility to childhood lymphoid or myeloid leukemia in Brazil. **Leukemia & Lymphoma**, v. 53, n. 2, p. 323-327, 2012.

ZANGER, U. M.; SCHWAB, M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. **Pharmacol Ther**, v. 138, n. 1, p. 103-41, 2013.

ZAREIFAR, S. et al. The Association of Glutathione S-transferase Gene Mutations (including GSTT1 and GSTM1) with the Prognostic Factors and Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 30, p. 568–573, 2013.

ZHANG, J. et al. Detection of CYP2E1, a genetic biomarker of susceptibility to benzene metabolism toxicity in immortal human lymphocytes derived from the han chinese population. **Biomed Environ Sci**, v. 24, n. 3, p. 300-309, 2010.

ZHUO, W. L. et al. Polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 and laryngeal cancer risk: evidence-based meta-analyses. **J Cancer Res Clin Oncol**. v. 135, n. 8, p. 1081-90, 2009.

ZI, Y. M. et al. Association of GSTT1 and GSTM1 variants with acute myeloid leukemia risk. **Genetics and Molecular Research**, v. 13, n. 2, p. 3681-3685, 2014.

WAITZBERT, D. L.; CAIAFFA, W. T.; CORREIA, M. I. Hospital malnutrition: the Brazilian National Survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. **Nutrition**, v. 17, p. 573-580, 2001.

WANG, R. et al. Occupational Exposure to Solvents and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma in Connecticut Women. **Am J Epidemiol**, n. 169, p. 176-185, 2009.

WANG, S. S. et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for peripheral t-cell lymphomas: the InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, n. 48, p. 66-75, 2014.

WHEELER, D. C. et al. Spatial-temporal analysis of non-Hodgkin lymphoma in the NCI-SEER NHL case-control study. **Environmental Health**, v. 10, n. 63, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>>. Acesso em: 15 maio 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Programme on Chemical Safety (IPCS). **Environmental Health Criteria 155: biomarkers and risk assessment: concepts and principles**. Geneva, 1993. Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm#SectionNumber:1.1>>. Acesso em: 10 ago. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Public health surveillance. Disponível em: <[http://www.who.int/topics/public\\_health\\_surveillance/en/](http://www.who.int/topics/public_health_surveillance/en/)>. Acesso em: 10 ago. 2015.

YADLAPATI, S.; EFTHIMIOU, P. Autoimmune/inflammatory arthritis associated lymphomas: who is at risk? **BioMed Research International**, v. 2016, 2016.

YRL, O. E. et al. Polymorphisms in genes encoding interleukin-10 and drug metabolizing enzymes GSTP1, GSTT1, GSTA1 and UGT1A1 influence risk and outcome in Hodgkin lymphoma. **Leukemia & Lymphoma**, v. 53, n. 10, p. 1934-1944, 2012.

YUAN, K. et al. CYP2B6 gene single nucleotide polymorphisms and leukemia susceptibility. **Ann Hematol**, v. 90, p. 293-299, 2011.



APÊNDICE A – Lista de ocupações por atividades econômicas entre os casos e controles. Rio de Janeiro, 2013-2016

Atividade econômica	Ocupações	
	Casos de LNH	Controles
<b>Administração pública</b>	Agente comunitário de saúde Animador de eventos Assistente administrativo Auxiliar de limpeza Bombeiro militar Contador Copeiro Cozinheira Professor Professor ensino infantil Sem informação Servente de limpeza Técnico de telecomunicações (telefonia) Técnicos em operações e serviços bancários	Agente administrativo Agente de apoio socioeducativo Agente de defesa ambiental Agente policial Agentes, assistentes e auxiliares administrativos Assistente social Auxiliar administrativo Auxiliar de escritório Bombeiro civil Contador Major do exército Mecanógrafo Médico Oficial judiciário Policial Professor Recepcionista atendente Recepcionista secretária Sargento da polícia militar Secretária executiva Soldado da aeronáutica Soldado do exército Tenente-coronel, da polícia militar
<b>Agricultura</b>	Agricultor polivalente Trabalhador rural	Agricultor Lavrador
<b>Alojamento e Alimentação</b>	Atendente de bar Auxiliar de cozinha Balconista Caixa Comerciante Feirante Garçom Mensageiro interno Vendedor ambulante Vigilante	Atendente Atendente de bar Atendente de cafeteria Confeiteiro Cozinheiro Eletricista Feirante Gerente de pousada
<b>Artes</b>	Artesão (sem especificação) Auxiliar administrativo Cozinheiro	Arte-finalista Conferente Designer de interiores Diretor administrativo Gerente de recursos humanos Gestor de evento Jogador de futebol Professor de educação física no ensino superior Recepcionista atendente
<b>Atividades administrativas</b>	Auxiliar de limpeza Encarregado de garagem Porteiro Recepcionista Recepcionista secretária Repositor de mercadorias	Advogado Agente de segurança Agente de viagem Auxiliar de limpeza Consultor administrativo Cozinheiro

	Servente de limpeza Síndico Técnico em segurança do trabalho Vigilante Zelador	Guincheiro Recepcionista secretária Tesoureiro Vigilante
<b>Atividades financeiras</b>	Analista de sistema Auxiliar administrativo Consultor de vendas Corretor de seguros Office-boy Operador de atendimento receptivo (telemarketing)	Auxiliar financeiro Conferente de serviços bancários Contador Gerente de agência Técnicos em operações e serviços bancários
<b>Atividades profissionais</b>	Contador Advogado	Advogado Contador Fisioterapeuta Médico veterinário Servente de limpeza Técnico em administração
<b>Comércio</b>	Ajudante de açougueiro Ambulante Auxiliar administrativo Auxiliar de escritório Caixa Comerciante Confecção de chinelo Corretor de imóveis Empresário Encarregado de estoque Estoquista Frentista Gerente de farmácia Gerente de loja Gerente de serviço manutenção Jornaleiro em banca de jornal Motorista entregador Porteiro Profissionais de recursos humanos Repositor de mercadorias Representante comercial autônomo Servente de limpeza Trabalhador na floricultura Vendedor Vendedor ambulante Vendedor de comércio de mercadorias Vigilante	Ajudante de cozinha Assistente de vendas Atendente de farmácia Auxiliar administrativo Caixa Caixa (supermercado) Carregador de caminhão Comerciante Controlador de almoxarifado Diretor administrativo Eletricista Estoquista Extrusor Fiscal de caixa Frentista Garçom Gerente administrativo Inspetor fiscal Jornaleiro em banca de jornal Mecânico de bicicleta Motorista Operador de atendimento receptivo Operador de caixa Operador de monta-cargas Proprietário de loja Recepcionista atendente Representante comercial Representante comercial autônomo Representante técnico de vendas Servente de limpeza Supervisor comercial Supervisor de vendas comercial Técnico de contabilidade Vendedor Vendedor de comércio de mercadorias

Construção	Auxiliar administrativo Bombeiro hidráulico Carpinteiro Desenhista de tubulação Ferreiro armador Gerente de obras Ladrilheiro Mecânico de manutenção de aparelhos de refrigeração Pedreiro Pintor Serralheiro	Ajudante de obras Apontador de obras Auxiliar de escritório Bombeiro hidráulico Diretor comercial Eletricista Engenheiro de sistemas operacionais em computação Isolador térmico Mecânico de manutenção de aparelhos de refrigeração Montador de andaimes edificações Pedreiro Pintor de edifícios Projetista na construção civil Servente de obras
Educação	Atendente de atendimento receptivo (telemarketing) Estagiário Inspetor de alunos Professor de nível médio na educação infantil Professor universitário Servente de limpeza	Auxiliar administrativo Coordenador administrativo Coordenador de ensino Diretor administrativo Instrutor de autoescola Pesquisador Professor Professor de ensino médio Recreador Secretário Secretário-assistente administrativo
Eletricidade	Técnico em segurança do trabalho	
Indústrias de transformação	Ajudante de produção Auxiliar de linha de produção Costureiro de roupas (confeção em série) Motorista Operador de máquina Operador de máquina de bordar Tesoureiro	Auxiliar de linha de produção Auxiliar de produção farmacêutica Costureiro Eletricista Encarregado de acabamento Gerente de recursos humanos Gerente industrial Inspetor de linha de produção Montador Motorista entregador Serigrafista Soldador Técnico de laboratório de eletrônica de automação Técnico de laboratório industrial Técnico em segurança do trabalho Torneiro mecânico Vendedor Vendedor interno

Indústrias extrativas	Auxiliar administrativo Eletricista	Analista tributário Enfermeiro
Informação e Comunicação	Administrador Analista de sistemas Operador de atendimento receptivo	Administrador de empresas Analista de sistema
Outras atividades e serviços	Auxiliar administrativo Auxiliar de cabeleireiro Cabeleireiro Esteticista Manicure Servente de limpeza	Auxiliar administrativo Auxiliar de costureira Cabeleireiro Consultor de tecnologia da informação Costureiro Cozinheiro Encanador industrial Esteticista Manicure Mecânico Pastor evangélico Podólogo Recreador Sapateiro Servente de limpeza
Saúde	Acompanhante de idosos Agente de saúde Assistente administrativo Assistente social Auxiliar de enfermagem Auxiliar de linha de prótese dentária Copeiro de hospital Cuidador de idosos Gerente de serviços de saúde Monitor de alunos Motorista Operador de atendimento receptivo Servente de limpeza Taxista Técnico de enfermagem	Agente de saúde Agente policial Auxiliar de enfermagem Auxiliar de escritório Auxiliar de limpeza Copeiro hospitalar Costureiro Cuidador de idosos Cuidador em saúde Enfermeiro Farmacêutico analista clínico Fisioterapeuta Pesquisador de medicina básica Recepcionista de hospital Servente de limpeza Técnico de enfermagem Técnico de radiologia
Sem atividade econômica	“Do lar”	“Do lar”
Serviços domésticos	Babá Cozinheiro Empregado doméstico Empregado doméstico diarista Empregado doméstico faxineiro	Babá Caseiro Empregado doméstico faxineiro
Transporte	Cobrador de transportes coletivos Comissário de bordo Controlador de tráfego Gerente administrativo Instrutor de motoristas Leiloeiro Manobrista de carros Motorista Motorista de ônibus urbano Office boy Taxista	Assistente administrativo Auxiliar administrativo Caminhoneiro Cozinheiro Inspetor de tráfego rodoviário Motorista Motorista de caminhão Motorista de ônibus urbano Motorista de perua Supervisor de montagem Transporte

## ANEXOS

### Anexo A – Carta de aprovação do Comitê de Ética do INCA



Ao: Dra Ubirani Barros Otero  
Pesquisador Principal



Rio de Janeiro, 28 de julho de 2014.

**Registro CEP nº 135/11** (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)  
**Registro CONEP 16838**  
**CAAE – 0118.0.007.000-11**  
**Título do Estudo – Riscos ocupacionais e linfoma não-Hodgkin em adultos**

Prezado Pesquisador,

Informo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer analisou e aprovou a **Carta de Resposta de pendências datada de 17/7/14 referente ao Adendo datado de 6/1/14**, contendo os seguintes documentos; **Regulamento do Biorrepositório do Projeto, Declaração de Formação de Biorrepositório, Justificativa de Necessidade e Oportunidade para Utilização Futura, Constituição ou Participação em Banco de Material Biológico no Exterior, Declaração de Submissão de Novos Estudos ao Sistema CEP/CONEP e Pesquisa Envolver Mais de uma Instituição**, em 25 de julho de 2014.

Atenciosamente,

Dr. Carlos Henrique D. Silva  
Coordenador  
Comitê de Ética em Pesquisa  
CEP-INCA

## ANEXO B – Questionário

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR – INCA**

*COORDENAÇÃO GERAL DE PREVENÇÃO E VIGILÂNCIA*

**UNIDADE TÉCNICA DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL, AMBIENTAL E  
CÂNCER**

**RISCOS OCUPACIONAIS E LINFOMA NÃO - HODGKIN EM ADULTOS**

Nº Questionário

Nº do prontuário médico : \_\_\_\_\_

Paciente:  0-Não  1-Sim

Data da Entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Entrevistador(a): \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

Supervisor(a): \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

**ENTREVISTA:**

0. Realizada totalmente  
 1. Realizada parcialmente  
 2. Não realizada

**ENTREVISTA NÃO REALIZADA:**

0. Individuo não foi encontrado  
 1. Recusa  
 2. Outra: \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)



1.7) Celular: DDD ( \_ | \_ ) | \_ | \_ | \_ | \_ | - | \_ | \_ | \_ | \_ |  9. NS/NR

1.8) Há quanto tempo reside no endereço atual: \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)  9. NS/NR

### MÓDULO 3: CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRAFICAS

1) Quantas pessoas moram na sua casa (adultos e crianças) incluindo o(a) sr(a)?

Nº de pessoas: \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)  9.NS/NR

2) Juntando as rendas de salário, pensão, aluguel, trabalho informal, "bico" etc. Qual a renda mensal (em média) da sua família?

R\$: \_\_\_\_\_  (cód. Posterior)  9.NS/NR

3) Quantas pessoas (adultos e crianças) incluindo o(a) sr(a), dependem dessa renda para viver?

Se for o caso inclua dependentes que recebem pensão alimentícia. Não inclua empregados domésticos aos quais o(a) sr(a) paga salário.

Nº de pessoas: \_\_\_\_\_  (cód. Posterior)  9.NS/NR

4) Quantas salas e quartos tem na sua casa? \_\_\_\_\_  (cód. Posterior)  9.NS/NR

(ENTREVISTADOR(A): Somar apenas salas e quartos!)

5) Qual o seu vínculo previdenciário atual?

(ENTREVISTADOR(A): LEIA AS TODAS AS ALTERNATIVAS. NÃO DEIXE RESPOSTAS EM BRANCO.

PODE SER MARCADO MAIS DE UMA ALTERNATIVA).

1. O(a) sr(a) é aposentado(a)?

2. O(a) sr(a) é pensionista?

3. O(a) sr(a) é dependente?

4. O(a) sr(a) é autônomo(a)?

5. O(a) sr(a) pertence a alguma instituição pública?

6. O(a) sr(a) pertence a alguma instituição privada?

7. O(a) sr(a) recebe algum tipo de auxílio doença?

8. Não tem nenhum vínculo empregatício  9. NS/NR



**6) O Censo Brasileiro (IBGE) usa os termos preta, parda, branca, amarela e indígena para classificar a cor ou raça das pessoas. Se o(a) sr(a) tivesse que responder ao Censo do IBGE hoje, como se classificaria a respeito de sua cor ou raça?**

1. Preta    2. Parda    3. Branca    4. Amarela    5. Indígena    9. NS/NR

**7) Qual seu nível de escolaridade?**

ENTREVISTADOR(A): LEIA TODAS AS ALTERNATIVAS.

1. Não sabe ler e escrever/ Analfabeto
2. Alfabetizado
3. Ensino Fundamental incompleto (1º Grau incompleto)
4. Ensino Fundamental completo (1º Grau completo)
5. Ensino Médio Incompleto (2º Grau incompleto)
6. Ensino Médio Completo (2º Grau completo)
7. Ensino Superior Incompleto (3º Grau Incompleto)
8. Ensino Superior Completo (3º Grau Completo)
9. NS/NR

#### MÓDULO 4 : HISTÓRIA OCUPACIONAL

**Por favor, relate TODOS os trabalhos que o(a) sr(a) teve nos últimos 20 anos. Pense nas principais mudanças no seu trabalho, dentro da mesma empresa, companhia ou trabalho informal ("bico"), como trabalhos separados. Ignore trabalhos que o (a) sr(a) teve por menos de 12 meses. Inclua trabalhos informais (trabalhos sem carteira assinada).**

**ENTREVISTADOR(A):** Caso o entrevistado seja estudante perguntar se faz ou fez algum estágio e, em caso de ser mulher considerar a ocupação "do lar/dona de casa", porque a Legislação Brasileira considera como uma ocupação.

**1) O(a) sr(a) tem ou teve alguma ocupação/trabalho?**

0. Não (**ENTREVISTADOR(A):** se NUNCA teve uma ocupação pular para módulo seguinte)
1. Sim
9. NS/NR

**1.1) Com que idade o(a) sr(a) começou a trabalhar?** Idade em anos   99.

NS/NR

2) O(a) sr(a) trabalha atualmente?

0.Não  1.Sim  9.NS/NR

**INFORME-ME SOBRE O SEU ÚLTIMO TRABALHO OU O MAIS RECENTE**

**ENTREVISTADOR(A):** Caso o(a) entrevistado(a) esteja trabalhando atualmente o trabalho atual será o nº 1 e o trabalho anterior nº 2. E caso ele não esteja trabalhando atualmente, o trabalho anterior será o número 1.

I. TRABALHO 1.  ATUAL 2.  ANTERIOR Nº \_\_\_\_\_

3) Qual é(era) a ocupação ou cargo que o (a) sr(a) tem(tinha) neste trabalho?

\_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

9.NS/NR

4) Qual atividade econômica desenvolvida na empresa ou indústria que o(a) sr(a) trabalha(va)?

ENTREVISTADOR(A), favor ler os exemplos: comércio, educação, agricultura, turismo, entre outros.

\_\_\_\_\_  (Cód.

Posterior)

9.NS/NR Entrevistador(a): Escrever NA se a ocupação for dona de casa/ do lar.

5) Qual é (era) o nome do empregador ou da empresa em que o (a) sr(a) trabalha atualmente ou trabalhou mais recentemente?

\_\_\_\_\_  (Cód.

Posterior)

9.NS/NR Entrevistador(a): Escrever NA se a ocupação for dona de casa/ do lar.

6) Qual o período de tempo que o(a) sr(a) esteve nesse trabalho?

|\_|\_|\_|\_|Ano ao |\_|\_|\_|\_|Ano  9999.NS/NR

7) Qual a idade que o(a) sr(a) iniciou e terminou esse trabalho?

Idade ( em anos): |\_|\_| a |\_|\_|  99.NS/NR

8) Em que cidade e estado fica(va) localizada esta empresa?

8.1. Cidade: \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

9.NS/NR

8.2. Estado: \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

9.NS/NR

Entrevistador: Escrever NA se a ocupação for dona de casa/ do lar.

**9) Qual é(era) seu vínculo empregatício neste trabalho?**

Entrevistador(a): Leia as alternativas.

1. Empregado Registrado CLT
2. Empregado Não Registrado
3. Autônomo/Conta Própria
4. Servidor Público Estatutário
5. Servidor Público CLT
6. Aposentado
7. Trabalhador Avulso
8. Trabalhador Temporário
9. Cooperativado
10. Empregador
11. Outro, qual? \_\_\_\_\_  (Cód.

Posterior)

(Entrevistador(a): Se 11 for em branco escreva NA)

99. NS/NR

**10) Quantas horas o(a) sr(a) trabalha (va) por semana nesta ocupação?**

HORAS/SEMANA  99. NS/NR

**11) Por favor, informe todas as substâncias químicas, biológicas, radiações, entre outros as quais o(a) sr(a) foi exposto neste trabalho/ocupação:**

O(a) sr(a) foi exposto(a) no seu ambiente de trabalho, a produtos químicos, biológicos, radiações, entre outros como:

Com que frequência o(a) sr(a) foi exposto(a)?

Entrevistador(a): Leia as alternativas

O(a) sr(a) foi exposto(a) no seu ambiente de trabalho, a produtos químicos, biológicos, radiações, entre outros como:		Com que frequência o(a) sr(a) foi exposto(a)? <b>Entrevistador(a): Leia as alternativas</b>
1. Gasolina	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9. NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9. NS/NR
2. Querosene	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9. NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9. NS/NR
3. Óleo Lubrificante	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9. NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9. NS/NR
4. Benzeno	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9. NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9. NS/NR
5. Aguardente	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9. NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9. NS/NR
6. Thinner	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9. NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9. NS/NR
7. Outros tipos de removedores, especificar: _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (cód. Posterior) _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (cód. Posterior)	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9. NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9. NS/NR
8. Outros tipos de solventes, especificar: _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Cód. Posterior) _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9. NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9. NS/NR

O(a) sr(a) foi exposto(a) no seu ambiente de trabalho, a produtos químicos, biológicos, radiações, entre outros como:		Com que frequência o(a) sr(a) foi exposto(a)? <b>Entrevistador(a): Leia as alternativas</b>
<p><b>9. Outros tipos de colas, especificar:</b></p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p>	<p><input type="checkbox"/> 0. Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Sim</p> <p><input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>	<p><input type="checkbox"/> 1.Diariamente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Quantas horas?</p> <p><input type="checkbox"/> 2.Semanalmente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> vezes da semana</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b>    <input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>
<p><b>10. Outros produtos de limpeza, especificar:</b></p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p>	<p><input type="checkbox"/> 0. Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Sim</p> <p><input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>	<p><input type="checkbox"/> 1.Diariamente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Quantas horas?</p> <p><input type="checkbox"/> 2.Semanalmente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> vezes da semana</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b>    <input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>
<p><b>11. Outros tipos de produtos desinfetantes, especificar:</b></p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p>	<p><input type="checkbox"/> 0. Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Sim</p> <p><input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>	<p><input type="checkbox"/> 1.Diariamente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Quantas horas?</p> <p><input type="checkbox"/> 2.Semanalmente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> vezes da semana</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b>    <input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>
<p><b>12. Outros tipos de agrotóxicos, especificar:</b></p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p>	<p><input type="checkbox"/> 0. Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Sim</p> <p><input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>	<p><input type="checkbox"/> 1.Diariamente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Quantas horas?</p> <p><input type="checkbox"/> 2.Semanalmente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> vezes da semana</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b>    <input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>
<p><b>13. Inseticidas, raticidas e formicidas, especificar:</b></p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)</p>	<p><input type="checkbox"/> 0. Não</p> <p><input type="checkbox"/> 1. Sim</p> <p><input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>	<p><input type="checkbox"/> 1.Diariamente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> Quantas horas?</p> <p><input type="checkbox"/> 2.Semanalmente    <input type="checkbox"/><input type="checkbox"/> vezes da semana</p> <p><input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca</p> <p><input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b>    <input type="checkbox"/> 9.NS/NR</p>

O(a) sr(a) foi exposto(a) no seu ambiente de trabalho, a produtos químicos, biológicos, radiações, entre outros como:		Com que frequência o(a) sr(a) foi exposto(a)? <b>Entrevistador(a): Leia as alternativas</b>
<b>14. Outros tipos de fármacos/ quimioterápicos, especificar:</b> _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Cód. Posterior) _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b> <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
<b>15. Substâncias manipuladas em laboratórios, especificar:</b> _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Cód. Posterior) _____ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> (Cód. Posterior)	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b> <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
<b>16. Piche</b>	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b> <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
<b>17. Asfalto</b>	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b> <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
<b>18.Petróleo cru</b>	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b> <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
<b>19. Alcatrão</b>	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. <b>Não tem contato</b> <input type="checkbox"/> 9.NS/NR

O(a) sr(a) foi exposto(a) no seu ambiente de trabalho, a produtos químicos, biológicos, radiações, entre outros como:		Com que frequência o(a) sr(a) foi exposto(a)? <u>Entrevistador(a): Leia as alternativas</u>
20. Óleo de motor usado	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
21. Óleos de corte	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
22. Corantes	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
23. Cromo	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
24. Ferro	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
25. Chumbo	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
26. Tintura de cabelo	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1. Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2. Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR

O(a) sr(a) foi exposto(a) no seu ambiente de trabalho, a produtos químicos, biológicos, radiações, entre outros como:		Com que frequência o(a) sr(a) foi exposto(a)? <u>Entrevistador(a): Leia as alternativas</u>
27. Formoldeído/ exposição durante o trabalho	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
28.Radiação solar	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
29. Radiografia industrial (Raios-X industriais, gamagrafia)	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
30. Uso de celular	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
31. Material biológico (sangue e/ou outros fluídos provenientes de pacientes ou de utensílios por eles utilizados e não esterilizados, resíduos hospitalares)	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
32. Material biológico (contato com animais ou suas vísceras)	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR
33. Material biológico em laboratórios de patologia ou necropsias	<input type="checkbox"/> 0. Não <input type="checkbox"/> 1. Sim <input type="checkbox"/> 9.NS/NR	<input type="checkbox"/> 1.Diariamente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Quantas horas? <input type="checkbox"/> 2.Semanalmente <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vezes da semana <input type="checkbox"/> 3. Raramente/Nunca <input type="checkbox"/> 4. Não tem contato <input type="checkbox"/> 9.NS/NR



**12) Entrevistador(a), essa ocupação consta na Lista de Trabalhos que requerem questionário especializado?**

0.Não  1.Sim

**Entrevistador(a):** Se sim, anexar o Módulo da Ocupação correspondente.

		Questionário Especializado	Número da ocupação
12. 1	Pintor <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 2	Soldador <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 3	Trabalhador na Indústria Química <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 4	Trabalhador com Couro, Curtume <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 5	Trabalhadores em Gráfica, Tipografia, Serigrafia e outros afins <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 6	Trabalhador em Matadouro, açougueiro e outros afins <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 7	Trabalhador na Agricultura <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 8	Trabalhador na Indústria da Borracha <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 9	Trabalhador na Indústria Têxtil <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 10	Trabalhador com Madeira <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		
12. 11	Mecânico de Veículos a Motor <input type="checkbox"/> 0.Não <input type="checkbox"/> 1.Sim		

**ENTREVISTADOR(A):** Se essa ocupação **NÃO** constar na lista do **Questionário Especializado Segundo Ocupação**, não esqueça de dar continuidade ao Módulo da História Ocupacional através dos anexos com as questões referentes aos empregos ou trabalhos anteriores, nos últimos 20 anos.

### **MÓDULO 5: AGORA VAMOS FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE SEU ESTILO DE VIDA E SAÚDE**

**1) Alguma vez na vida o(a) sr(a) fumou cigarros?**

0. Não (PASSE PARA A QUESTÃO 8)  
 1. Sim  
 9. NS/NR

**2) O(a) sr(a) fuma cigarros atualmente?**

0. Não  1. Sim  9. NS/NR  8. NA

**3) Somando todos os cigarros que o(a) sr(a) fumou na vida inteira, o total chega a 5 maços ou 100 cigarros?**

0. Não (PASSE PARA A QUESTÃO 8)  
 1. Sim  
 9. NS/NR  8. NA

**4) Com que idade o(a) sr(a) começou a fumar cigarros (mesmo que já tenha parado)?**

- Anos  99. NS/NR  88. NA

**5) Em média, quantos cigarros/maços o(a) sr(a) fuma ou fumava por dia?**

**ENTREVISTADOR(A) Atenção! Não leia as alternativas!**

1. até 9  
 2. de 10 a 20 **obs: 1 maço de cigarros = 20 cigarros**  
 3. de 21 a 30  
 4. de 31 a 40  
 5. 41 ou mais  
 9. NS/NR

8. NA

**6) Nos últimos 12 meses, o(a) sr(a) já tentou parar de fumar?**

0. Sim e conseguiu

1. Sim, mas não conseguiu

2. Nunca tentou, mas tem vontade

3. Nunca tentou e não tem vontade

9. NS/NR

8. NA

**7) Com que idade o(a) sr(a) parou de fumar?**

Anos     99. NS/NR     88. NA

**8) O(a) sr(a) convive diariamente com alguém que fuma (em casa)?**

0. Não     1. Sim     9. NS/NR     8. NA

<p style="text-align: center;"><b>AGORA FAREMOS ALGUMAS PERGUNTAS RELACIONADAS AO CONSUMO DE BEBIDAS ALCOÓLICAS</b></p>
---

**9) O(a) sr(a) ingeriu bebidas alcoólicas pelo menos uma vez em sua vida?**

0. Não (Pular o módulo de consumo de bebida alcoólica)

1. Sim

9. NS/NR (Pular o módulo de consumo de bebida alcoólica)

**10) Com quantos anos o(a) sr(a) experimentou ou bebeu bebidas alcoólicas pela primeira vez?**

Anos     99. NS/NR     88. NA

**11) O(a) sr(a) fez uso de bebida alcoólica mesmo que ocasionalmente no último ano (últimos 12 meses)?**

0. Não (Pular o módulo de consumo de bebida alcoólica)

1. Sim

9.NS/NR

8.NA

**12) No último ano (últimos doze meses), em média, quantas doses por semana o(a) sr(a) consumiu?**

**Entrevistador(a):** Cada dose equivale a um copo do tipo americano.

Doses **(Entrevistador(a):** Preencher com 999 caso NS/NR ou com 888 caso NA)

menos que uma dose semanal **(Entrevistador(a):** Pular o módulo de consumo de bebida alcoólica)

**13) Alguma vez o(a) sr(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida ou parar de beber?**

0. Não     1. Sim     9. NS/NR     8. NA

**14) As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber?**

0. Não     1. Sim     9. NS/NR     8. NA

**15) O(a) sr(a) se sente culpado(a) ou chateado(a) consigo mesmo(a) pela maneira como costuma beber?**

0. Não     1. Sim     9. NS/NR     8. NA

**16) O(a) sr(a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca?**

0. Não     1. Sim     9. NS/NR     8. NA

AGORA VAMOS FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O USO DE CELULAR

**17) O(a) sr(a) utiliza o celular?**

0. Não (Pular para a questão 22)

1. Sim

9. NS/NR (Pular para a questão 22)

**Entrevistador(a):** Para quem respondeu *SIM* a questão anterior perguntar:

**18) Com que frequência o(a) sr(a) utiliza o celular para fazer ligações?**

1. 2- 3 vezes por semana  
 2. 4-6 vezes por semana  
 3. Diariamente  
 9. NS/NR     8.NA

**19) Quanto tempo, em média, o(a) sr(a) gasta por ligação?**

- tempo em minutos                       999.NS/NR     8.NA

**20) Na maioria das vezes, como o(a) sr(a) costuma usar o celular?**

1. Diretamente em apenas 1 dos ouvidos  
 2. Diretamente, mas revezando entre os ouvidos  
 3. Distante do ouvido utilizando o viva-voz, por exemplo  
 9.NS/NR     8.NA

**21) Há quanto tempo o(a) sr(a) utiliza celular?**

1. menos de 5 anos  
 2. de 5 a 10 anos  
 3. 10 anos ou mais  
 9.NS/NR     8.NA

**22) O(a) sr (a) utiliza o telefone sem fio?**

0. Não (Pule para o módulo 6)  
 1. Sim  
 9. NS/NR (Pule para o módulo 6)

**Entrevistador(a): Para quem respondeu *SIM* a questão anterior perguntar:**

**23) Com que frequência o(a) sr (a) utiliza o telefone sem fio?**

1. 2- 3 vezes por semana  
 2. 4-6 vezes por semana  
 3. Diariamente

9. NS/NR     8.NA

**24) Quanto tempo, em média, o(a) sr(a) gasta por ligação?**

tempo em minutos                       999.NS/NR     8.NA

**25) Na maioria das vezes, como o(a) sr(a) costuma usar o telefone sem fio?**

1. Diretamente, em apenas 1 dos ouvidos  
 2. Diretamente, mas revezando entre os ouvidos  
 3. Distante do ouvido utilizando o viva-voz, por exemplo  
 9.NS/NR     8.NA

**26) Há quanto tempo o(a) sr(a) utiliza o telefone sem fio?**

1. menos de 5 anos  
 2. de 5 a 10 anos  
 3. 10 anos ou mais  
 9.NS/NR     8.NA

**MÓDULO 6 – REGISTRO DA HISTÓRIA DE DOENÇA PREGRESSA E FAMILIAR RELATADO PELO  
PACIENTE**

**1) Por favor, informe se algum médico ou outro profissional de saúde já lhe informou que o(a) sr(a) tem ou teve alguma das doenças que vou citar:**

- |                                   |                                |                                 |
|-----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| 1) Anemia                         | <input type="checkbox"/> 0.Não | <input type="checkbox"/> 1. Sim |
| <input type="checkbox"/> 9. NS/NR |                                |                                 |
| 2) Asma                           | <input type="checkbox"/> 0.Não | <input type="checkbox"/> 1. Sim |
| <input type="checkbox"/> 9. NS/NR |                                |                                 |
| 3) Dengue                         | <input type="checkbox"/> 0.Não | <input type="checkbox"/> 1. Sim |
| <input type="checkbox"/> 9. NS/NR |                                |                                 |
| 4) Diabetes                       | <input type="checkbox"/> 0.Não | <input type="checkbox"/> 1. Sim |
| <input type="checkbox"/> 9. NS/NR |                                |                                 |
| 5) Infecção por HTLV              | <input type="checkbox"/> 0.Não | <input type="checkbox"/> 1. Sim |
| <input type="checkbox"/> 9. NS/NR |                                |                                 |

- 6) Infecção por HIV  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 7) Infecção por *H.pylori*  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 8) Infecção por HHV8 (Herpes vírus humano-8)  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 9) Infecção por HVC (vírus da Hepatite C)  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 10) Infecção pelo EBV (Epstein-Barr vírus)  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 11) Malária  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 12) Mielodisplasia (SMD)  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 13) Transplante de Órgãos  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 14) Tuberculose  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 15) Pneumonia  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR
- 16) O(a) sr(a) já foi submetido(a) a alguma Cirurgia?  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR

Se sim, qual? \_\_\_\_\_  (cód. Posterior)

**ENTREVISTADOR(A): Se o(a) entrevistado(a) foi submetido(a) a mais de uma cirurgia especificar nas opções abaixo.**

- 17) Outra Cirurgia 2?  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR

Se sim, qual? \_\_\_\_\_  (cód. Posterior)

- 18) Outra Cirurgia 3?  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR

Se sim, qual? \_\_\_\_\_  (cód. Posterior)

- 19) O(a) sr(a) tem ou já teve Outro Câncer?  0.Não  1. Sim  
 9. NS/NR

Se sim, qual? \_\_\_\_\_  (cód. Posterior)

**ENTREVISTADOR(A): Se o(a) entrevistado(a) tem ou já teve mais de um câncer ou qualquer outra doença especificar nas opções abaixo.**

20) Outro Câncer 2  0.Não  1. Sim

9. NS/NR

Se sim, qual? \_\_\_\_\_  (cód. Posterior)

21) Outro Câncer 3  0.Não  1. Sim

9. NS/NR

Se sim, qual? \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

22) Outra Doença 1  0.Não  1. Sim

9. NS/NR

Se sim, qual? \_\_\_\_\_  (cód. Posterior)

23) Outra Doença 2  0.Não  1. Sim

9. NS/NR

Se sim, qual? \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

24) Outra Doença 3  0.Não  1. Sim

9. NS/NR

Se sim, qual? \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

**2) Por favor, diga se algum de seus familiares (avós, pais, tios ou irmãos) já tiveram alguma das seguintes doenças:**

1) Diabetes  0.Não  1.Sim parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR

2) Leucemia  0.Não  1.Sim parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR

3) Linfoma  0.Não  1.Sim parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR

4) Tuberculose  0.Não  1.Sim parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR

5) Câncer de Mama  0.Não  1.Sim parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR

6) Câncer de Pulmão  0.Não  1.Sim parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR

7) Outro Câncer 1  0.Não  1.Sim parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR



**Especificar:** \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

8) Outro Câncer 2       0.Não       1.Sim      parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR

**Especificar:** \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

9) Outro Câncer 3       0.Não       1.Sim      parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR

**Especificar:** \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)

10) Outro Câncer 4       0.Não       1.Sim      parentesco \_\_\_\_\_

9.NS/NR

**Especificar:** \_\_\_\_\_  (Cód. Posterior)