

# AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO E A INFLUÊNCIA DO VARIANTE DO GENE EPHX1 NO DESENVOLVIMENTO DE LINFOMA NÃO-HODGKIN EM ADULTOS

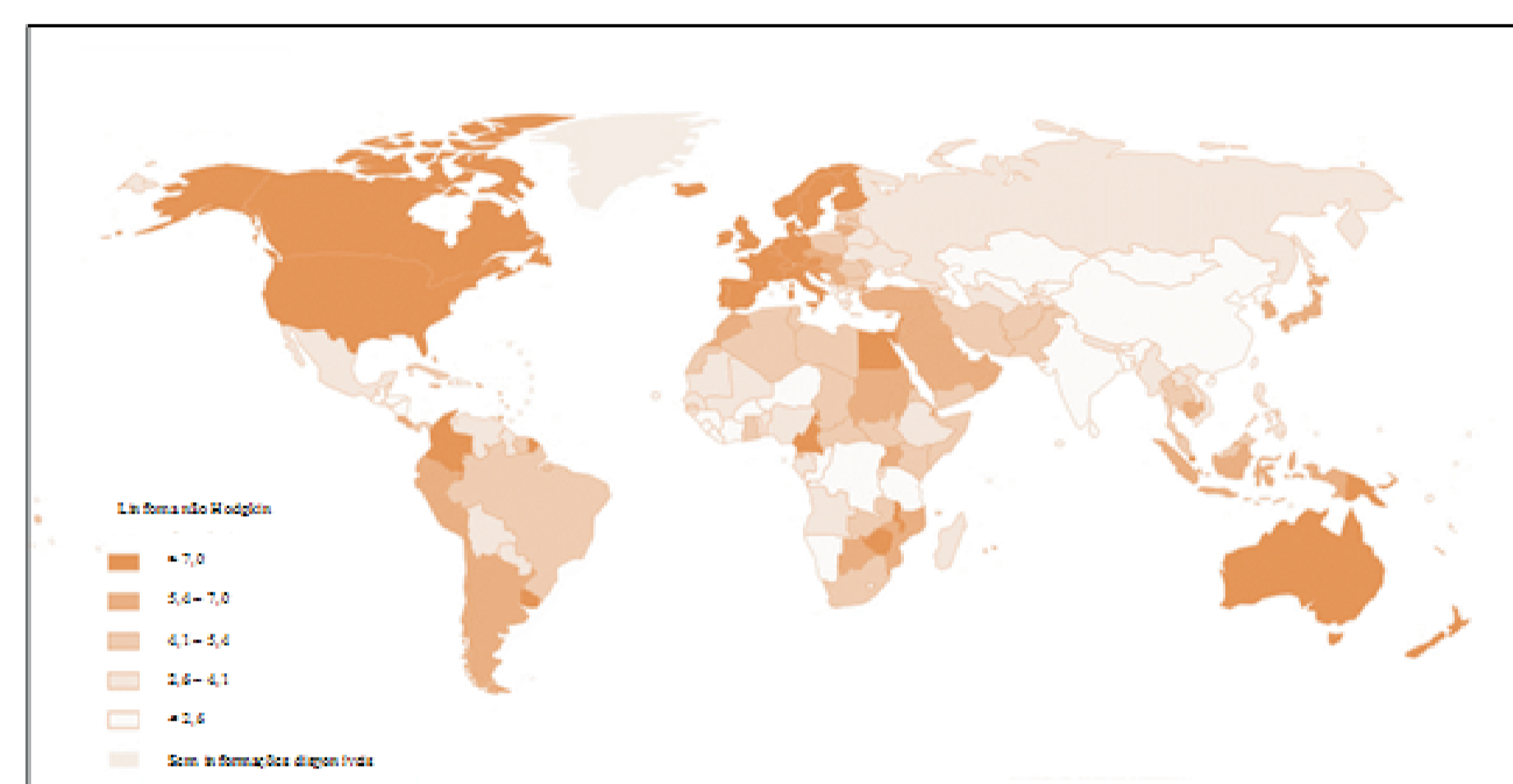
<sup>1,2</sup>Vanessa Indio do Brasil da Costa; <sup>3</sup>Samila Natiane Ferreira; <sup>3</sup>Paula Gabriela Sousa de Oliveira; <sup>3</sup>Letícia Vargas de Mesquita; <sup>4</sup>Gabriela Vera-Lozada; <sup>2</sup>Ubirani Barros Otero; <sup>4</sup>Rocio Hassan; <sup>3,4</sup>Marcia Sarpa de Campos Mello

1 Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde/ Fiocruz - 2 Unidade Técnica de Exposição Ocupacional, Ambiental e Câncer; Coordenação de Prevenção e Vigilância; INCA - 3 Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro (RJ) - Brasil. - 4 Cemo/ INCA

## INTRODUÇÃO

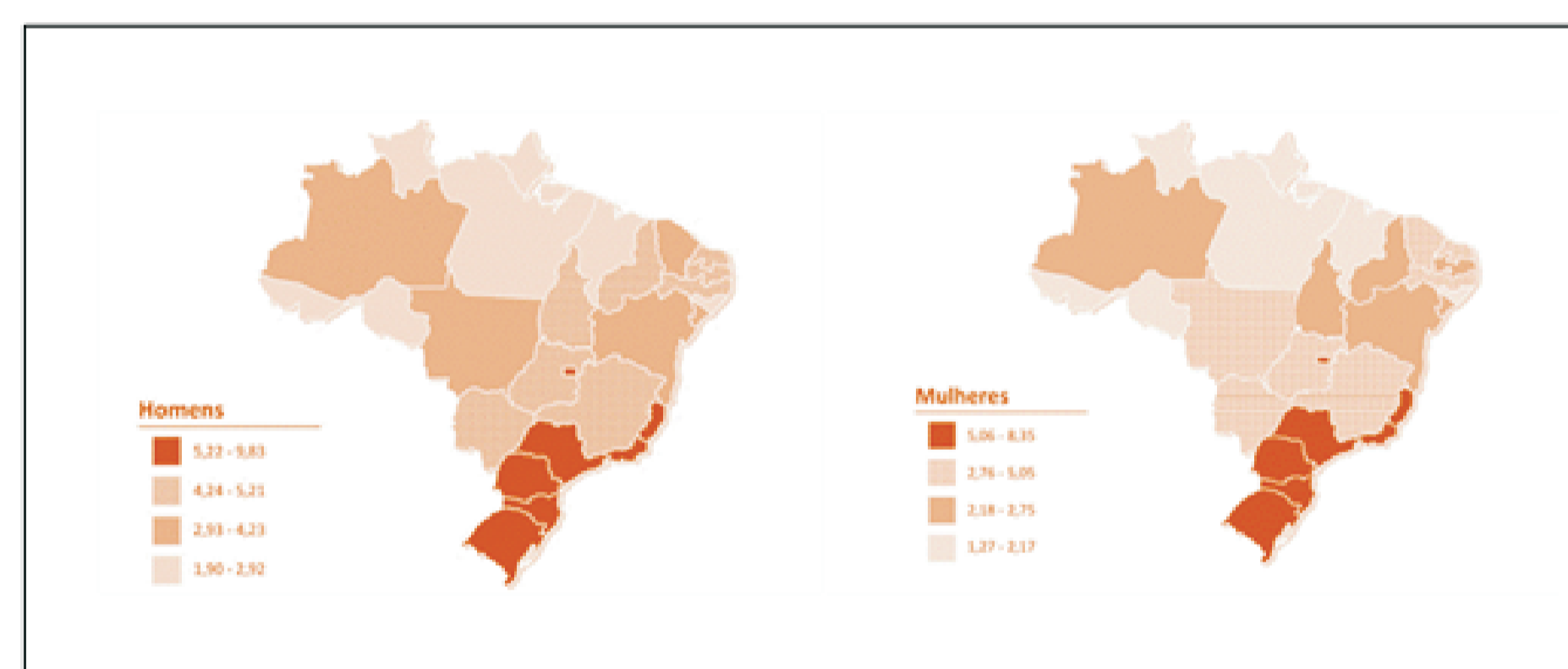
A ocorrência de Linfoma não Hodgkin tem crescido nas últimas décadas e a exposição ocupacional a carcinógenos químicos e a influência de variantes genéticas de vias metabólicas tem sido alvo de investigação, a fim de identificar a suscetibilidade genética à exposição a esses agentes. Portanto, a caracterização dos riscos da exposição ocupacional pode subsidiar ações regulatórias, interdisciplinares e intersetoriais na área de Vigilância Sanitária e colaborar na pesquisa de carcinógenos.

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



Fonte: Adaptado de IARC (2012)

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



Fonte: Adaptado de IARC (2015)

## OBJETIVO

Avaliar a exposição ocupacional ao benzeno e a influência dos polimorfismos do gene *EPHX1* (rs2234922) na chance de desenvolvimento de LNH.

## MÉTODOS

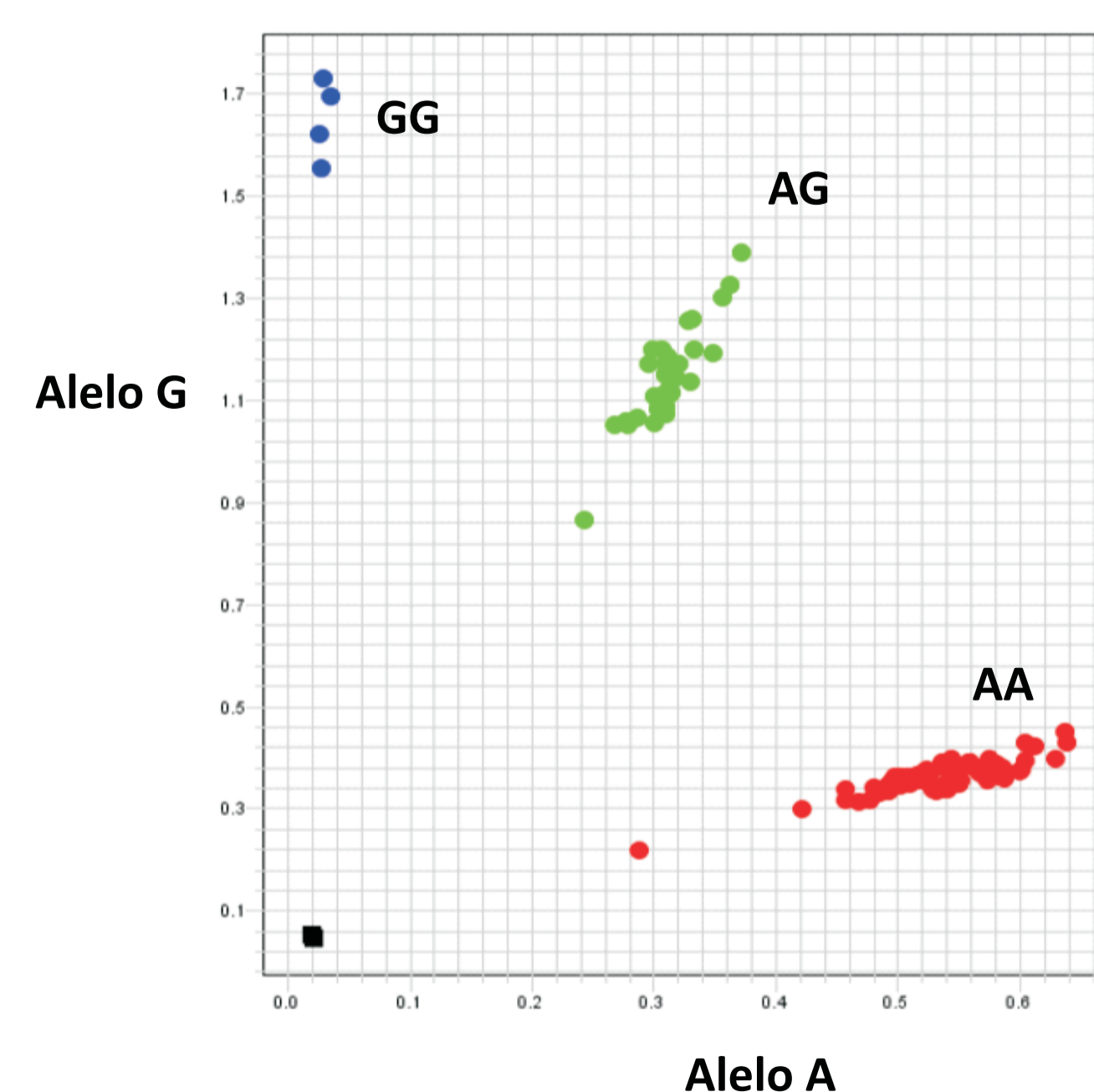
• **Desenho do estudo:** Trata-se de um estudo observacional analítico do tipo caso-controle realizado no quadriênio de 2013-2016. Os casos (n = 215) avaliados são pacientes com diagnóstico de LNH, com confirmação histológica por imunofenotipagem e, os 'controles' (n = 499), acompanhantes e visitantes de pacientes diagnosticados com cânceres não-hematológicos e, também doadores de materiais biológicos.

• **Coleta de dados:** A coleta de dados, incluindo a exposição ocupacional a solventes foi feita através de entrevistas e com questionários. A exposição ocupacional ao benzeno, foi identificada a partir dos títulos das ocupações exercidas nos últimos 20 anos e das respectivas atividades econômicas.

• **Genotipagem:** Foi realizada a genotipagem do polimorfismo (single nucleotide polymorphism, SNP), *EPHX1*; rs2070673, através PCR em tempo real, com o método de TaqMan® (Applied Biosystems, Life Technologies).

• **Análise estatística:** Foi construído um modelo multivariado para identificação de fatores preditoras independentes através da regressão logística não-condicional.

Figura 3 – Gráfico de discriminação alélica para genotipagem de SNPs pela metodologia TaqMan®.



Legenda: Discriminação alélica do SNP *EPHX1* (rs2234922). No eixo das abscissas está representado o alelo A, enquanto nos eixos das ordenadas está 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.

## 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%) (figura 4).

• 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 (tabela 1). 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 pregressa 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.

Tabela 1 – 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						
	Total (n=246)	Total (n=145)	LDGCB (n=64)	LF (n=28)	LLC/LLP/LCM (n=21)	LCT (n=16)	Outros (n=16)	%	%
<b>Sexo (N=389)</b>									
Feminino	156 (63,4)	73 (50,3)	32 (50,0)	18 (64,3)	8 (38,1)	8 (50,0)	7 (43,8)	8 (50,0)	7 (43,8)
Masculino	90 (36,6)	72 (49,7)	32 (50,0)	10 (35,7)	13 (61,9)	8 (50,0)	9 (56,3)	8 (50,0)	9 (56,3)
p-valor*		0,010	0,042	0,371	0,019	0,263	0,106		
<b>Faixa etária (N=389)</b>									
25-45	67 (27,3)	31 (21,4)	11 (17,2)	9 (32,1)	3 (14,3)	1 (6,3)	7 (43,8)	7 (43,8)	7 (43,8)
>45	177 (72,7)	114 (78,6)	53 (82,8)	19 (67,9)	18 (85,7)	15 (93,8)	9 (56,3)	9 (56,3)	9 (56,3)
p-valor*		0,182	0,098	0,001	0,301	0,078	0,105		
<b>Média (DP)</b>	53,3 (12,7)	55,0 (12,3)	56,0 (11,8)	54,0 (11,4)	55,4 (12,0)	54,4 (14,0)	52,9 (14,0)	52,9 (14,0)	52,9 (14,0)
p-valor*		0,383	0,147	0,814	0,723	0,766	0,908		
<b>Cor de pele (n=384)</b>									
Branca	141 (57,3)	93 (64,1)	40 (62,5)	18 (64,3)	15 (71,0)	9 (56,3)	9 (56,3)	9 (56,3)	9 (56,3)
Outras <sup>†</sup>	100 (41,7)	52 (35,9)	24 (37,5)	9 (32,1)	5 (23,8)	7 (43,8)	7 (43,8)	7 (43,8)	7 (43,8)
p-valor*		0,320	0,558	0,413	0,164	0,839	0,839		
<b>Renda familiar (salários mínimos) (n=341)</b>									
≤5	140 (56,3)	107 (73,8)	51 (79,7)	21 (75,0)	15 (71,0)	9 (56,3)	12 (75,0)	12 (75,0)	12 (75,0)
>5	60 (24,7)	29 (20,2)	8 (12,5)	7 (25,0)	5 (23,8)	6 (37,5)	3 (18,8)	3 (18,8)	3 (18,8)
p-valor*		0,036	0,006	0,471	0,621	0,389	0,408		
<b>Média (DP)</b>	4,7 (4,4)	3,7 (3,7)	3,2 (3,2)	3,8 (4,4)	3,7 (3,3)	3,1 (3,7)	4,0 (5,2)	4,0 (5,2)	4,0 (5,2)
p-valor*		0,010	0,001	0,859	0,197	0,203	0,161		
<b>Nível de escolaridade (n=388)</b>									
Até o ensino fundamental	130 (52,8)	122 (84,8)	56 (87,5)	23 (82,1)	20 (95,2)	11 (68,8)	13 (81,3)	13 (81,3)	13 (81,3)
Médio Superior	54 (22,2)	22 (15,2)	8 (12,5)	5 (17,9)	1 (4,8)	3 (18,8)	3 (18,8)	3 (18,8)	3 (18,8)
p-valor*		0,091	0,083	0,396	0,068	0,372	1,000		
<b>Local de residência (menores etas) (n=389)</b>									
Metrodoctiana	234 (95,0)	131 (90,3)	58 (90,6)	22 (78,6)	20 (95,2)	16 (100,0)	15 (93,8)	15 (93,8)	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)	1 (6,3)	1 (6,3)
p-valor*		0,028	0,000	<0,001	0,604	1,000	0,310		

Tabela 2 - Distribuição dos casos de LNH e controles segundo variantes genéticas. Rio de Janeiro, 2013-2016.

Variáveis	Total		Controles (N = 244)		Caso de LNH (N = 145)		p-valor <sup>§</sup>
	n°	%	n°	%	n°	%	
<b>SNP EPHX1(rs2234922)(n = 348)</b>							
AA	214	61,3	139	56,8	75	51,7	
AG	119	34,1	54	22,1	64	44,1	
GG	16	4,6	10	4,1	6	4,1	0,003
AG + GG	135	38,7	64	26,2	70	48,2	0,002
AA + AG	333	95,4	194	79,5	139	95,9	0,737

\* Os valores correspondem as frequências absolutas das variáveis.  
HW: Equilíbrio de Hardy-Weinberg  
§ O p-valor é relativo a comparação das proporções dos genótipos entre os casos de LNH e os controles, pelo teste de qui-quadrado.

## CONCLUSÃO

• 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 *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 do tabagismo para o LNH (OR = 6,09; IC95% 1,78-20,85, p = 0,018).

## REFERÊNCIAS

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.  
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.  
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. Ethylene oxide. 2012c. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-29.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2017.  
INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Trichloroethylene. 2014. Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol106/mono106-001.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2017.  
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 122 p.  
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.93, n. 1, p. 35-61, 2017.

Fonte(s) de financiamento: INCA, OPAS  
Conflitos de interesses: Sem conflito de interesses.