

¹Carolina Almeida (IC-FAPERJ); ^{2,3}Sâmila Natiane Ferreira; ²Jéssica Danielle Barboza; ¹Letícia Mesquita; ²Ubirani Otero; ³Rocio Hassan; ²Vanessa Índio do Brasil; ^{2,4}Márcia Sarpa de Campos Mello (Orientadora)
¹Graduanda do curso de Medicina da UNIRIO; ²CONPREV/INCA; ³CEMO/INCA; ⁴Departamento de Bioquímica (IB/UNIRIO)
 Email: carol_avilla@hotmail.com; marciasarpa@gmail.com

INTRODUÇÃO

Atualmente, a incidência de Linfoma Não-Hodgkin (LNH) vem aumentando numa taxa de aproximadamente 4% por ano desde a década de 1970 até o final do século XX, porém de forma não homogênea (IARC et al., 2012).

Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, estimam-se 5.210 casos novos de linfoma não Hodgkin (LNH) em homens e 5.030 em mulheres para o Brasil, no ano de 2016 (INCA, 2016), correspondendo a um risco estimado de 5,27 casos novos a cada 100 mil homens e 4,88 para cada 100 mil mulheres.

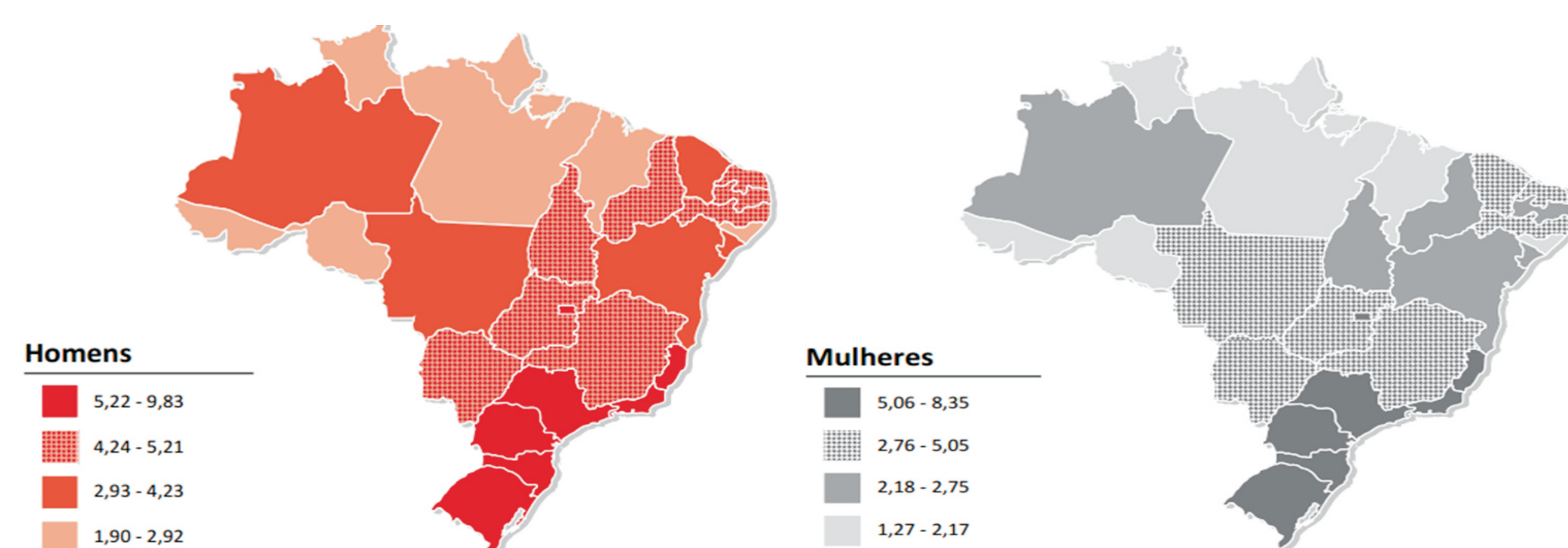


Figura 1: Taxas brutas de incidência de LNH por 100 mil habitantes, estimadas para o ano de 2016, segundo Unidade da Federação. Fonte: INCA.

Dentre o grupo de risco para desenvolver essa neoplasia, se encontram indivíduos com o sistema imune comprometido, como: portadores de doenças genéticas hereditárias que apresentam fragilidade imunológica, infecção pelo vírus HIV (Howlander et al, 2016), Epstein-Barr (EBV), Herpesvirus Humano 8 (HHV-8), Vírus Humano T-linfotrópico tipo I (HTLV-1), bactéria *Helicobacter pylori* e o uso crônico de drogas imunossupressoras.

Os LNH estão também ligados à exposição a certos agentes químicos, incluindo pesticidas, solventes e fertilizantes. Herbicidas e inseticidas também têm sido relacionados ao surgimento de LNH em estudos com agricultores e outros grupos de pessoas que se expõem a altos níveis desses agentes químicos, assim como indivíduos que são expostos à altos níveis de radiação ionizante (RIEUTORT et al., 2016)

Esse trabalho tem como objetivo avaliar a associação da exposição ocupacional a agentes químicos no desenvolvimento de LNH e a influência de polimorfismos genéticos de vias metabólicas, *rs1048943* no gene *Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1)*.

METODOLOGIA

A população desse estudo provém de um estudo caso-controle conduzido no Hospital de Câncer I/INCA. Foram incluídos no estudo casos incidentes de LNH (câncer primário). Os critérios de exclusão foram: diagnóstico de HIV e câncer. Os dados sócio-demográficos, clínicos e ocupacionais foram obtidos a partir de um questionário epidemiológico e pesquisa aos prontuários. A genotipagem do polimorfismo *CYP1A1* foi realizada através de PCR em tempo real pela tecnologia *TaqMan*.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entrevista e Recrutamento

215 casos

499 controles

Coleta de sangue, extração de DNA e Biorepositório

128 casos

250 controles

Analisando os dados sociodemográficos, notamos que há um ligeiro predomínio de LNH em homens (51,3%), quando comparado às mulheres (48,8%), corroborando com a literatura, que relata que o desenvolvimento de LNH é mais comum em homens (CERHAN JR et al. 2014). A maior parte dos controles (63,3%) afirma ingerir bebidas alcoólicas, diferente dos casos em que apenas 40,9% (n=63) consomem regularmente álcool, estando de acordo com estudos realizados que apontam um efeito protetor no consumo moderado de álcool e doenças linfoproliferativas (Chihara et al., 2015).

A análise dos 215 casos revelou que 38,6% (n=83) apresentou Linfoma Difuso de Grandes Células B (NHDGCB) e 20,0% (n = 43) Linfoma Folicular (LF). Esses dados estão de acordo com a literatura mundial, no qual é descrito uma taxa entre 30 e 40% para o NHDGCB e entre 20% para o LF (HENDRIK, 2011).

Tabela 1: Distribuição dos subtipos histológicos entre os casos

Subtipo de LNH	Casos (%)
NHDGB	83(38,6%)
Linfoma Folicular	43(20,0%)
Linfoma de Células T	26(12,1%)
Leucemia Linfocítica Crônica	22(10,2%)
Linfoma de Células B de Zona marginal	17(7,9%)
Linfoma de Células do Manto	13(6,0%)
Outros subtipos menos frequentes	11(5,1%)

O uso ocupacional de agentes químicos, como solvente, domissanitários e agrotóxicos foi associado positivamente ao risco de desenvolvimento de LNH. Pacientes com exposição a domissanitários e a solventes por mais de 10 anos apresentam um risco de, respectivamente, 1,71 e 1,96 de desenvolverem LNH. Esse resultado está de acordo com outros estudos internacionais que apontam que essas substâncias são fatores importantes na patogênese de doenças linfo-proliferativas. (HARDELL et al., 1994; FRITSCHI et al., 2005; TRANAH et al, 2009).

Tabela 2: Distribuição dos alelos do polimorfismo do gene *CYP1A1* entre casos e controles

	<i>CYP1A1 rs 1048943</i>		
	CC	CT	TT
Casos (n=119)	1,7%(n=2)	21,0% (n=25)	77,3% (n=92)
Controles (n=144)	2,1%(n=3)	18,1% (n=26)	79,9% (n=115)

Foi realizado a genotipagem do SNP *CYP1A1* de 119 casos e 144 controles e 1,7% (n=2) dos pacientes e 2,1% (n=3) dos controles apresentaram o alelo recessivo CC. Foi observado que a frequência genotípica das amostras analisadas estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg e foi encontrado um $p=0,818$ para o SNP, sendo maior que 0,05.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os dados parciais apontam para uma possível associação entre a exposição a solventes, domissanitários e agrotóxicos presentes no ambiente ocupacional e o desenvolvimento de LNH. Ainda é necessário avaliar a influência dos polimorfismos dos genes *CYP1A1* e algum subtipo histológico específico do LNH, como sugerem alguns trabalhos (KILFOY, BA, et al. 2009; WU, MS, et al. 2004). Espera-se que os resultados gerados no presente projeto possam contribuir na prevenção e controle do câncer relacionado ao trabalho e ao ambiente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PERRY, AM; BHARAT, D; NATHWANI, N; MACLENNAN, KA; MÜLLER-HERMELINK, HK; BAST, M; BOILESEN M; ARMITAGE, J O; WEISENBURGER, DD. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project, Haematologica Jun 2016, haematol.2016.
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa | 2016. Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: INCA. 2016
- HOWLANDER, N; SHIELDS, MS; MARIOTTO, AB; ENGELS, EA. Contributions of HIV to Non-Hodgkin Lymphoma Mortality Trends in the US, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev cebp.0273.2016; Published Online First July 14, 2016.
- RIEUTORT, D; MOYNE, O; COCCO, P; DE GAUDEMARIS, R; BICOUT, D. J. Ranking occupational contexts associated with risk of non-Hodgkin lymphoma. Am. J. Ind. Med., 59: 561-574.
- CERHAN, JR; KRICKER, A; PALTIEL, O; FLOWERS, CR; WANG, SS; MONNEREAU, A; BLAIR, A; DAL MASO, L; KANE, EV; NIETERS, A; FORAN, JM; MILIGI, L; CLAVEL, J; BERNSTEIN, L; ROTHMAN, N; SLAGER, SL; SAMPSON, JN; MORTON, LM; SKIBOLA, CF. Medical History, Lifestyle, Family History, and Occupational Risk Factors for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The InterLymph NonHodgkin Lymphoma Subtypes Project. J Natl Cancer Inst Monogr. 2014 Aug; 2014(48): 15-25. Published online 2014 Aug 30.
- CHIHARA, D; NASTOUPIL, L. J; WILLIAMS, J. N; LEE, P; KOFF, J. L; FLOWERS, C. R. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy. Expert Review of Anticancer Therapy, 2015, 15(5), 531-544.
- ALEXANDER DD, MINK PJ, ADAMI HO, CHANG ET, COLE P, MANDEL JS, TRICHOPOULOS D. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer. 2007;120 Suppl12:1-39
- HENDRIK, N; DÖRKEN, B; LENZ, G. Pathogenesis of Non-Hodgkin's Lymphoma, JCO JCO.2010.33.3252; published online on April 11, 2011
- FRITSCHI, L; LAKHANI, R; NADON, L; BULSARA, M. Occupational Medicine, 2005, Vol.55(2), pp.155-155

Agências Financiadoras: INCA/MS, FAPERJ, OPAS Área: MEDICINA Centro: CCBS

Projeto Gráfico: Serviço de Edição e Informação Técnico-Científica / INCA