



XII SEMANA CIENTÍFICA UNILASALLE – SEFIC 2016
Canoas, RS – 17 a 21 de outubro de 2016

COMUNICAÇÃO ORAL

ISSN 1983-6783

ASSOCIAÇÃO ENTRE O RISCO DE CÂNCER SINONASAL E A CONTAMINAÇÃO ATMOSFÉRICA DO SETOR COUREIRO-CALÇADISTA ATRAVÉS DA QUIMIO-BIOLOGIA DE SISTEMAS.

Marcelo Pacheco dos Santos, Fernanda Rabaioli da Silva
Centro Universitário La Salle

Resumo

Este trabalho avaliará a associação entre contaminantes atmosféricos do setor coureiro-calçadista e risco aumentado de câncer sinonasal nos trabalhadores expostos ocupacionalmente à aerodispersóides e à solventes, por quimio-biologia de sistemas.

Palavras-chave: *Setor coureiro-calçadista, câncer sinonasal, biologia de sistemas.*

Área Temática: PPG em Avaliação de Impactos Ambientais

1. Introdução

Os câncer sinonasal é uma neoplasia muito rara, representa menos de 1% de todas as neoplasias e cerca de 3% dos cânceres que acometem cabeça e pescoço. Mesmo assim estima-se que no Brasil ocorram 3 mil mortes e surjam 13 mil novos casos de cânceres de cabeça e pescoço por ano, sendo responsável pelo maior número de incidência desta neoplasia na América Latina. Nos Estados Unidos, entre o ano de 2004 e 2008, 59% dos cânceres sinonasais diagnosticados foram neoplasias epiteliais, como o carcinoma de células escamosas (espinocelular) e o adenocarcinoma, sendo estes os mais comuns, respondendo por 38% e 10% dos cânceres sinonasais (EMANUELLI, 2016; YOULDEN, 2013; BRASIL, 2001).

A exposição ocupacional à serragem e pó de madeira é fortemente associada ao câncer sinonasal, desde evidências iniciais, diversas investigações têm sido realizadas com o marceneiros, fabricantes de móveis e serradores. Por este motivo medidas preventivas foram e vêm sendo aplicadas para reduzir a concentração de pó de madeira nos ambientes de labor, a instalação de sistemas de exaustão e o uso de máscaras tem sido evidentes (EMANUELLI, 2016; SCHLÜNSSEN et. al, 2008). Segundo Binazzi, Ferrante e Marinaccio (2015) a etiologia de tumores sinonasais tem sido associada a indústria de fabricação de calçados provavelmente pela exposição a peças de couro, pó de couro, processos de colagem, preparação e acabamento. Foi também observado pelos autores a ligação com exposições à produtos químicos encontrados em diversas atividades profissionais, os mais comuns na fabricação calçadista são o cromo e os formaldeídos. Embora na fabricação de artefatos de madeira a ligação com o câncer sinonasal já tenha sido bem reconhecida, até mesmo considerando-a como doença profissional, no setor coureiro-calçadista a relação histológica, entre localização anatômica e as exposições ocupacionais, ainda não foram bem estabelecidas, pois são poucos estudos que indicam um consenso científico de quais os fatores estão realmente relacionados a patologia (BONNETERRE, 2007).

Apesar de muitos estudos apontarem o setor coureiro-calçadista como gerador de atividades classificadas como carcinógenas em humanos, por sua grande ligação com os cânceres de bexiga e leucemias, novas evidências ligam a inalação de aerodispersóides (vapores, nevoas, poeiras,



XII SEMANA CIENTÍFICA UNILASALLE – SEFIC 2016
Canoas, RS – 17 a 21 de outubro de 2016

COMUNICAÇÃO ORAL

ISSN 1983-6783

sprays) deste setor à doenças do trato respiratório e cânceres sinonasais (IARC, 1987a; 1987b; EMANUELLI, *et. al*, 2016; BINAZZI; FERRANTE; MARINÁCIO, 2015).

Devido a importância econômica e o número de trabalhadores que o mercado coureiro-calçadista abrange, há um relevante motivo de se realizar uma investigação da influência dos contaminantes atmosféricos no aumento de risco sinonasal. A atividade coureiro-calçadista destaca-se como um dos segmentos mais poluentes, emitindo diferentes resíduos atmosféricos no meio, sendo considerado por especialistas como um dos dez ramos industriais que mais prejuízos causam ao ambiente. Já o adenocarcinoma sinonasal é um câncer de origem ocupacional, porém sua associação com os poluentes atmosféricos da indústria coureiro-calçadista não é muito bem conhecida. Assim, este trabalho irá utilizar a biologia de sistemas, para a obtenção de uma investigação mais integrada das possíveis vias moleculares afetadas pelos contaminantes atmosféricos deste setor e a relação no aumento de risco de câncer sinonasal.

O objetivo principal deste estudo é avaliar a associação existente entre os contaminantes atmosféricos do setor coureiro-calçadista e o risco do aumento de câncer sinonasal nos trabalhadores expostos ocupacionalmente à aerodispersóides e à solventes através da quimio-biologia de sistemas.

2. Marco Teórico

Historicamente com o desenvolvimento industrial surgiram as necessidades de métodos que fossem mais eficientes e tornassem as empresas mais produtivas. Com este movimento se iniciaram às exposições inevitáveis do homem há um crescente número de substâncias químicas naturais e sintéticas, que incluem poeiras, vapores orgânicos, fibras, névoas, compostos orgânicos e inorgânicos que podem causar vários efeitos toxicológicos ao ser humano e aos seres vivos presentes tanto no ambiente ocupacional quanto no ambiente social e ecológico ao qual está inserida a fonte emissora (ANCINES, 2011).

Até década de 70 a maioria dos produtos exógenos considerados carcinogênicos para o homem era encontrado no ambiente de trabalho. Atualmente tal risco foi sendo atenuado e controlado pela legislação, mas mesmo assim esse ambiente continua a apresentar uma importante proporção e misturas de agentes cancerígenos. Recentemente a Agência Internacional de Investigação sobre Câncer (IARC) concluiu a revisão de todos os agentes classificados no GRUPO 1 - CANCERÍGENOS PARA HUMANOS - atualizando informações sobre mecanismos de carcinogênese (ALGRANTI; BUSCHINELLI; CAPITANI, 2010; COGLIANO *et al.*, 2011). Com base nesta lista e por orientação da Organização Mundial de Saúde (OMS), os Ministros do Estado do Trabalho e Emprego, da Saúde e da Previdência Social, instituíram pela portaria nº 9 de outubro de 2014, considerando o Plano Nacional de Segurança e Saúde no Trabalho, a Lista Nacional de Agentes Cancerígenos Para Humanos (LINACH), devido a elevada incidência de câncer no Brasil (BRASIL, 2001). Consultando esta lista podemos constatar que existem diversas substâncias presentes nos ambientes industriais do setor coureiro-calçadista, as quais os trabalhadores são expostos cotidianamente.

O estado do Rio Grande do Sul, mais especificamente, a região do Vale dos Sinos é considerada uma das maiores produtoras de calçados do mundo, este polo industrial está representado por 2700 empresas de produção calçadista, 294 curtumes e diversas empresas terceirizadas destas empresas âncoras (ABICALÇADOS, 2015; CICB, 2015). Embora este setor tenha importância econômica ao estado, pois gera empregos e arrecadação de impostos, ele pode trazer risco à saúde do trabalhador devido ao grande número de substâncias químicas manuseadas. Dentre estas substâncias destacam-se o benzeno e parte de seus derivados, o tolueno, o cromo e os



XII SEMANA CIENTÍFICA UNILASALLE – SEFIC 2016
Canoas, RS – 17 a 21 de outubro de 2016

COMUNICAÇÃO ORAL

ISSN 1983-6783

solventes. O tolueno e o pó de couro são frequentemente citados por ações carcinogênicas, mas individualmente eles não são considerados tóxicos ou genotóxicos (ERDTMANN, 2003).

Inúmeras são os programas internacionais de segurança e saúde ocupacional voltados para exposições a riscos químicos. Nos países desenvolvidos, os trabalhadores expostos e estes tipos de riscos são altamente esclarecidos sobre a manipulação laboral destas substâncias, porém, devido as grandes variações dos parques industriais e as desigualdades culturais dos diferentes países, essas importantes informações acabam por não serem observadas por todos, por motivos políticos ou econômicos (KESHAVA & ONG, 1999 apud HEUSER, 2005).

Neste cenário, apesar da existência de medidas regulatórias internacionais, ainda existem muitos trabalhadores que continuam expostos a agentes tóxicos por desconhecerem tal exposição, o volume de substâncias a que estão expostos e quais produtos manipulados são potencialmente perigosos a saúde humana (KESHAVA & ONG, 1999 apud HEUSER, 2005). Para gerar essas informações a sociedade necessita de conhecimentos explorados pela área da Toxicologia, pois é uma ciência devotada a compreender os tóxicos, sua existência, sua ocorrência, seus comportamentos e seus mecanismos de ação (FUKUSHIMA; AZEVEDO, 2008).

As atividades da indústria beneficiadora de couro e da indústria de fabricação calçadista destacam-se dentre a complexidade dos ambientes laborais e a relação saúde e trabalho. Muitos agentes de riscos destes setores vêm sendo substituídos por outros produtos devido aos danos causados à saúde. O conhecimento da presença de solventes orgânicos em colas, limpadores e substâncias utilizadas no processo curtimento e bronzeamento de couro, têm apontado estes como produtos de potenciais riscos a saúde. Procurando reverter o cenário, a indústria química introduziu no mercado adesivos 100% a base de água, mas devido a seu tempo de secagem ser maior e o preço ser o triplo, os adesivos a base de solventes ainda predominam neste ambiente (HEUSER, 2007). Contudo, ao avaliar o cenário real, no âmbito da utilização de produtos químicos, pode-se perceber que muitas empresas, principalmente as pequenas compram produtos químicos explorando somente o menor preço, assim introduzindo de maneira mista produtos potencialmente cancerígenos em seus processos laborais.

Além das substâncias químicas utilizadas no setor coureiro-calçadista o material particulado produzido neste ambiente também tem sido apontado como suposto causador de cânceres sinovasais e pulmonares. As neoplasias de cabeça e pescoço são responsáveis por um número estimado de 549.000 diagnóstico de cânceres globais a cada ano, tornando-se o 7º câncer mais comum em todo o mundo e o 6º entre os indivíduos de sexo masculino. Apesar da predominância destas patologias serem ligadas ao tabagismo, alcoolismo e infecções causadas pelo HPV, existem evidências que outros fatores podem contribuir para essa doença, incluindo a exposição ocupacional (LANGEVIN et al., 2013).

Segundo a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos [<https://www.epa.gov/>] os materiais particulado menores que 10 µm de diâmetro representam maiores problemas a saúde, pois estas partículas possuem grande potencial de penetração pulmonar podendo até mesmo ultrapassar os alvéolos e alcançar a corrente sanguínea. Essas partículas podem afetar tanto as funções pulmonares quanto cardíacas. Diversas pesquisas ligam a exposição a materiais particulados com mortes prematuras por problemas pulmonares e cardíacos, ataques cardíacos não fatais, arritmia cardíaca, agravo de problemas asmáticos, redução da função pulmonar e aumentos dos sintomas respiratórios, tais como irritações das vias aéreas, tosses e dificuldades para respirar. As partículas pequenas, ou também conhecidas por partículas finas são as com diâmetro menor que 2,5 µm, emitidas muitas vezes por fontes de combustão, manipulação de produtos químicos e formação de partículas por nucleação de interação gasosa. Essas partículas por possuírem menor tamanho e uma composição mais ácida podem gerar interações químicas no momento das trocas gasosas pulmonares e atingirem tecidos mais inferiores do trato respiratório (CANÇADO et. al, 2006;).



XII SEMANA CIENTÍFICA UNILASALLE – SEFIC 2016
Canoas, RS – 17 a 21 de outubro de 2016

COMUNICAÇÃO ORAL

ISSN 1983-6783

Várias são as pesquisas que relatam o aumento da morbidade e da mortalidade em trabalhadores das indústrias coureiro-calçadistas. O setor vem sendo alvo de estudos sobre riscos de carcinogênese ocupacional, pois apresenta um potencial latente de acometimento humano por patologias como leucemia, cânceres nasais, do aparelho respiratório e digestório, também são relatados nas pesquisas outros acometimentos não diretamente ligados ao setor, como o aumento no número de cânceres diversos, abortos espontâneos, a presença de danos citogenéticos e alterações cromossômicas (KVITKO *et. al.*, 2012; HEUSER *et. al.*, 2007).

Bonnetterre *et al.* (2007) em um artigo de revisão sugere que há um risco aumentado de câncer sinonasal em trabalhadores do setor calçadista onde a exposição ao pó do couro é particularmente alta. Um estudo de caso realizado na indústria de produção de couro observou um aumento de caso de câncer sinonasal em trabalhadores da Itália. Este aumento foi associado à exposição ao cromo, pó de couro e a taninos (COMBA *et al.* 1992, BATISTA *et al.*, 1995).

O câncer sinonasal é reconhecido como um câncer ocupacional e embora tenha sua etiologia bem definida pouco se sabe sobre a base molecular deste tipo de câncer (TRIPODI *et al.*, 2009a). O adenocarcinoma sinonasal é altamente correlacionado com a exposição ao pó de madeira (IARC 1995), contudo outros fatores de risco têm sido associados como a exposição ao pó de couro (BONNETTERRE *et al.*, 2007), aos metais como cromo e níquel (ANDERSEN *et al.*, 1999) ao formaldeído (HAUPTMANN *et al.*, 2004).

O adenocarcinoma não apresenta sintomas clínicos específicos, isso explica o atraso no diagnóstico e a frequência de estágios avançados. O tratamento convencional inclui a cirurgia locais associada à radioterapia. A taxa de sobrevivência em 5 anos é de apenas cerca de 50% e é importante salientar que os efeitos secundários são consideráveis, devido à localização destes tumores. Portanto, a importância da detecção precoce e tratamentos alternativos são necessários. Isto requer, no entanto, melhor conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento desses tumores (TRIPODI, 2009b).

Assim, o uso de ferramentas atuais de análise proteômica, transcriptômica e interatômica, como é o caso da Biologia de Sistemas, permitirá visualizar a presença de redes de interação entre diferentes proteínas altamente expressas no câncer sinonasal e os contaminantes atmosféricos do setor coureiro-calçadista possibilitando analisar como esses compostos químicos afetam molecularmente os diferentes mecanismos biológicos e aumentam o risco deste tipo de câncer nos trabalhadores.

3. Metodologia

Para obtenção de dados relacionados às possíveis interações genéticas e bioquímicas entre proteínas associadas à manifestação do câncer sinonasal e os poluentes atmosféricos do setor coureiro-calçadista, diferentes bancos de dados serão analisados como Gene Expression Omnibus (GEO) e STRING 9.1. O programa STITCH 3 (KUHN *et al.*, 2008) será utilizado tanto para mineração de dados, quanto à formação da rede primária de interação entre compostos químicos e proteínas. O desenho de redes binárias de interações físicas entre proteínas relacionadas à exposição aos xenobióticos será realizada pelo programa Cytoscape versão 2.6.3 (SHANNON *et al.*, 2003). A rede binária obtida desta primeira busca será analisada com o programa Molecular Complex Detection (MCODE) (BADER e HOGUE, 2009). A análise de agrupamento de ontologia gênica será realizada para todas as proteínas descritas nas redes de interação geradas. Para isto, a última versão do programa Biological Network Gene Ontology (BiNGO) (MAERE *et al.*, 2005) será usada para a avaliação dos principais grupos de proteínas. A análise de enriquecimento funcional de cada proteína será realizada através do programa CentiScaPe (SCARDONI *et al.*, 2009).



XII SEMANA CIENTÍFICA UNILASALLE – SEFIC 2016
Canoas, RS – 17 a 21 de outubro de 2016

COMUNICAÇÃO ORAL

ISSN 1983-6783

4. Considerações Finais

As investigações que serão desenvolvidas neste trabalho visam o avanço na pesquisa sobre os riscos da exposição ocupacional gerada pelos poluentes atmosféricos do setor coureiro calçadista, pois esta área carece de informações de como esses compostos impactam a vida dos trabalhadores. As análises de quimio-biologia de sistemas identificará as proteínas a serem levadas em consideração para o entendimento da relação exposição a composto químico ou suas misturas e o acometimento destes profissionais ao câncer sinonasal.

Este trabalho apresentará como parte dos resultados da investigação sobre a associação dos riscos de câncer sinonasal e a contaminação atmosférica do setor coureiro-calçadista, algumas análises de redes de interação composto químico e proteínas, correlacionando as proteínas encontradas com as envolvidas no processo patológico do adenocarcinoma sinonasal. Estes dados forneceram uma visão global de bioprocessos e módulos proteicos que apresentam importantes informações sobre esse quadro patológico.

Referências

ABICALÇADOS. Evolução do emprego na indústria calçadista por região. **Abicalçados**, Novo Hamburgo, dez.2014. Seção – Inteligência – Indicadores. Disponível em: <<http://www.abicalcados.com.br/site/inteligencia.php?cat=2>> Acesso em: 10 jan. 2015.

ALGRANTI, E; BUSCHINELLI, J. T. P.; CAPITANI, E. M. Câncer de pulmão ocupacional. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. São Paulo, p. 1806-3713. nov. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132010000600017>. Acesso em: 30 mar. 2016.

ANCINES, C. Biomonitoramento em trabalhadores do setor coureiro – calçadista do Rio Grande do Sul. 2011. 45 f. Trabalho Acadêmico. **Instituto de Biociências**, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2011.

ANDERSEN, A; BARLOW, L; ENGELAND, A; KJAERHEIM, K; LYNGE, E; PUKKALA, E: Work-related cancer in the Nordic countries. **Scand J Work Environ Health** 1999, 25(Suppl 2):1-116.

BADER, G.D. AND HOGUE, C.W. **An automated method for finding molecular complexes in large protein interaction networks**. *Bioinformatics*, v. 4, p. 2, 2009.

BINAZZI, A; FERRANTE, P; MARINACCIO, A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 15, n. 1, p. 1, 2015.

BONNETERRE, V. *et al.* Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. **Occupational Medicine**, [s.l.], v. 57, n. 6, p.438-443, 13 ago. 2007. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/occmed/kqm050>.

BRASIL. Ministério da Saúde; Organização Pan-Americana da Saúde. Doenças relacionadas ao trabalho: manual de procedimentos para os serviços de saúde. Brasília: **Ministério da Saúde**; 2001. 580 p. (Série A. Normas e manuais técnicos; n. 114).



XII SEMANA CIENTÍFICA UNILASALLE – SEFIC 2016
Canoas, RS – 17 a 21 de outubro de 2016

COMUNICAÇÃO ORAL

ISSN 1983-6783

CANÇADO, J.E, et al. The impact of sugar cane-burning emissions on the respiratory system of children and the elderly. **Environ Health Perspect.** 2006;114(5):725-9.

CICB Centro das Indústrias. do Brasil. **Couro e sua importância.** Disponível em: <http://criareplantar.com.br/pecuaria/bovinodecorte/zootecnia.php>, 2015.

COGLIANO VJ; BAAN R; STRAIF K; GROSSE Y; LAUBY-SECRETAN B; EL GHISSASSI, F, et al. 2011. Preventable exposures associated with human cancers. **Journal of the National Cancer Institute** 103:1827-1839.

Erdtmann, B .; HENRIQUES, JAP; SILVA, J. Genética Toxicológica. **Porto Alegre** , 2003.

EMANUELLI, E. et al. A case-case study on sinonasal cancer prevention: effect from dust reduction in woodworking and risk of mastic/solvents in shoemaking. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, v. 11, n. 1, p. 1, 2016.

FUKUSHIMA, A. R; AZEVEDO, F. A. (Ed.). História da Toxicologia.: Parte I – breve panorama brasileiro. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, Brasil, v. 01, p.2-32, out. 2008. Anual. REVINTER. Disponível em: <<http://www.ufvjm.edu.br/disciplinas/far016/files/2012/03/A-ciencia-dos-limites-e-os-limites-da-ciencia.pdf>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

HAUPTMANN, M; LUBIN, J.H; STEWART, P.A; HAYES, R.B; BLAIR, A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. **Am J Epidemiol** 2004, 159(12):1117-1130.

HEUSER, V. D. et al. Evaluation of genetic damage in Brazilian footwear-workers: Biomarkers of exposure, effect, and susceptibility. **Elsevier: Toxicology**, [s.l], v. 3, n. 232, p.235-247, 11 abr. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300483X07000352#>>. Acesso em: 20 maio 2015.

HEUSER, V. D. **Avaliação de risco ocupacional no setor coureiro-calçadista gaúcho do Rio Grande do Sul.** 2005. 165f. Tese para a obtenção do grau de Doutor em Ciências. Universidade Federal dos Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

IARC (International Agency for Research on Cancer), Boot and shoe manufacture and repair, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Summaries & Evaluations, Vol. 25, Suppl. 7, p. 232. Lyon, France (1987a). On-line: <http://www.inchen.org/pages/iarc.html>

IARC: Wood dust and formaldehyde. In Monogr Eval Carcinog Risks Hum Volume 62. Edited by: IARC. Lyon: IARC; 1995.

KUHN, M.; VON MERING, C.; CAMPILLOS, M.; JENSEN, L.J.; BORK, P. **STITCH: interaction networks of chemicals and proteins.** Nucleic Acids Research, v. 36, p. D684-D688, 2008.

KVITKO, K. et al. Susceptibility to DNA damage in workers occupationally exposed to pesticides, to tannery chemicals and to coal dust during mining. **Genetics And Molecular Biology.** Usa, 18 dez. 2012. p. 1060-1068. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3571421/>>. Acesso em: 21 jan. 2016.

LANGEVIN, S. M. et al. Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma



XII SEMANA CIENTÍFICA UNILASALLE – SEFIC 2016
Canoas, RS – 17 a 21 de outubro de 2016

COMUNICAÇÃO ORAL

ISSN 1983-6783

risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. **Cancer Med**, [s.l.], v. 2, n. 6, p.978-986, 4 nov. 2013. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/cam4.155>.

MAERE, S.; HEYMANS, K.; KUIPER, M. **BiNGO: a Cytoscape plugin to assess overrepresentation of Gene Ontology categories in biological networks**. *Bioinformatics*, v. 21, p. 3448-3449, 2005.

SCARDONI, G.; PETTERLINI, M.; LAUDANNA, C. **Analyzing biological network parameters with CentiScaPe**. *Bioinformatics*, v. 25(21), p. 2857-2859, 2009.

SHANNON, P.; MARKIEL, A.; OZIER, O.; BALIGA, N.S.; WANG, J.T.; RAMAGE, D.; AMIN, N.; SCHWIKOWSKI, B.; IDEKER, T. **Cytoscape: a software environment for integrated models of biomolecular interaction networks**. *Genome Research*, v. 13, p. 2498-2504, 2003.

SCHLÜNSSEN, V; JACOBSEN, G; ERLANDSEN, M; MIKKELSEN, A. B; SCHAUMBURG, I; SIGSGAARD, T. Determinants of wood dust exposure in the Danish furniture industry—results from two cross-sectional studies 6 years apart. **Ann Occup Hyg**. 2008;52(4):227–38.

TRIPODI, D; QUÉMÉNER, S; RENAUDIN, K; FERRON, C; MALARD, O. Guisle-Marsollier I, Sébille-Rivain V, Verger C, Géraud C, Gratas-Rabbia-Ré C. Gene expression profiling in sinonasal adenocarcinoma. **BMC Med Genomics**. 2009a Nov 10;2:65.

TRIPODI, D, et al. Gene expression profiling in sinonasal adenocarcinoma. **BMC medical genomics**, v. 2, n. 1, p. 1, 2009b.

YOULDEN, D.R; CRAMB, S. M; PETERS, S; PORCEDDU, S. V; MOLLES, H; FRITSCHI, L, et al. International comparisons of the incidence and mortality of sinonasal cancer. **Cancer Epidemiol**. 2013;37(6):770–9.