

LIA GIRALDU DA SILVA AUGUSTO

Dissertação de Mestrado

*Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP pela médica LIA GIRALDU DA SILVA AUGUSTO.*

*Campinas, 17 de outubro de 1991*

*Prof. Dr. Cármino Antônio de Souza  
- Orientador -*

ESTUDO LONGITUDINAL E MORFOLÓGICO ( MEDULA ÓSSEA ) EM  
PACIENTES COM NEUTROPENIA SECUNDÁRIA À EXPOSIÇÃO  
OCUPACIONAL CRÔNICA AO BENZENO.

Dissertação de Mestrado  
apresentada à Faculdade  
de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de  
Campinas - UNICAMP para  
obtenção do grau de  
Mestre em Medicina Interna

Orientador : Prof. Dr. Cármino Antônio de Souza

CAMPINAS, 1991

Au45e

15270/BC

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL

## APRESENTAÇÃO E AGRADECIMENTOS.

O presente estudo além de cumprir com a exigência do curso de pós-graduação, nível de mestrado, da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, surge também da necessidade de responder à demanda de saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno e homólogos.

A intoxicação pela exposição crônica ao benzeno denunciada pelo Sindicato dos Metalúrgicos de Santos em 1983, é um bom exemplo da história da luta dos trabalhadores brasileiros em defesa da saúde.

A dimensão social desse problema nos levou a estudar os aspectos biológicos da exposição crônica ao benzeno, uma vez que algumas questões, relativas aos aspectos epidemiológicos, toxicológicos e clínicos, são ainda candentes. As dúvidas, ainda não esclarecidas, têm sido utilizadas como obstáculo para que medidas de prevenção sejam adotadas com o rigor necessário, chegando alguns setores a tentar minimizar ou até mesmo a descaracterizar as manifestações clínicas, encontradas em trabalhadores, expostos ao benzeno, ou a negar a relação causal, apesar das conclusões de inúmeras pesquisas realizadas e publicadas. Esta situação revela que a dimensão do problema não se restringe apenas aos aspectos técnicos, mas também ético e político.

A toxicologia e epidemiologia do benzeno talvez sejam das mais estudadas, dentre as substâncias químicas de uso industrial; o volume de estudos que encontramos referidos na literatura especializada, desde o início do século, é

bastante grande. No entanto, aprofundar esse estudo ainda é uma necessidade, posto que o benzeno continua sendo cada vez mais produzido nos países em desenvolvimento, pela transferência de tecnologia e exportação de risco dos países industrializados, que têm demanda crescente de matérias primas derivadas da síntese do benzeno e de seus homólogos.

O estudo do benzenismo, na realidade sócio-sanitária dos países em desenvolvimento, é seguramente, pouco realizado e sua difusão é quase nula.

Devemos ter em conta que, apesar de estarmos avaliando um único fator de risco, a situação das condições de trabalho, para a maioria dos trabalhadores, é de exposição simultânea a uma grande variedade de fatores de risco, que interagem entre si e se potencializam, condicionando o surgimento de doenças características dos grupos expostos.

Estudar os aspectos biológicos de um determinado problema de saúde, sem perder de vista a dimensão social do mesmo, é também uma contribuição que pretendemos dar com o presente trabalho.

Temos claro que a Ciência é um *"produto teórico-prático e histórico da ação social e que dele advém sua função fundamental: a função social, de servir ao ser humano, de servir à sociedade"* (Flores, 1891).

Ao tratar a questão do benzenismo na sua dimensão biológica, levamos em conta outras premissas, em que o adoecimento se origina de um *"processo do desenvolvimento social, e, portanto, é um problema de caráter sócio-natural ou histórico-natural"* (Marx, 1890) e que o ser humano tem uma inquestionável natureza biológica, sobre a qual

ou apartir da qual se ergue sua essência social; "que essa essência social é relativamente determinante da natureza biológica do mesmo, na medida em que respeita e estimula a existência e desenvolvimento de leis próprias dessa natureza biológica, e influi sobre ela " (Flores, 1991); "enquanto existir seres humanos, a história da natureza e a história do homem se condicionam reciprocamente entre si " (Gregorian, 1975).

É nessa perspectiva que vemos as alterações hematológicas devido à exposição crônica ao benzeno. Aqui vale a citação de Breihl e Granda (1982): " Quando os riscos agem continuamente, predominando sobre as condições protetoras e abarcando um número importante de membros de uma determinada classe social, aparece um perfil de enfermidade que, segundo a intensidade do processo, chega ao nível da morbidade, ou se é mais intenso, chega a produzir um padrão de mortalidade típico dessa classe. Ao contrário, se são as condições protetoras as que predominam sobre os riscos, então aparece um perfil de saúde e a consequente maior possibilidade de sobrevivência".

Estudar a morbidade de um grupo de risco da classe trabalhadora, nos coloca no centro do embate entre os interesses econômicos envolvidos, e as políticas de saúde existentes, e é neste cenário que confirmamos, na prática, a parceria necessariamente inseparável do rigor científico e do compromisso social.

Para que este estudo pudesse ser realizado tivemos que contar com a ajuda de vários colaboradores, e aqui queremos destacar a pessoa do orientador, Prof. Dr. Cármino

Antonio de Souza, que teve a sensibilidade e a firmeza de nos apoiar com seriedade, incentivando a investigação das questões que envolvem o seguimento clínico dos trabalhadores intoxicados pelo benzeno. Neste sentido, o agradecimento especial pela orientação dada é pouco para demonstrar o profundo respeito pela figura humana e acadêmica desse jovem professor.

Por fim lembrar todos que auxiliaram direta ou indiretamente este trabalho é tarefa difícil, posto que tantas pessoas foram partícipes, até mesmo com um sorriso e um olhar de encorajamento. Consideramos o produto deste estudo como o resultado de uma vontade coletiva. Neste sentido destacar alguns colaboradores e fazer a dedicatória é mais do que um simples ritual, é o reconhecimento sincero pelo apoio recebido.

#### **Agradecimentos especiais à:**

Todos pacientes participantes do estudo.

Equipe da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, do Departamento de Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas e do Hemocentro da UNICAMP:

Prof.Dra. Sofia Rocha Lieber, pessoa de profundo espírito acadêmico, pela orientação em diversos aspectos do trabalho;

Dr. Afonso Celso Vigorito, pela colaboração na análise das medulas ósseas;

Aparecida Ribeiro Carvalho Reis e Aglê Maria Bortolucci, pelas preparações histológicas do material de medula óssea;

Célio Corrêa Vasconcelos de Souza, pelo apoio de secretaria.

Prof. Dr. Milton Artur Ruiz, da Faculdade de Ciências Médicas de Santos, pela oportunidade, incentivo e colaboração no desenvolvimento do estudo.

Dr. Mauro Abrahão Rozman, sanitarista da SES (SP), pela importante colaboração na análise estatística dos dados.

Prof. Dra. Marilisa Berti de Azevedo Barros, coordenadora da Comissão de Pós Graduação da FCM da UNICAMP, pela avaliação do trabalho e importantes sugestões.

Prof. Dr. Luiz Jacintho da Silva, coordenador de assistência, do Hospital das Clínicas da FCM da UNICAMP, pela avaliação do delineamento do estudo e importantes sugestões.

Prof. Dra. Marcília Medrado Faria, docente do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP, pelos estudos sobre a saúde do trabalhador em Cubatão e pela avaliação dos resultados deste trabalho.

Sindicato dos Trabalhadores Metalúrgicos de Santos-STIMMES, em especial a comissão de Saúde, sua diretoria e os trabalhadores vítimas de benzenismo, que há mais de dez anos lutam em defesa da saúde.

Sindicato dos Trabalhadores da Construção Civil de Santos, pelo apoio ao desenvolvimento do Programa de Saúde do Trabalhador.

Equipe do Centro de Saúde do Trabalhador(CESAT), do ERSA-52,

pela dedicação e responsabilidade com a assistência aos pacientes com intoxicação crônica pelo benzeno.

Dr. Angelo Sementilli, chefe do serviço de Anatomia Patológica do Hospital Guilherme Alvaro, pela cessão dos blocos de medula óssea, para novas preparações.

Neli Suarez Henriques, pela amizade e colaboração na revisão gramatical.

Comissão de Pós-Graduação da FCM da UNICAMP.

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, pela compreensão da importância do estudo.

Dra. Christine Hackel, do Depto. de Genética da FCM da UNICAMP, pelo incentivo, solidariedade e apoio durante o curso de pós graduação e avaliação do trabalho.

Químicas: Arline Sidnéia A. Arcuri e Luiza M. N. Cardoso, da Divisão de Higiene do Trabalho da FUNDACENTRO, por sugestões bibliográficas.

Dra. Edlamar Guimarães Neves, sanitarista da SES - SP, por sua amizade e apoio ao desenvolvimento do estudo.

Dra. Ana Maria Testa Tambellini, da ENSP-RJ, pela abertura de oportunidades e de perspectivas no campo da Saúde do Trabalhador.

Prof.Dr. Finn Diderichsen, do Departamento de Medicina Social do Instituto Karolinska (Suécia), pela solidariedade e incentivo.

Associação Latinoamericana de Medicina Social, ALAMS, por ajudar manter viva a utopia.

Eng. Renato Rocha Lieber, docente do Departamento de Produção da Faculdade de Engenharia da UNESP, pelas sugestões na fundamentação teórica do trabalho.

Carlos Eduardo Nogueira Pereira pelo companheirismo, apoio afetivo e encorajador.

Mamãe, pela compreensão e apoio nos momentos difíceis da vida e aos meus filhos pelo incentivo constante.

*Dedico este estudo à memória de meu pai; à minha mãe; aos meus filhos, Carlos e Tatiana, e a todos os trabalhadores vítimas das más condições de trabalho, representados por Hygino Antônio dos Santos, morto em 1985, de "leucemia ocupacional" e Jairo Fernandes falecido em 6/8/91 de "mielodisplasia" adquirida no trabalho, aos 36 anos de idade.*



## INDICE GERAL

### I- INTRODUÇÃO

1. Fundamentos teóricos sobre o benzeno e a exposição ocupacional	001
1.1 Características físico-químicas do benzeno e uso na indústria	001
1.2 Antecedentes histórico e epidemiológico do benzenismo na região do parque industrial de Cubatão	005
1.2.1 Industrialização e poluição ambiental	005
1.2.2 Evidências epidemiológicas da exposição ocupacional	007
1.2.3 A siderúrgica, importante fonte de risco	012
1.2.4 Consequências do descontrole ambiental	015
1.3 Componentes toxicocinéticos e toxicodinâmicos do benzeno	016
2. Efeitos biológicos da exposição	018
2.1 Intoxicação aguda	023
2.2 Intoxicação crônica decorrente da exposição ocupacional ao benzeno	024
2.2.1 Manifestações decorrentes da deficiência na stem cell devido exposição crônica ao benzeno	025
2.2.2 Manifestações decorrentes de alterações clonais na stem cell por exposição crônica ao benzeno	030

2.3.3	Breve revisão bibliográfica de alterações cromossômicas em expostos ao benzeno	040
3.	Controle do risco e limite de exposição ocupacional	044
4.	Monitoramento biológico em trabalhadores expostos	048
5.	O Centro de Saúde do Trabalhador e a leucopenia	055
6.	Considerações sobre a importância e atualidade do tema	058
II-	OBJETIVOS	060
III-	CASUÍSTICA E METODO	063
1.	Caracterização da casuística	063
1.1	Crítérios de inclusão na amostra	063
2.	Fonte de dados	065
2.1	Prontuário médico do CESAT	065
2.2	Exames laboratoriais	066
3.	Protocolo do estudo	067
4.	Análise dos dados	072
IV-	RESULTADOS	075
1.	Caracterização da população estudada	075
1.1	Idade	075
1.2	Ramo Produtivo	075
1.3	Area de Trabalho	075
1.4	Setor de Trabalho	077
1.5	Tempo de Exposição	078
1.6	Tipo de Exposição	079
1.7	Hemograma de Caracterização	079

1.8	Tempo de Afastamento	081
1.9	Situação do quadro hematológico ao término do estudo	081
2.	Estudo das alterações histológicas e citológicas da medula óssea	082
2.1	Tecido ósseo	082
2.2	Tecido adiposo	082
2.3	Estroma	082
2.4	Tecido hematopoiético	085
2.5	Células inflamatórias	087
3.	Correlação das alterações quantitativas e qualitativas da medula óssea com o tempo de exposição	090
4.	Evolução do quadro hematológico periférico após o afastamento do risco	082
5.	Evolução do quadro hematológico periférico após o afastamento do risco segundo o tempo de exposição	094
	V- DISCUSSÃO	101
	VI- CONCLUSÕES	117
	VII- RESUMO	120
	VIII- SUMMARY	124
	IX- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127
	X- ANEXOS	141

## INDICE DE TABELLAS

Tabela 01-	Distribuição das alterações quantitativas no tecido hematopoiético da medula óssea de 57 pacientes	085
Tabela 02-	Distribuição das alterações quantitativas do tecido hematopoiético de 57 medulas ósseas segundo o tempo de exposição	090
Tabela 03-	Distribuição das alterações qualitativas observadas no tecido hematopoiético da medula óssea de 57 pacientes segundo o tempo de exposição	091
Tabela 04-	Distribuição dos casos com presença de células inflamatórias aumentadas na medula óssea segundo o tempo de exposição	092
Tabela 05-	Estimativa da probabilidade de 61 pacientes normalizarem ou manterem o quadro hematológico periférico, após o afastamento do risco, no período de 1985 a 1990	093
Tabela 06-	Estimativa da probabilidade de 18 pacientes com menos de 24 meses de exposição normalizarem ou manterem o quadro hematológico periférico alterado, após o afastamento do risco, no período de 1985 a 1990	095

Tabela 07- Estimativa da probabilidade de 43 pacientes 095  
com mais de 24 meses de exposição  
normalizarem o quadro hematológico  
periférico, após o afastamento do risco, no  
período de 1985 a 1990

## INDICE DE FOTOS

Foto 01-	Aspectos do aumento intenso do tecido adiposo na medula óssea	083
Foto 02-	Aspectos de necrose na medula óssea	084
Foto 03-	Aspectos de hemorragia intersticial, eosinofilia e mastocitose na medula óssea	084
Foto 04-	Aspectos da hipocelularidade global do tecido hematopoiético da medula óssea	087
Foto 05-	Aspectos de displasia da série megacarioblástica	089
Foto 06-	Foco de células imaturas proliferativas (blastos) de localização anormal (ALIP) na medula óssea	089

## INDICE DE FIGURAS

Figura 01- Distribuição dos 61 pacientes segundo faixas etárias em anos	076
Figura 02- Distribuição dos 61 pacientes segundo o ramo produtivo	076
Figura 03- Distribuição dos 61 pacientes segundo a área de trabalho	077
Figura 04- Distribuição dos 61 pacientes segundo o setor de trabalho	078
Figura 05- Distribuição dos 61 pacientes segundo o tempo de exposição	079
Figura 06- Distribuição dos 61 pacientes segundo as alterações observadas no hemograma de caracterização	080
Figura 07- Distribuição dos 61 pacientes segundo o estado evolutivo do quadro hematológico periférico ao término do estudo	081
Figura 08- Tecido adiposo em 57 cortes histológicos da medula óssea	083
Figura 09- Distribuição das alterações quantitativas do tecido hematopoiético da medula óssea de 57 pacientes	088

Figura 10- Curva da manutenção de alterações nos 074  
hemogramas de 61 pacientes após o afastamento  
do risco

Figura 11- Curva da manutenção de alterações nos 096  
hemogramas, de 61 pacientes, após o  
afastamento do risco, segundo o tempo de  
exposição: grupo de <24 meses ( 18 casos) e  
grupo de >/24 meses (43 casos)



## I - INTRODUÇÃO

## I-INTRODUÇÃO

1. Fundamentos teóricos sobre o benzeno e os efeitos da exposição ocupacional.

1.1 Características físico-químicas do benzeno e uso na indústria.

Os casos estudados neste trabalho se referem aos expostos ocupacionalmente ao benzeno, quase sempre em mistura com outros hidrocarbonetos aromáticos ou derivados. Acreditamos que o benzeno é responsável pelas alterações hematológicas observadas. Aliás, esta é uma dificuldade presente na maioria dos estudos de hematotoxicidade humana por benzeno, onde é mais freqüente a exposição à misturas compostas do que à benzeno puro (Goldestein, 1977).

Apesar deste fator, existem suficientes dados na literatura relativos à hematotoxicidade humana produzida pelo benzeno. As principais evidências incluem segundo Goldestein, 1977:

- a) Alto grau de associação de doenças hematopoiéticas a exposição ao benzeno, e aparente falta de tais associações a outros agentes químicos conhecidos, presentes nos locais de trabalho;
- b) aumento do número de casos de hematotoxicidade relatados com a implementação da produção industrial, e uso de benzeno;
- c) indução experimental de alterações na medula óssea em animais de diversas espécies, expostos somente ao benzeno.

Sem dúvida são ainda necessárias mais informações a respeito de possíveis efeitos hematotóxicos de outros solventes, e principalmente de efeitos por exposições combinadas. É possível que estes compostos interajam com o benzeno, talvez através da alteração de seus metabólitos e /ou alterando o efeito de uma determinada concentração de benzeno (Goldstein, 1977).

Outras evidências que fortalecem a relação do benzeno com as alterações hematológicas observadas em expostos, serão apresentadas neste trabalho, razão pela qual descreveremos os principais dados da literatura, relativos a sua toxicidade.

O benzeno é um hidrocarboneto aromático, líquido, incolor, de odor característico, cuja fórmula molecular é  $C_6H_6$  (Haley, 1977).

O termo "benzol", comumente utilizado no comércio, se aplica às misturas de hidrocarbonetos aromáticos; os benzóis variam largamente na sua composição. Em geral consiste de uma mistura de benzeno com seus homólogos (tolueno, xileno, pentano, acetileno, dissulfeto de carbono, entre outros). O tolueno comercializado pode conter cerca de 15,0% de benzeno, o que pode explicar os efeitos tóxicos observados em trabalhadores que estiveram expostos a esse produto (Swanson e col., 1976).

O benzeno, por sua excelente capacidade solvente e relativo baixo custo, é largamente empregado na indústria. Tem sido usado como um constituinte de combustíveis, desengraxantes e como matéria prima nos processos de síntese, de uma grande variedade de produtos da indústria química como na fabricação de borracha, plásticos, perfumes, medicamentos,

adesivos, extração de óleos e gorduras etc. (Swanson e col., 1976). Os principais produtos derivados do benzeno são:

- a) etilbenzeno: consome cerca de 50,0% da produção mundial de benzeno, principalmente na produção do estireno, que é matéria prima do poliestireno, resinas, elastômeros;
- b) cumeno: consome cerca de 20,0% da demanda mundial de benzeno, principal produto na fabricação do fenol e da acetona;
- c) ciclohexano: consome cerca de 15,0% da produção mundial de benzeno, matéria prima na produção de fibras de "nylon" e resinas;
- d) nitrobenzeno: consome cerca de 4 a 5,0% da demanda total e destina-se à produção de anilinas, pigmentos, hidroquinona, medicamentos, herbicidas, borracha, explosivos (TNT);
- e) clorobenzeno: consome cerca de 2 a 3,0% da demanda mundial do benzeno e é utilizado na produção de resinas e plásticos reforçados;
- f) anidrido maleico: consome cerca de 3,0% da demanda do benzeno, utilizado na produção de resinas e plásticos reforçados;
- g) outras produções: BHC; antroquinona; ácido sulfônico-benzeno; hidroquinona; resorcinol detergentes e solventes (Mendes, 1987).

O benzeno também aparece, em mistura, na gasolina. Não encontramos, nas referências consultadas, dados de concentração na gasolina brasileira, mas na Suécia está presente em até 5,0% nos combustíveis de veículos (Nordelinder e col., 1987).

Nos EUA, foi estimada em 60,2 milhões de litros, a quantidade de benzeno emanados para o meio ambiente em 1975, principalmente proveniente das indústrias químicas e dos automóveis (Haley, 1977).

A tabela vista no anexo 1 mostra a perda de benzeno durante a síntese química de vários produtos (adaptada por Haley, 1977; segundo Ikeda e col, 1971).

Nos EUA, em 1974, foram produzidos 62.256 toneladas de COQUE (American Iron and Steel Institute, 1974) e para cada tonelada produzida, são extraídos cerca de 6,98 litros de benzeno (Faith e col.,1977).

A tabela vista no anexo 2 mostra a produção de benzeno no Brasil, no ano de 1985, conforme informe da Abiquim, 1986, na qual podemos verificar que 95,7% do benzeno, no país, provém do petróleo e 4,3%, do carvão mineral.

Além da utilização do benzeno como matéria prima em processos de síntese, na indústria química; sua presença nos solventes é também importante fonte de exposição, em mistura com tintas, vernizes, "thinners", colas, óleos, adesivos etc., utilizados na indústria de calçados e artigos de couro, oficinas mecânicas, pinturas, indústria gráfica, limpeza, aplicação de carpetes etc. (Mendes,1987).

Apesar de sua grande aplicação industrial, o benzeno vem sendo substituído, nos países mais desenvolvidos, por outros solventes menos tóxicos, e esta medida tem sido responsável pelo decréscimo na incidência de discrasias sanguíneas decorrentes da exposição crônica ao benzeno naqueles países, porém continua sendo um problema agudo nos países em desenvolvimento (Snyder e col.,1977).

No Brasil, sua utilização é indiscriminada e sem controle (Novaes, 1982), acarretando exposição em grande quantidade de trabalhadores.

## 1.2 Antecedentes histórico e epidemiológico do benzenismo na região do parque industrial de Cubatão.

### 1.2.1 Industrialização e poluição ambiental.

O pólo siderúrgico e petroquímico de Cubatão, município da região da Baixada Santista em São Paulo, foi iniciado em meados da década de 50, com a instalação da refinaria de petróleo (Goldenstein, 1972).

A CETESB (Companhia de Tecnologia e Saneamento Ambiental), em documento interno, não publicado, em 1984, informava que a *"poluição ambiental de Cubatão provinha da produção de aço, fertilizantes, cloro, derivados de petróleo e diversos produtos químicos, além do cimento, papel e geração de energia... . A implantação do centro industrial de Cubatão obedeceu às razões econômicas do final da década de 40, relacionadas ao desenvolvimento das indústrias da região metropolitana de São Paulo. Contribuíram para a escolha desse sítio inadequado, a infraestrutura já existente de vias de comunicação entre o planalto paulista e o porto de Santos... O centro industrial de Cubatão não obedeceu a qualquer política de desenvolvimento urbano ... . Quando as indústrias se instalaram não houve preocupação com o saneamento ambiental, iniciando-se assim um processo de deterioração da qualidade do meio ambiente, que só se tornou evidente no final da década de 70 "* (CETESB, 1984).

Desse mesmo documento extraímos as datas de instalação das principais indústrias de Cubatão: *Usina Hidroelétrica da*

*Light (1926), Refinaria Presidente Bernardes (1959),Alba (1956), Cia. Brasileira de Estireno (1957), Union Carbide (1958), Copebrás (1959), Ultrafértil (1970) e Carbocloro (1964), (CETESB,1984).*

A usina siderúrgica de Cubatão iniciou suas atividades em 18/12/1963, com a entrada em operação da laminação de tiras a quente. Sua capacidade inicial foi de 500 mil toneladas/ano de aço. Passou por três estágios de expansão (Estágio I, de 1969 a 1974; Estágio II, de 1971 a 1978 e Estágio III, de 1974 a 1987, elevando sua capacidade de produção para 3,9 milhões de toneladas/ano de aço líquido (Borges, 1990). Nesse processo de industrialização não houve preocupação com os aspectos de controle ambiental (Ab. Saber,1982). Neste sentido a ação governamental foi precária, e só em 1982 foi criado um grupo inter-ministerial para tratar da problemática da poluição industrial de Cubatão, cujas recomendações não foram imediatamente implementadas (Faria, 1987). Queiroz e col. em 1983, apresentaram relatório do grupo de estudos da SBPC (Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência) sobre a situação ambiental de Cubatão de onde se extrai: " ...Cubatão é o pólo siderúrgico e petroquímico mais importante do país, tendo gerado em 1981 um faturamento da ordem de 400 bilhões de cruzeiros, correspondendo a 15 milhões de toneladas de produtos de base. Por habitante , o município apresentou a maior arrecadação do valor adicionado de ICM (Imposto de Circulação de Mercadorias) e é a sexta arrecadação federal do Brasil. Resultado dessa atividade industrial, não controlada, quanto aos efeitos ambientais, é o lançamento na atmosfera

de cerca de 1000 toneladas/dia de poluentes, de elevada periculosidade à saúde, com enorme quantidade de diferentes substâncias, tais como: o benzeno e derivados, monóxido de carbono, amoníaco e compostos nitrogenados, vapores e névoas ácidas, fluoretos etc., que são substâncias sabidamente mutagênicas, carcinogênicas, teratogênicas, tóxicas e irritantes. "

Conforme Kucinski em 1982, o município de Cubatão, baixada litorânea com 148 quilômetros quadrados, entre o porto de Santos e a Serra do Mar, região de mangues e alagados é ocupada na sua parte firme, por 23 indústrias de grande porte, que sozinhas contribuem com 2,6% de todo o PBI (Produto Interno Bruto) brasileiro.

Relatório da CETESB informava haver em junho de 1984, despejos para a atmosfera de 90 toneladas/dias de hidrocarbonetos aromáticos (CETESB,1987).

As consequências decorrentes da poluição ambiental, para a saúde da população desse município e para a saúde dos trabalhadores, foram largamente noticiadas pelos meios de divulgação científica e leiga do país.

Nessa condição de poluição industrial os primeiros e mais intensamente atingidos são os trabalhadores (Berlinguer, 1983).

### 1.2.2 Evidências epidemiológicas da exposição ocupacional.

No final da década de 70, cresceu a preocupação dos sindicatos de trabalhadores, relativa aos aspectos dos riscos e das doenças adquiridas no trabalho. Em 1979 foram criados o Departamento Inter Sindical de Estudos e Pesquisas de Saúde



dos Trabalhadores (DIESAT) e o Departamento de Saúde Ocupacional do Sindicato de Trabalhadores Metalúrgicos de Santos (Augusto, 1986).

Em 1981 a FUNDACENTRO (Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho do Ministério do Trabalho), apresentou relatório de avaliação das áreas insalubres e perigosas da siderúrgica de Cubatão, revelando o descontrole ambiental provocado pelo benzeno na área da coqueria daquela empresa.

O Sindicato dos Trabalhadores Metalúrgicos de Santos (STIMMES) tomou conhecimento desse relatório e em 1983 iniciou o levantamento da situação hematológica dos trabalhadores da coqueria, onde supostamente a exposição era maior (Augusto, 1987).

A medida que os resultados dos hemogramas foram analisados, alterações foram identificadas, mostrando um comprometimento sanguíneo em grande número de trabalhadores (Augusto, 1984).

Em razão dos dados ambientais de exposição ao benzeno e derivados e do conhecimento dos efeitos hematotóxicos do benzeno, as alterações sanguíneas constatadas naqueles trabalhadores foram consideradas de origem ocupacional, cujonexo causal foi confirmado pelos órgãos de fiscalização, através de inspeções técnicas realizadas nos locais de trabalho e nos prontuários médicos dos trabalhadores daquela empresa siderúrgica ( Augusto, 1987).

Através de resolução do Secretário de Estado da Saúde (RSS no. 69 de outubro de 1984) foi introduzido no Sistema de Vigilância Epidemiológica, para a área industrial de Cubatão,

a notificação compulsória de alterações hematológicas por exposição ocupacional aos solventes orgânicos (Augusto, e col., 1986).

A siderúrgica de Cubatão notificou à Secretaria de Estado da Saúde, no período de janeiro a julho de 1985, 576 casos de alterações hematológicas em expostos aos solventes orgânicos ( Registro de Notificação SV-2, do Programa de Saúde do Trabalhador, do Escritório Regional de Saúde de Santos, ERSA-52). Em quadro informativo da siderúrgica em 18/10/85, foram relacionados 929 casos de trabalhadores com diminuição de glóbulos brancos no sangue (leucopenia), sendo que desses 431 estavam afastados do trabalho, caracterizados como casos de intoxicação crônica pelo benzeno; 488 estavam em processo de investigação médica e 10 haviam sido desligados da empresa (COSIPA, 1985).

O PST do ERSA-52, identificou casos de alterações hematológicas por exposição ocupacional aos solventes orgânicos, devido à exposição ao benzeno e misturas, em trabalhadores de outras áreas da siderúrgica de Cubatão e de outras empresas da região (Augusto e col., 1987).

Conforme Ruiz, desde 1979, havia casos detectados de alterações hematológicas de origem ocupacional oriundos da siderúrgica de Cubatão (Ruiz, 1989).

Em agosto de 1985, o número de casos diagnosticados, de intoxicação crônica pelo benzeno, somavam 304, e que estavam em auxílio-doença acidentário, oriundos, principalmente, do parque industrial de Cubatão, sendo que a maior prevalência era da siderúrgica (Ludmer, 1987).

Segundo Karbach, coordenador do grupo de trabalho sobre

leucopenia da COSIPA, em matéria publicada na Gazeta Mercantil (1991), "869 funcionários da empresa foram afastados do trabalho devido a esse problema. O maior número de casos ocorreu em 1985 (N=350) e 1986 (N=255)".

Faria e col., em 1984, examinando hemogramas de 17 trabalhadores de uma mesma unidade da indústria siderúrgica de Cubatão, demonstraram que dois deles foram normais, os demais apresentavam contagem de leucócitos abaixo de 5.000/dl de sangue, chegando alguns casos a apresentarem 3.000 leucócitos/dl e hipoplasia da medula óssea ( Faria e col.,1987).

Augusto em 1984, analisando hemogramas de trabalhadores de vários setores da siderúrgica de Cubatão, realizados em 680 trabalhadores de 5/8/83 a 15/7/84, constatou que 153 apresentavam leucopenia à custa de neutropenia. Outras observações foram feitas tais como, a presença frequente de eosinofilia e plaquetas gigantes.

Em 1985 foi realizado estudo epidemiológico na siderúrgica de Cubatão, com o objetivo de analisar as causas da ocorrência de leucopenia e neutropenia entre os funcionários daquela empresa. A conclusão foi que as alterações hematológicas eram decorrentes da exposição crônica ao benzeno, contido no gás de coqueria, e que atingia os trabalhadores de toda a empresa, embora a maior frequência tenha sido nos setores de produção, utilização e distribuição do gás (COSIPA,1985).

Augusto e col. em 1987, estudaram 193 casos de intoxicados crônicos pelo benzeno (benzenismo) de origem ocupacional atendidos no CESAT, no período de janeiro a

abril de 1987 e constataram que 172 , isto é 89,1 % eram oriundos da área da siderúrgica de Cubatão, 1,5% da área da refinaria de petróleo e 9,4 % de outras empresas.

O programa de saúde do trabalhador do ERSA-52, em seu relatório de balanço do ano de 1988, registrou 259 casos de notificações de alterações hematológicas suspeitas de exposição ocupacional crônica ao benzeno, dos quais 258 foram notificados pela siderúrgica e 1 por uma petroquímica (PST,1989).

Em relação à siderúrgica de Cubatão, os levantamentos e estudos realizados puderam definir melhor as condições de trabalho e o grau de exposição ambiental para a coletividade de trabalhadores dessa empresa , no período de 1981 a 1988, conforme diversos documentos oficiais (FUNDACENTRO,1981 e Delegacia Regional do Trabalho,DRT-SP, processo no.24440/86). Outros casos de alterações hematológicas também foram identificados, em razão da função de risco, como é o caso dos mecânicos, pintores, encanadores industriais em empresas de risco, frentistas etc., que também estão expostos à produtos solventes orgânicos, cujo teor de benzeno é desconhecido das autoridades sanitárias.

Estudo feito pela FUNDACENTRO, com o objetivo de subsidiar o decreto de regulamentação do uso do benzeno em solventes, editado em 1982, analisou a concentração de benzeno em solventes orgânicos industriais, comercializados no Brasil, e fez propostas para a prevenção do risco potencial do benzenismo. Nas amostras estudadas, obtidas diretamente das empresas e no livre comércio, foram encontrados teores de benzeno que variavam de 0,01% a 90,0% .

A pesquisa revelou que os solventes orgânicos estão sendo utilizados largamente em oficinas mecânicas, de pintura, funilaria e gráficas, geralmente em empresas pequenas, onde o controle e medidas de proteção coletiva e individual não são tomados, e a situação de saúde dos funcionários em geral não é monitorada (Novaes,1982).

Em 1988 a FUNDACENTRO e o Sindicato de Trabalhadores da Construção Civil de Santos realizaram uma investigação em várias mercenarias no município de Santos. Encontraram teores de benzeno em vários produtos utilizados acima do permitido pela legislação (PST,1989).

Em razão de a maior parte dos casos de intoxicação pelo benzeno, na região da Baixada Santista, ter sido originária da área da siderúrgica de Cubatão e por ter sido essa empresa alvo de vários estudos ambientais, faremos menção particular a ela.

### **1.2.3 A siderúrgica, importante fonte de risco.**

A siderúrgica de Cubatão empregava diretamente cerca de 17.000 funcionários, dos quais 50,0% estavam envolvidos diretamente no processo de produção (Borges, 1990).

Essa empresa utiliza o carvão mineral para a fabricação do coque, utilizado na produção do aço (FUNDACENTRO, 1981).

Para a obtenção do coque, é feita a carbonização do carvão mineral através de aquecimento, em fornos e na ausência de ar. O coque é um resíduo carbônico, sólido e poroso. Nesse processo se originam dezenas de produtos

voláteis (Wilson e col.,1950).

Na siderúrgica de Cubatão, o carvão mineral é aquecido em baterias de fornos, na unidade denominada coqueria. Dentre os gases voláteis estão os hidrocarbonetos aromáticos, que são destilados e separados em diversas frações, nas unidades dos carboquímicos, para serem depois comercializados. Vários deles são bastante tóxicos, como é o caso do benzeno, naftaleno, antraceno, tolueno, xileno etc. (FUNDACENTRO,1981).

O gás residual resultante desse processo, denominado gás de coqueria, é uma mistura de todos esses hidrocarbonetos aromáticos e que não foram totalmente extraídos da mistura inicial. Esse gás é utilizado por essa siderúrgica como combustível, nas diversas fábricas que compõem a empresa (Coqueria, Altos-fornos, Aciarias e Laminações), (FUNDACENTRO, 1981).

A concentração dos vários hidrocarbonetos aromáticos no gás de coqueria, depende do processo de destilação e lavagem final do gás. O benzeno sempre em mistura com o tolueno e o xileno, compõem o que se chama BTX, que corresponde à fração de óleos leves (FUNDACENTRO,1981).

A coqueria da siderúrgica de Cubatão tem cinco baterias de fornos, sendo que as três primeiras, denominadas 1,2 e 3, foram instaladas no início da construção da empresa e possuíam um processador de lavagem, que extraía boa parte do BTX, deixando apenas uma concentração residual final. Em 1976 é instalada a bateria 4 e, em 1983, a 5, ambas responsáveis por 75,0% da produção do gás de coqueria, utilizado por essa empresa (COSIPA,1985). O aumento da produção de gás de coqueria veio em decorrência do aumento

da produção de aço. Esta, no período de 1977 a 1980, cresceu aproximadamente 100,0% (Zilbovicius e col., 1980).

As duas últimas baterias (4 e 5) foram instaladas sem os devidos lavadores, e o gás oriundo delas ficou com alto teor de óleos leves (benzeno, tolueno e xileno), na ordem de 30 a 40 g/m<sup>3</sup>, enquanto que nas três primeiras (1, 2 e 3) a concentração era de 5 a 10 g/m<sup>3</sup> (COSIPA, 1985).

Houve, portanto, um aumento na produção e consumo do gás de coqueria em cerca de 9 vezes mais, e de um aumento na concentração de BTX de 6 vezes (COSIPA, 1985). O gráfico visto no anexo 3 mostra o consumo de gás de coqueria naquela empresa. Além desses fatores, ligados à produção, a deficiente manutenção nas portas das baterias de fornos, nas linhas de distribuição do gás e nos tanques de armazenamento de benzeno; somados às deficiências no programa de higiene e segurança do trabalho, tanto nas medidas de proteção coletiva como individuais, e de controle médico dos empregados expostos, determinaram a ocorrência de intoxicação crônica pelo benzeno em trabalhadores na área dessa siderúrgica (Secretaria de Estado de Relações de Trabalho - SERT, 1984).

Tal situação ambiental proporcionou maior exposição dos trabalhadores, não só do setor de produção da coqueria, mas também de outros locais da empresa (COSIPA, 1986).

O Serviço Especializado de Segurança e Medicina do Trabalho-SESMT, da empresa, registrou pontos com mais de 2.000 ppm de benzeno (COSIPA, 1985), evidenciando a gravidade do problema.

Em 1984 Atkins e col., ao prestarem assessoria para a

siderúrgica de Cubatão, com o objetivo de rever as ações de higiene na área da coqueria, para limitação da exposição, afirmaram em relatório interno, que " os operários da coqueria estavam expostos a níveis significantes de benzeno, maiores que 50 ppm em períodos repetidos, em pelo menos 1 a 2 meses; que as baterias 1,2 e 3 estavam em tão mal estado, que seria difícil, se não impossível, admitir o trabalho naquelas condições, conforme os padrões europeus, pois o perigo à saúde era extremamente sério". Segundo esses especialistas, na Europa os operários de coquerias, atualmente se preocupam mais com a natureza carcinogênica dos gases emanados das coquerias, do que com o benzeno em particular .

#### 1.2.4 Consequências do descontrole ambiental.

A exposição ao benzeno na área da siderúrgica de Cubatão afetou, não só os trabalhadores metalúrgicos, funcionários diretos da empresa, mas também outros, de diversas categorias profissionais que trabalhavam na área da usina, principalmente os de empreiteiras de montagem e manutenção industrial ( Augusto, 1987).

Sem entrar em detalhes, é importante destacar a situação dos trabalhadores de empreiteiras, principalmente do ramo da construção civil, que trabalham nas indústrias, em caráter temporário. Eles se submetem às péssimas condições de higiene e segurança no trabalho, sem uma adequada política de recursos humanos frente aos riscos a que estão expostos (Fisher e col., 1989).



### 1.3 Componentes toxicocinéticos e toxicodinâmicos do benzeno.

As principais vias de absorção do benzeno, na exposição ocupacional, são, a respiratória e a cutânea. Parte do benzeno inalado (28-35,0%) é imediatamente eliminado pela expiração e o restante se difunde no sangue. A via de absorção digestiva é a menos frequente ( Swanson e col., 1976).

Estudo experimental envolvendo voluntários que inalaram benzeno, mostrou que a absorção do benzeno foi maior durante os primeiros 5 minutos. Aproximadamente 50,0% do gás inalado foi absorvido na primeira hora. Após o término da exposição, 30 a 50,0% do benzeno foi exalado pelos pulmões e 0,1 a 0,2% foi eliminado pelos rins, na sua forma original, e o restante biotransformado (Srbova e col., 1950).

Na exposição aguda a altas concentrações, o benzeno se fixa, principalmente no cérebro, supra-renais e medula óssea, enquanto que na exposição crônica, mais intensamente na medula óssea (Fabre, 1954).

Devido à alta solubilidade, em gordura, o benzeno absorvido se acumula nos tecidos, na razão direta de seu conteúdo lipídico. A concentração na gordura da medula óssea nos animais estudados é aproximadamente 20 vezes maior do que no sangue. A gordura funciona como um reservatório, e a eliminação do benzeno acumulado nesses tecidos é vagarosa. O estudo em autópsia de dois casos de intoxicação fatal foram encontradas concentrações de benzeno de 0,2 g/kg de medula, 14 meses em um e 20 meses em outro, após cessada a exposição (Browning, 1976).

Cerca dos 50 a 70,0% do benzeno absorvido é

biotransformado predominantemente no fígado, com a formação de derivados mais hidrossolúveis para facilitar sua excreção através de conjugados com sulfatos e ácido glucorônico (Snyder, 1977).

A figura mostrada no anexo 4 mostra a biotransformação do benzeno (Snyder e col., 1977).

Existe suficiente evidência de que o efeito tóxico do benzeno se deve a um ou mais de seus metabólitos (Sartorelli, 1981). A primeira oxidação sofrida pelo benzeno, transforma-o em um composto chamado epóxido de benzeno e resulta da introdução de oxigênio na molécula, pela ação de uma mistura enzimática microsomial. O epóxido de benzeno é rapidamente transformado por ação não enzimática na forma de fenol ou pode ser hidratado para dihidrodiol e novamente oxidado através da dihidrogenase para catecol (Jerina e col., 1977).

Finalmente o epóxido de benzeno, com seu potencial eletrofilico pode se ligar covalentemente nos "situs" nucleofilicos ou com macromoléculas celulares, tais como, proteínas e ácidos nucleicos (Snyder, 1977).

Andrews e col. em 1976, observaram que o nível de metabólitos do benzeno na medula óssea, excede à de outros tecidos. Esta observação permitiu sugerir que os efeitos adversos do benzeno podem ser derivados de um, ou mais, de seus metabólitos.

## 2. Efeitos da exposição ao benzeno.

Com relação ao efeito do epóxido de benzeno está bem estabelecida sua toxicidade. Esta evidência é reforçada pela ação similar de outros óxidos derivados de drogas e químicos que, ligando-se covalentemente com as proteínas e ácidos nucleicos celulares, têm sido responsabilizados também pelo efeito carcinogênico dessas substâncias (Snyder e col., 1977).

Embora o fígado seja o principal órgão de biotransformação do benzeno, esta também ocorre na medula óssea como resultado de longos períodos de exposição, podendo resultar reações com as macromoléculas celulares. O efeito cumulativo dessas reações podem produzir a síndrome de depressão medular ou leucemia, em razão de a medula óssea poder ter insuficiente capacidade de desintoxicar o metabólito reativo, epóxido de benzeno ou por ser um tecido altamente proliferativo que contém estruturas celulares mais sensíveis, ao metabólito reativo, do que o fígado (Snyder e col., 1977).

Apesar de ser o epóxido de benzeno um químico instável, pequenas porcentagens podem ser suficientes para reagir com as estruturas intra-celulares. Tendo um tempo suficiente de exposição e dada a natureza cumulativa dos efeitos em baixas concentrações do metabólito, acredita-se que tenha ação depressora sobre a medula óssea.

Estudo experimental em coelhos, realizado por Selling em 1916, relata os efeitos leucotóxicos da exposição ao benzeno (Snyder, 1977).

Lignac em 1932, conseguiu desenvolver vários tipos de leucemia em camundongos expostos ao benzeno (Vigliani e col., 1976).

Snyder e col., em 1977, propuseram mecanismos para explicar a indução de depressão da medula óssea pelo benzeno. A postulação desse modelo se baseia nas observações de vários pesquisadores que concordam que as células da medula óssea, mais sensíveis à ação do benzeno são aquelas no estágio inicial de desenvolvimento. A figura apresentada no anexo 6 proposta por Snyder e col., 1977, mostra um mecanismo que funcionaria para a linhagem das células vermelhas: os eritroblastos jovens seriam mais sensíveis para o benzeno do que, os reticulócitos e os eritrócitos maduros. A parada da maturação deixaria uma gradual depressão de células circulantes, uma vez que são utilizadas como resultado natural da função das células ou como nos casos dos linfócitos, pela migração para outras partes do corpo. O esquema proposto mostra o benzeno inicialmente inibindo o desenvolvimento dos eritrócitos por ação nos mecanismos de proliferação celular. Pensa-se que o efeito pode ser reversível se a exposição cessar antes de uma séria depressão da medula óssea. Efeito similar, em estágios precoces, aconteceria com a produção de leucócitos e plaquetas (Snyder, 1977).

O benzeno interfere na síntese de DNA em células precursoras diferenciadas e inibe a proliferação de células progenitoras e das células microambientais da hematopoiese (Cronkite e col., 1982).

Conforme Santana (1988)", a cinética da produção de

*células em todos os sistemas de regeneração rápida depende da manutenção de uma pequena população de células, que possam sofrer auto-renovação e diferenciação apropriadas ( stem cells ). O tecido hematopoiético contém, normalmente, cerca de uma stem cell para cada 500 a 1.000 células maduras. Este fato demonstra que uma enorme amplificação deve ocorrer durante a produção e desenvolvimento das células sanguíneas. A stem cell pluripotente produz, através da diferenciação, uma variedade de células progenitoras " comprometidas", cujo desenvolvimento está restrito a somente uma ou duas linhagens celulares e células precursoras que se proliferam intensamente e se desenvolvem para constituir as células maduras do sangue circulante".*

Nesse processo estão envolvidos fatores estimuladores da produção de células na medula óssea. A estimulação hormonal da eritropoietina, por exemplo, deixaria a stem cell comprometida no processo de diferenciação e de iniciação da proliferação. No caso de um bloqueio persistente da proliferação, devido a exposição ao benzeno, a estimulação hormonal continuada, esgotaria a população de stem cell. Embora este conceito não leve em conta muitas das complexas funções da medula óssea, pode servir para construir um modelo que explique a progressiva diminuição dos níveis celulares no sangue circulante, até uma eventual pancitopenia (Snyder, 1977).

Recentes relatos mostraram que a exposição ao benzeno induz uma redução da stem cell e progenitores dos granulócitos na medula óssea (Seidel e col., 1989).

Harigaya e col., em 1981, estudaram a hematotoxicidade

do benzeno "*in vivo*", em culturas de células de medula óssea, de camundongos. O estudo revelou que as culturas de células provenientes de camundongos expostos ao benzeno, tiveram uma baixa capacidade de manter a proliferação da stem cell quando comparadas ao grupo controle dos não expostos.

Snyder e col. (1989) mostraram através da incorporação de ferro radioativo, que o benzeno inibe a maturação dos reticulócitos para eritrócitos. O ferro radioativo foi usado para medir a proliferação das células vermelhas na medula óssea. Esta técnica permitiu demonstrar que o efeito de retardo da função medular pelo benzeno se manifesta como um decréscimo na absorção de ferro, servindo como medida da toxicidade benzênica.

Nesse mesmo estudo, os autores observaram que, a hidroquinona, seguida do mucoaldeído, foram os metabólitos mais efetivos na redução de absorção de ferro radioativo, indicando serem os mais tóxicos.

Estudos recentes revelaram que nem só os metabólitos de anel hidroxilado têm efeito tóxico; também os anéis abertos podem ter um importante papel na toxicidade do benzeno, principalmente o trans-trans- mucoaldeído, que foi demonstrado ser um metabólito microsomial do benzeno, e é um agente alquilante que interage com os grupos amino ou sulfídros celulares (Witz e col., 1989).

Conforme estudos realizados por Aksoy e col. (1971), não há correlação evidente entre incidência e severidade dos efeitos hematotóxicos em relação com a intensidade e a duração da exposição ao benzeno.

No entanto em estudos experimentais com animais, tem sido evidenciado que a depressão da medula óssea é uma função da dose e do tempo de exposição. O uso de modelos animais tem sido recentemente questionado, porque, embora a depressão da medula óssea por exposição ao benzeno, tenha sido demonstrada tanto em animais como em humanos, o quadro sanguíneo em animais pode diferir daquele observado em humanos. Por exemplo, nos animais, a granulocitopenia não é um achado frequente, enquanto nos humanos esta é a observação mais comumente encontrada nos casos de depressão da medula óssea, induzida pela exposição ao benzeno. Apesar das diferenças nas espécies, sendo quase impossível reproduzir nos animais as mesmas manifestações encontradas nos humanos, as pesquisas no sentido de encontrar um modelo animal mais conveniente, devem ser estimuladas, para que se possa simular os efeitos da toxicidade benzênica em pessoas (Snyder e col., 1977).

Santana em 1988, estudou alterações na medula óssea, baço, fígado e rins, taxa de hemoglobina e leucocitária em camundongos submetidos a injeções de benzeno. Os resultados revelaram alta mortalidade dos animais, diminuição da concentração de hemoglobina, do número de leucócitos totais, que voltaram à normalidade após cessada a exposição. Houve hipocelularidade esplênica (polpa vermelha) de caráter persistente. A medula óssea não apresentou diferenças estatisticamente significativas, para as células hematopoiéticas, entre os grupos tratados e o controle. Concluindo que, a pancitopenia no sangue periférico, induzida pela injeção de benzeno, na dose usada, apresentou um caráter

temporário.

Testes em culturas de linfócitos humanos "in vitro" foram realizados para determinar se as alterações citogenéticas são induzidas pelo benzeno ou por seus catabólitos (fenol, catecol e hidroquinona). Os resultados indicaram que o benzeno por si não induz um aumento significativo de ISCI, ou alterações na dinâmica do ciclo celular. O fenol tem efeito somente em altas doses. Por outro lado, o catecol mostrou ser um potente composto que induz prontamente o aumento de ISCI e alterações na divisão celular. A hidroquinona é também potente, mas menos do que o catecol. Segundo esses estudos o catecol e hidroquinona são os prováveis metabólitos responsáveis pela toxicidade do benzeno (Morimoto e col.,1980).

Os efeitos tóxicos do benzeno no sistema hematopoiético, em humanos, são bem conhecidos e vêm sendo descritos na literatura há mais de 80 anos (Goldestein, 1977).

## 2.1 Intoxicação aguda.

O benzeno líquido é um potente irritante das mucosas e sua aspiração provoca edema pulmonar e hemorragia nas zonas de contato (Sartorelli,1981).

A ingestão de benzeno provoca irritação do trato digestivo. Os vapores em concentração elevada são irritantes para as mucosas ocular e respiratória. Sua inalação provoca efeitos tóxicos para o sistema nervoso central, assim como os outros solventes; quando inalado em altas concentrações causa efeito narcótico agudo (Wakamatzu,1980 ), cujos sintomas



principais são: excitação seguida de sonolência, vertigem, cefaléia, náuseas, taquicardia, dificuldade respiratória, tremores, convulsões, perda de consciência e morte. Concentrações de 20.000 ppm por 5 a 10 minutos ou 7.000 ppm por 1 a 2 horas são letais. Concentrações de 1.500 a 3.000 ppm por 30 a 60 minutos podem ser toleradas, mas produzem sintomatologia grave, concentrações abaixo de 25 ppm por 8 horas não apresentam sintomas de intoxicação aguda (Sartorelli, 1981).

Infecção no trato respiratório, hipoplasia e hiperplasia na medula óssea, congestão dos rins e edema cerebral, têm sido observadas em casos de morte, pós intoxicação aguda (Greenburg e col., 1939 e Erf e col., 1939).

## 2.2 Intoxicação Crônica decorrente da exposição ocupacional.

A inalação de benzeno em baixas concentrações, de maneira repetida, é a causa das intoxicações crônicas ocupacionais e podem manifestar-se até mesmo em forma epidêmica (Sartorelli, 1981). A exposição crônica pode ser do tipo contínua ou intermitente. O tempo de exposição para que surjam manifestações da intoxicação crônica é variável.

As manifestações clínicas iniciais são inespecíficas e caracterizam-se por fadiga, cefaléia, irritabilidade e anorexia, outros sintomas são ainda assinalados, como vertigens e náuseas (Wakamatsu, 1980). Com a evolução dos efeitos da exposição crônica surgem as manifestações decorrentes das alterações hematológicas (Sartorelli, 1981).

As primeiras descrições dos efeitos tóxicos do benzeno,

de natureza ocupacional, foram feitas por Santesson e Le Noire (1897), que descreveram a ocorrência de púrpura em homens expostos ao benzeno (IARC,1974). A partir desses relatos, inúmeros outros estudos vieram demonstrar que a exposição ao benzeno causa depressão da medula óssea (Snyder e col., 1977).

Diversos estudos têm demonstrado o efeito da exposição crônica ao benzeno no sistema imunológico dos indivíduos expostos (Lange e col, 1973; Smolik, 1973).

### 2.2.1 Manifestações decorrentes da deficiência na stem cell, devido à exposição ocupacional crônica ao benzeno.

Constatam-se, na exposição crônica ao benzeno, alterações no sangue periférico, representadas por diminuição de um ou mais tipos celulares circulantes, sendo mais frequente a redução da série branca (Sartorelli, E.,1981).

As alterações hematológicas descritas por vários autores, em expostos cronicamente ao benzeno, são diversas, tais como: a anemia, a macrocitose, a leucopenia, a neutropenia, a eosinofilia, a linfocitopenia e a monocitopenia entre outras (Ruiz,1989).

Ainda não se chegou a um consenso se são os linfócitos ou os granulócitos os principais afetados; ocasionalmente observa-se uma leve linfocitose e eosinofilia (Sartorelli, 1981).

Mais recentemente, alguns autores relataram que a diminuição do número de plaquetas no sangue, é um sinal precoce de desenvolvimento de hematotoxicidade grave, pelo benzeno (DEFIC, 1985).

Goldwater em 1941, relatou um estudo realizado em 322 trabalhadores de retrogravura, expostos ao benzeno, em concentrações variando de 11 a 1060 ppm, por até 6 meses, sendo que a maioria esteve exposta cerca de 3 anos. As anomalias encontradas com mais frequência foram: a anemia, a macrocitose, a trombocitopenia, e leucopenia em menor porcentagem.

Hardy e col., 1948, fizeram estudo em uma fábrica de borracha e mostraram que 16 de 52 trabalhadores tiveram alterações numéricas em mais de um elemento sanguíneo, após exposições de 40 a 80 ppm de benzeno.

Savilahti em 1956 estudou 147 trabalhadores de fábrica de calçados, e que estavam expostos ao benzeno contido na cola. Foram encontradas alterações hematológicas em 73,0% dos expostos, destes 63,0% apresentaram trombocitopenia; 35,0% anemia e 32,0% leucopenia.

Aksoy M. e col. em 1972, ao estudar 217 trabalhadores de uma indústria de sapatos, expostos ao benzeno, em concentrações que variavam de 30 a 210 ppm, por 3 meses a 17 anos, encontrou alterações hematológicas em 23,0% deles. As alterações observadas foram as seguintes: leucopenia ( 9,7%), trombocitopenia (1,84 %), leucopenia mais trombocitopenia (2,76 %), contagem de leucócitos inferior a 4.000 /dl de sangue (17,5%), diminuição de hemoglobina (33,0%).

As alterações hematológicas decorrentes da exposição crônica ao benzeno podem ser completamente assintomáticas, no estágio inicial (Sartorelli, 1981).

Mesmo se os indivíduos são precocemente retirados da exposição o quadro hematológico leva vários anos para se

normalizar. Em alguns casos surgem alterações hematológicas tardias, depois de cessada a exposição (Saita, 1955).

As manifestações hemorrágicas tais como púrpura, epistaxe, hemorragia de gengivas, gengivites, estomatites, são sinais da fase mais avançada do benzenismo.

A partir dos dados da literatura é difícil estabelecer que concentrações de benzeno são responsáveis pelas formas graves de intoxicação crônica. É certo que existe uma suscetibilidade individual (Swanson, 1976).

Existem fatores que são modificadores da suscetibilidade individual. São citados doenças pré-existentes e anemia (Saita e col., 1959).

Os fatores responsáveis por essa grande variedade na suscetibilidade individual são ainda desconhecidos. Uma provável explicação pode ser a existência de diferenças individuais para "desintoxicar" o benzeno na excreção dos metabólitos (Swanson, 1976).

*"As alterações quantitativas observadas no sangue periférico" em expostos ao benzeno "são as primeiras manifestações de deficiência da stem cell hematopoiética".* (Williams e col, 1989).

Mallory e col. (1939) estudaram 18 casos de discrasias sanguíneas em trabalhadores expostos ao benzeno em misturas de solventes. O resultado do estudo das medulas ósseas variou de grave hipoplasia à marcada hiperplasia além de hematopoiese extra-medular. O sangue periférico frequentemente não refletiu o estado da medula óssea. Em alguns casos com pancitopenia a medula óssea foi hiperplástica. Hiperplasia foi encontrada somente em casos de

exposição prolongada e hipoplasia, em casos de curta e longa duração.

Erf e col.(1939), relataram 9 casos de intoxicação por benzeno nos quais os sintomas surgiram após 6 meses a 3 anos de exposição, e a medula óssea variou de hipoplasia com desvio à esquerda até uma hiperplasia com maturação normal.

Ruiz em 1989, estudou a medula óssea de 95 pacientes do sexo masculino, trabalhadores da indústria siderúrgica de Cubatão, que apresentavam neutropenia persistente, com diagnóstico de intoxicação crônica pelo benzeno. Na avaliação desses casos, " não havia qualquer patologia aguda ou crônica que pudesse explicar a alteração encontrada no sangue periférico (neutropenia), bem como, foi pesquisado o uso de medicamentos mielotóxicos e citotóxicos para o tecido hematopoiético da medula óssea", e os achados foram: hipocelularidade global (74 casos), com ênfase na redução do setor granulocítico ( 79 casos), eosinofilia (64 casos) e hipocelularidade no setor megacariocítico (62 casos), o setor menos comprometido foi o eritroblástico ( 42 casos de hipo celularidade). As alterações morfológicas mais evidentes foram as atipias do setor megacariocítico, com a presença preponderante de micromegacariócitos. Foram observados dois casos de mielodisplasia. Foi observado também aumento de fibras de reticulina em 10 casos. O estudo histológico observou ainda outras alterações como edema intersticial em 20 casos, e hemorragia intersticial em 16 casos. No estudo citológico 85,7% tinham a relação granulocítico/eritroblástica inferior a três, e 51,2% tinham também essa relação inferior a dois. A avaliação do sangue periférico dos casos pesquisados

demonstrou além da neutropenia (comum a todos), macrocitose em 18,5%, eosinofilia em 27,4%, monocitopenia em 66,3% e linfocitopenia em 20,0% (Ruiz, 1989 e Ruiz e col. 1991 ).

Ruiz e col. ( 1990 ), avaliaram os resultados da medula óssea de 135 pacientes, suspeitos de intoxicação crônica pelo benzeno, e encontraram diminuição da celularidade global em 57,0% dos casos, 42,0% de normalidade e 1,0% de hiper celularidade. Foram observados 2 casos de mielodisplasia.

Em revisão bibliográfica, a OSHA (Occupational Safety and Health Administration ) em 1978, referiu poucos trabalhos publicados de reavaliação ou seguimento de casos; os mencionados apresentam conclusões mal definidas quanto aos aspectos evolutivos das alterações não malignas. Os principais trabalhos de reavaliação de intoxicados cronicamente pelo benzeno, após cessada a exposição são os abaixo citados:

a) em 1955, Rejsek e col. observaram que 8 de 4.500 trabalhadores expostos ao benzeno manifestaram leucopenia persistente após 12 anos de cessada a exposição.

b) Hernberg e col. (1966), reavaliaram 9 anos após, os mesmos casos estudados por SaYilahti em 1956, revelando que houve uma tendência à recuperação das alterações hematológicas observadas no sangue periférico;

c) Pagnotto e col. ( 1973), que reexaminando 18 trabalhadores, entre os 47 que haviam apresentado alterações hematológicas detectadas em 1961, concluíram que, após cessada a exposição, a partir de 1965, apenas 4 persistiram com alterações.

## 2.2.2 Manifestações decorrentes de alterações clonais na stem cell por exposição crônica ao benzeno.

Baseado em dados, principalmente epidemiológicos, o benzeno é considerado um carcinogênico (Seidel e col.,1989).

O benzeno está incluso na lista dos carcinogênicos publicada pelo "Department of Health and Human Services" dos EUA desde 1983, e pelas agências americanas de padronização (NIOSH e OSHA) desde 1976. Em 1981 a Agência de Pesquisa em Câncer (IARC) concluiu que havia evidências suficientes de que o benzeno era um carcinogênico para humanos (Austin e col., 1988).

### a) Leucemias

As alterações "*mielodisplásicas*" e "*leucêmicas*" são decorrentes de distúrbios originários de uma simples *stem cell* hematopoiética que resulta em um clone severamente defeituoso, contendo precursores celulares e incapazes de prosseguir a maturação, a qual pode ser bloqueada parcial ou completamente em vários níveis, dando origem as variantes morfológicas de leucemias (Williams, 1990).

Embora as leucemias atribuídas a exposição ao benzeno possam ser de qualquer tipo, as mais frequentemente observadas são as agudas. Muitos desses casos têm leucopenia ou mostram uma moderada leucocitose com pequena porcentagem de células imaturas, no sangue periférico. Muito frequentemente a leucemia se desenvolve em sujeitos com anemia ou pancitopenia induzida pelo benzeno de mais ou menos longa evolução e constitui o estágio final da doença. A

leucemia pode tornar-se aparente apenas poucas semanas antes da morte. A leucemia pode surgir ao mesmo tempo ou logo depois de cessada a exposição. Em certos casos pode surgir após um período longo de latência (Vigliani e col., 1976).

Em 1928, Delore e Borgomano, descreveram o primeiro caso de leucemia aguda em trabalhador exposto ao benzeno (Vigliani e col., 1976).

Desde esse tempo, aumentou o número de casos, publicados na literatura, de leucemias agudas e crônicas de exposição ocupacional ao benzeno, na França, na Itália, na Suíça, no Japão, na Turquia, nos EUA e na URSS (Infante, 1978).

Em 1938, Penati e col., fizeram uma revisão da literatura e encontraram vários casos relatados de "leucemia benzênica". Em 1945, Saito investigou 23 casos de "leucemia benzênica" publicadas e verificou que havia predominância de leucemias agudas em relação às crônicas.

Browning em 1965 reviu 61 casos de leucemia em expostos ao benzeno, publicados na literatura, e encontrou os seguintes tipos de leucemia: 6 casos de mielóide aguda, 1 caso de sub-aguda, 21 casos de mielóide crônica, 7 linfocíticas, 14 aleucêmicas e 12 eritroleucêmicas.

Em 1974, Forni e col., estudaram as indenizações devidas à hemopatia decorrente da exposição ao benzeno, em trabalhadores, em Milão, no período de 1960 a 1967 e em Pavia, no período de 1960 a 1965, e encontraram o seguinte quadro: de um total de 83 casos de hemopatia, 50 estavam vivos e 33 já eram mortos, sendo que desses, a causa do falecimento foi: 14 casos de anemia aplástica; 18 casos de



leucemia aguda e caso de eritroleucemia.

Em 1974, Forni e col., relataram um caso de leucemia em uma mulher que teve anemia devido à exposição ao benzeno, em 1957, e desenvolveu eritroleucemia aguda em 1972, tendo nesse período de 14 anos, contagem de glóbulos sanguíneos normais. A paciente morreu 5 meses após ter sido feito o diagnóstico de leucemia.

O Instituto de Saúde Ocupacional de Milão, relatou no período de 1943 a 1974, 20 casos de eritroleucemia em expostos ao benzeno, e no período de 1950 a 1965, foram identificados mais 44 casos de leucemia (37 homens e 7 mulheres) sendo que 23 eram do tipo aguda, 13 mielóide crônica e 8 linfocítica aguda. O estudo de 18 casos fatais de hemopatias decorrentes da exposição ao benzeno em Milão, no período de 1943 a 1974, foi devido à : anemia aplástica (7 casos), leucemia aguda (7 casos), eritroleucemia (3 casos) e eritremia aguda (1 caso) (Forni col., 1974).

Pollini, do Instituto de Saúde Ocupacional de Pavia, no período de 1960 a 1974, estudou 142 casos de intoxicação crônica pelo benzeno e constatou 16 mortes, sendo 3 por anemia aplástica e 13 por leucemias agudas.

Girard e Revol em 1970, fizeram um estudo de caso controle de hemopatias graves do Hospital de Lyon, que tinham história de exposição ao benzeno ou a seus homólogos (N= 257 casos). Foi feito acompanhamento desses casos por 10 anos que mostrou uma alta proporção de casos de leucemia aguda, linfocítica crônica e anemia aplástica, estatisticamente superiores ao grupo controle (N= 124 casos), que era de pacientes portadores de hemopatias graves, sem história de

exposição ocupacional ao benzeno ou homólogos.

Ishimaru e col. em 1971, estudaram no Japão, 303 casos de leucemia entre adultos sobreviventes da bomba de Hiroshima e Nagasaki e que tiveram também exposição ocupacional ao benzeno e exposição a RX de indicação médica. O autor comparou esse grupo com um controle de 303 outros casos, que tiveram também exposição à radiação da bomba, porém sem história de exposição ao benzeno e uso de RX. O resultado foi que o risco relativo de desenvolver leucemia foi 2,5 vezes mais alta entre os que tiveram história de exposição ocupacional ao benzeno. O risco de desenvolver leucemia aguda foi 2,9 vezes maior, e de leucemia crônica 1,8 vezes mais alta que no grupo controle.

Os estudos desenvolvidos por Aksoy na Turquia, sobre relação causal entre exposição ocupacional ao benzeno e leucemia, dão outras evidências do efeito leucemogênico do benzeno. Neste sentido, o autor cita quatro estudos como os principais: 1) Incidência de leucemia entre trabalhadores de fábrica de sapatos em Istanbul, durante o período de 1967 a 1975 (Aksoy, 1977, Aksoy e col., 1974 e 1976): durante esse período, foram atendidos no Departamento de Hematologia da Escola de Medicina de Istanbul, 40 pacientes com leucemia e história de exposição ocupacional ao benzeno, sendo que 34 deles estavam entre um grupo de 28.000 trabalhadores expostos de indústria de sapatos. A incidência de leucemia entre o grupo foi de 13/100.000, significativamente mais alta do que a incidência de 6/100.000 esperada na população geral. O autor considera inclusive que no cálculo da incidência houve subestimação dos casos de leucemia em expostos ao

benzeno, pois não foram incluídos os casos de leucemias de trabalhadores atendidos em outros hospitais de Istanbul.

2) Decréscimo de leucemias após substituição do benzeno nos solventes (Aksoy, 1977 e 1978) : O número anual de leucemias decorrentes da exposição crônica ao benzeno, em trabalhadores do setor de calçados, em Istanbul, caiu no período de 1974 a 1975. A tendência crescente registrada até o ano de 1973, quando foram diagnosticadas 7 "leucemias benzênicas", caiu para 4 em 1974 e 3 em 1975. Este declínio na ocorrência anual de leucemia, entre o grupo de trabalhadores expostos, pode ser atribuído a gradual proibição do uso de benzeno a partir de 1969. Os substitutivos do benzeno, nos locais de trabalho, foram analisados, e os resultados mostraram ausência de benzeno.

3) Desenvolvimento de leucemia em pacientes pancitopênicos expostos cronicamente ao benzeno (Aksoy e col., 1978): foi feito um estudo de seguimento de 2 a 17 anos, de 44 pacientes pancitopênicos devido à exposição de 150 a 650 ppm de benzeno a que estiveram sujeitos no ambiente de trabalho, por 4 a 5 anos. O benzeno contido nos adesivos utilizados por esses trabalhadores variava na concentração de 9,0 a 88,0%; nesse período observou-se completa remissão do quadro pancitopênico em 23 pacientes, e 14 evoluíram para a morte, em 6 desses pacientes a leucemia se desenvolveu após um período que variou de 6 meses a 6 anos. Este estudo é concordante com o que Cronkite afirmava em 1961, que qualquer agente capaz de produzir anemia aplástica na medula óssea é capaz, provavelmente, também de produzir leucemia.

4) Diferenças na distribuição de tipos de leucemia encontrada nos indivíduos cronicamente expostos ao benzeno em relação com aqueles não expostos (Aksoy, 1977; Aksoy e col., 1976): em um grupo de 42 pacientes, com leucemia e história de exposição ocupacional crônica ao benzeno, observou-se que a leucemia mielóide aguda foi a mais frequente (38,0%), seguida de eritroleucemia aguda (19,0%) e alterações displásicas, pré-leucêmicas (17,0%). No grupo dos não expostos (50 casos) houve predominância de leucemia linfocítica crônica (26,0%), enquanto que este tipo de leucemia não foi observado no grupo de expostos. É importante ressaltar que no grupo dos não expostos 20,0% das leucemias foi do tipo mielóide crônica, enquanto que no grupo exposto este tipo de leucemia ocorreu em apenas 5,0 % dos casos. A eritroleucemia aguda ocorreu em 19,0 % no grupo exposto, contra 2,0 % no grupo dos não expostos. Sinais de pré-leucemia que ocorreu em 17,0% do grupo exposto só foi verificado em 4,0 % do grupo dos não expostos. Neste estudo a distribuição da idade entre os dois grupos foi similar.

Os estudos desenvolvidos por Aksoy e colaboradores na Turquia apresentam concordância principalmente com aqueles desenvolvidos por Vigliani e Forni na Itália.

Em 1977, Ott e col., estudaram uma coorte de 594 homens expostos ao benzeno, em concentrações inferiores a 10 ppm, de 3 áreas de produção, de uma indústria química de Michigan, nos EUA. Todos os indivíduos admitidos no período de 1940 a 1970 foram incluídos na coorte. As condições vitais dos membros da coorte foram avaliadas em 1973. Constatou-se a existência de 3 casos de leucemia, todas do tipo mielóide,

sendo 2 agudas e uma não classificada e 2 mortes por anemia, uma aplástica e outra perniciososa.

Infante e col.(1977), estudaram trabalhadores expostos ao benzeno, na produção de "Pliofilm", um material de borracha, em 2 indústrias de Ohio nos Eua. Há falhas na informação relativa aos níveis de benzeno, aos quais os trabalhadores estiveram expostos, embora os dados indiquem uma variação de 10 a 100 ppm. Todos os homens brancos, que estiveram expostos ao benzeno no período de 1940 a 1950 foram incluídos na coorte. O balanço da situação vital desses trabalhadores foi feito em junho de 1975. As causas de morte foram identificadas nos certificados de óbito. Os dados médicos foram revisados. Em 25,0% do total da coorte, nos casos expostos ao benzeno, não foi possível a informação das condições vitais, o que causou, no estudo, uma subestimação do risco relativo de desenvolvimento de leucemia. As mortes observadas na coorte dos expostos, foram comparadas ao número de mortes esperadas na população geral de homens brancos dos EUA, ajustadas para as idades ao período de tempo estudado e ao grupo de trabalhadores de indústria de fibra de vidro, empregados em Ohio, durante o mesmo período. Os investigadores identificaram um significativo excesso de mortes por leucemia quando comparadas com a população geral e com a de trabalhadores de fibra de vidro (não expostos). Os dados deste estudo foram revistos pelos mesmos autores para analisar os vários tipos de leucemia: de 7 casos de mortes por leucemia identificados, um foi classificado como leucemia mielóide crônica e 6 como mielóide ou monocítica aguda.

Arp e col. em 1983, estudaram trabalhadores expostos ao

benzeno e classificaram a exposição em *primária*, quando o trabalho implicava diretamente na manipulação de benzeno ou solventes contendo esse agente químico, e *secundária* quando em áreas onde o benzeno foi utilizado, mas sem contato direto na ocupação. O risco relativo de leucemia foi maior para os trabalhadores com exposição primária do que para os com exposição secundária.

Yin e col., em 1987, realizaram um estudo retrospectivo, conduzido em 233 fábricas de benzeno e 83 fábricas controle, em 12 cidades da China. A coorte de expostos ao benzeno consistiu de 28.400 trabalhadores (178.556 pessoas/ano no período de 1972 a 1981) e 28.257 trabalhadores não expostos (199.201 pessoas/ano, no mesmo período). Foram detectados inicialmente 30 casos de leucemia (25 mortos e 5 vivos) e posteriormente mais 4 casos, já falecidos. A taxa de mortalidade por leucemia foi de 14/100.000 pessoas/ano na coorte dos expostos e 2/100.000 pessoas/ano na coorte dos não expostos ( $p < 0,01$ ). O período de latência para o desenvolvimento de leucemia em expostos ao benzeno foi de 11,4 anos. A maioria dos casos (76,6%) de leucemias foram do tipo aguda. A taxa de mortalidade por leucemia foi mais alta nas indústrias de síntese orgânica seguida por as de síntese de borracha. A concentração do benzeno na qual os pacientes estiveram expostos variou de 10 a 1.000 mg/m<sup>3</sup>. Dos 25 casos de leucemia, 7 tinham sinais clínicos de intoxicação crônica pelo benzeno antes do desenvolvimento da leucemia.

RESUMO DOS ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LEUCEMIAS DEVIDO  
EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO

AUTOR	ANO	PAÍS	CASUÍSTICA
Deloro e Borgomano	1828	França	1
Penatti e col	1838	Itália	10
Saita	1845	Itália	23
Browning	1865	EUA	44 (1850-1865)
Girard e col	1870	França	caso-controle: (1868-1869) 257 expostos 124 controles RR=3.3
Ishmaru e col	1871	Japão	caso-controle: (1845-1847) 303 expostos 303 controles RR=2.5
Forni e col	1874	Itália	150 leucemias
Pollini e col	1874	Itália	142 expostos 13 leucemias
Forni e col	1874	Itália (Milão)	18 leucemias (1860-1867)
Forni e col	1874	Itália (Pavia)	16 leucemias (1860-1865)
Infante e col	1877/1881	EUA	Coorte (1850-1875) 1.008 expostos Ref.:Pop. ger. 1.447 não exp. 398 não exp. SMR(*)=560 e SMR(*)=2.100
Aksoy	1877	Turquia	Coorte (1867-1875) 28.000 expost. 34 leucemias
Ott	1878	EUA	Coorte (1840-1873)

Aksoy	1978	Turquia	Coorte 44 pancitopen. 8 leucemias (2-12 anos de seguimento)
Arp e col	1983	KUA	Caso-controle: (1984-1973) 454 expostos Ref.: pop. ger. 3.074 não exp. RR= 4.5
Yin e col	1987	China	Caso-controle: (1972-1981) 28.400 exp. 28.257 não exp SMR(*)=5,74 (**) TMLexp=14/10 <sup>5</sup> (**) TMLn.exp=2/10 <sup>5</sup>

\* SMR = "standardized mortality ratio" (taxa de mortalidade padronizada).

\*\* TMLexp=taxa de mortalidade padronizada de leucemia nos expostos e TML n.exp= idem para os não expostos.

#### b) Outras neoplasias.

Bousser e col. em 1947 relataram casos de linfonas não Hodgkin ocorridos em pacientes expostos ao benzeno 3 anos e meio depois de cessada a exposição. Posteriormente em 1965 Paterni e col., e em 1969 Casirila e col., relataram casos de linfona maligno associado ao benzeno.

Em 1974, Aksoy e col., descreveram 6 casos de doença de Hodgkin associada à história de exposição ao benzeno, por um período de 1 a 28 anos, com média de 11 anos. As idades dos pacientes variaram de 27 a 61 anos, com média de 39 anos e foram observados 3 casos de linfoma maligno em expostos ao benzeno por um período de 10 a 17 anos.

Aksoy e col. em 1978, constataram 5 casos de câncer de pulmão em expostos cronicamente ao benzeno desses, 3 casos



tinham alterações hematológicas (leucopenia ou linfocitopenia) concomitantes.

Diversos autores sugeriram relação entre exposição crônica ao benzeno e metaplasia mielóide (Gall, 1938; Rawson e col., 1941; Port e col., 1963; Aksoy e col., 1975, e Aksoy, 1977).

Aksoy e col. em 1975, descreveram um caso de hemoglobinúria paroxística noturna, no seguimento de um caso de exposto ao benzeno. Goldstein (1977), sugere que, a hemoglobinúria paroxística noturna, seja uma doença pré-neoplásica .

Torres e col. em 1970, no México, descreveram dois casos de mieloma múltiplo em pacientes expostos ao benzeno. Aksoy e col. (1980), relataram três casos de mieloma múltiplo na série histórica de trabalhadores expostos, por eles estudados.

### **2.2.3 Breve revisão bibliográfica de alterações cromossômicas em expostos ao benzeno.**

Há um grande número de estudos cromossômicos realizados nos linfócitos do sangue periférico e da medula óssea de pacientes expostos ao benzeno, principalmente a partir da década de 60.

Em 1965 Tough e col., estudaram trabalhadores que estiveram expostos ao benzeno, por períodos de tempo variáveis e relataram um pequeno, mas significativo, aumento de aberrações cromossômicas instáveis e estáveis no grupo

exposto, quando comparados com o grupo não exposto.

Anormalidades numéricas e estruturais foram também relatadas em culturas de linfócitos de trabalhadores de 12 indústrias, com hemopatia decorrente da exposição ao benzeno (Haberlandt e col., 1971).

Um estudo realizado por Girard e col. (1970), em trabalhadores expostos a concentrações moderadas de benzeno e tolueno, sem sinais clínicos de intoxicação, permitiu verificar que 16 dos 50 trabalhadores, estudados do ponto de vista citogenético, apresentavam aumento significativo de anormalidades cromossômicas em linfócitos de sangue periférico.

Forni e col. (1971), estudaram esta linha de investigação em 25 indivíduos com história clínica e hematológica devida à exposição ao benzeno e tolueno e foram comparados a 25 casos controle sem exposição. Verificou-se um aumento de aberrações cromossômicas instáveis e estáveis no grupo de expostos em comparação ao grupo controle. As alterações estáveis persistiram depois da recuperação da hemopatia.

Watanabe e col. (1980), investigaram a frequência de aberrações cromossômicas e de intercâmbio entre segmentos de cromátides irmãs (ISCI) em 16 mulheres expostas a 40 ppm de benzeno, num período que variou de 1 a 20 anos, e em 7 mulheres sem história de exposição.

Dois estudos descreveram associações claras entre exposição ao benzeno, anemia aplástica, aberrações cromossômicas e evolução leucêmica: a) Forni e col. (1967), seguiram um caso de anemia aplástica devido à

exposição ocupacional por 22 anos a altas concentrações de benzeno. O caso foi seguido por 15 meses, período no qual desenvolveu uma leucemia mieloblástica. Inicialmente encontrou-se uma incidência elevada de aberrações cromossômicas instáveis e estáveis nas células. Ao nível cromossômico, detectou-se a presença de cromossomo extra no grupo C, possivelmente relacionado ao aparecimento do clone leucêmico; b) Selley e col. (1971), avaliaram um paciente com pancitopenia que se expôs por 18 meses de trabalho ao benzeno, na concentração de 200 a 1640 mg/m<sup>3</sup>. Após 7 anos de aparente remissão da anemia, o paciente apresentou sinais clínicos de leucemia. A análise do cariótipo de 27 metáfases de células da medula óssea desse paciente, mostrou aumento do número de cromossomos do grupo C e 5 células tiveram aberrações cromossômicas estruturais.

Pollini e col. (1964), analisaram cromossomos de células de medula óssea de casos com anemia aplástica associada à exposição ao benzeno: 70% das metáfases analisadas apresentaram perda parcial de material cromossômico em maior ou menor grau e fragmentos cromatídicos de origem não determinada.

Forni e col. (1969), descreveram um cariótipo pseudodiplóide, incluindo um cromossomo em anel e um "minute", em paciente com eritroleucemia induzida pelo benzeno.

Em 1977, Aksoy observou células com alterações cromossômicas em 10 pacientes leucêmicos por exposição crônica ao benzeno: 5 apresentaram alterações numéricas de cromossomos (trissomia, monossomia e poliploidia) e nove

apresentaram alterações do tipo estrutural (cromossomos dicêntricos e fragmentos acêntricos).

Sandberg (1980) refere que a leucemia induzida pelo benzeno parece estar associada a clones aneuplóides, precedidos por células com alterações cromossômicas estáveis e instáveis na medula óssea.

Os estudos cromossômicos em linfócitos do sangue periférico ou de medula óssea, tem demonstrado ser de valor para investigar alterações cromossômicas em indivíduos expostos à produtos genotóxicos (Wolff,1977; Forni, 1979; Evans, 1985).

A relação dose-efeito da exposição crônica a agentes químicos clastogênicos segundo alguns autores ainda não está claramente demonstrada (Forni col., 1971; Forni, 1979; Funes-Cravioto e col., 1975), muito embora, segundo outros exista uma associação positiva entre níveis de exposição e incidência de aberrações cromossômicas (Nordenson e col.,1978).

No entanto, a incapacidade de se determinar uma dose resposta para as aberrações cromossômicas causadas por exposição ao benzeno, sugere que a resposta leucemogênica do benzeno pode ser iniciada por uma relativa e pequena interação entre o metabólito reativo e constituintes celulares em indivíduos suscetíveis (Snyder e col., 1977).

Holder (1978), demonstrou um aumento de aberrações cromossômicas entre trabalhadores expostos ocupacionalmente a concentrações menores que 10 ppm de benzeno.

Picciano (1980), apresentou resultado do dano cromossômico, para vários níveis de exposição abaixo de 10 ppm

de benzeno: no grupo de não expostos encontrou 3,0% de alterações cromossômicas; para exposições de até 1 ppm encontrou 21,0% alterações; de 1 a 2,5 ppm, 25,0%; de 2,5 a 10 ppm, 33,0% .

### **3. Controle do risco e limite de exposição ocupacional.**

Em razão de sua toxicidade, o uso e produção de benzeno vêm sofrendo restrições cada vez maiores no mundo. Em 1938, o limite de exposição ocupacional era definido em 100 ppm (320 mg/m<sup>3</sup>) tendo caído para 25 ppm (75 mg/m<sup>3</sup>) em 1951 (Mendes,1980).

A tabela vista no anexo 5, mostra os limites de exposição ocupacional utilizados em vários países (IARC, 1984).

Em 1976 foi realizado em Paris um encontro internacional, sob os auspícios da Associação Internacional de Saúde Ocupacional, sobre toxicologia do benzeno, do qual participaram 16 países com 49 representantes, inclusive membros da Organização Mundial de Saúde (OMS) e Organização Internacional do Trabalho (OIT). A recomendação desse encontro foi, entre outras, de que era necessário reduzir a exposição ocupacional ao benzeno no ar, dos locais de trabalho, para o nível de 1 ppm. Foi reconhecido que o benzeno deveria ser severamente controlado e banido dos solventes e combustíveis (Snyder e col.,1977).

Em 1976, a OSHA (Occupational Safety and Health Administration) por recomendação da NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) dos EUA, propôs um padrão de emergência, temporário, de 1 ppm (3,2 mg/m<sup>3</sup>) como valor médio para 8 horas de exposição e 5 ppm para exposições curtas de até 15 minutos e 0,1% de benzeno nos solventes. Este padrão foi proposto em decorrência das evidências epidemiológicas de ser o benzeno um leucemogênico. As empresas de petróleo dos EUA impetraram recurso judicial contra o padrão estabelecido pela OSHA, resultando em 1978, por decisão da Suprema Corte Americana, na revogação daquele padrão. Novos dados epidemiológicos de ocorrência de leucemias devido exposições a baixas concentrações de benzeno, inferiores a 10 ppm/8 horas de trabalho, foram argumentos suficientes para que, após 11 anos de controvérsias judiciais, fosse considerado legal, em 1987, o padrão anteriormente proposto pela OSHA em 1976 (Infante, 1988). A OSHA acredita que *"a nova norma, além de protetora, é de custo eficaz"* e *"permite aos empregadores escolher uma estratégia de controle de áreas de necessidade, como nas atividades de manutenção e reparos, quando as exposições forem intermitentes e curtas, situações em que, às vezes, o equipamento de proteção individual é a única escolha; no entanto, nas atividades de produção e em exposições mais contínuas, o controle técnico dos métodos de trabalho e dos processos de produção são as estratégias mais eficazes"* (IRPTC, 1989).

Apesar das recomendações internacionais, hoje consensualmente aceitas, o limite de exposição ocupacional

para o benzeno, continua sendo, no Brasil, de 8 ppm para 48 horas de trabalho semanal (Portaria 3214/78 do Ministério do Trabalho).

A FUNDACENTRO através do " Grupo de Avaliação Ambiental da Comissão Interinstitucional " criada pela Delegacia Regional do Trabalho de São Paulo (DRT) em 1985, para avaliar e controlar as medidas adotadas pela siderúrgica de Cubatão relativas à exposição ocupacional ao benzeno no interior dessa empresa, formulou uma orientação clara quanto ao monitoramento ambiental de benzeno e hidrocarbonetos aromáticos totais, dos quais ressaltamos: "*O monitoramento ambiental do benzeno e hidrocarbonetos totais presta para avaliar a eficiência das medidas de higiene adotadas, e só serve como indicador das alterações dos níveis de contaminação ambiental, quando a eficiência e adequação do método analítico estiverem bem definidos e aceitos tecnicamente*". Em continuidade, conclui, ainda, que: "*o monitoramento ambiental do benzeno não serve isoladamente para garantir a inexistência de risco à saúde*". Propondo que o mesmo se faça em conjunto com as medidas de higiene industrial e de vigilância da saúde do grupo de risco, através de um programa integrado.

Após a revisão de todas as evidências relatadas, a OSHA e IARC concluíram que não há limiar seguro a ser estabelecido para a exposição a carcinogênicos, e dão os seguintes argumentos ( White e col., 1980):

a) o processo carcinogênico difere de outros tipos de efeitos tóxicos, sendo irreversível, e originando-se de um diminuto foco ou de uma simples célula. Não há limite teórico

seguro para o indivíduo;

b) os vários mecanismos defensivos, tais como DNA reparador, a "desintoxicação" e a imunossupressão, não são, provavelmente, eficazes e suficientes para se admitir o emprego de um padrão tolerável de exposição;

c) mesmo que houvesse um limiar individual, não seria possível adotar um limiar seguro para a população de expostos, devido às variações na suscetibilidade individual, e o efeito sinérgico adicional de outros fatores carcinogênicos intrínsecos e extrínsecos;

d) a evidência apresentada por aqueles que propõem a definição de um limiar de exposição específico para carcinogênicos é inconclusiva ou errônea, e finalmente,

e) nenhum método seguro é hoje conhecido para estabelecer um limiar de exposição que poderia ser aplicado para um grupo de trabalhadores expostos.

Assim a OSHA concluiu que não há limiar seguro que pudesse ser estabelecido para a exposição ao benzeno, sendo apoiada pelo consenso da comunidade científica internacional (White e col., 1980).

E crescente a opinião, hoje, de que os limites de exposição ocupacional estabelecidos devam servir apenas de *diretrizes na assessoria do controle dos riscos à saúde, e que não foram desenvolvidos para serem usados como padrões legais. Os efeitos da exposição no "limite de tolerância" podem ser alterados quando na presença de agentes físicos como o calor, radiação ultravioleta e ionizante, umidade, pressão anormal (altitude) etc., em razão de um estresse adicional ao organismo* (ACGIH, 1990).



Tarlau em 1990, tratou desta questão criticamente e segundo esse autor, a realidade é que, para a grande maioria dos produtos químicos, nós temos poucos dados sobre toxicidade crônica. Mesmo quando temos, geralmente não sabemos os efeitos químicos em uma série de sistemas do organismo humano, como o sistema endócrino, imunológico, nervoso, reprodutor etc., e que, sem tais dados, não se pode garantir a proteção do trabalhador nos limites de exposição ocupacional. Esse autor propõe o fim da utilização dos limites de exposição ocupacional em razão de que nenhum limite é confiável, e adotar novos procedimentos na prática do controle da exposição ocupacional, fundamentalmente através da observação dos próprios trabalhadores. O autor enfatiza que os trabalhadores são as melhores fontes de informação sobre o que realmente está acontecendo no local de trabalho.

#### 4. Monitoramento biológico em trabalhadores expostos.

Há mais de meio século vem-se fazendo monitoramento biológico de trabalhadores expostos ao benzeno, na tentativa de se prevenir ou se detectar precocemente os efeitos da toxicidade da exposição ao benzeno. As dificuldades no estabelecimento de um padrão de exposição não estão só na determinação de um nível aceitável de exposição, mas, que exames utilizar para a vigilância de grupos de risco ou para levantamentos epidemiológicos? Que anormalidade deve ser valorizada que corresponda a sinal de intoxicação? Um complicador do monitoramento biológico é que são utilizados

testes que foram desenvolvidos para a aplicação clínica e não para uso da saúde pública. Muitos programas de monitoramento biológico confundem, as diferentes estratégias necessárias para a orientação da saúde pública, para detecção precoce de alterações em pessoas ou grupos de risco (Goldstein, 1986).

A vigilância dos trabalhadores expostos potencialmente ao benzeno está enfocada para detectar a toxicidade na medula óssea (Goldstein, 1986).

O problema do benzeno é que os testes laboratoriais de "screening" e de vigilância não fornecem dados específicos que caracterizam a hemotoxicidade. Goldstein (1986), refere que o mais importante monitoramento biológico de exposição ao benzeno, até o momento, é a contagem dos glóbulos sanguíneos, incluindo a contagem de plaquetas, diferencial de células brancas, contagem de células vermelhas, além da hemoglobina e do hematócrito. O autor enfatiza especial atenção para o Volume Corpuscular Médio (VCM) e a contagem dos linfócitos no monitoramento de exposição humana ao benzeno. Para ele, o aumento do VCM e a diminuição do número de linfócitos são sinais precoces de toxicidade benzênica. O autor refere ainda que qualquer alteração hematológica encontrada em indivíduos expostos ou grupos de risco, deve ser valorizada e criteriosamente interpretada. Segundo ainda esse autor o problema da contagem das células sanguíneas são os padrões de "normalidade" e a falta de especificidade dos achados abaixo ou acima do padrão "normal". Para ele devem ser levadas em consideração pequenas alterações e que sejam suficientes para remover a pessoa do risco. Para a pergunta, qual é o valor numérico de contagem de glóbulos sanguíneos

abaixo do qual temos que iniciar um acompanhamento mais próximo, que dê segurança ao trabalhador? O autor responde que "o número a ser escolhido é arbitrário e que é mais importante verificar o comportamento dos dados em relação ao tempo, não se prendendo simplesmente aos números".

Esta é uma das razões de se recomendar que seja feito um hemograma completo em toda pessoa que irá trabalhar em situação de risco potencial e ser seguido de um hemograma completo pelo menos a cada seis meses.

Tem sido proposto também como indicador de hematotoxicidade benzênica a presença de macrocitose das hemáceas. O maior problema em usar essa alteração como indicador precoce de hematotoxicidade benzênica é que existem outros fatores determinantes: alcoolismo, doença hepática, hipotireoidismo, deficiência de ácido fólico e de vitamina B12. Esse dado deve ser valorizado em conjunto com outros, na confirmação da hematotoxicidade benzênica (Goldstein, 1986).

A linfocitopenia é considerada também uma alteração inicial de hematotoxicidade benzênica e tem sido relatada como sinal relativamente consistente, ocorrendo antes da granulocitopenia. O grande problema desse indicador é a frequente variação decorrente de erros na contagem das células pelo método não automático (Goldstein, 1986).

Estudos realizados em animais e humanos indicam que a exposição intermitente ao benzeno causa decréscimos maiores em certas contagens sanguíneas do que as exposições contínuas, estes achados reforçam a hipótese de que a exposição intermitente ou a picos parece causar maiores

efeitos que a exposição contínua, de mesmo nível ou de níveis inferiores de benzeno, devido ao esgotamento dos sistemas de reparos biológicos (Sindorenko, 1976). Estudos baseados em trabalhadores instaladores de tubulações, de manutenção e de outros serviços que envolvem exposição intermitente a picos de benzeno, mostrou maior risco de leucemia, em relação aos trabalhadores de exposição contínua (IRPTC, 1989). Isto implica que a vigilância médica deve estender-se também aos trabalhadores de empreiteiras que realizam manutenção em empresas de risco.

São ainda sugeridos outros testes de monitoramento de hematotoxicidade benzênica:

A fosfatase alcalina leucocitária tem sido proposta para o monitoramento de expostos, sendo que se considera a redução como um indicador de toxicidade benzênica (Goldstein, 1977).

Goldstein e col. em 1980, propuseram o teste de hemólise de hemácias no glicerol, onde o aumento do tempo de hemólise pode servir como valor preditivo de toxicidade benzênica, mas que carece ainda de validação.

Horiuchi e col. (1973), estudaram por 5 anos trabalhadores expostos a concentrações de 25 a 78 ppm de benzeno, em uma indústria de couro, e concluíram que o índice de fagocitose é melhor indicador da intoxicação crônica pelo benzeno em relação às alterações morfológicas das células sanguíneas. A fagocitose está diminuída antes do aparecimento daquelas alterações.

Na situação onde não se conhece a real responsabilidade do benzeno nas alterações hematológicas encontradas em

expostos é prudente que, temporariamente, se remova a pessoa do fator de risco até que se esclareça a causa das alterações (Goldstein, 1986).

Em razão de o benzeno ser um carcinogênico, tem sido proposta análise citogenética em expostos, através de várias técnicas (Sarto e col., 1984).

O estudo citogenético em trabalhadores expostos ao benzeno tem um interesse especial, uma vez que a ocorrência de leucemias nesses indivíduos é muitas vezes mais frequente do que na população geral. Segundo Vigliani e col. em 1964, a frequência de leucemias agudas é cerca de 20 vezes maior no grupo exposto.

A limitação do estudo citogenético está em ser um método laborioso e de difícil aplicação em estudos de massa. Estudos de mutagenicidade têm sido realizados através do teste do micronúcleo, e que pode ser aplicado no monitoramento de grupos expostos (Dias e col., 1980).

O teste do micronúcleo é um método mais simples para se estudar eventos mutagênicos em células somáticas ou germinativas no homem. O micronúcleo é um indicador indireto do dano cromossômico. Esse método tem sido aplicado com bom resultado para exposição ocupacional ao estireno (um derivado do benzeno), por Högstedt e col. (1984), que encontraram aumento da frequência de micronúcleos em expostos a baixas concentrações desse agente químico.

Para as pessoas que manifestaram alterações sanguíneas decorrentes da exposição ao benzeno, mesmo tendo o valor hematimétrico retornado à normalidade, recomenda-se que as mesmas devam ser consideradas "*hipersuscetíveis*" e que só

trabalhem em local de "risco potencial zero" (FUNDACENTRO, 1985).

Define-se "risco potencial zero como a condição em que o posto de trabalho apresente concentração de benzeno igual a "zero", na zona respiratória do trabalhador, considerando-se as piores condições climáticas e possíveis vazamentos acidentais". Essa condição deve ser garantida por monitoramento ambiental através de equipamentos de maior precisão e maior sensibilidade, controle rigoroso dos postos de trabalho em condições de "risco potencial zero", e um sistema de manutenção permanente, do qual participe o sindicato e os trabalhadores no local de trabalho (FUNDACENTRO, 1985).

Goldstein (1986), recomenda que, quando forem encontradas alterações hematológicas em expostos ao benzeno, é necessário usar a informação e o raciocínio da equipe de saúde ocupacional num processo aberto que inclui a participação do trabalhador.

Além desses testes para o monitoramento do efeito tóxico do benzeno sobre o sistema hematopoiético e citogenético, existem os testes indicadores de exposição. Os principais são: dosagem de benzeno no sangue, dosagem de benzeno no ar expirado e dosagem do fenol urinário. Estes métodos carecem ainda de validação, principalmente para níveis baixos de exposição (Drummond e col, 1988).

A detecção e medida de benzeno no sangue não são indicadores razoáveis de exposição por causa da relativa pequena vida média, com desaparecimento rápido do benzeno no sangue. Metade do benzeno inalado é expelido pelos pulmões

sem metabolização (Goldestein, 1986).

Uma outra abordagem do monitoramento biológico da exposição ao benzeno, consiste em medir seus metabólitos excretados em conjugados sulfatos na urina. Esses testes não são empregados na rotina, por dificuldades metodológicas e técnicas (Wakamatsu e col., 1980).

Históricamente o fenol urinário tem sido utilizado como indicador de exposição ao benzeno. Embora esteja consolidada sua utilidade para o controle médico ou biológico de exposição ao benzeno, existem ainda controvérsias quanto aos métodos de análise (Wakamatsu e col., 1980). Variações fisiológicas do pH urinário influenciam na avaliação do fenol excretado. Também em baixos níveis de exposição ao benzeno (inferior a 10 ppm por 8 horas de trabalho diário) tem sido observados resultados discrepantes na análise do fenol urinário. Parece que o fenol endógeno é um fator confundível do fenol oriundo da metabolização do benzeno, em baixas concentrações. Apesar disto o fenol urinário continua sendo utilizado, talvez por não haver outra alternativa válida para o monitoramento biológico da exposição ao benzeno (Drummond, 1988).

O limite normal de excreção de fenol urinário, fora da exposição, situa-se abaixo de 10 mg/l de urina (Wakamatsu, 1980). Para as situações de exposição ocupacional ao benzeno a legislação brasileira admite como normal, valores inferiores a 50 mg/l de urina (Portaria 3214, nova redação de 6/9/83 do Ministério do Trabalho, Norma Regulamentadora-5).

As limitações para o uso do fenol urinário como indicador de exposição ao benzeno são sérias, e existem

fortes argumentos contra o seu uso no monitoramento de expostos a baixas concentrações, por razões de ordem técnica e ética (Drummond, 1988).

##### **5. O Centro de Saúde do Trabalhador e a leucopenia.**

O Programa de Saúde do Trabalhador do Escritório Regional de Saúde de Santos, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES), organizou o Centro de Saúde do Trabalhador (CESAT) no Hospital Guilherme Álvaro (HGA) em 1985, principalmente em função da necessidade de atender os trabalhadores de empreiteiras da construção civil, da área industrial de Cubatão, que apresentavam alterações hematológicas suspeitas de intoxicação crônica pelo benzeno.

Em 1986 este serviço expandiu-se e ganhou o reconhecimento do Instituto Nacional de Assistência e Previdência Social (INAMPS), credenciando-se como referência regional, para o diagnóstico e tratamento de moléstias adquiridas no trabalho (PST, 1988).

A partir daí todas as empresas na região, que não possuíam convênio de acidente de trabalho com o INAMPS, passaram a ser obrigadas a encaminhar os trabalhadores com moléstia ocupacional para aquele serviço. Nesse mesmo ano, o Secretário de Estado da Saúde assina um Plano de Ação Conjunta (PAC) com o sindicato de trabalhadores da construção civil e dos químicos, para ação conjunta de vigilância epidemiológica e sanitária para as questões



identificadas de risco e dano à saúde nos ambientes de trabalho (PST,1988).

Os pacientes com doença ocupacional, em seguimento na rede hospitalar credenciada, foram transferidos para o CESAT, exceto os trabalhadores da siderúrgica e da refinaria de petróleo, em razão do convênio acima referido.

Desta forma, a responsabilidade do seguimento de grande parte dos pacientes com alterações hematológicas devido exposição crônica pelo benzeno, ficou com o CESAT.

Até meados de 1991, ainda estava pendente a transferência também dos pacientes funcionários da siderúrgica de Cubatão.

A controvérsia sobre critérios de diagnóstico e afastamento do risco, para pessoas expostas ao benzeno que apresentavam alterações hematológicas, foi de certa forma equacionada com a edição de normas (anexos) por parte do INAMPS 1986, e INPS (Instituto Nacional de Previdência Social), em 1987, para o Estado de São Paulo (Augusto, 1987). Estas normas foram elaboradas após ampla consulta, inclusive com a participação de representante técnico do sindicato dos metalúrgicos de Santos, da siderúrgica de Cubatão e Secretária de Saúde do Estado, na região (Ludmer, 1987). A orientação foi também embasada pelas conclusões da comissão interinstitucional (DRT, 1985) e pelo levantamento epidemiológico realizado na siderúrgica (COSIPA,1985).

Os critérios adotados para o diagnóstico, o afastamento do risco, o controle médico, o enquadramento no seguro de acidente de trabalho e alta, estavam baseados quase que exclusivamente na leucometria ( leucócitos totais e

neutrófilos). Este critério restritivo se deu fundamentalmente pela razão de que a maioria dos casos identificados, com intoxicação crônica pelo benzeno ou com alterações hematológicas suspeitas de benzenismo, tinham leucopenia e, ou neutropenia. Esta constatação em grande número de casos popularizou a leucopenia, que passou a ser quase um sinônimo de benzenismo.

Os critérios consideravam duas situações: a do "suspeito" e a do "caso confirmado". O caso "suspeito" era aquele, exposto ao benzeno, que tinha valores de leucócitos entre 4.000 a 5.000/dl e, ou valores de neutrófilos entre 2.000 a 2.500/dl", ou aqueles que tinham uma tendência "leucopenizante" na série hematológica. O caso "confirmado" era aquele, exposto ao risco, sem nenhuma evidência de patologia compatível com a alteração hematológica observada ou que fizesse uso de medicamentos mielotóxicos, e que apresentavam valores de leucócitos inferiores a 4.000/dl e, ou de neutrófilos inferiores a 2.000/dl" (Circular 297 do INAMPS, 1986, e Circular 03 do INPS, 1987).

O CESAT como serviço de referência adotou os critérios dos órgãos previdenciários. No entanto, como era de se esperar, começaram surgir algumas situações que diferiram do quadro proposto nas normas. O aprofundamento da discussão técnica do tema, mostrou a necessidade de se observar outras alterações e investigar melhor os casos suspeitos de benzenismo. O serviço foi dotado de assessoria em hematologia e elaborou protocolo para estudo do nexo causal e de indicação para biópsia de medula óssea (anexo).

A demanda desse serviço é originária das empresas,

dos pacientes.

O serviço médico era composto de sete profissionais, que receberam treinamento por ocasião da admissão, quanto a obtenção, e registro dos dados. Além de reunião clínica semanal de discussão de casos os prontuários eram supervisionados pela coordenação do Programa de Saúde do Trabalhador do ERSA-52.

#### 6. Considerações da importância e atualidade do tema.

A relação entre o benzeno e os efeitos hematotóxicos decorrentes da exposição crônica, está bem estabelecida. No entanto, os estudos que trataram da evolução hematológica frente ao tempo de exposição e da recuperação do quadro hematológico, após o afastamento do risco, são poucos e controversos. Também os aspectos histológicos e citológicos da medula óssea foram menos estudados, principalmente, em situação epidemiológica semelhante à vivida pelos casos do presente estudo.

## II - OBJETIVOS

## OBJETIVO GERAL:

Estudar a evolução de pacientes com neutropenia secundária por exposição crônica ao benzeno, após o afastamento do risco; estudar os aspectos morfológicos das alterações na medula óssea de pacientes expostos; caracterizar a população estudada, e apresentar elementos para novos critérios de avaliação da exposição, de efeito, de diagnóstico e seguimento de casos de intoxicação crônica pelo benzeno.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Estimar a probabilidade da recuperação das alterações hematológicas no sangue periférico, após o afastamento do risco.
2. Estudar a associação da evolução do quadro hematológico periférico, após o afastamento do risco, com o tempo de exposição e tempo de afastamento.
3. Estudar a associação da evolução do quadro hematológico periférico com a intensidade das alterações quantitativas observadas na celularidade hematopoiética global da medula óssea.
4. Estudar os aspectos histológicos e citológicos da medula

medula óssea de pacientes portadores de intoxicação crônica pelo benzeno, e correlacioná-los com o tempo de exposição.

5. Caracterizar os portadores de benzenismo segundo fatores ocupacionais e clínicos.

### III- CASUÍSTICA E MÉTODO.

### III- CASUÍSTICA E MÉTODO.

#### 1. Caracterização da casuística.

O autor estudou 61 pacientes masculinos, com neutropenia decorrente da exposição crônica pelo benzeno (benzenismo), em seguimento médico no Centro de Saúde do Trabalhador (CESAT), no período de junho de 1985 a dezembro de 1991. Todos os pacientes estavam afastados dos fatores de risco, para o benzeno, dos ambientes de trabalho.

##### 1.1 Critérios de inclusão no grupo de estudo:

Terem realizado exame da medula óssea; serem portadores de neutropenia, com valores de neutrófilos inferior ou igual a 2.000/dl; terem nexo causal por exposição crônica ao benzeno ou derivados, no ambiente de trabalho, conforme investigação clínica e laboratorial; não revelarem antecedentes de uso de medicamentos mielotóxicos, pelo menos nos últimos 6 meses e não apresentarem outras situações nosológicas que pudessem confundir o diagnóstico de intoxicação crônica por exposição ao benzeno.

A fixação da neutropenia, considerados os casos com valores de neutrófilos abaixo de 2.000/dl, é decorrente dos critérios adotados de caracterização de casos de benzenismo, pelos órgãos oficiais e pelo consenso da maioria dos médicos de que a partir deste valor podemos considerar um "desvio da



normalidade". No entanto, conforme se constata em diversos pacientes do CESAT, existem casos com valores de neutrófilos acima de 2.000/dl e que também são portadores de benzenismo. O critério adotado visou apenas selecionar um grupo homogêneo para o estudo.

É importante observar que para a caracterização do caso de benzenismo foram realizados três hemogramas sequenciais, com intervalos que variavam de quinze dias a um mês, além de outros exames laboratoriais complementares necessários ao diagnóstico diferencial.

Foram analisados inicialmente todos os prontuários de pacientes que fizeram biópsia de medula óssea, para investigação da suspeita de benzenismo. Ao todo foram analisados 135 prontuários. Desses foram selecionados 83 casos de acordo com os critérios adotados de inclusão. Deixaram de ser considerados aqueles casos que na análise dos prontuários tiveram: onexo causal descaracterizado; os valores de neutrófilos acima de 2.000/dl; outras patologias que pudessem trazer dúvidas quanto ao diagnóstico, ou que a medula óssea não pode ser conclusiva por erro na coleta da biópsia, isto é, material apenas da cortical óssea.

As 83 medulas ósseas correspondentes aos casos selecionados passaram por um processo de revisão na leitura histocitológica e que resultou na necessidade de um processo de recuperação do material histocitológico da medula óssea desses pacientes.

Procedemos a rebiópsia dos casos que o tecido fixado nos blocos era inaproveitável. Dos 39 casos que necessitavam rebiópsia apenas 17 aceitaram fazê-la. Nesse processo

perdemos 22 casos. Recuperamos 32 blocos do arquivo do HGA para refazer os cortes e proceder as colorações necessárias. 8 lâminas estavam em ótimas condições de análise, porém apenas com a coloração de hematoxilina eosina; ao final, ficaram 57 medulas ósseas em condições de estudo, sendo que em 49 foram realizadas todas as colorações definidas para o estudo. Portanto, dos 61 pacientes pudemos estudar 57 medulas ósseas, tendo sido perdido 4 medulas por erro na coleta do material (2 casos), e por alteração nos blocos arquivados (2 casos).

## 2. Fonte de dados:

**2.1 Prontuário médico do CESAT:** Consiste nas fichas clínicas, que contém informações da identificação pessoal, das queixas e da história da moléstia atual, antecedentes individual e familiar, dos hábitos, da história ocupacional atual e progressiva, do interrogatório dos diversos aparelhos, do exame físico, da série histórica dos hemogramas e demais exames complementares. Exceto os dados de identificação do paciente, todos os demais são obtidos pelo médico de atendimento na anamnese.

Quanto a **HISTORIA OCUPACIONAL**, são levantados os dados de toda a vida profissional do paciente, procurando estabelecer os períodos de trabalho, os fatores de risco a que esteve exposto, os dados do processo de produção da empresa (matéria prima, tecnologia, produtos finais) e da

organização do trabalho (ritmo, número de horas extras, regime de turnos, etc.). Em se tratando de risco químico, tenta-se identificar os produtos de exposição pelo nome comercial e ou científico, tanto frente aos produtos manipulados diretamente, como também em razão do processo industrial. Obtem-se esta informação através de inspeção técnica no local de trabalho ou dos dados do arquivo do CESAT referente ao processo de produção da maioria das empresas de Cubatão. Este arquivo facilitou muito a identificação dos riscos a que estiveram expostos os trabalhadores dessas empresas. Estes procedimentos eram normas do serviço no período em que os dados foram coletados. No prontuário registram-se todos os dados que auxiliam o diagnóstico diferencial dos casos com alterações hematológicas suspeitas de origem ocupacional (anexo).

**2.2 Exames laboratoriais:** Em todos os pacientes do grupo de estudo foi realizada investigação laboratorial para a investigação de intoxicação crônica pelo benzeno.

Em geral os pacientes apresentam série histórica de hemogramas realizados em diversos laboratórios. Consideramos no estudo apenas aqueles realizados pelo laboratório do Hospital Guilherme Alvaro. Esta condição objetivou obter dados que pudessem ser comparados, principalmente por não haver um controle de qualidade laboratorial regular do órgão público competente, e também pela adoção de métodos diferentes de contagem de glóbulos ( automatizado ou não).

Quanto à biópsia de medula óssea, o exame realizado

de acordo com um protocolo estabelecido pelo Serviço de Anatomia Patológica daquele hospital, integrado com a Disciplina de Hematologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos e o próprio CESAT (anexo).

A análise das lâminas correspondentes aos cortes histológicos das medulas ósseas do grupo de estudo foi realizada por dois observadores, com revisão dos casos problemas e relatório final consensual.

O material de biópsia de medula óssea foi processado ou reprocessado e analisado na Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Para obtenção da medula óssea foi realizada punção na crista ilíaca posterior e superior, com agulha JAMISHIDI ou similar. O material obtido geralmente teve o comprimento de 1 a 3 cm. Após a coleta, o material foi fixado em formalina a 10% e os casos rebiopsiados em Zenker (9,0 ml) e ácido acético (0,5ml). Após 24 horas o material de biópsia foi processado histologicamente. Após inclusão em parafina os cortes obtidos foram corados com hematoxilina eosina, Giemsa, PAS e impregnação pela prata, com o objetivo de evidenciar os diversos aspectos dos tecidos ósseo; adiposo; estromal e hematopoiético.

### **3. Protocolo:**

Foram obtidos os dados relativos a idade; a caracterização do trabalho (ramo produtivo, área e setor de trabalho, tempo e tipo de exposição); ao tempo de afastamento, e ao exame hematológico (hemograma de caracterização, evolução

do sangue periférico e medula óssea):

**Idade** : o dado foi registrado em anos completos. Para fins de análise os pacientes foram subdivididos por faixas etárias.

**caracterização do trabalho**, os pacientes foram classificados segundo o **ramo produtivo** (siderúrgico, químico, construção civil e transporte); **área de trabalho** (siderúrgica, química, refinaria de petróleo e oficinas); **setor de trabalho** (montagem, manutenção, operação, transporte, laboratório, administrativo, supervisão, almoxarifado e limpeza) e **função**. As funções foram caracterizadas de acordo com o risco em: **função de risco de exposição primária ao benzeno e derivados** e **função de risco de exposição secundária**. Denominamos de exposição primária aquela função que determina exposição direta, pelo contato com benzeno e derivados e exposição secundária quando é indireta, isto é a empresa produz ou utiliza benzeno e derivados no seu processo de produção acarretando risco de contaminação ambiental nos postos de trabalho. Denominamos como de exposição primária ao benzeno e derivados as seguintes funções encontradas entre os casos estudados: pintor ou ajudante, mecânico ou ajudante, encanador industrial, soldador, laboratorista, pedreiro refratarista, ajudante de manutenção, técnico de operação, caldeireiro, transportador de produtos químicos, todos em empresa de risco. Denominamos empresa de risco aquela que destila petróleo ou carvão mineral ou que utiliza benzeno e derivados como matéria prima de síntese ou em mistura com outros produtos. Denominamos função de risco de exposição secundária as seguintes

encontradas entre os pacientes da amostra: montador ou ajudante, carpinteiro, pedreiro, electricista, instrumentista, administrativo, armador, apontador, apropriador, encarregado, almoxarife e servente, todas em empresas de risco.

Na tentativa de separar os pacientes em função da intensidade da exposição ao benzeno, classificamos os pacientes segundo o tempo e tipo de exposição. Quanto ao tempo de exposição foi registrado o tempo de cada um em meses, contando-se todos os períodos de trabalho em atividade ou empresa de risco, conforme carteira profissional e história ocupacional; para fins de análise sub-dividimos os pacientes em grupos nos seguintes intervalos: <6 meses; 6 a 24. meses; 24 a 60 meses e >60 meses. Quanto ao tipo de exposição, separamos os pacientes segundo a função de risco: exposição primária e secundária.

Tempo de afastamento, foi considerado a partir da data de ingresso no auxílio-doença previdenciário ou acidentário, até a alta ou, em caso de se manterem afastados, até dezembro de 1990, quando encerramos o levantamento dos dados.

Exame hematológico: chamamos de hemograma de caracterização o primeiro hemograma da série histórica que definiu o caso de benzenismo para efeito de afastamento do risco, seguimento médico e enquadramento acidentário (anexo). Quanto ao hemograma de caracterização foram consideradas as contagens do número médio das hemácias, do número de leucócitos totais, dos neutrófilos e das plaquetas.

Em relação a evolução do sangue periférico, adotamos, principalmente, o número de leucócitos e neutrófilos como indicação da evolução. Analisamos a série histórica dos hemogramas de cada paciente, cuja frequência média foi de um hemograma a cada 2 meses. Foi definida a seguinte denominação: **normalizado**, quando os valores quantitativos das três séries voltaram à normalidade; **inalterado**, quando os valores se mantiverem alterados da época do afastamento até dezembro de 1990, mesmo que tenham tido discretas variações relativas aos níveis do hemograma de caracterização, e **agravado**, quando na série histórica, o diferencial relacionado ao hemograma de caracterização foi negativo para os leucócitos em mais de 1.000, e para os neutrófilos em mais de 800 células, ou quando surgiram outras alterações não existentes: a anemia; a plaquetopenia; a atipia e o desvio para a esquerda (aparecimento de células jovens) na série branca.

A avaliação da medula óssea foi realizada durante o período de seguimento, não necessariamente no momento do afastamento ou da caracterização do caso, devido situações estruturais e conjunturais do HGA e CESAT, ou mesmo por impedimentos ligados ao próprio paciente.

Na avaliação histológica da medula óssea convencionou-se: quanto ao **tecido ósseo**: se **normal** ou **alterado**, descrevendo o tipo de anormalidade quando presente; quanto ao **tecido adiposo**: se **diminuído**, **normal** ou **aumentado**. As alterações quantitativas dimensionadas em: **discretas**, **moderadas** e **acentuadas**.

Quanto ao **estroma** observamos a vascularização e

classificamos em : normal ou alterada. Outras alterações foram também observadas tais como, necrose; edema intersticial; hemorragia; fibrose e alteração morfológica das fibras de reticulina, tais anormalidades foram classificadas em presentes ou ausentes. Quanto às fibras de reticulina observamos a quantidade e classificamos em: normal e aumentada, sendo discreta quando as fibras foram finas e longas com distribuição normal e poucas fibras grossas focais; moderada, quando as fibras formaram uma rede difusa com aumento das fibras grossas e intensa, quando as fibras grossas formaram uma rede difusa. No tecido hematopoiético as observações foram: avaliação da celularidade global e das séries eritroblástica, granulocítica e megacarioblástica e células "inflamatórias". Celularidade Global: levando-se em conta a faixa etária, classificamos a celularidade , quanto a extensão em difusa ou focal e quanto a alteração em: normal, diminuída ou aumentada. As alterações foram dimensionadas em: discreta, moderada ou acentuada.

A série eritroblástica foi avaliada quanto as alterações quantitativas e qualitativas. As alterações quantitativas são classificadas em diminuída, normal ou aumentada; podendo estas alterações ser discreta, moderada ou acentuada. Na alterações qualitativas consideramos a presença ou ausência de displasia. A presença de displasia significa que no mínimo 25,0% dos eritroblastos apresentam sinais de diseritropoiese.

A série granulocítica foi analisada quantitativamente e classificada em: diminuída, normal e aumentada, podendo as alterações quantitativas ser classificadas em discreta,



moderada ou acentuada. As alterações qualitativas foram descritas de acordo com a presença ou ausência de displasia. A presença de displasia foi definida quando, no mínimo, 50,0% dos granulócitos apresentavam aspectos displásicos. Na série megacarioblástica foram observadas as alterações quantitativas e classificadas em diminuída, normal ou aumentada. As alterações quantitativas foram classificadas em discreta, moderada ou acentuada. Em todos os casos foi destacada a presença ou ausência de atipias. Foi considerada presença de atipias, quando no mínimo 50,0% dos megacarioblastos estavam atípicos, quando houve mais de três megacarioblastos atípicos por corte ou quando houve a presença de três megacarioblastos únicos e atípicos no corte histológico. Quanto as células "inflamatórias" foram observados o número de eosinófilos, mastócitos e plasmócitos. A presença dessas células foi quantificada como normal ou aumentada. A relação granulocítica / eritroblástica (G/E) foi convencionada como mantida ou diminuída.

#### 4. Análise dos dados.

Os resultados foram descritos e analisados objetivando caracterizar a amostra quanto aos aspectos etário; profissional: caracterização do trabalho (ramo, área e setor); tempo de exposição e tipo de risco (primário ou secundário); dano hematológico no sangue periférico e na medula óssea; estado evolutivo do hemograma; tempo de afastamento; estimativa de recuperação do quadro hematológico, após o afastamento do risco e a associação das alterações na

medula óssea e da evolução hematológica com o tempo de exposição.

Para a coorte da evolução hematológica, foi calculada as percentagens de casos que mantiveram o hemograma alterado ou que normalizaram, após o afastamento do risco, através de uma "tábua de vida com dados censurados", pela técnica atuarial, para a qual foi calculado o desvio padrão e o intervalo de confiança.

Para o estudo da correlação entre a evolução do quadro hematológico com o tempo de exposição, foram construídas duas tábuas de vida, pela mesma técnica: para o grupo com tempo de exposição inferior a 24 meses e para o grupo com tempo de exposição igual ou superior a 24 meses. A análise estatística destes dados foi feito pelo logrank test (Armitage, 1987).

Para as tabelas de contingência foram utilizados o teste de qui-quadrado e o teste de probabilidade exata de Fisher, através do software Microstat, 1987.

Para os dados descritivos numéricos, foram calculadas as médias, desvio padrão e mediana, pelo mesmo software.

#### IV- RESULTADOS

## **IV-RESULTADOS.**

### **1. Caracterização da população estudada.**

#### **1.1 Idade.**

Os 61 pacientes estudados foram distribuídos por faixas etárias, conforme é mostrado na figura 1. Observa-se que 27,9% apresentavam idade inferior a 30 anos; 42,6%, entre 30 e 40 anos; 18,0%, entre 40 e 50 anos e 11,5%, superior ou igual 50 anos. Portanto, 70,5% dos pacientes tinham menos de 40 anos de idade.

A média das idades foi de 35,6 anos e o desvio padrão de 9,1 anos. A mediana foi de 35 anos.

#### **1.2 Ramo produtivo.**

A figura 2 mostra a distribuição dos 61 pacientes segundo o ramo produtivo: 80,3% são da Construção Civil (empreiteiras de montagem e manutenção industrial); 9,8%, químico; 8,2%, metalúrgico e 1,7%, de transporte.

#### **1.3 Área de Trabalho.**

Observamos na figura 3 a distribuição dos 61 pacientes segundo a área de trabalho: 70,5%, são oriundos da indústria siderúrgica; 19,7%, da indústria química; 6,5%, da refinária de petróleo e 3,3%, das oficinas mecânicas.

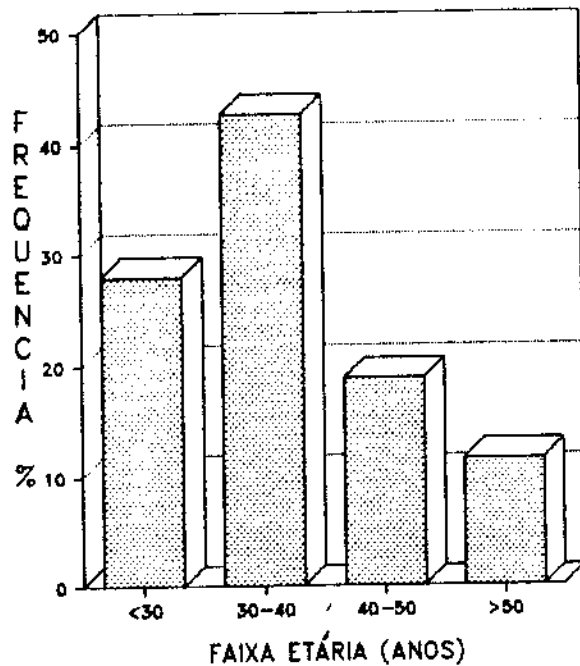


Figura 01: DISTRIBUIÇÃO DOS 61 PACIENTES SEGUNDO FAIXAS ETÁRIAS EM ANOS

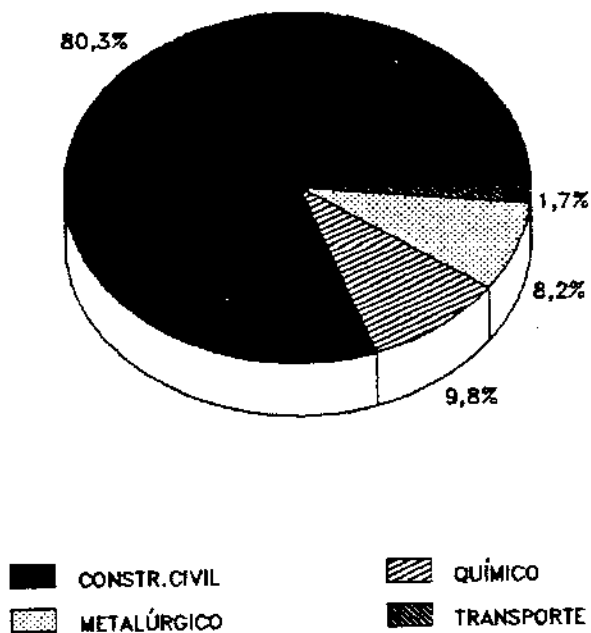


Figura 02: DISTRIBUIÇÃO DOS 61 PACIENTES SEGUNDO O RAMO PRODUTIVO

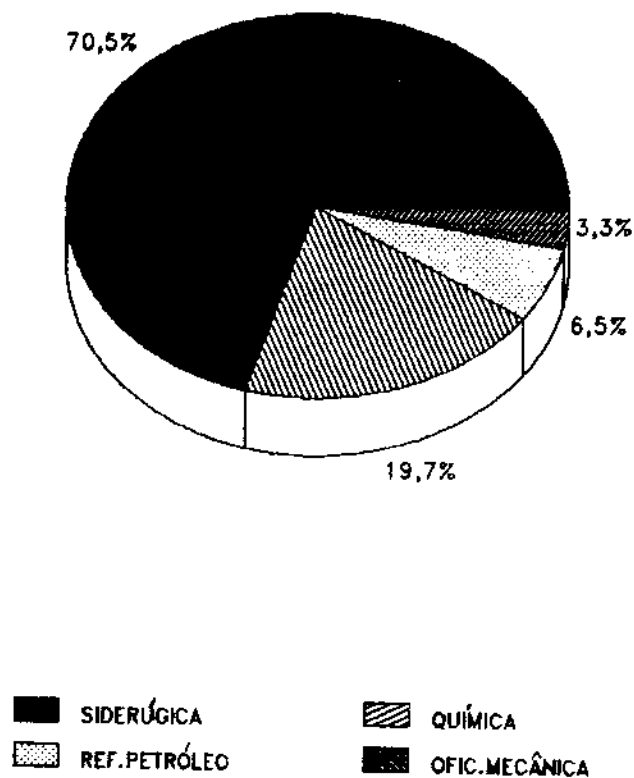


Figura 03: DISTRIBUIÇÃO DOS 61 PACIENTES SEGUNDO A ÁREA DE TRABALHO

#### 1.4 Setor de Trabalho.

A distribuição dos 61 pacientes segundo o setor de trabalho revela que 52,5% são de manutenção; 31,1%, de montagem; 5,0%, de operação e os 11,4% restantes se distribuem entre o pessoal de laboratório, de almoxarifado, de limpeza, de transporte e de administração (Figura 04).

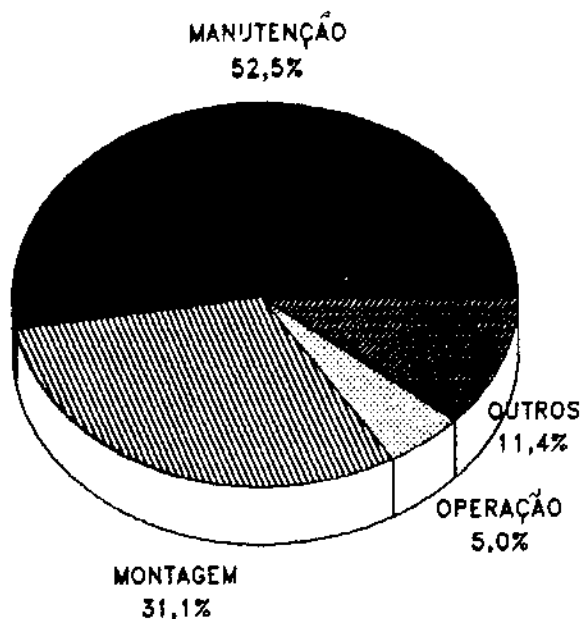


Figura 04: DISTRIBUIÇÃO DOS 61 PACIENTES SEGUNDO O SETOR DE TRABALHO

### 1.5 Tempo de Exposição.

A figura 5 mostra a distribuição dos 61 pacientes segundo o tempo de exposição, onde apenas 1,6% ( 1 caso) teve < 6 meses de exposição; 24,5%, de 6 a 24 meses; 40,9%, de 24 a 60 meses e 33,0%, >/ 60 meses de exposição. O tempo médio foi de 65,4 meses, o desvio padrão de 61 meses e a mediana de 36 meses.

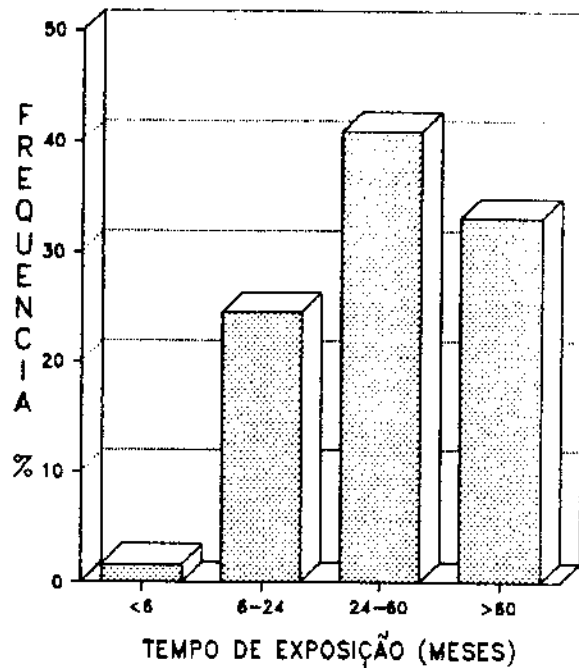


Figura 05: DISTRIBUIÇÃO DOS 61 PACIENTES SEGUNDO O TEMPO DE EXPOSIÇÃO

#### 1.6 Tipo de Exposição.

A distribuição dos 61 pacientes segundo o tipo de exposição mostra que 52,4% teve exposição primária e 47,6% secundária.

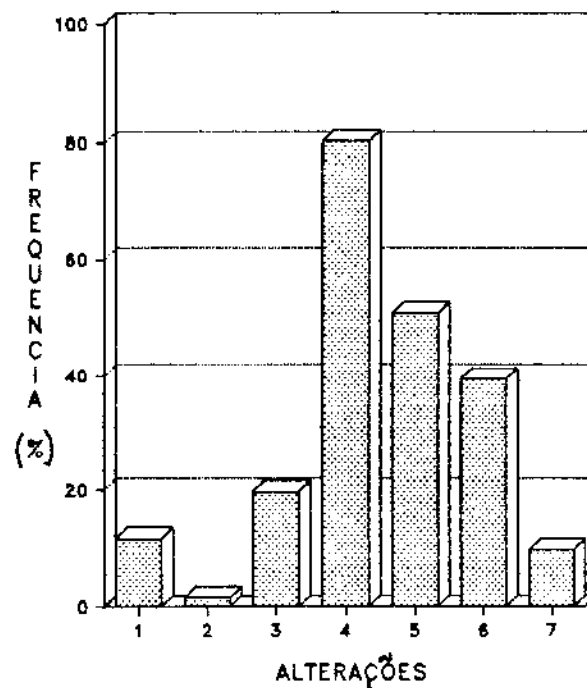
#### 1.7 Hemograma de caracterização.

Dos 61 pacientes estudados, somente 11,6% (7 casos) apresentavam anemia no hemograma de caracterização e apenas 1,6% (1 caso) apresentava plaquetopenia. Todos os



pacientes eram neutropênicos. Observamos que em 19,7% os neutrófilos eram em número inferior a 1.000/dl e 80,3% entre 1.000 a 2.000/dl. A média dos neutrófilos foi de 1382,6 /dl; o desvio padrão de 375,9/dl, e mediana de 1381 /dl. Quanto aos leucócitos totais, 50,8% apresentavam valores menores de 4.000/dl; 39,4%, entre 4.000 e 5.000/dl, e 9,8%, superior ou igual a 5.000/dl.

A média dos leucócitos foi de 3826,7/dl; o desvio padrão de 1101,5/dl e a mediana de 3850 /dl (Figura 06).



- 1- ANEMIA
- 2- PLAQUETOPENIA
- 3- NEUTRÓFILOS < 1000/dl
- 4- NEUTRÓFILOS 1+2000/dl
- 5- LEUCÓCITOS < 4000/dl
- 6- LEUCÓCITOS 4+5000/dl
- 7- LEUCÓCITOS >= 5000/dl

Figura 06: DISTRIBUIÇÃO DOS 61 PACIENTES SEGUNDO AS ALTERAÇÕES OBSERVADAS NO HEMOGRAMA DE CARACTERIZAÇÃO

### 1.8 Tempo de Afastamento.

A distribuição dos 61 pacientes segundo o tempo de afastamento mostra que 77,1% estavam afastados há mais de 24 meses e 22,9% há menos de 24 meses, ao final do estudo (dezembro de 1990).

A média dos tempos de afastamento foi de 36,7 meses; o desvio padrão de 15,9 meses e a mediana 39.

### 1.9 Situação do quadro hematológico periférico ao final do período de estudo.

A distribuição dos 61 pacientes segundo a situação hematológica, ao término do estudo, mostra que 31,1% dos casos apresentavam-se normalizados; 62,2% se mantinham inalterados e 6,7% mostravam sinais de agravamento (Figura 07).

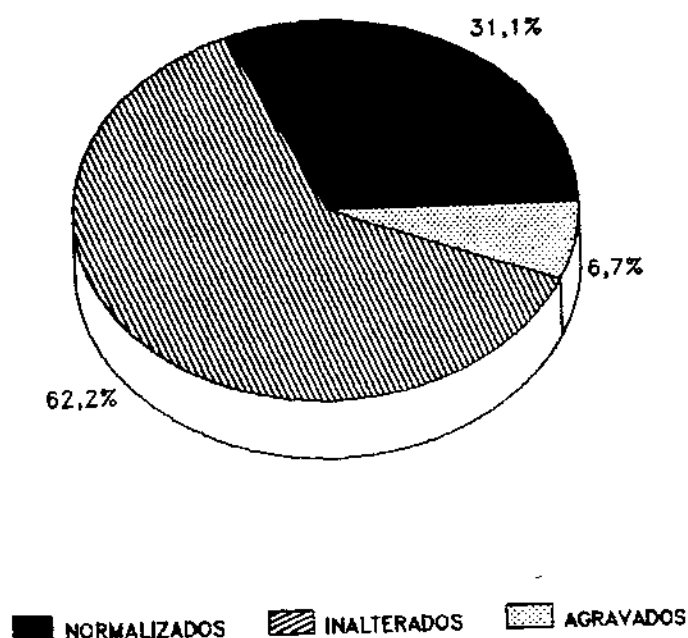


Figura 07: DISTRIBUIÇÃO DOS 61 PACIENTES SEGUNDO O ESTADO EVOLUTIVO DO QUADRO HEMATOLÓGICO PERIFÉRICO AO TÉRMINO DO ESTUDO

## 2. Estudo das alterações histológicas e citológicas da medula óssea.

Dos 61 pacientes estudados foram analisadas 57 medulas ósseas e dessas apenas uma estava completamente normal. Todas as demais apresentavam alterações.

### 2.1 Tecido ósseo: todos normais.

### 2.2 Tecido adiposo.

Em 77,2% (44 casos) o tecido adiposo estava aumentado; em 21,0%, normal e em 1,8%, diminuído. Dos 44 casos com tecido adiposo aumentado, 34,0% apresentavam aumento discreto; 43,2% moderado e 22,8% intenso (Figura 08), (Foto 01).

### 2.3 Estroma.

A análise do estroma da medula óssea, demonstrou que 47,3% apresentavam focos de necrose (Foto 02); 28,0%, edema; 21,0%, hemorragia (Foto 03) e 14,0% suspeita à coloração de hematoxilina eosina, de fibrose. Em 13 casos (26,5%), observamos aumento discreto de fibras de reticulina.

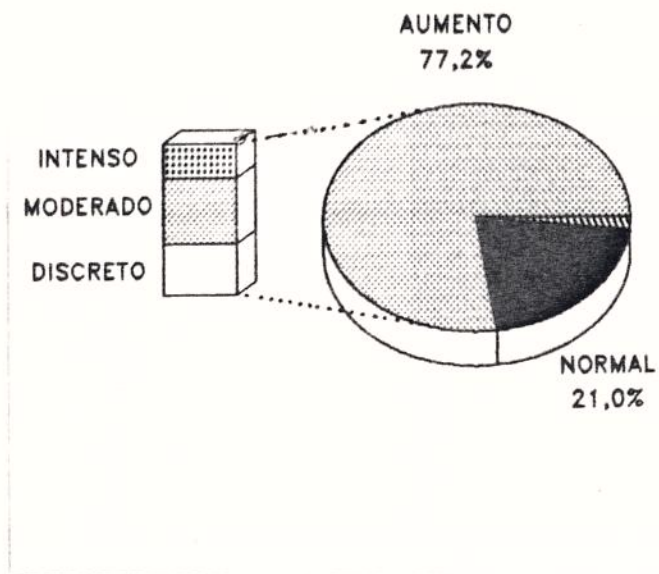


Figura 08: TECIDO ADIPOSEO EM 57 ESTUDOS HISTOLÓGICOS DA MEDULA ÓSSEA

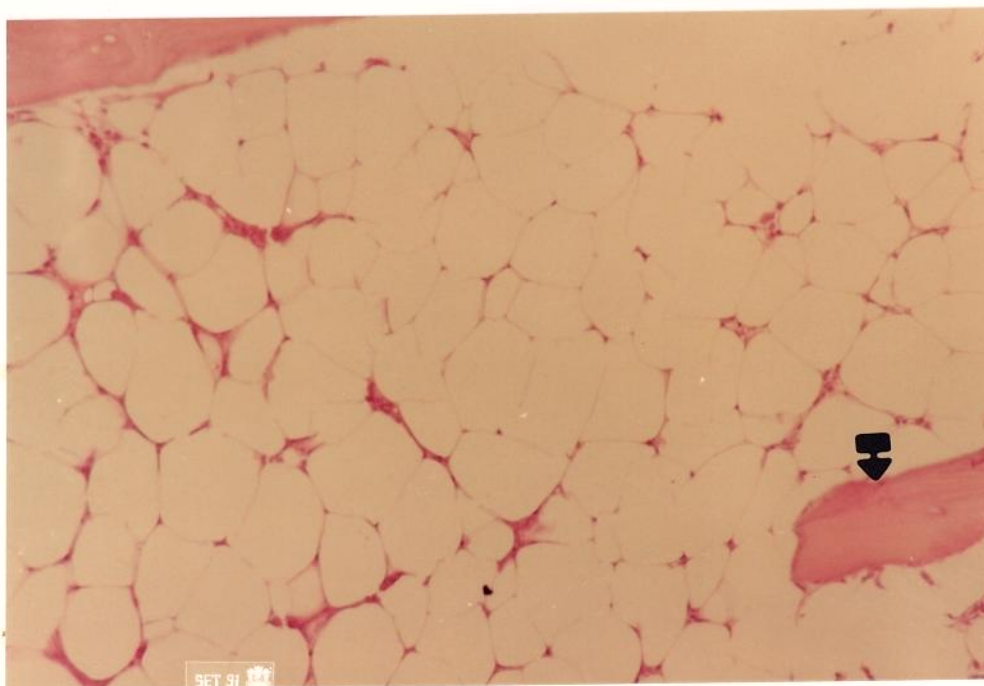


Foto 01: ASPECTOS DO AUMENTO INTENSO DO TECIDO ADIPOSEO NA MEDULA ÓSSEA. A seta aponta a trabécula óssea (HE 100 x)

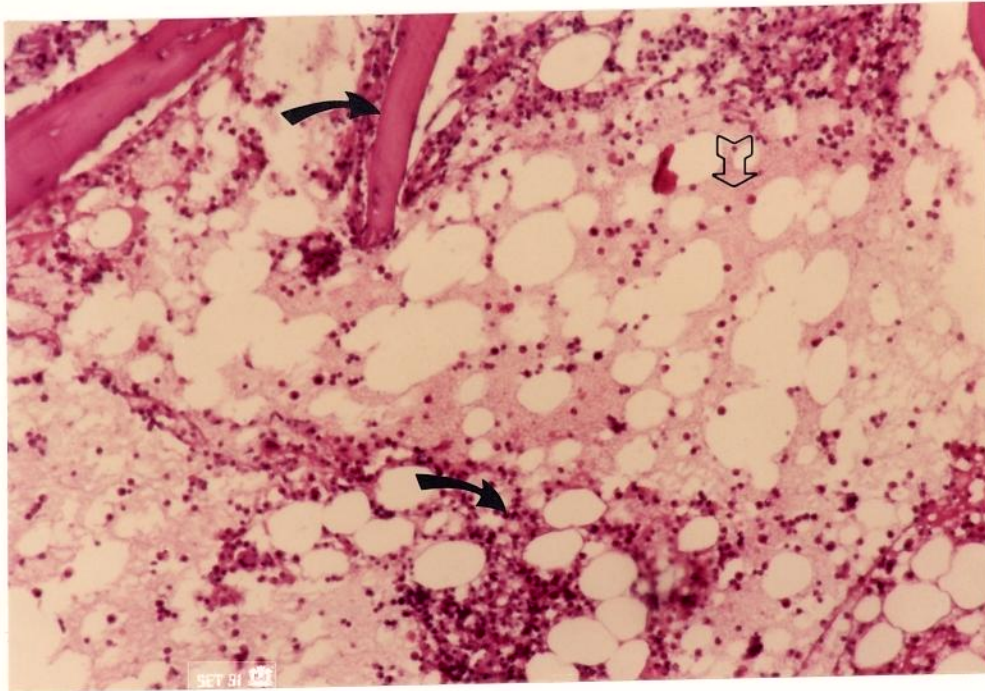


Foto 02: ASPECTOS DE NECROSE NA MEDULA ÓSSEA. Seta aponta trabécula óssea, área de necrose e foco de celularidade normal (HE 100 x)

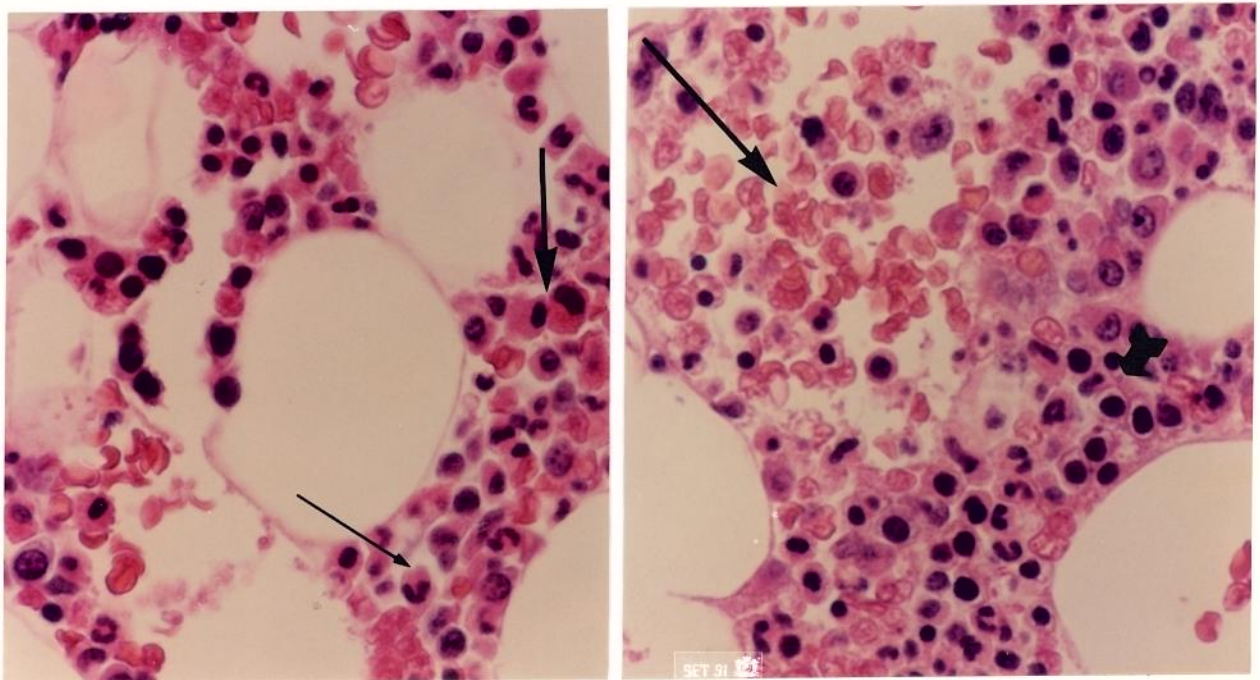


Foto 03: ASPECTOS DE HEMORRAGIA INTERSTICIAL NA MEDULA ÓSSEA. Seta aponta hemorragia, eosinófilos, mastócitos e hipocelularidade granulocítica (HE 250x)

## 2.4 Tecido hematopoiético.

A Tabela 01 mostra hipocelularidade global do tecido hematopoiético, em 89,4% das medulas ósseas estudadas (Foto 04). Na série granulocítica, a hipocelularidade foi observada em 93,0%. Na série eritroblástica, a celularidade foi normal em 36 casos (63,1%), diminuída em 14 (24,5%), e aumentada em 7 (12,4%). Na série megacarioblástica, observamos que em 31 casos (54,4%), a celularidade estava normal; em 25 (43,8%), diminuída e apenas em um (1,8%), aumentada.

Tabela 01: Distribuição das alterações quantitativas do tecido hematopoiético da medula óssea de 57 pacientes

Celularidade	Tecido Hematopoiético							
	Global		SG		SE		SM	
	N	%	N	%	N	%	N	%
normal	5	8,8	4	7,0	36	63,1	31	54,4
diminuída	51	89,4	53	93,0	14	24,5	25	43,8
aumentada	1	1,8	-	-	7	12,4	1	1,8

SG=série granulocítica                      SE=série eritroblástica  
SM=série megacarioblástica

A celularidade global estava diminuída em 51 casos, sendo que desses, a diminuição era difusa em 61,4% e focal em 38,6%. A análise da intensidade desta alteração mostrou que 38,5% apresentaram diminuição discreta; 29,8% moderada e 31,7% intensa e apenas um caso apresentou a celularidade global aumentada. Quanto à série granulocítica, observamos que das 53 medulas ósseas que apresentaram hipocelularidade, 39,6% foi discreta; 37,7%, moderada e 22,7%, intensa. Quanto à série eritroblástica observamos que 14 amostras tinham diminuição da celularidade, sendo que dessas, 6 (42,8%) foi discreta, 4 (28,6%), moderada e 4 (28,6%), intensa. Ainda na S.E., 7 amostras apresentaram aumento da celularidade; 57,0%, discreto e 43,0%, moderado. Quanto à série megacarioblástica observamos que 25 amostras eram hipocelulares: 36,0%, discreta; 40,0%, moderada e 24,0%, intensa (Figura 09).

A relação entre a série granulocítica e eritroblástica (G/E), nos 57 casos estudados, mostrou-se diminuída em 77,0% e mantida em 23,0% .

A observação de 57 casos mostrou que 21,4% apresentavam alterações displásicas (Foto 05) na série granulocítica; 24,5%, na série eritroblástica e 87,7%, na série megacarioblástica, predominando os micromegacariócitos. Foi observado ainda que 8 casos (14,0%) apresentaram alterações do tipo tecido mielodisplásico trilinear (TMDS) e em 4 casos

foram encontrados agrupamentos de células imaturas proliferativas de localização anormal (ALIP) (Foto 06).

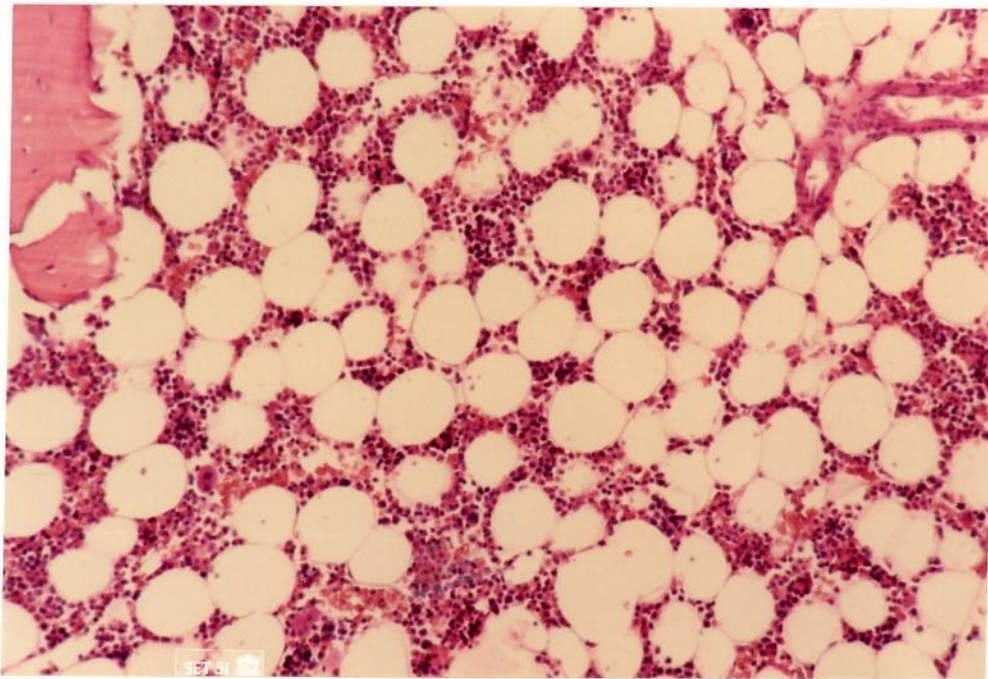


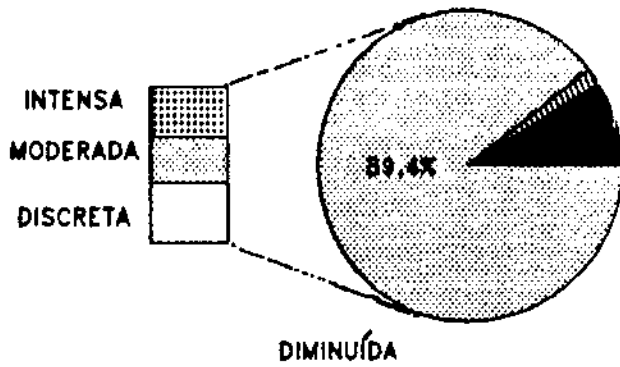
Foto 04: ASPECTOS DA HIPOCELULARIDADE GLOBAL DO TECIDO HEMATOPOIÉTICO DA MEDULA ÓSSEA (H&E 100X).

## 2.5 Células Inflamatórias.

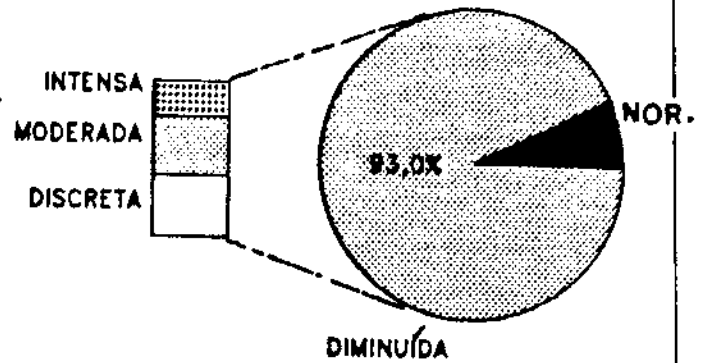
O estudo revelou aumento de células inflamatórias em 45 casos (79,0%). Foi observada eosinofilia em 75,4% dos casos; 54,3%, apresentavam mastocitose e 8,7%, plasmocitose.



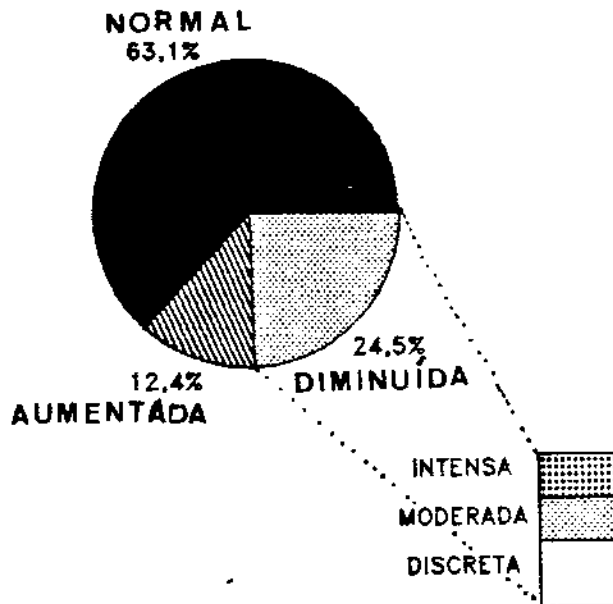
## CELULARIDADE GLOBAL



## SERIE GRANULOCÍTICA



## SERIE ERITROBLÁSTICA



## SERIE MEGACARIOCÍTICA

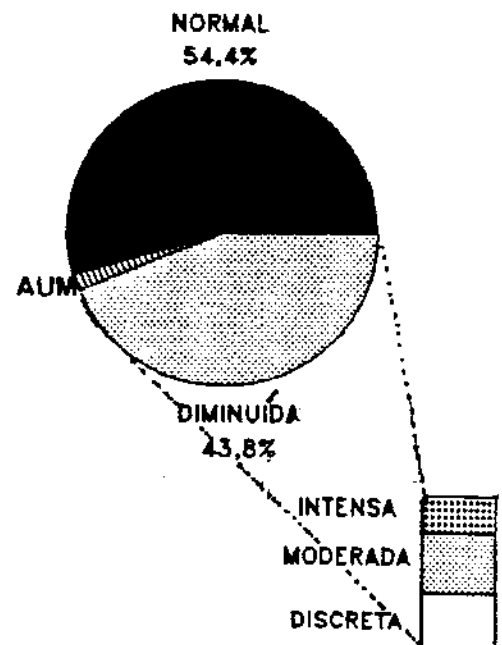


Figura 09: DISTRIBUIÇÃO DAS ALTERAÇÕES QUANTITATIVAS DO TECIDO HEMATOPOIÉTICO DE 57 PACIENTES

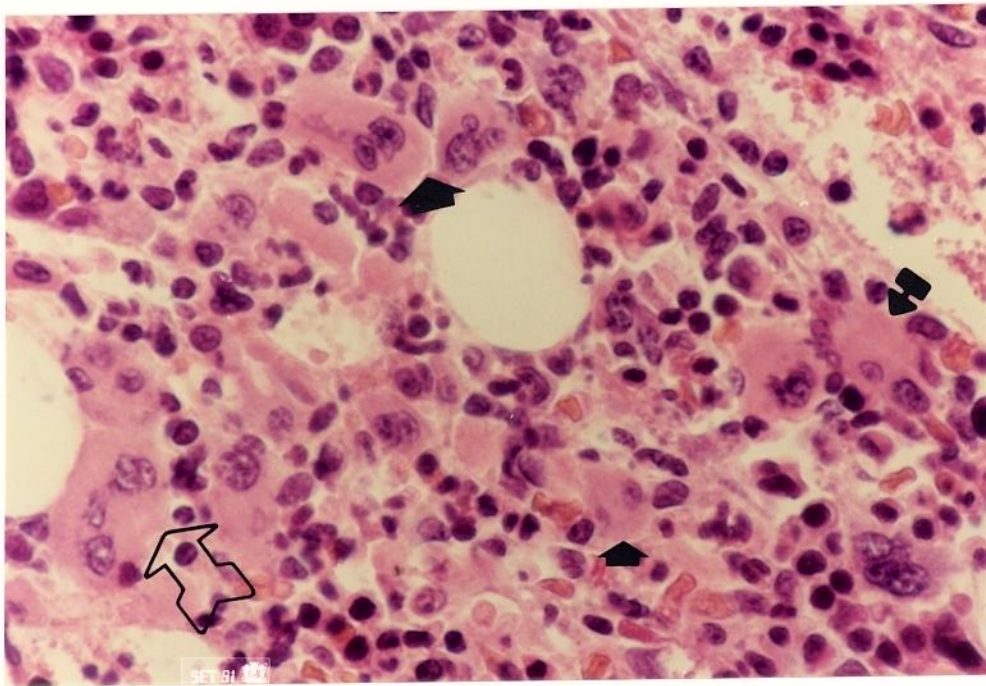


Foto 05: ASPECTOS DE DISPLASIA DO TECIDO HEMATOPOIÉTICO. Seta indica o polimorfismo de megacariócitos e micromegacariócitos (HE 100 x)

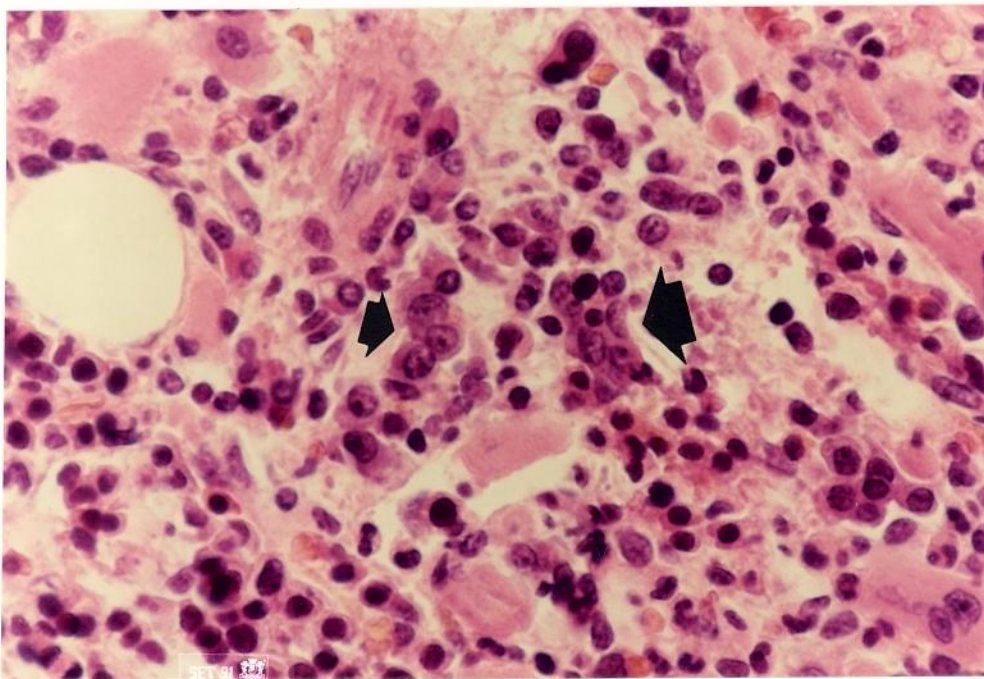


Foto 06: FOCO DE CELULAS IMATURAS PROLIFERATIVAS (BLASTOS) DE LOCALIZAÇÃO ANORMAL (ALIP) NA MEDULA ÓSSEA E HIPOCELULARIDADE GRANULOCÍTICA ( HE 100 X)

3. Associação das alterações quantitativas e qualitativas da medula óssea com o tempo de exposição.

A tabela 02 mostra a distribuição das alterações quantitativas do tecido hematopoiético observadas na análise de 57 medulas ósseas segundo o tempo de exposição.

Tabela 02: Distribuição das alterações quantitativas do tecido hematopoiético de 57 medulas ósseas segundo o tempo de exposição

Tempo exposição	Alterações quantitativas							
	CG		SG		SE		SM	
	P (N=52)	AUS (N=5)	P (N=53)	AUS (N=4)	P (N=21)	AUS (N=36)	P (N=26)	AUS (N=31)
<24 (n=15)	93,7	6,7	93,3	6,7	20,0	80,0	33,3	66,7
>/24 (n=42)	90,4	9,6	92,8	7,1	42,8	57,2	50,0	50,0

CG= Celularidade Global                      SG= Série Granulocítica  
 SE= Série Eritroblástica                    SM= Série Megacariocítica  
 P= presente  
 AUS= ausente  
 (p > 0,05)

A tabela 03 mostra a distribuição percentual das alterações qualitativas do tecido hematopoiético da medula óssea observadas em 57 pacientes segundo o tempo de exposição.

Tabela 03: Distribuição das alterações qualitativas observadas no tecido hematopoiético da medula óssea de 57 pacientes segundo o tempo de exposição

Tempo de exposição  (meses)	Alterações qualitativas					
	SG		SE		SM	
	P (N=12)	AUS (N=45)	P (N=14)	AUS (N=43)	P (N=50)	AUS (N=7)
<24 (n=15)	26,6	73,4	26,6	73,4	86,7	13,3
>/24 (n=42)	19,0	81,0	23,5	78,5	88,0	12,0

SG= Série Granulocítica  
 SE= Série Eritroblástica  
 SM= Série Megacariocítica  
 P= presente  
 AUS= ausente  
 (p>0,05)

A associação das alterações observadas no estroma de 57 medulas ósseas com o tempo de exposição mostrou não ser estatisticamente significativa.

A tabela 04, mostra a distribuição dos casos com presença aumentada de células inflamatórias na medula óssea de 57 pacientes segundo o tempo de exposição. Apesar da diferença observada, sugerindo maior proporção nos casos com menor tempo de exposição, o resultado não foi estatisticamente significativo.

Tabela 04: Distribuição dos casos com presença de células inflamatórias aumentadas na medula óssea segundo o tempo de exposição

Tempo de exposição (meses)	Células Inflamatórias aumentadas			
	Presente		Ausente	
	N	%	N	%
<24	14	93,7	1	6,3
>/24	30	74,0	12	26,0

(p > 0,05)

Para estudar a associação acima utilizamos também a comparação das médias dos tempos de exposição para o grupo com presença aumentada de células inflamatórias na medula óssea e para o grupo com ausência dessa alteração. O resultado mostrou não haver diferença significativa entre os dois grupos.

#### 4. Evolução do quadro hematológico periférico após o afastamento do risco.

Na tabela 05, temos os dados da coorte de 61 pacientes, na qual estão estimadas as probabilidades dos casos normalizarem ou manterem o quadro hematológico alterado, no período de 1985 a 1991, onde todos permaneceram afastados do risco. Não houve perda de nenhum caso na coorte. O desvio padrão foi igual a 0,0314 e o intervalo de confiança igual a  $0,48 \pm 0,06$ . A figura 10 mostra a representação

gráfica da estimativa da probabilidade dos casos manterem a alteração hematológica, após o afastamento do risco e o tempo mediano, que foi de 4,8 anos.

TABELA-05: ESTIMATIVA DA PROBABILIDADE DE 61 PACIENTES NORMALIZAREM OU MANTEREM O QUADRO HEMATOLÓGICO ALTERADO, APÓS O AFASTAMENTO DO RISCO, NO PERÍODO DE 1985 A 1990

PERÍODO DE OBSERVAÇÃO (ANOS)	NÚMERO DE CASOS				PROPORÇÕES		
	INÍCIO	NORMALIZADOS	NÃO NORMALIZADO	NORMALIZADO EFETIVO	NORMALIZADOS	ALTERADOS	
					PERÍODO	ACUMULADA	
0 - 1	61	6	2	60,0	0,10	0,90	0,90
1 - 2	53	7	8	49,0	0,14	0,86	0,77
2 - 3	38	2	9	33,5	0,06	0,94	0,73
3 - 4	27	1	11	21,5	0,05	0,95	0,69
4 - 5	15	3	10	10,0	0,30	0,70	0,48
5 - 6	2	0	2	1,0	0,00	1,00	0,48

(%)  
 Proporção  
 acumulada  
 de  
 casos com  
 alterações  
 mantidas

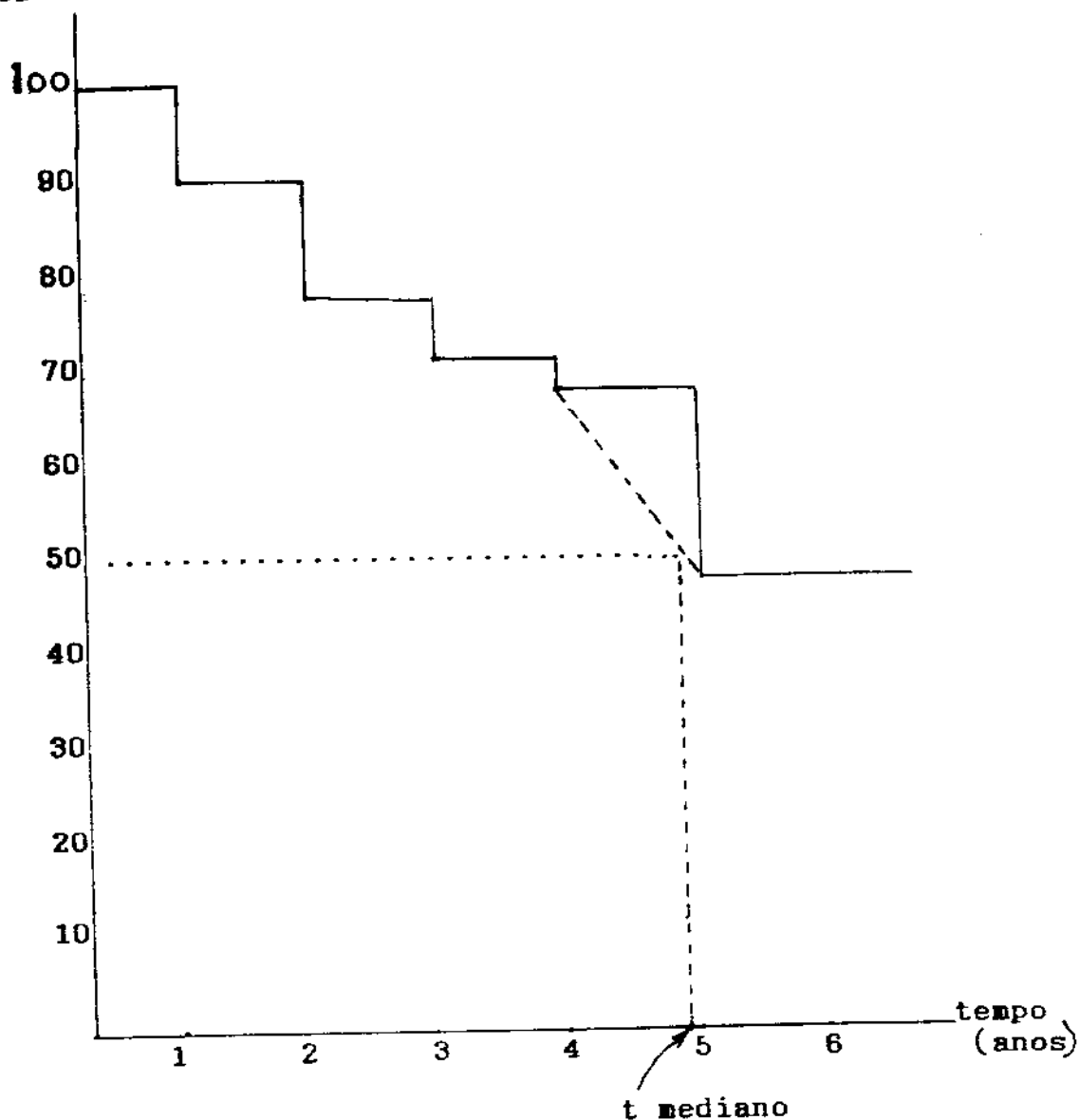


Figura 10: CURVA DE MANUTENÇÃO DAS ALTERAÇÕES NOS HEMOGRAMAS DE 61 PACIENTES APOS O AFASTAMENTO DO RISCO.

5. Evolução do quadro hematológico após afastamento do risco segundo o tempo de exposição.

As tabelas 6 e 7 mostram a estimativa das probabilidades de os pacientes normalizarem ou manterem o quadro hematológico alterado, após o afastamento do risco, no período de 1985 a 1991, nos grupos com exposição < 24 meses

(N=18) e > 24 meses (N=43).

TABELA-06: ESTIMATIVA DA PROBABILIDADE DE 18 PACIENTES COM MENOS DE 24 MESES DE EXPOSIÇÃO NORMALIZAREM OU MANTEREM O QUADRO HEMATOLÓGICO ALTERADO, APÓS O AFASTAMENTO DO RISCO, NO PERÍODO DE 1985 A 1990

PERÍODO DE OBSERVAÇÃO (ANOS)	NÚMERO DE CASOS			PROPORÇÕES			
	INÍCIO	NORMALIZADOS	NÃO NORMALIZADO	NORMALIZADO EFETIVO	ALTERADOS		ACUMULADA
					NORMALIZADOS	PERÍODO	
0 - 1	18	1	0	18,0	0,06	0,94	0,94
1 - 2	17	4	2	16,0	0,25	0,75	0,71
2 - 3	11	1	3	9,5	0,11	0,89	0,63
3 - 4	7	0	3	5,5	0,00	1,00	0,63
4 - 5	4	1	3	2,5	0,40	0,60	0,38
5 - 6	0	0	0	0,0	0,00	1,00	0,38

TABELA-07: ESTIMATIVA DA PROBABILIDADE DE 43 PACIENTES COM MAIS DE 24 MESES DE EXPOSIÇÃO NORMALIZAREM OU MANTEREM O QUADRO HEMATOLÓGICO ALTERADO, APÓS O AFASTAMENTO DO RISCO, NO PERÍODO DE 1985 A 1990

PERÍODO DE OBSERVAÇÃO (ANOS)	NÚMERO DE CASOS			PROPORÇÕES			
	INÍCIO	NORMALIZADOS	NÃO NORMALIZADO	NORMALIZADO EFETIVO	ALTERADOS		ACUMULADA
					NORMALIZADOS	PERÍODO	
0 - 1	43	5	2	42,0	0,12	0,88	0,88
1 - 2	36	3	6	33,0	0,09	0,91	0,80
2 - 3	27	1	6	24,0	0,04	0,96	0,77
3 - 4	20	1	8	16,0	0,06	0,94	0,72
4 - 5	11	2	7	7,5	0,27	0,73	0,53
5 - 6	2	0	2	1,0	0,00	1,00	0,53



A comparação das probabilidades estimadas, de normalização ou manutenção do quadro hematológico, segundo o tempo de exposição, conforme as tabelas 6 e 7, foi estatisticamente não significativa ( $p > 0,05$ ). Representação gráfica, figura 11.

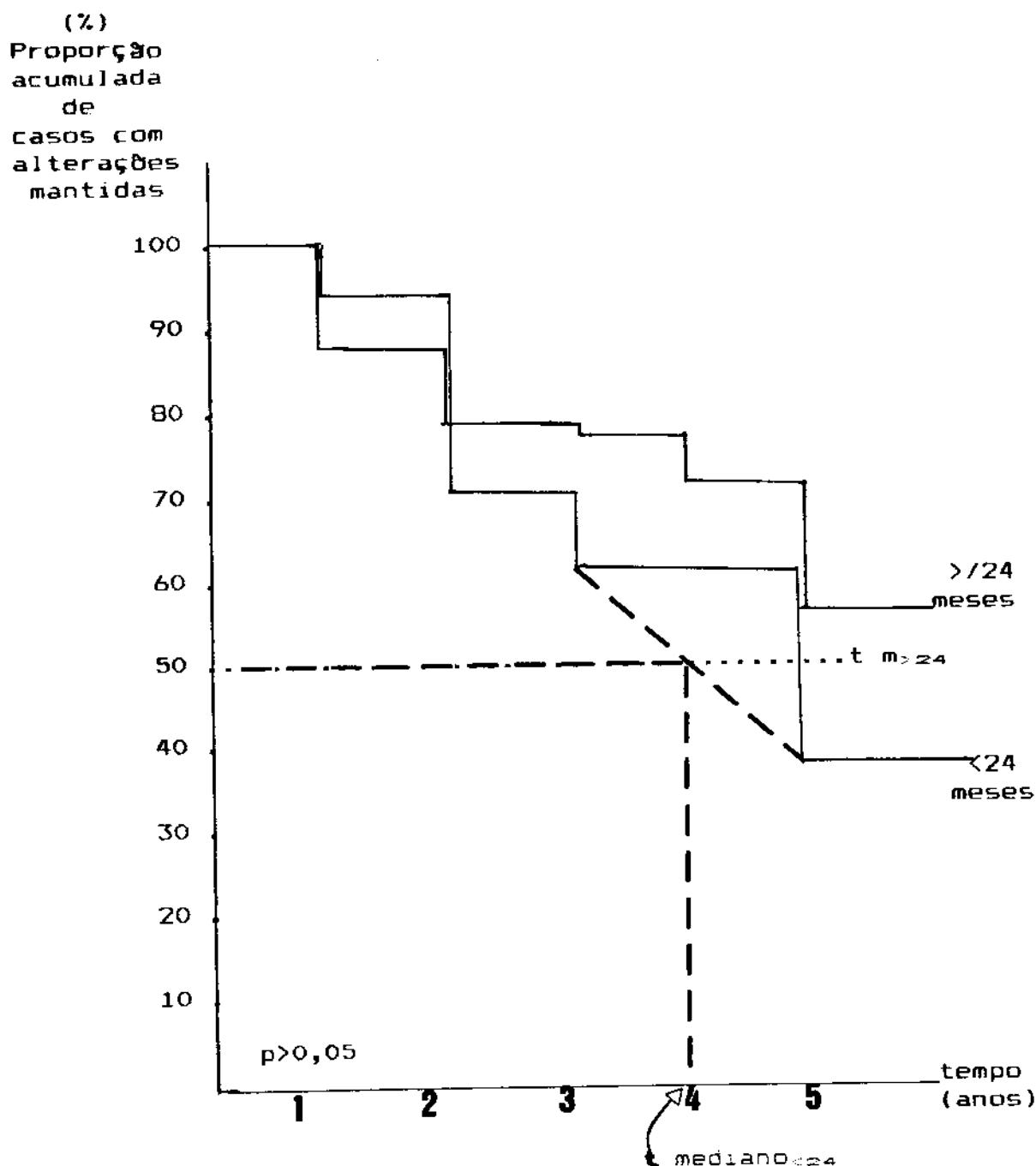


Figura 11: CURVA DE MANUTENÇÃO DAS ALTERAÇÕES NOS HEMOGRAMAS DE 61 PACIENTES, APÓS O AFASTAMENTO DO RISCO, SEGUNDO O TEMPO DE EXPOSIÇÃO: GRUPO DE <24 MESES (18 CASOS) E GRUPO DE >/24 MESES (43 CASOS).

Tabela-08: Estimativa das probabilidades de manutenção das alterações no sangue periférico, após afastamento do risco para os grupos sem ou com alterações quantitativas discretas (N=27), e com alterações moderadas ou intensas (N=30) na medula óssea

período anos	número de casos								proporções(%)					
	início		normalizados		não normalizado		normalizado		qA	qB	pA	pB	PA	PB
	A	B	A	B	A	B	A	B						
0-1	27	30	4	3	1	1	26,5	29,5	15	10	85	90	85	90
1-2	22	26	4	1	3	5	20,5	23,5	5	4	95	96	80	86
2-3	15	20	1	1	2	5	14,0	17,5	7	6	93	94	74	81
3-4	12	14	0	1	6	4	9,0	12,0	0	8	100	92	74	75
4-5	6	9	2	1	3	7	4,5	5,5	44	18	56	82	42	62
5-6	1	1	0	0	1	1	0,5	0,5	0	0	100	100	42	62

qA, qB= proporção dos normalizados no período nos grupos A e B  
 pA, pB= proporção dos com alterações mantidas nos grupos A e B  
 PA, PB= proporção acumulada dos casos que mantiveram a alteração nos grupos A e B  
 ( p > 0,05)

A figura 12 mostra as curvas de evolução do quadro hematológico periférico, após afastamento do risco para os grupos sem ou com alteração quantitativa discreta (N=27) e com alteração moderada a intensa (N=30) no tecido hematopoiético da medula óssea. A comparação das duas tabelas mostrou que não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos.

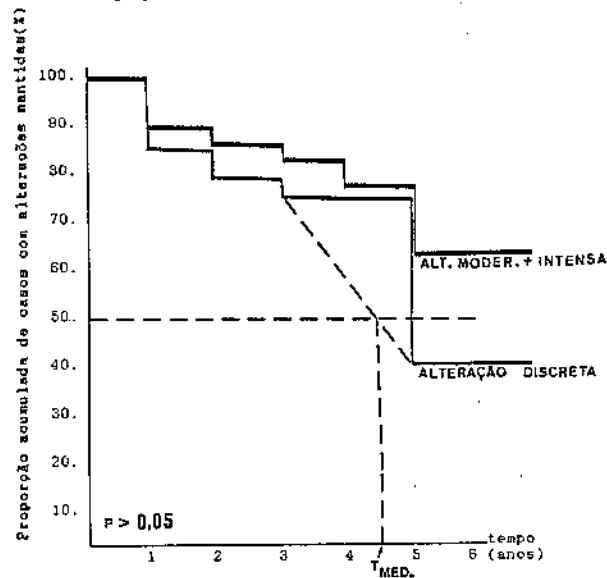


Figura 12: Curva da evolução do quadro hematológico periférico, após o afastamento do risco, para o grupo sem ou com alteração discreta (N=27) e com alteração moderada ou intensa (N=30) no tecido hematopoiético da medula óssea

## V - DISCUSSÃO.

### A EVOLUÇÃO DE 61 PACIENTES INTOXICADOS PELO BENZENO, APOS O AFASTAMENTO DO RISCO.

Tivemos neste estudo uma condição privilegiada para a análise da evolução do quadro hematológico periférico após o afastamento do risco. Isto se deveu à existência de normas que orientam o afastamento do risco nos casos de benzenismo em nossa região. Na literatura observamos poucas referências de estudos sobre evolução de alterações hematológicas no sangue periférico decorrentes de exposição crônica ao benzeno (Rejsek e col., 1955; Hernberg e col., 1966; Pagnotto e col., 1973).

A distribuição dos pacientes segundo o tempo de afastamento mostrou ao término do estudo (dezembro de 1990) que 77,1% estavam afastados há mais de 24 meses e 22,9% há menos de 24 meses, sendo que a média dos tempos de afastamento foi de 36,7 meses e o desvio padrão de 15,9 meses.

A observação de que, ao término do período deste estudo, cerca de 30,0%, dos pacientes estavam com o quadro hematológico normalizado por si só é uma indicação da possibilidade de reversão do quadro hematológico.

A distribuição dos pacientes segundo o tempo de afastamento mostrou ao término do estudo (dezembro de 1990) que 77,1% estavam afastados há mais de 24 meses e 22,9% há menos de 24 meses, sendo que a média dos tempos de afastamento foi de 36,7 meses e o desvio padrão de 15,9 meses. Estas observações permitiram estudar a coorte dos

61 pacientes e estimar a probabilidade de normalização ou manutenção da alteração do quadro hematológico periférico, após o afastamento do risco, através da tábua de vida, pela técnica atuarial. O número de dados censurados foi alto, e não tivemos casos perdidos na coorte. A proporção acumulada de casos com permanência da alteração foi de 48,0% ao final do quinto ano de afastamento do risco. Consequentemente a proporção acumulada de casos normalizados foi de 52,0% ao final desse mesmo período. O tempo mediano foi de 4,8 anos. Este dado é de grande significância para orientação médica quanto ao prognóstico, no momento da identificação do benzenismo e quanto à previsão de tempo de afastamento do trabalho para fins de perícia médica.

A relevância desse achado nos remete também à discussão quanto à reversibilidade ou não do quadro hematológico, após o afastamento do risco. Sendo esta uma controvérsia, constatada na literatura (Saita, 1955; Rejsek e col., 1955; Hernberg e col., 1966; Pagnotto e col., 1966; Haley, 1977), podemos contribuir para o conhecimento do processo fisiopatológico da mielotoxicidade do benzeno.

O número de casos agravados, na série estudada e no período de seguimento (1985-1991), foi relativamente pequeno (4 casos) o que dificultou a análise estatística deste evento. No entanto devem ser valorizados, uma vez que significam cerca de 7,0% da amostra, para um tempo de observação curto e sugerem que as manifestações de agravamento ocorrem mais cedo do que está referido na literatura, e que tratam, em geral, de estudar a incidência de leucemia ou anemia aplástica em grupos expostos (Girard e col., 1970;

Forni e col., 1974; Vigliani e col., 1976; Aksoy e col., 1974 e 1976; Aksoy, 1977; Utt e col., 1977; Infante e col., 1977; Yan e col., 1987).

Analisamos a evolução do quadro hematológico periférico em função do tempo de exposição. De acordo com os dados não encontramos uma associação estatisticamente significativa; esta observação vai de encontro com diversos estudos relatados na literatura, que sugerem outros fatores envolvidos na toxicidade do benzeno, além do tempo de exposição, como a suscetibilidade individual, a capacidade de desintoxicação do fígado, fatores imunológicos etc. (Saita, 1955; Aksoy e col., 1971; Smolik, 1973; Swanson, 1976).

A relação da evolução com a intensidade das alterações quantitativas do tecido hematopoiético nos dados estudados não revelou diferença estatisticamente significativa entre os grupos com celularidade global normal ou discretamente alterada e os com alterações moderadas ou intensas. Esta observação confirma outro estudo citado na literatura (Mallory e col., 1939). Esta constatação nos remete à hipótese de que a normalização do quadro hematológico periférico não significa recuperação da hematopoiese, mas que, provavelmente, houve uma recuperação da capacidade compensatória do sistema sanguíneo, em razão da grande reserva funcional da medula óssea. Porém em situações de solicitação extraordinária, da medula óssea, nesses indivíduos intoxicados cronicamente pelo benzeno, podem ocorrer manifestações de descompensação do equilíbrio até então apresentado. Essa é uma razão para

Não se consideram os casos que normalizaram o sangue periférico, como curados ou livres de qualquer complicação intercorrente. Estes pacientes não devem ter alta médica, o seguimento clínico deve continuar por toda a vida. A literatura relata casos de remissão da pancitopenia com posterior desenvolvimento de leucemia (Cronkite, 1961; Aksoy e col., 1978).

#### ALTERAÇÕES DA MEDULA ÓSSEA EM 57 INTOXICADOS CRÔNICOS PELO BENZENO, DO GRUPO ESTUDADO.

Encontramos 98,6% de medulas ósseas estudadas com alterações. Considerando-se que todos esses pacientes tinham alterações no sangue periférico atribuídas à exposição crônica ao benzeno, nos quais foram excluídas outras causas morbígenas através do exame clínico e laboratorial, podemos inferir que de fato essas alterações foram decorrentes do benzeno e não devido a outras causas "naturais" como a raça ou a regionalidade.

Observamos nas medulas ósseas diversas alterações no estroma, sendo que as mais frequentes foram: a necrose (47,3%); o edema intersticial (28,0%); a hemorragia intersticial (21,0%), a fibrose (14,0%) e o aumento de fibras de reticulina (26,5%).

São crescentes as referências de que o microambiente da medula óssea, representado pelo estroma, é fundamental no processo da hematopoiese e de regulação do fluxo de entrada de células maduras para o sistema circulatório (Williams, 1990).

As alterações observadas de lesão no tecido estromal devem ser consideradas como uma evidência do efeito mielotóxico direto do benzeno ou de seus catabólitos, sobre as estruturas celulares da medula óssea.

É comum observarmos nos relatórios de resultados de análise de medula óssea, em geral na investigação de casos de benzenismo, descrição apenas das alterações no tecido hematopoiético, e, mais frequentemente quanto aos aspectos quantitativos. Pouca referência ou importância é dada ao estroma.

A reação inflamatória observada em 79,0% das medulas ósseas estudadas, parece ser uma resposta ao dano do tecido estromal ou mesmo devido a possíveis mecanismos imunológicos, envolvidos no processo mielotóxico do benzeno.

O aumento de células inflamatórias na medula óssea foi devido aos eosínios que estavam presentes em (75,4%), aos mastócitos (54,3%), e os plasmócitos (8,7%). A correlação dessas alterações com o tempo de exposição não foi estatisticamente significativa, sua distribuição praticamente universal sugere ser um tipo de alteração que surge precocemente na medula óssea de intoxicados por benzeno, devendo também ser um sinal valorizado.

O tecido hematopoiético nas medulas estudadas apresentou alterações quantitativas e, ou qualitativas. Quanto às primeiras observamos que 89,4%, tinham hipocelularidade global, difusa ou focal, principalmente em razão da hipocelularidade da série granulocítica ( 93,0% ), e que dois terços era de intensidade moderada a intensa.

Apenas um caso apresentou a celularidade global normal

e um outro aumentada.

Observamos displasias nas séries granulocítica (26,4 %), eritroblástica (24,5 %) e megacarioblástica (87,7%). No entanto, chamou-nos a atenção que 8 casos (14,0%) apresentavam displasia nas três séries, caracterizando um tecido mielodisplásico trilinear (TMDS), que deve ser considerado como uma manifestação de prognóstico desfavorável (Williams, 1990). Também observamos, em quatro destes casos, presença de agrupamentos de células precursoras imaturas (blastos) em local anormal da medula óssea (ALIP). Estas alterações mielodisplásicas são de grande significância para o entendimento da mielotoxicidade do benzeno. Devemos considerar que estas alterações são indicadores precoces de um possível processo maligno.

As observações feitas nas 57 medulas ósseas estudadas corroboram os achados de Ruiz (1989), que estudou uma outra população de 95 pacientes, neutropênicos e empregados da siderúrgica de Cubatão. Embora, as categorias profissionais de cada estudo serem diferentes, os resultados foram semelhantes no que concerne aos achados na medula óssea.

O estudo da medula óssea em expostos ao benzeno, com presença de alterações no sangue periférico, deve envolver não só os aspectos citológicos mas também os histológicos, como se sabe, a biópsia de medula óssea, propicia melhor material para a análise do que o simples aspirado através de mielograma (Ruiz, 1989).

Consideramos o exame da medula óssea necessário, porém não suficiente, na investigação dos casos de benzenismo. Tanto nos casos deste estudo como em outros



pacientes do CEBAT com frequência não observamos correspondência entre os achados no sangue periférico e aqueles encontrados na medula óssea. Em nosso entender o sangue é a expressão final, resultante de todos os mecanismos de reparo e compensação do organismo. É com esta dimensão que propomos a interpretação dos hemogramas.

Em geral na toxicologia do benzeno estão envolvidos sistemas biológicos complexos e interdependentes, que o nosso conhecimento científico não consegue explicar todos os fenômenos observados e esta é uma razão para não se enquadrar os casos em esquemas rígidos de padrões hematimétricos.

A medula óssea a nosso ver, consiste em excelente material para o estudo dos mecanismos fisiopatológicos da mielotoxicidade benzênica. Quanto à sua utilização para diagnóstico de benzenismo é um exame de indicação precisa: quando estamos diante de uma situação onde concorrem vários fatores que poderiam explicar as alterações no sangue periférico ou quando o quadro sugere uma evolução desfavorável.

Os achados da medula óssea não são patognomônicos do benzenismo e sim de mielotoxicidade. Por essa razão os dados clínicos e de antecedentes de exposição são fundamentais para o estabelecimento do nexo causal.

Cuidados especiais na coleta e preparação histológica do material da medula óssea são indispensáveis. A descrição e interpretação dos achados também são de grande importância; a nossa experiência tem demonstrado que há

necessidade de melhor preparo técnico dos profissionais de saúde envolvidos nesse atendimento.

Em casos em que é evidente a presença de exposição potencial ao benzeno atual ou pregressa e que não há outras situações clínicas que expliquem as alterações no sangue periférico, a realização da biópsia de medula óssea com o objetivo de confirmação do diagnóstico não se justifica.

Podemos considerar que os expostos cronicamente ao benzeno desenvolvem uma síndrome mielodisplásica na qual estão envolvidos diversos mecanismos, alguns deles pouco estudados ou ainda pouco compreendidos.

#### CONSIDERAÇÕES SOBRE A CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA.

A observação de que 70,0% dos pacientes estudados apresentavam menos de 40 anos de idade, e que o tempo médio de exposição foi de 65 meses, nos leva a supor que dentro das condições vigentes de nossos casos as alterações hematológicas por exposição ao benzeno, ao nível do sangue periférico, surgiram precocemente. Dado ao longo tempo médio de latência para o desenvolvimento de manifestações graves relatado na literatura (Yin e col., 1987), nos preocupa a constatação de que há um grande contingente de jovens trabalhadores em nossa casuística, que correm o risco de virem a desenvolver doença de evolução desfavorável ainda em período precoce da vida.

A descrição do tempo de exposição à que estiveram submetidos os pacientes mostrou que 75,0% apresentaram mais

de 24 meses de exposição, com média de 65,4 meses. No entanto os dados sugeriram que houve valores extremos, com alto desvio padrão (d.p.= 61 meses). Esta observação por si só sugere que o tempo de exposição é bastante variado para cada caso e não deve ser um fator preponderante no mecanismo de intoxicação crônica pelo benzeno e nem para o prognóstico dos casos de benzenismo, como pudemos observar na análise das associações do dano na medula óssea e evolução com o tempo de exposição.

Estas observações, quanto a idade e o tempo de exposição, reforçam a necessidade da eliminação e controle dos riscos de exposição ao benzeno nos ambientes de trabalho, bem como, de adoção de critérios tecnicamente mais sensíveis de avaliação de efeitos tóxicos do benzeno.

A vigilância dos efeitos da exposição ao benzeno não deve se restringir aos padrões hematológicos de normalidade no sangue periférico da população geral, mas fundamentalmente sobre os padrões do próprio indivíduo. Devem ser valorizadas toda alteração hematológica observada em indivíduos expostos ao benzeno.

Outra observação importante é que a presença de anemia e ou plaquetopenia além de neutropenia, no hemograma de caracterização da intoxicação crônica, são sinais indicativos de maior dano no sistema hematopoiético conforme já relatado na literatura (CEFIC, 1985).

A constatação de que, cerca de 40,0%, dos casos, tinham leucócitos entre os valores de 4.000 a 5.000/dl,

e 10,0%, acima de 5.000/dl, e que a maioria dos casos (98,5%), tinham a medula óssea alterada, nos reforça a proposição de que valores mais protetores devem ser estipulados para o monitoramento biológico de grupos expostos ao benzeno. A polêmica sobre o limite inferior de leucócitos, para fins de monitoramento biológico em grupos de risco, deveria ser: qual o valor hematimétrico mais protetor em casos de expostos ao benzeno? Neste caso os dados apontam no sentido de se considerar 5.000/dl como melhor valor referencial, do que 4.000/dl, como um dos indicadores biológicos de efeito da exposição crônica ao benzeno. Embora, a avaliação da série histórica de hemogramas, considerando as situações de antes e depois do provável período de exposição, é mais importante do que hemogramas isolados, para esse tipo de estudo. O valor normal deveria ser o particular de cada indivíduo, considerado os dados anteriores à exposição. No entanto, como em muitos casos, não existe registro desses antecedentes, o valor de referencia dos leucócitos deve ser considerado um dado apenas para o raciocínio médico e nunca exclusivo para a tomada de decisões clínicas ou legais.

Neste estudo, devido aos critérios de inclusão dos casos, foram selecionados apenas aqueles com valores de neutrófilos inferiores a 2.000/dl, dessa forma não podemos fazer digressões quanto ao limite inferior de "normalidade" a ser considerado para esse tipo celular, nos grupos expostos; no CESAT há diversos casos com neutrófilos acima de 2.000/dl e medula óssea alterada.

Estas constatações nos levam a valorizar ainda mais as

proposições de Goldstein e col. (1987), de que outras alterações, como a linfocitopenia e a macrocitose, são sinais mais precoces do que a granulocitopenia, na intoxicação crônica pelo benzeno, devem ser mais valorizados e integrados a vigilância hematológica dos indivíduos expostos ao benzeno. Mesmo conhecendo estes aspectos, não pudemos estudá-los em nossos pacientes, em vista dos problemas técnicos e metodológicos de análise laboratorial (fatores de erro não controlados), e doenças frequentes na população, que poderiam confundir o estudo.

A observação de que a maioria, cerca de 80,0%, dos pacientes, eram do ramo da construção civil, não permite conclusão quanto ser esta a categoria de maior risco para o benzenismo, mas seguramente, é um ramo produtivo que, na atividade de empreiteiras em áreas e funções de risco, expõem trabalhadores ao benzeno. A explicação para o fato desses profissionais serem a maior proporção no grupo de estudo se explica, por ser o CESAT um serviço de referência de saúde pública para aqueles trabalhadores cujas empresas empregadoras não tinham convênio de Acidente de Trabalho com o antigo INAMPS (atual Sistema Unificado de Saúde-SUS). Isto explica o fato de o número de trabalhadores metalúrgicos e químicos neste estudo ser proporcionalmente menor. No entanto, o setor de perícias médicas do Instituto Nacional de Seguridade Social, em Santos, registra, atualmente, 830 metalúrgicos funcionários da siderúrgica de Cubatão, afastados do trabalho com diagnóstico de benzenismo.

As observações a respeito dos empregados de empreiteiras, no entanto, são importantes, uma vez que é um problema da região e do país (INST,1991), e diferente, portanto, dos países desenvolvidos.

Não encontramos nas principais publicações consultadas da literatura internacional, referências envolvendo trabalhadores temporários e o benzenismo. No Brasil, as empresas de risco empregam trabalhadores temporários através de empreiteiras e sub-empreiteiras, para atividades de montagem e manutenção industrial, por serem de custo mais baixo. Estes trabalhadores são incorporados ao parque industrial através de um processo informal de qualificação, e que oscila em função do processo de expansão industrial. São admitidos sem uma avaliação voltada para a prevenção de possíveis danos à saúde ou para a identificação de situações predisponentes ao desenvolvimento de doenças, pela exposição a, e superposição de fatores nocivos nos ambientes laborativos. Estes trabalhadores não recebem a mesma proteção, embora de discutível eficácia, que é reservada aos funcionários, das empresas contratantes.

Verifica-se em um mesmo local de trabalho, pessoas aparentemente protegidas e outras completamente desprotegidas.

Não se trata aqui de discutir a insuficiência das medidas de higiene e segurança no trabalho, da maioria das empresas, relativas ao controle do benzenismo, mas de identificar o tratamento discriminatório, observado no interior de empresas do parque industrial de Cubatão, no que se refere às condições de trabalho oferecidas à esses

trabalhadores de empreiteiras. Estes empregados se expõem a grandes riscos e não são dotados de adequado controle de saúde. Embora, se verificou, também que o mesmo ocorreu com os funcionários efetivos da siderúrgica de Cubatão.

Neste processo de luta contra o benzenismo, na região da Baixada Santista, o sindicato dos trabalhadores metalúrgicos e dos trabalhadores da construção civil em Santos, empenharam-se na correção de tais distorções, logrando sucesso em algumas delas. No entanto, esta situação continua a merecer importante reflexão e ação por parte desses e outros sindicatos e dos órgãos de saúde pública em todo o país.

No grupo de estudo encontramos 52,5% dos pacientes trabalhando na manutenção e 31,1% na montagem industrial, em empresas de risco químico, representado nesta pesquisa pela siderúrgica (70,5%), indústria petroquímica (19,7%); refino de petróleo (6,5%) e oficinas mecânicas (3,3%).

Apesar de já conhecida a situação epidemiológica do benzenismo, na área da siderúrgica de Cubatão, como principal fonte de risco de exposição nesse município, temos que entender alguns aspectos relacionados à dinâmica social da problemática do benzenismo na região: houve um trabalho concentrado, dos sindicatos de trabalhadores metalúrgicos e construção civil e dos órgãos públicos responsáveis (Saúde, Trabalho, Controle Ambiental, Previdência Social e Justiça) sobre a siderúrgica de Cubatão. O mesmo não ocorreu nas outras empresas, principalmente petroquímicas e de refino de petróleo, levando a um provável sub-registro de casos, cuja dimensão não temos condições de aferir no momento.

cat

ao separarmos os pacientes em dois grupos observamos que 52,4% eram de função de risco de exposição primária e 47,6% secundária.

No entanto pelo fato da maioria serem oriundos da área da siderúrgica de Cubatão, a qual possuía situação de total descontrole ambiental, não permitiu avaliar diferenças entre grupos de exposição primária e secundária, e entre os de exposição intermitente ou à picos, com os de exposição contínua, para os aspectos de evolução e dano hematológico. É referido na literatura, que as exposições primárias e intermitente ou à picos, são mais danosas ao sistema hematopoiético, no caso do benzeno (Arp e col., 1983; IRPTC, 1989). Outras condições de trabalho, como exposição ao benzeno associado a outros fatores de risco, por exemplo o calor e esforço físico, também não puderam ser estudadas, em virtude da universalidade da exposição ambiental na área da siderúrgica de Cubatão.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS E RECOMENDAÇÕES.

O seguimento dos pacientes intoxicados pelo benzeno e afastados do risco, com um número maior de casos e por mais tempo de evolução possibilitara, provavelmente, a identificação de estágios ainda pouco estudados da evolução do quadro mielotóxico devido ao benzeno.

Temos a ressaltar que a manutenção industrial é um setor importante de risco para o benzenismo nas empresas produtoras e utilizadoras de benzeno. O fato de termos pacientes com funções que não implicam na manipulação direta de benzeno ou derivados, mas que apresentam quadro de



benzenismo, reforça a conduta de que ao se investigar casos de alterações hematológicas em trabalhadores, não devemos nos restringir aos dados da função e do posto de trabalho, mas também levar em consideração o risco potencial de poluição ambiental, no processo de produção das empresas.

Entendemos que modificar os processos de produção; evitar e controlar a exposição; identificar precocemente alterações em grupos potencialmente expostos; afastar do risco os casos suspeitos; valorizar as alterações hematológicas quando não existam evidências de outras patologias explicativas do quadro clínico são algumas recomendações que fazemos.

O fato dos pacientes terem uma probabilidade estimada de recuperação da normalidade do quadro hematológico periférico e também de que a quase totalidade das medulas ósseas nesses pacientes estavam alteradas coloca um forte argumento contra a inusitada "teoria" propagada por alguns setores empresariais, no Brasil, ligados a COSIPA (SP), polo industrial de Camaçari, na Bahia (A TARDE-13/8/91) e da COPEUL (RGS), de que os valores leucométricos considerados como alterações hematológicas, observadas em trabalhadores expostos ao benzeno, na verdade " *seriam manifestações fisiológicas características da raça negra ou regionais (nordestinos)*".

Hoje, continuam afastados da atividade laborativa centenas de trabalhadores, portadores de alterações hematológicas devido à exposição ocupacional, principalmente da área da siderúrgica. Além do dano direto sobre o organismo físico dessas pessoas, há que se computar o dano psíquico e

social, decorrentes do afastamento do trabalho; do rebaixamento salarial; da discriminação no mercado de trabalho; da interrupção da carreira profissional e dos desajustes familiares.

As condutas clínicas e de vigilância sanitária frente ao benzenismo devem se pautar por uma compreensão dos fenômenos biológicos da exposição no contexto social em que se apresentam.

Não achamos necessário biopsiar todos os pacientes expostos ao benzeno, que apresentem alteração no sangue periférico. Para a realidade que vivemos, recomendamos a valorização da história ocupacional e clínica, os dados do processo produtivo, identificação dos riscos potenciais, a série hematológica individual e os dados epidemiológicos dos grupos de risco.

A toxicodinâmica do benzeno serve de modelo para demonstrar a necessidade de sermos mais cautelosos, para evitar condutas pouco preventivas ou até mesmo negligentes diante de exposições à substâncias que atuam sobre vários sistemas biológicos.

A grande complexidade e diversidade de respostas do organismo às diferentes substâncias tóxicas em diferentes regimes de trabalho são evidências dos processos compensatórios dos sistemas biológicos (Sidorenko, 1976).

Conforme Tarlau (1990) dada a limitação de nosso conhecimento, medidas de controle podem e devem ser colocadas no local de trabalho, mesmo quando as causas não são

quantificáveis, e que devemos recusar a agir como se nada pudesse ser feito "sem prova de exposição além dos limites". Agindo assim "estaremos em harmonia com o nosso código de ética, que recomenda manter uma atitude objetiva com respeito à avaliação de riscos à saúde independentes dos limites de exposição permissíveis", e propõem: "praticar higiene industrial sem limites".

## VI- CONCLUSÕES

## VI-CONCLUSÕES

1. A estimativa da probabilidade de que as alterações hematológicas, observadas no sangue periférico de pacientes portadores de intoxicação crônica pelo benzeno, nas condições de exposição de nossos casos, se revertam, é de 52,0%, ao final do quinto ano de afastamento.

2. A análise da associação da evolução do quadro hematológico periférico dos pacientes com o tempo de exposição, *mostrou* que não houve diferença estatisticamente significante, quanto a normalização ou manutenção do quadro hematológico periférico.

3. A análise da associação da evolução com as alterações na medula óssea, sugere que não há associação evidente entre a normalização ou manutenção do quadro hematológico periférico, e a intensidade das alterações quantitativas observada na celularidade global do tecido hematopoiético.

4. Existe uma correlação inversa entre o aumento do tecido adiposo e diminuição da celularidade hematopoiética da medula óssea.

5. A análise das medulas ósseas revelou frequentes alterações no estroma, sendo que: 47,3%, de necrose; 28,0%, de edema intersticial; 21,0%, de hemorragia intersticial; 14,0%, de fibrose e 26,5% de aumento discreto e difuso de fibras de reticulina.

6. A hipocelularidade da série granulocítica foi a alteração quantitativa mais frequentemente encontrada no tecido hematopoiético (93,0%). Sendo que, 60,0%, era de intensidade moderada a intensa.
7. A relação série granulocítica/eritroblástica, estava diminuída em 2/3 dos casos.
8. A série megacarioblástica foi a que apresentou maior frequência de alterações displásicas (87,8% dos casos).
9. A presença de 14,0% de casos com tecido mielodisplásico trilinear (TMDS) deve ser valorizada como indicativa de gravidade. O seguimento rigoroso desses pacientes é indispensável.
10. A associação entre a presença aumentada de células inflamatórias com o tempo de exposição não foi estatisticamente significativa. No entanto, recomendamos observação sistemática dessas células na avaliação de medulas ósseas, nos casos suspeitos de benzenismo.
11. A análise da associação das alterações quantitativas e qualitativas, das medulas ósseas, com o tempo de exposição, mostrou não haver uma associação estatisticamente significativa. A independência das variáveis evolução e alterações na medula óssea, com o tempo de exposição e uma evidência de que, nos humanos, essa relação não é apenas do tipo "tempo-dependente".
12. Na análise do hemograma devemos considerar o sangue como

a resultante da capacidade do organismo compensar o efeito mielotóxico da exposição ao benzeno e como reflexo da enorme reserva funcional da medula óssea.

13. Em situações de descontrole ambiental, sinais de intoxicação crônica pelo benzeno podem ser observados em indivíduos cuja ocupação (função) não são de risco primário.

14. As siderúrgicas que possuem coquerias, são importantes fontes de exposição ambiental e ocupacional ao benzeno.

15. Os trabalhadores do ramo da construção civil devem ser considerados como de risco, e estar sob vigilância epidemiológica, nas situações de trabalho, em áreas de produção e utilização de benzeno, principalmente as atividades de manutenção industrial.

VII- RESUMO



## VII RESUMO.

O autor fez um estudo de seguimento de 61 pacientes, no período de 1985 à 1990, e analisou a morfologia de 57 medulas ósseas, desses casos. Todos os pacientes eram portadores de neutropenia no sangue periférico, secundária à exposição ocupacional ao benzeno, oriundos do parque industrial de Cubatão, e do sexo masculino, com idade variando de 20 a 60 anos e idade média de 35 anos.

O estudo das características ocupacionais desses pacientes: 80,0%, eram do ramo da construção civil, de empreiteiras de manutenção e montagem industrial em área de siderurgia, com tempo médio de exposição de 65 meses.

O estudo da evolução do sangue através de tábua de vida, pela técnica atuarial, revelou que a probabilidade estimada, do quadro hematológico periférico se recuperar foi de 52,0%, ao final do quinto ano de afastamento do risco (intervalo de confiança de  $0,52 \pm 0,06$ ).

O estudo da correlação da evolução do sangue periférico com o tempo de exposição, e também com a intensidade das alterações quantitativas no tecido hematopoiético, através do logrank test, mostrou não ser estatisticamente significante.

A análise histológica e citológica de 57 medulas ósseas, dos pacientes estudados, mostrou alteração em 98,6%.

A hipocelularidade global em 89,4% dos casos, foi a alteração quantitativa mais observada, sendo 93,0%, no setor granulocítico; 24,5%, no setor eritroblástico, e 43,8%,

no setor megacarioblástico. Cerca de 60,0% das hipocelularidades observadas no tecido hematopoiético eram de grau moderado a intenso.

Apenas um caso apresentou hipercelularidade.

A relação granulocítica/eritroblástica estava diminuída em 77,0%.

O estudo revelou que 87,7% dos megacarioblastos estavam atípicos. 14,0%, tinham tecido mielodisplásico trilinear (TMDS) e 4 casos (7,0%) apresentavam células imaturas proliferativas em localização anormal da medula óssea (ALIP).

Outras importantes observações se referem ao estroma da medula óssea. O estudo mostrou que 87,7% apresentavam aumento de células gordurosas; 47,3%, necrose; 28,0%, edema intersticial; 21,0, hemorragia intersticial; 14,0%, fibrose e 26,3%, aumento discreto de fibras de reticulina.

A presença aumentada de células inflamatórias está representada por 75,4%, de eosinofilia; 54,3%, de mastocitose e 8,7%, de plasmocitose.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre alterações quantitativas e qualitativas da medula óssea com o tempo de exposição.

O estudo possibilitou: conhecer os aspectos relacionados com a evolução das alterações observadas no sangue periférico após o afastamento do risco; mostrar a diversidade das alterações da medula óssea, e sua possível relação com o tempo de exposição; identificar grupos de risco para a intoxicação crônica pelo benzeno nos ambientes de trabalho, e contribuir com um novo conceito de monitoramento biológico para exposição ao benzeno e de diagnóstico

precoce do benzenismo.

Embora não tenha sido o objetivo deste estudo, certamente apresenta elementos que contribui para um novo conceito de monitoramento biológico de exposição ocupacional ao benzeno.

Revela aspectos pouco estudados da epidemiologia do benzenismo, particularmente da população industrial do pólo petroquímico e siderúrgico de Cubatão.

VIII- SUMMARY

## VIII-SUMMARY.

The author carried out a follow up of 61 neutropenic by chronic benzenic occupational exposition. They was from the industrial park of Cubatão-SP, and the study was performed during 1985 to 1990. All patients were male with age ranged from 20 to 60 years old.

The study of characteristic occupational showed that 80.0% of the workers were, in the maintenance and construction steel factory. The mean time of exposition was 65 months.

On the follow up study by life-time method the estimated probability to normalize the peripheral blood count was 52.0% after 5 years of removal the patients from the environmental work risk (aproximate 95%, confidence limits for 5 years was  $0.52 \pm 0.06$  ). The comparisons of the estimated probabilities of the groups with  $< 24$  and  $> 24$  months of chronic benzene exposition and with the quantitative disturbances on the bone marrow, by the logrank test, were not statistical significant. The histologic and citologic study of bone marrow showed disease on 98.6% : global hypocellular marrow was found in 89.4%; granulocytes precursors were reduced in 93.0%; erythroblasts in 24.5%, and megakarioblasts in 43.8% . On 60.0%, of the patients the bone marrow showed hipocellularity with moderate to intensive alterations.

Only one case had global hiperplasia. Myeloid/erithroid ratio was diminished in 77.0%.

The study showed that 87.7%, of the megakarioblasts

were atypics. 14.0% of the bone marrow, showed trilinear mielodisplasic tissue (TMDS) and 7.0% presented abnormal localization immature proliferative cells (ALIP).

The study showed important disturbance in the marrow stroma: fat cells were increased in 77.2%; necrosis was present in 47.3%; interstitial edema in 28.0%; interstitial hemorrhage in 21.0%; fibrosis in 14.0%. Reticulin fibres were increase in 8.7%.

The increase number of inflammatory cells was also observed: eosinophilis were increased in 75.4%; mastocytics in 54.3% and plasmocytics in 8.7%.

There was no correlation between intensity disease in bone marrow and benzene exposition time.

The present study contribute to the knowledge about the effects of the benzene cronic exposition on the bone marrow, to the new concepts of biologic monitoring, to the early diagnostic and prognostic of the benzenism.

The study also showed that aspects less studied of the epidemiology of the benzenism, wich predominanting among industrial population working on petrochemicals and siderurgics, in Brasil.

## IX- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

## IX-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. AB' SABER, A.: "Um exemplo a não ser seguido". Ciência Hoje, 1: 20-22, Julho Agosto, 1982.
2. AKSOY, M.; DINÇOL, K.; AKGUN, T.: "Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers". Br J In Med, 28: 296, 1971.
3. AKSOY, M.; DINÇOL, K.; ERDEM, S.; DINCOL, G.: "Acute Leukemia Due to Chronic Exposure to Benzene". The American Journal of Medicine, 52: 160-166, 1972.
4. AKSOY, M.; ERDEM, S.; DINÇOL, G. "Leukemia in shoe-workers exposed chronically to benzene". Blood, 44: 837-841, 1974 a.
5. AKSOY, M.; ERDEN, S.; DINÇOL, K.; HEFYUKSEL T.; DINÇOL G. "Chronic exposure to benzene as a possible contributory etiologic factor in Hodgkin disease". Blut 28: 293-298, 1974b.
6. AKSOY, M.; ERDEN, S.; DINÇOL, G.: "Two rare complications of chronic benzene poisoning myeloid metaplasia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Report of two cases". Blut, 30: 255, 1975.
7. AKSOY, M.; ERDEM S.; DINÇOL, G.: "TYPES OF LEUKEMIA IN A CHRONIC BENZENE POISONING A STUDY IN THIRTY-FOUR PACIENTES." Acta Haematol, 55: 65-72, 1976 .
8. AKSOY, M.: "Leukaemia in Workers due to occupational exposure to benzene". New Istanbul Contr. Clin. Sci, 12: 3-14, 1977
9. AKSOY, M. & ERDEM, S.: "Follow-up study on the mortality and the development of leukemia in 44 pancytopenic patient with chronic exposure to benzene". Blood, 52: 285, 1978.
10. AKSOY, M.: "Different types of malignancies due to Occupational Exposure to benzene: A review of recent observations in Turkey". Environmental Research 23: 181-190 , 1980.
11. AKSOY, M.: "Benzene as a Leukemogenic and Carcinogenic Agent". American Journal of Industrial Medicine, 8: 9-20, 1985.
12. AMERICAN IRON AND STEEL INSTITUTE: Annual Statistical Report , 1974, Washinton, D.C. ,1975.
13. ANDREWS, L.S. Res. Commun Chem Path Pharmacol, 15: 319-



3330, 1976

14. ARP, E.W.; WOLF, P.H.; CHECKOWAY, H.: "Lymphocytic Leukemia and exposures to benzene and other solvents in the rubber industry". J. Occup. Med., 25 : 598-602, 1983.
15. AUGUSTO, L.G.S.: "Benzolismo em uma siderúrgica" Rev. S.O.S., 10,4: 153-187, julho-Agosto, 1984.
16. AUGUSTO, L.G.S.; BICHIR, A.; FREITAS, C.U.; LACAZ, F.A.C.; ESTHER, L.: "Vigilância Epidemiológica de Doenças Ocupacionais". Rev. Bras. de Saúde Occup. 54.: 185, Abril/Maio/ Junho, 1986.
17. AUGUSTO, L.G.S.: "Estratégias para a Saúde do Trabalhador" I Conferência Nacional de Saúde do Trabalhador, Brasília, Dez. 1986.
18. AUGUSTO, L.G.S.: "Programa de saúde do Trabalhador da Baixada Santista". Seminário promovido pela DRT: "Programas de saúde do Trabalhador na rede Básica de Saúde", Fundacentro, S.P., anais, 1987.
19. AUGUSTO, L.G.S.: "Benzenismo em Trabalhadores do Parque Industrial de Cubatão: Causas e Providências". Boletim da SBHH, IX,144: 106, 1987
20. AUSTIN, H.; DELZELL, E.; COLE, P.: "Reviews and Commentary- Benzene and leukemia: A review of the literature and risk assessment". Amer J of Epid. 127, 3: 419-439, 1988.
21. ATKINS, W.S.: "Revisão das ações de higiene na área da coqueria." Relatório, apresentado à diretoria da COSIPA, não publicado, 1984.
22. BAARSON, K.A.; SNYDER, C.A.; ALBERT, R.E.: "Repeated exposure of C57B1/mice to inhaled benzene at 10 ppm markedly depressed erythropoietic colony formation". Toxicol Lett 200: 397, 1984.
23. BERLINGUER, G.: "A saúde nas fábricas". -CEBES-HUCITEC-OBORE: 7-164 , 1983.
24. BORGES, L.H.: "Transtornos Mentais entre Trabalhadores de uma Usina Siderúrgica". Dissertação de Mestrado apresentado FMUSP, Depto. de Medicina Preventiva, 1990.
25. BOUSSER J.: "Un cas d' hemopathie benzolique tres retardee a type de Lymphosarcome". Buel. mem. Soc. med. Hosp. Paris ,63: 11, 1947.
26. BREILH, J. & GRANDA, E.: "Investigation de la salud en la 'sociedad...'", :338-339, 1982, in Flores, M.J.Y. : "Cual Salud?" V Congreso Latinoamericano de Medicina Social Caracas, 1991.

27. BROWNING, E.: "Toxicity and metabolism of industrial solvents". Elsevier Publishing Company, 1965.
28. CASIROLA, G. & SANTAGATI, G.: "Considerazioni su due casi clinicamente primitivi, di linfomi maligni a sede splenica". Haematologica, 54:85, 1969.
29. CEFIC: "CRITERIUM DOCUMENT ON BENZENE EUROPEAN COUNCIL OF CHEMICAL MANUFACTURES FEDERATIONS": Avenue Louise, 250, Bte 71 B 1050, Brussel, Belgium, 1985.
30. CETESB: "Avaliação das emissões de poluentes atmosféricos de origem industrial na região de Cubatão- Subsídios para uma política de ação" São Paulo, Nov. 1980. mimeo
31. CETESB: "Cubatão: Uma radiografia para a sobrevivência". São Paulo, Julho de 1984. mimeo.
32. CETESB: "Necessidades sentidas pelo cubatense, Controle da poluição e a CETESB". S.P., 1984. mimeo.
33. CETESB: "Controle da Poluição Ambiental em Cubatão- Resultados: julho/83 - janeiro/87". S.P., 1987. mimeo.
34. CONN, B.R.: "Valores Hematológicos Normas" in Cecil-Loeb, "Tratado de Medicina Interna", Tomo II:2000-2001, decimoterceira edição, 1971.
35. COSIPA: "Relatório do Grupo de Trabalho: Leucopenia", S.P., 1985. mimeo
36. COSIPA: "Estudo sobre leucopenia". Gones Editora e Consultoria de Comunicação Empresarial Ltda, S.P., 1986.
37. COSIPA: "Número de casos de alterações hematológicas em trabalhadores da empresa". Relatório apresentado à Comissão Interinstitucional para o Benzenismo, DRT processo no. 24440, 1985. mimeo.
38. CRONKITE, E.P.: "Evidence for radiation and chemicals as leukemogenic agents". Arch. Environ. Health, 3:297, 1961.
39. CRONKITE, E.P.; DREW, R.T.; INOUE T.; BULLIE, J.E.: "Benzene hematotoxicity and leukemogenesis". Am J In Med 7: 447, 1985.
40. CRONKITE, E.P.: "Chemical leukemogenesis: Benzene as a Model". Med Research Center, Brookhaven National Laboratory, Upton, NY. 11973, 1986.

41. DACIE, J.V. & LEWIS, S.M.: "Practical Haematology" 6th ed. Edinburgh Churchill Livingstone, 453, 1984 in Ruiz, M.A.: "Estudo Morfológico da medula óssea em pacientes neutropênicos da indústria siderúrgica de Cubatão, Estado de São Paulo". Tese de Doutorado. FCM da Unicamp, 1989.
42. DEAN B. J.: " Genetic Toxicology of benzene , toluene, xylene and phenoes". Mutat. Res. 47: 75-97, 1978.
43. DEAN, B.J.: " recent findings on the genetic toxicology of benzene, toluene and phenoes". Mutat. res. 154: 153-181, 1985.
44. DELORO , P. & BORGOMANO, C.: " Leucemia aigüe au cours de l' origine toxique de certaines leucémies aigües e leur relations abvec les anēmies graves". J. Med. Lyon 9. 227- 233, 1928.
45. DIAZ , M.; REISER, A.; BRAIR, L., DIEZ, J.: " Studies on benzene mutagenesis.I. The micronucleus test. Experientia. 36: 297-299, 1980.
56. DRT:Processo no. 24440/86: Benzeno/COSIPA. S.Paulo.
57. DRUMMOND, L.; LUCK, R.; AFACAN, A.S.; WILSON, H.K.: " Biological monitoring of workers exposed to benzene in the coke oven industry". British Journal of Industrial Medicine 45: 256-261, 1988.
58. ERF, L.A.: "The Hematological effects of benzene (benzol) poisoning". J. Ind. Hyg. Toxicol. 21: 421, 1939.
59. EREXSON, G.L.; WILMER, J.L.; STEINHAGEN, W.H.; KLIGERMAN, A.D.: " Induction of Cytogenetic Damage in Rodents After Short-Term Inhalation of Benzene". Environmental Mutagenesis 8:29-40, 1986.
60. EVANS ,H.J.: " Genes, Chromosomes and neoplasia" in Katsantoni, A. e col.: "The effects of severe mixed environmental pollutin on human chromosomes". J. Med. Genetics. 23: 252-455, 1985.
61. FARIA M.M.: "Políticas de saúde. Exposição ocupacional e alterações hematológicas". Trabalho apresentado na 36a. Reunião da SBPC, 1984.
62. FABRE, R. ;TRUHAUT R.; BERNUCHON, J.; LOISILLIER, F.: "Recherches toxicologiques sur les solvants de remplacement de benzene. III-Et ude de l'isopropylnezzène et cùmene". Arch. Mal. Prof. 16: 228, 1955.
63. FLORES, M.J.Y.: "Cual Salud?" V Congreso Latinoamericano de Medicina Social. Caracas, 1991.

63. FISHER, F.M. : "Condições de Trabalho na Indústria da Construção civil no Brasil e as medidas tomadas com o propósito de melhorá-las". Monografia apresentada a OIT, FSP- USP, 1989.
64. FORNI A.; CAPPELLINI A.; PACIFICO E.; VIGLIANI E.C.:" Chromosome changes and their evolution in subjects with past exposure to benzene. Arch Environ. Health, 23:285, 1971a.
65. FORNI A.; PACIFICO,E.; LIMONTA A.:"Chromosome Studies in Workers Exposed to Benzene or Toluene or Both". Arch. Environ. Health, 22: 373-378 , 1971b.
66. FORNI A. & VIGLIANI, E.C.:"Chemical leukemogenesis in man". Ser. Haemat. VII: 211-233, 1974.
67. FORNI, A. & MOREO,L.: "Cytogenetic Studies in a case of benzene leukaemia". European J. Cancer 3: 251, 1967.
68. FORNI, A. & MOREO, L.: "Chromosome studies in a case of benzene induced erythroleukemia". European J. Cancer 5:459, 1969.
69. FORNI, A. "Chromosome changes and benzene exposure. A review"-Paper resented at the "International workshop on toxicology of benzene, 9-11 november, 1976- Paris. Reviews on Environmental Health III, 1:5-7, 1979.
70. FRISCH,B. & BARTL, R.:"Bone Marrow Biopsies Updated" Bibliotheca Haematologica no. 50: 1-57, 1984.
71. FUNDACENTRO : " Relatório das condições de Higiene da Companhia Siderúrgica Paulista" .S.Paulo, 1981. mimeo.
72. FUNDACENTRO: " Relatório sobre as condições de trabalho na COSIPA". S. Paulo, 1985. mimeo.
73. FUNDACENTRO: "Ata da reunião da Comissão Interinstitucional do benzeno /COSIPA". 10/7/86. SP. mimeo.
74. FUNDACENTRO: " Conclusões do sub-grupo de avaliação ambiental da Comissão Interinstitucional Benzeno/ COSIPA". 8/10/85. S.Paulo. mimeo.
75. FUNDACENTRO: "Conclusões do sub-grupo de avaliação biológica da Comissão Interinstitucional Benzeno/ COSIPA". S.Paulo. 1985.
77. FUNES-CRAVIOTO .:" Chromosom Aberrations and Sister Chromatid exchange in workers in chemical laboratories and reproprinting factory and in children of women laboratory workers". Lancet 1: 322-329 ,1977.

78. GALL, E. A. : "Benzene poisoning with bizarre extramedullary hematopoiesis " .Arch. Pathol.,25: 315. 1938.
79. GIRARD, E. & REVOL, L.: " La frequence d. une exposition benzéniques de la region parisienne entre 1950 et 1965 ( Etude de 50 observations)".Nouv. Rev. Franc. Hemat. 7: 465-480. 1967.
80. GIRARD, E.: " Study of leukocytic Alkaline Phosphatase and of karyotype in workers exposed to benzene". Arch maladies Profess 31: 31-338. 1970.
81. GILL, D.P.; JENKINS, V.K.; KAMPEN, R.R.; ELLIA, S.:"The importance of pluripotencial stem cells in benzene toxicity". Toxicology 16: 163-171. 1980.
82. GOLDENSTEIN, L.: " A industrialização da Baixada Santista".S. Paulo. EDUSP. 1972.
83. GOLDSTEIN, B.D. : "Hematotoxicity in Human: Benzene toxicity: A critical evaluation". J. Toxicol. Environ. Health. 2(suppl): 69-105. 1977.
84. GOLDSTEIN B.D.; ROSEN, M.G.; SNYDER, C.A.:"Prolonged red cell glycerol hemolysis in mice inhaling benzene. Read before the Society of Toxicology Conference, march, 1980. in Goldestein B.D.: " Biological and Ambient Monitoring of Benzene in the workplace". Journal of Occupational Medicine. 28, 10: 1051-1054. October, 1986
85. GOLDESTEIN B.D.: "biological and Ambient Monitoring of benzene in the workplace". Journal of Occupational Medicine . 28, 10: 1051-1054. October, 1986.
86. GOLDWATER, L.J.:"disturbances in the blood following exposure to benzol". J. Lab.Clin.Med. 26: 957. 1941.
87. GOMES, J.L.D.: " Auxilio Acidente: Um beneficio devido- Parte II". RBS: 130-135. Jan-abril. 1991.
88. GREENBURG, L.; MAYERS,M.R.; GOLDWATER,L.; SMITH, A.R.: "Benzene(benzol) poisoning in the retrogravure printing industry in New York City. J. Ind. Hyg. Toxicl. 21: 395-420. 1939.
89. GREGORIAN B.T. "La filosofia y la esencia del hombre", in Flores M.J. : " Cual Salud?" Y Congreso Latinoamericano de Medicina Social. Caracas. 1991.
90. HABERLANDT, W. & MENTE, B.: "Zentbl. arbMed. Arb. Schutz., 21: 338. 1971 in Diaz A.; Reiser, A.; Braier L.; Diez, J.:"Studies on benzene mutagenesis I. The micronucleus test". Experientia 36: 297-299. 1980.

91. HALKY, J.T.: " Evaluation of the health effects of benzene inhalation". Clinical Toxicology 5: 531-548, 1977.
92. HARDY, H.L. & ELKINS, H. B.: " Medical aspects of maximum allowable concentrations-benzene". J. Ind. Hyg. Toxicol., 30: 1916, 1948
93. HARIGAYA, K.;MILLER, M.E.; CRONKITE ,E.P. et al. : "The detection of in vivo hematotoxicity of benzene by in vitro liquid bone marrow cultures. " Toxicol Appl. Pharmacol. 60: 346-353, 1981.
94. HENS/CHLER, D.: " Risk assessment and evaluation of chemical carcinogenes: Present and Future Strategies". Cancer Res Clin Oncol 113:1 , 1987.
95. HERNBERG, S.et al.:" Prognostic aspects of benzene poisoning".Br. J. Ind. Med. 23: 204 , 1966.
96. HILDEBRAND , R.L.; MURPHY, M.J. Jr. : " The effects of benzene inhalation on murine hematopoietic precursor cells (CFU-e, CFU-gm). Int J Cell Cloning 1: 240, 1983.
97. HÖ/GSTEDT, B.:"Micronuclei in Lymphocytes with preserved cytoplasm. A method for assessment of cytogenetic damage in man". Mutation Research. 130: 63-72, 1984.
98. HÖ/GSTEDT, B.: "Increased frequency of lymphocyte micronuclei in workers producing reinforced polyester resin with low exposure to styrene". Scand J Work Environ Health 9: 241-246, 1983.
99. HOLDER, B.B. : "Cytogenetic study of workers exposed to benzene" . in the Texas Division of Dow Chemical USA by Killiun , D.J. & Daniel R.L., Letter (march 1) to Infante, P.F.: NIOSH. 1978
100. HORIUCHI, K.et al. : Studies on the maximum allowable concentration of benzene in the air of workshops Osaka City". Med. J. 9: 79 , 1973.
101. IARC: "IARC- Monographs Benzene". WHO (ED) 229: 93-148, 1974.
102. IKEDA, M.: "Enzymatic studies on benzene intoxication". The Journal of Biochemistry. 55, 3, 1964.
103. INFANTE, P.F.; WAGONER, J.K.; RINKY, R.A.; YOUNG, R.J.: "Leukaemia in Benzene workers". Lancet II (8028): 76-78, 1977.
104. INFANTE, P.F. : Letter to the editor. Lancet (22 october): 868-869, 1977.

105. INFANTE, P.F. & DISTASIO, M.V.: "Occupational Benzene Exposure Preventable Deaths". Lancet:Letter to the editor: 1399-1400, June 18, 1978.
106. INFANTE, P. F. : " Leukemia among workers exposed to benzene". Environmental Cancer. Texas reports on Biology and Medicine, 37: 153-157, 1978.
107. IKEDA, M. et. al. : " Phenobarbital-Induced protection against toxicity of toluene and benzene in the rat". Toxicol. Appl. Pharmacol., 26: 209, 1973.
108. IRPTC. " III. News About Chemicals. benzene (I)". Bulletin, 9, 2: 14-17, 1989.
109. JERINA, D.M. & BEND, J.D. " Biological Reactive Intermediates": 207-236 in Jollow, D. J.; Kocsis, J.J.; Snyder, R.; Vainio, H. (eds); Plenum Press, New York, 1977.
110. KARBACHI , M.: Gazeta Mercantil, 1991.
111. KIPEN M.H.; CODY, R.P.; GOLDSTEIN, B.D.: " Use of Longitudinal analysis of Peripheral Blood Counts to Validade Historical reconstructions of Benzene Exposure". Environmental Health Perspectives, 82: 192-206, 1989.
112. KUCINSKI, B.: " Cubatão uma trajetória Ecológica"- Ciência Hoje, 1,1: 11, 1982.
113. LANGE, A. et al. : " Leukocyte agglutining in workers exposed to benzene, toluene and xylene". Intern. Arch. Arbeits Med, 31: 243, 1973. in Snyder R.; Kocsis J.J. "Current Concepts of Chronic Benzene Toxicity" CRC Critical Reviews in Toxicology: 265-288, June, 1975.
114. LENOIRE et al.: Sur un cas de purpura attribué a l-intoxication par le benzene. Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 14: 1251, 1897.
115. LIGNAC, G.O.E. : " Die benzoleukemie bei menschen und wiessen ma"usen III, zweite benzolversuehsreihe- von 54 mausen gehen 8 and leukaemia oder lymphoblastoma infiltrans aleucaemicum" Zugrude-fruhere Teerbenzol versuche, Kraskeitsforsch 9: 496, 1932 in Vigliani, EC. : "Leukemia Associated with benzene exposure" Clinical del Lavoro "Luigi Devoto" University of Milan-Annals New York Academy of Sciences: 143-151, 1976.
116. LUDMER, S. " Benzolismo e leucopenia". Bol SBHH, IX, 144: 120-122, 1987.

117. MALLORY, J.B.; GALL, E.A.; BRICKLEY, W.Y.: "Chronic exposure to benzene (benzol) III the palogogic results". J Ind Hyg Toxicol, 21(35): 5-377, 1939.
118. MARX C.: "O Capital"(1): 124 in Flores M.J.: "Qual SALud?" V Congresso Latinoamericano de Medicina Social, Caracas, 1991.
119. MENDES, R.: Benzenismo. Subsídios para a identificação de grupos ocupacionais de mais elevado risco de exposição". Bol da SBHH, IX, 144: 135-151, 1987.
120. MICHAEL D.: "Occupational Cancer in the black population: The health effects of job discrimination "Occupational Cancer." Journal of the National Medical Associations, 75, 10, 1983.
121. MORIMOTO, K.: "Increase of Sister Chromatid exchanges and perturbations of cell division kinetic in human lymphocytes by benzene metabolities". Cancer Research 40: 189-1193, 1980.
122. NORDELINDER Et al.: "Exposure to benzene at different places in Sweden". Ann Occup Hyg, 31, 3: 345-355, 1987.
123. NORDESON, I. et al.: "Occupational and environmental risk and around a smelter in Northern Sweden". Hereditas, 88 : 263-267 , 1985.
124. OSHA: "Occupational Exposure of Benzene: Occupational safty and health standarts". Apendio B, PartII, EUA, 1978.
125. OTT, M.G.; TOWNSEND, J.C.; FISHBECK, W.A. ET AL.: "Mortality among individuals exposed to benzene". Arch. Environ Health, 33: 3-10, 1978.
126. PAGNOTTO, L.D. et al.: "Industrial benzenee exposure from petroleum naphta-I. Rubber Coating Industrial". Am Ind Hyg Assoc J, 22: 417, 1961.
127. PICCIANO, D.J.: "Monitoring Industrial populations by cytogenetic procedures". In Infante, P.F. and Legator, M. (eds) " Proccedurings of a workshop on methodology for assessig reproductive Hazards in the work place" Washinton DC, US. Government Printing Office: 2933-301, 1980.
128. POLLINI, G. & COLOMBI, R.: "Il danno chromosomico dei linfociti nel. hemopatia benzolina". Med Lavoro, 55: 641, 1964.



129. PORT, M. et al.: "Myeloid Metaplasia as a result of chronic benzene intoxication." N.Y. Stat J. Med. 65: 2260. 130. PST: "Balanço das atividades do Programa de Saúde do Trabalhador do ERSA-52, S. Paulo, 1988. mimeo.
131. PST : "Balanço das atividades do Programa de Saúde do Trabalhador do ERSA-52, S. Paulo, 1989. mimeo.
132. QUEIROZ, J. P. NETO e cols.: "A situação em Cubatão: Documento síntese do Grupo de trabalho sobre Cubatão da SBPC". Ciência e Cultura, 35(8): 1164-1175. Agosto, 1983.
133. RAWSON, R.W. et al.: "Industrial solvents as possible etiologic agents in myeloid metaplasia" Science 93: 541. 1941.
134. REJSEK, K. et. al.: "Long Term observation of chronic benzene poisoning". Acta Med Scand 152: 71 . 1955.
135. RINSKY, R. A.; YOUNG., R.J.; SMITH A.B.: "Leukemia in benzene workers". Am J Ind med 2: 217-245. 1981.
136. RUIZ, M.A.: "Estudo Morfológico da Medula óssea em Pacientes Neutropênicos da Indústria Siderúrgica de Cubatão Estado de São Paulo" Tese de Doutorado apresentado à FCM da UNICAMP, 1989.
137. RUIZ, M. A.; AUGUSTO, L.G.S.; MINAKI G. e cols.: "Resultado Histológico da medula óssea (BMO) de 135 pacientes de um serviço de Medicina Ocupacional". Poster apresentado ao XIX Congresso Brasileiro de Hematologia, Campinas, 1990.
138. RUIZ, M. A.; VASSALO, J.; SOUZA, C. A.: "Morphologic study of the bone marrow of neutropenic patients exposed to benzene of the metallurgical/industrial of Cubatão, São Paulo, Brazil". Journal of Occupational Medicine, 33, 1: 83. 1991.
139. SAITA, G. : "Mielosi aplástica e sucessiva mielose leucêmica leucopenica, provocada da benzol". Med Lavoro, 36: 143-158, 1955.
140. SAITA, G. ET AL.: "Talassemia e benzolismo crônico". Med Lavoro 50: 25, 1959.
141. SANDBERG, A. A. : "Benzene poisoning and leukemia". In the Chromosomes in Human Cancer and Leukemia. Elsevier North (edt): 141-142. 1980.
142. SANTANA, A.E.: "Benzenismo experimental. Desenvolvimento de medula óssea ectópica". Tese de Doutorado apresentado à FM de Rib. Preto da USP, 1988.

143. SANTESSON, C. G.: "Veber Chronische Vergiftungen mit steinklenheerbennzin". Arch. E. Hyg. 31: 336. 1987.
144. SARTO, F.; COMINATO, I. et al.: "A cytogenetic study on workers exposed to low concentrations of benzene". Carcinogenesis, 5, 6: 8277-832. 1984.
145. SARTORELLI, E.: "TRATTATO DI MEDICINA DEL LAVORO. "BENZENO": 520-246. Piccin Editore, Padova (1981).
146. SAVILAHTI, M.: "Mehr als 100 vergiftungsfalle durch benzol in einer schuhfabrik. Arch. Gewerbepathol. Gewerchyg. 15:147. 1956.
147. SELLYEI, M. et al.: "Chromosome study in a case of granulocytic leukaemia with "pelgerisation" 7 years after benzene pancytopenia". Eur J Cancer 7: 83. 1971.
148. SEIDEL, H. J.; BARTHEL, E.; ZINSER, D.: "The Hematopoietic Stem Cell Compartments in Mice during and after Long-term Inhalation of Three Doses of Benzene" Experimental Hematology, 17: 300-303. 1989.
149. SERT (SECRETARIA DE ESTADO DE RELAÇÕES DO TRABALHO): Relat/órios de inspeções realizadas na COSIPA em 3/2/84; 28/2/84. 16/3/84 e 20/3/84.
150. SIDORENKO, G.I. & PINIGIN, M.A.: "Concentration-time relationship for various regimens of inhalation of organic compounds". Environ. Health Perspectives, 13 (2): 17-21. 1976.
151. SMOLIK, R. et al.: "Serum complement level in workers exposed to benzene, toluene and xylene". Intern. Arch. Arbeitssmed. 31: 243. 1973.
152. SNYDER, R. & KOCSIS, J.: "Current concepts of chronic benzene toxicity". CRC Critical Reviews in Toxicology: 265-288. june. 1975.
153. SNYDER, R. et al.: "Minireview: Bone Marrow depressant and leukemogenic actions of benzene". Life Sciences, 21: 1709-1722. 1977.
154. SNYDER R.; DIMITRIADIS, E.; GUY, E.; HU, P.; COOPER, K.; BAUER, H.; WITZ, G.; GOLDSTEIN, B.D.: "Studies on the Mechanism of Benzene Toxicity". Environmental Health Perspectives, 82: 31-35. 1989.
155. SRBOVA J. et al.: "ABSORPTION AN ELIMINATION OF INHALED BENZENE IN MAN". Arch Ind Hyg. 2: 1. 1950.
156. SWANSON, M. & COOK, R. "Drugs Chemicals and Blood Dyscrasis". Drug Intelligence Publications . Inc. Hamilton, Illinois: 153-170. 1976.

Hamilton, Illinois: 153-170, 1976.

157. TARLAU, E.S. "Industrial Hygiene with no limits. Guest Editorial ". Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 51: A-9 e A-10, 1990.
158. TORRES, A. et al.: " Coexistencia de antecedentes benzolicos cronicos y plasmocitomas multiples. Presentacion de dos casos". Sangre 15: 275, 1970.
159. TOUGH & BROWN, C." Chromosome aberrations and exposure to ambient benzene". Lancet I: 684, 1965.
160. UYEKI, E.M.; ASHKAR, A.E.; SHOEMAN, D.W.; BEISEL, T.U. : "Acute Toxicity of benzene inhalation in hematopoietic precursor cells". Toxicol appl Pharmacol 40: 49-57, 1977.
161. VIGLIANI, E. C.:" Leukemia associated with benzene exposure" Clinica del Lavoro. Annals New York Academy of Sciences:143-151, 1974.
162. VIGLIANI, E.C. & FORNI, A.:"Benzene and Leukemia". Environmental research 11: 122-127, 1976.
- 163 WAKAMATSU, C.T.; FERNICOLA, N.A.G..G." Intoxicação Profissional por Benzeno". cap. 15 "Medicina do Trabalho/Doenças Profissionais, Mendes René (ed.). Sarvier, 1980.
164. WATANABE, T. et al.: "Cytogenetics and cytokinetica of cultural lymphocytes from benzene- exposed workers". Int Arch Occup Environ health , 46 (1): 31-41 , 1980.
165. WHITE, M.C.; INFANTE, P.F.; WALKER, B. JR.:" Occupational exposure to benzene: A review of carcinogenic and relates health effects following the US Supreme Court Decision". American Journal of Medicin 1: 233-243, 1980.
166. WILSON, P.J. et al.:"Nature and scope of carbonization". Chemical Engeneering series, cap 1: 1,1950.
167. WITZ, G.; LATRIANO, L.; GOLDSTEIN, B.D.:" Metabolism and Toxicity of trans, trans-muconaldeyde, an open-ring microsomal metabolite of benzene." Environmental Health Perspectives vol 82: 19-22, 1989.
168. WOLFF, S. R.: "Cytologie and Cytogenetic effects of benzene". J. Toxicol Environ Health (Suppl) 2: 63, 1977.
169. WORDSTAR versão 4.20. Série BRASOFT, 1987.

170. YIN, S.N. et al.: "Leukemia in benzene workers: a retrospective cohort study". British Journal of Industrial Medicine, 44: 124-128, 1987.
171. ZILBEROVICIUS, M & MARX, R.: " O trabalho em Usinas Siderúrgicas-Um estudo de caso". Monografia- Escola Politécnica USP, 1980.

X- ANEXOS

PERDA DE BENZENO DURANTE A SÍNTESE QUÍMICA DE VÁRIOS PRODUTOS, Haley, 1977.\*\*

Produtos de síntese	Benzeno consumido 10 <sup>6</sup> lb*	Quantidade de benzeno perdido 10 <sup>6</sup> lb*
etilbenzeno	3709	111
fenol	1610	290
ciclohexano	1311	0
anidrido maleico	325	140
detergente alquilado	323	65
anilina	297	21
diclorobenzeno	94	14
DDT	43	17
outros usos	676	-
total		658

\*\* adaptado de Ikeda e col., 1971.

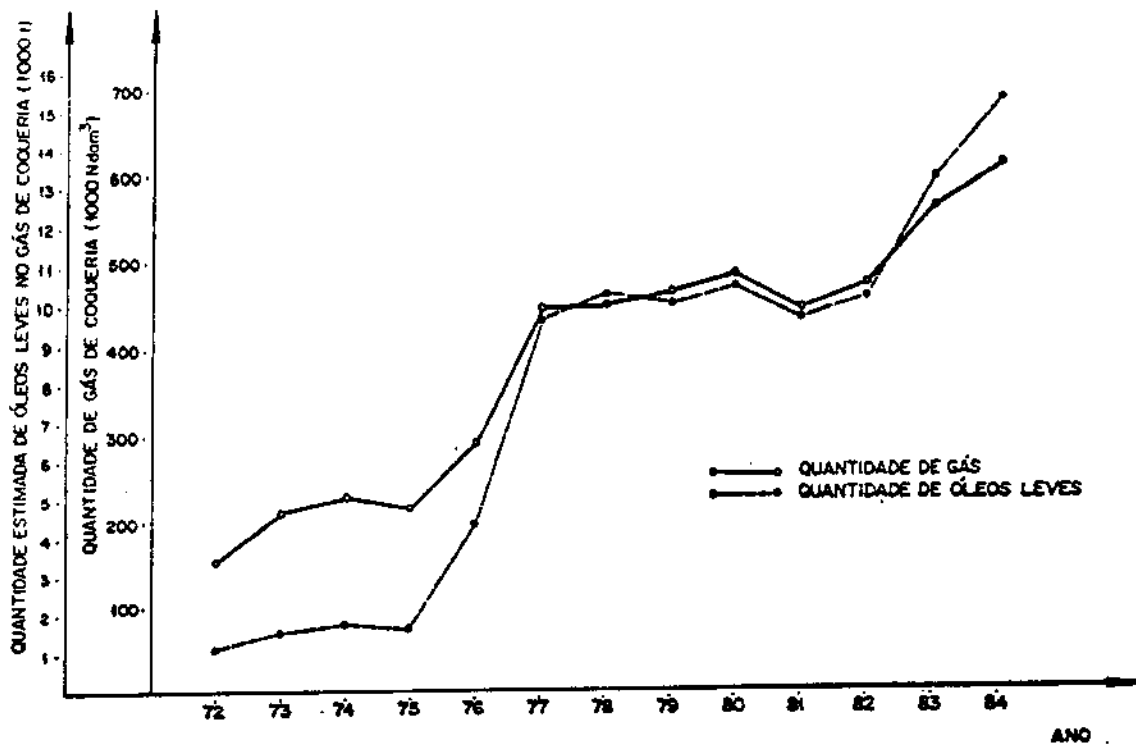
\* conversão de libra (lb) em quilograma... = 0,4536

PRODUÇÃO DE BENZENO NO BRASIL NO ANO DE 1985.

EMPRESA	LOCALIZAÇÃO	CAPACIDADE EM TON/ANO
COPENE-Petroquímica do Nordeste	CAMAÇARÍ-BA	210.000
PETROQUIMICA UNIAO	CAPUAVA-SP	170.000
COPEL	TRIUNFO-RGS	168.000
PETROBRÁS	CUBATÃO-SP	38.000
USIMINAS	IPATINGA-MG	12.000
CSN-Cia. Sider. Nacional	VOLTA REDONDA-RJ	4.980
COSIPA- Cia. Siderúrgica Paulista	CUBATÃO-SP	3.320
AÇO MINAS	OURO BRANCO-MG	6.600

Abiquim, 1986

EVOLUÇÃO DA PRODUÇÃO DE GÁS DE COQUEARIA E DA QUANTIDADE ESTIMADA DE ÓLEOS LEVES NO GÁS DISTRIBUÍDO NA COSIPA- 1972 A 1984, Cosipa, 1985.





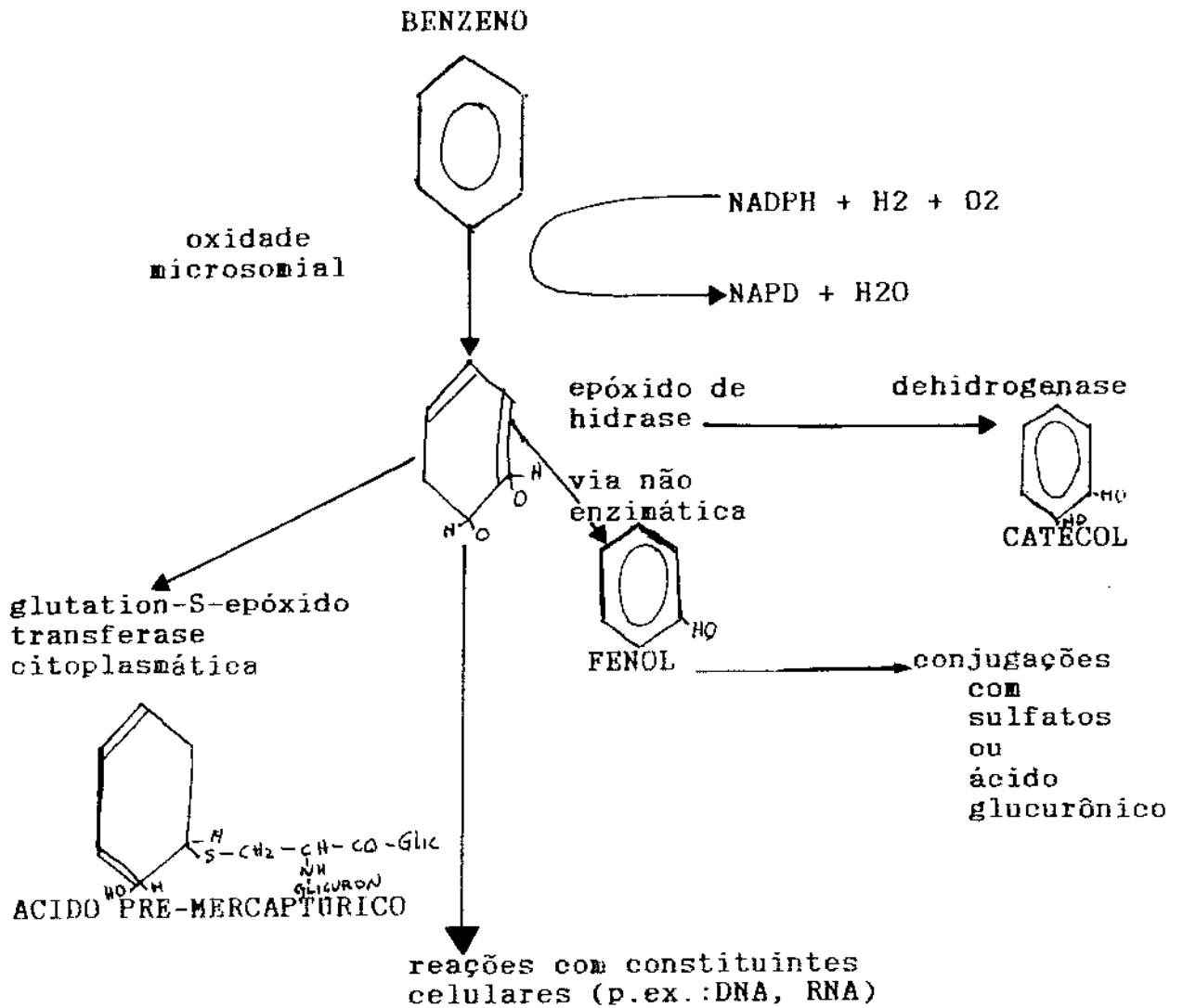
LIMITES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO UTILIZADOS EM VÁRIOS PAÍSES (IARC, 1984).

PAIS	ANO	Mg/M3	PPM
Austrália	1978	30	10
Bélgica	1978	30	10
Checoslováquia	1976	50	-
Finlândia	1975	32	10
Hungria	1974	20	-
Itália	1978	30	10
Iugoslávia	1971	50	15
Japão	1978	80	25
Polônia	1976	30	-
Romênia	1975	50	-
Suécia	1978	15	5
Suíça	1978	6,5	2
USA	até 1988 após 1988*	30 3.2	10 1
URSS	1980	5	-
Brasil**	1991	-	8

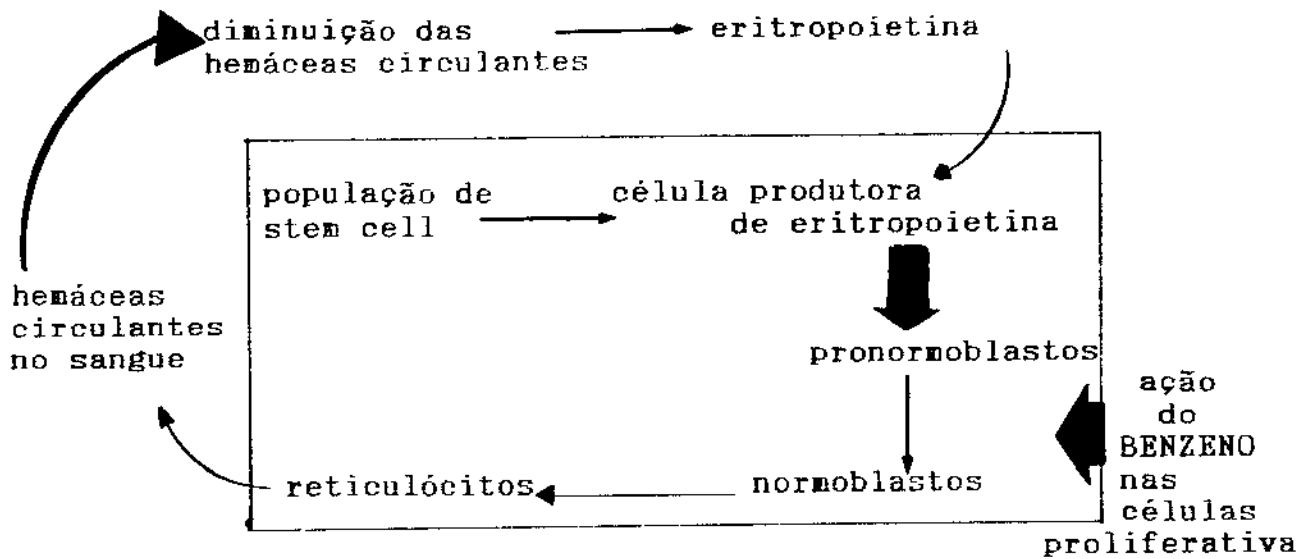
\* atualizado por Infante, 1988.

\*\* Portaria 3214 do Mtb, 1983.

BIOTRANSFORMAÇÃO DO BENZENO (Snyder e col., 1977).



MODELO "FEED BACK" DE ESTIMULAÇÃO HORMONAL DA ERTITROPOJETINA NA PROLIFERAÇÃO E DIFERENCIAÇÃO DA STEM CELL PARA PRODUÇÃO DE HEMACEAS (SNYDER E COL., 1977).



VALORES HEMATOLOGICOS NORMAIS EM ADULTOS (Dacie,1984).

Hemáceas (homens)	$5.5 \pm 1.0 \times 10^{12}/l$
Hemoglobina (homens)	$15,5 \pm 2,5 \text{ g/dl}$
Hematócrito (homens)	$0.47 \pm 0.07(1/1)$
VCM	$85 \pm 8 \text{ fl}$
HbCM	$29,5 \pm 2,5 \text{ pg}$
CHbCM	$33 \pm 2 \text{ g/dl}$
Reticulócitos	$0.2 - 2,0\% (10-100 \times 10^9/l)$
Leucócitos	$7.5 \pm 3.5 \times 10^9/l$
Neutrófilos	$2.0 - 7.5 \times 10^9/l (40-75\%)$
Linfócitos	$1.5 - 4.0 \times 10^9/l (20-45\%)$
Monócitos	$0.2 - 0.8 \times 10^9/l (2-10\%)$
Eosinófilos	$0.04 - 0.4 \times 10^9/l (1-6\%)$
Basófilos	$0.01 \times 10^9/l (1\%)$

VCM- Volume corpuscular Médio

HbCM- Hemoglobina corpuscular média

CHbCM- Concentração de Hemoglobina corpuscular média

fl- femtolitros

pg-picograma

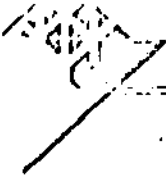
g/dl-grama/decilitro

Valor normal de plaquetas:  $150.000 - 350.000/dl$  (Conn,1971).

VALORES NORMAIS DE CONTAGEM DIFERENCIAL OBSERVADOS EM ASPIRADOS DE MEDULA OSSEA (Wintrobe, 1981).

	MÉDIA %	VARIAÇÃO OBSERVADA %	LIMITE DE CONFIANÇA 95%
SÉRIE GRANULOCÍTICA	53,6	49,2 - 65,0	33,6 - 73,6
MIELOBLASTOS	0,9	0,2 - 1,5	0,1 - 1,7
PROMIELÓCITOS	3,3	2,1 - 4,1	1,9 - 4,7
MIELÓCITOS	12,7	8,2 - 15,7	8,5 - 16,9
METAMIELÓCITOS	15,9	9,6 - 24,6	7,1 - 24,7
BASTONETES	12,4	9,5 - 15,3	9,4 - 15,4
SEGMENTADOS	7,4	6,0 - 12,0	3,8 - 11,0
SÉRIE EOSINOFÍLICA	3,1	1,2 - 5,3	1,1 - 5,2
MIELÓCITOS	0,8	0,2 - 1,3	0,2 - 1,4
METAMIELÓCITOS	1,2	0,4 - 2,2	0,2 - 2,2
BASTONETES	0,9	0,2 - 2,4	0 - 2,7
SEGMENTADOS	0,5	0 - 1,3	0 - 1,1
BASÓFILOS e MASTÓCITOS	0,1	0 - 0,2	-
SÉRIE ERITROBLÁSTICA	25,6	18,4 - 33,8	15,0 - 36,2
PRÓERITROBLASTOS	0,6	0,2 - 1,3	0,1 - 1,1
E. BASÓFILOS	1,4	0,5 - 2,4	0,4 - 2,4
E. POLICROMÁTICOS	21,6	17,9 - 29,2	13,1 - 30,1
E. ORTOCROMÁTICOS	2,0	0,4 - 4,6	0,3 - 3,7
LINFÓCITOS	16,2	11,1 - 23,2	8,6 - 23,8
PLASMÓCITOS	1,3	0,4 - 3,9	0 - 3,5
MONÓCITOS	0,3	0 - 0,8	0 - 0,6
MEGACARIÓCITOS	0,1	0 - 0,4	-
CÉLULAS RETICULARES	0,3	0 - 0,9	0 - 0,8
RELAÇÃO G/E	2,3	1,5 - 3,3	1,1 - 3,5

PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO DE ALTERAÇÕES HEMATOLOGICAS E DE  
ORIENTAÇÃO PARA OS CASOS DE BENZENISMO, ADOTADOS PELO CESAT.



**AIS AÇÕES INTEGRADAS DE SAÚDE**  
MS INAMPS ESTADO MATO GROSSO DO SUL

HOSPITAL GUILHERME ÁLVARO  
AMBULATÓRIO DE MEDICINA OCUPACIONAL  
C E S A T

À EQUIPE MÉDICA DO CESAT

REF: FLUXO DE ENCAMINHAMENTOS, PROCEDIMENTOS E CONDUTAS  
PARA PACIENTES COM ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS.

Objetivando padronizar procedimentos e condutas em relação aos pacientes com alterações hematológicas, a assessoria técnica de hematologia e a Coordenação do Programa de Saúde do Trabalhador, estabelece os seguintes critérios a serem seguidos:

I) AVALIAÇÃO INICIAL

1. História Clínica, História Ocupacional e Exames Clínicos.
2. Caracterizada a alteração hematológica, qualitativa ou / quantitativa e que tenha história ocupacional (área e função) que possa ser responsável pelas alterações os pacientes deverão realizar os seguintes exames complementares / de estudo:
  - a) Hemograma
  - b) Contagem de Plaquetas
  - c) Contagem de Reticulócitos
  - d) Hemossedimentação
  - e) Bilirrubina Totais e Frações
  - f) TGO/TGP
  - g) Prova de Látex
  - h) Protoparasitológico (3 amostras de dias consecutivos / ou diferentes de colheita).
3. Todos os pacientes matriculados no CESAT, e que não tenham se submetidos a avaliação inicial no momento, deverão preencher os requisitos 1 e 2 do protocolo.
4. Nos pacientes novos, caracterizada a alteração com resultados alternados no exame hematológico, deverão ser solicitados outros 2 (dois) hemogramas, plaquetas e contagem de reticulócitos, com intervalo de 15 (quinze) dias.
5. Em caso de alterações nos outros exames complementares, além do exame hematológico, eliminar a indicação de BMO.

II) INDICAÇÃO DE BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA (BMO)

1. Pacientes que tenham preenchido os critérios de avaliação inicial.
2. Pacientes que possuem história ocupacional (Área e função) que possa ser responsável pelas alterações hematológicas / em série de 3 (três) hematológico consecutivos ou em 5 (cinco) hematológico alternados.
  - 2.1. Alterações hematológicas a serem observados-
    - 2.1.1. NEUTROPENIA ISOLADA  $< 2000/mm^3$  ou associada
    - 2.1.2. LEUCOPENIA ISOLADA  $< 4000/mm^3$  ou associada
    - 2.1.3. MACROCITOSE VCM  $> 96$  fl
    - 2.1.4. LINFOCITOPENIA  $< 1.500/dl$
    - 2.1.5. LINFOCITOSE  $> 3.500/dl$
    - 2.1.6. EOSINOFILIA  $> 1.000/dl$
    - 2.1.7. PLAQUETOPENIA  $< 150.000/dl$
    - 2.1.8. Alterações morfológicas persistentes da série/branca ou plaquetária.

III) SOLICITAÇÃO DE BMO

1. Utilizar o impresso "DIVERSOS", seguindo o modelo em anexo, preenchendo adequadamente todos os dados do mesmo.
2. Observar previamente a agenda de BMO .

Nota: Serão realizadas 02 (duas) BMO por semana, sendo / uma às 3ª feiras e outra às 5ª feiras.

3ª feiras: BMO de rotina

5ª feiras: BMO de urgência (Avaliação de Nexo cau - causal, pacientes expostos com função ou área de risco e pacientes afastados por AT há mais de 2 (dois) anos.

IV) RESULTADO DE BMO

1. Após a colheita, os resultados retornarão ao CESAT no prazo de 10 (dez) dias úteis após a sua realização, juntamente com a lâmina do fragmento corado em Hematoxilina Eosina (H.E.).
2. A lâmina de BMO, será analisada pela assessoria de hematologia que emitirá um relatório que será anotado no Livro / de Registro de Resultados -BMO.
3. Todos os casos de BMO, serão discutidos, com a lâmina e prontuário entre a assessoria de hematologia do CESAT, a / disciplina de Hematologia Faculdade de Medicina de Santos/ e o patologista responsável pelo Serviço de Verificação / de Óbitos (SVO) do HGA, às 4ª feiras às 11:00 horas no HGA.
4. Os resultados de BMO, serão arquivadas nos prontuários dos pacientes, em impresso próprio do CESAT (modelo anexo).



-3-


NOTA: A 1ª via será arquivada no prontuário.

A 2ª via será arquivada em pasta A/Z no laboratório.

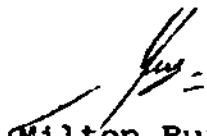
Todos os pareceres e observações constarão do Livro de Registro de BMO.

5. A lâmina de BMO em H.E., ficará arquivada na laminoteca do CESAT.
6. Todas as 6ª feiras, durante a reunião geral do CESAT, / serão discutidos os resultados da BMO, casos de dúvidas e de interesse geral para a equipe.

Santos, 22 de maio de 1.988.

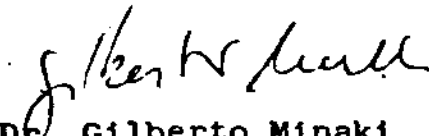


Drª Lía Giraldo da Silva Augusto  
Coord. do Programa de Saúde o Trabalhador  
SUDS -52



Dr. Milton Ruiz

Assessor Técnico - Hematologia



Dr. Gilberto Minaki

Médico Responsável - CESAT

FICHA CLINICA ADOTADA PELO CESAT

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
CENTRO DE SAÚDE DO TRABALHADOR  
CESAT

FICHA ESPECIALIZADA

DIAGNÓSTICO CONFIRMADO: \_\_\_\_\_ DATA CONFIRMAÇÃO: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

I) IDENTIFICAÇÃO

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N.º PRONTUÁRIO: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ DATA NASC: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

SEXO:  F  M COR:  A  B  P  Pd RELIGIÃO: \_\_\_\_\_

NACIONAL: \_\_\_\_\_ NATURAL: \_\_\_\_\_ PROCED: \_\_\_\_\_

ESTADO CIVIL:  C  S  V  D/D CONJUGE: \_\_\_\_\_

FILIAÇÃO: \_\_\_\_\_ e \_\_\_\_\_

ESCOLARIDADE:  ANALFABETO 1.º GRAU:  C  I 2.º GRAU:  C  I  
 TÉCNICO  UNIVERSITÁRIO

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ N.º \_\_\_\_\_ BAIRRO: \_\_\_\_\_

MUNICÍPIO: \_\_\_\_\_ REFERÊNCIA CONTATO: \_\_\_\_\_

DOCUMENTOS: CP N.º \_\_\_\_\_ SÉRIE: \_\_\_\_\_ R.G. N.º \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

CONTRIBUIÇÃO INPS:  MAIS DE 01 ANO  MENOS 01 ANO ( \_\_\_\_\_ meses)

OBS: Na contagem das contribuições deve-se levar em consideração a somatória dos meses contribuídos (contínuas ou não).

VÍNCULO EMPREGATÍCIO:  PREVIDENCIÁRIA  SERVIDOR PÚBLICO: \_\_\_\_\_  
 DESEMPREGADO  AUTÔNOMO

II) IDENTIFICAÇÃO EMPRESA

NOME: \_\_\_\_\_ ATIVIDADE PRINCIPAL: \_\_\_\_\_

ENDEREÇO: \_\_\_\_\_ N.º \_\_\_\_\_ MUNICÍPIO: \_\_\_\_\_

ÁREA: \_\_\_\_\_ SETOR: \_\_\_\_\_ FUNÇÃO: \_\_\_\_\_

FORÁRIO:  ADM.  TURNO CAT:  SIM  NÃO

ENCAMINHADO POR: \_\_\_\_\_ MOTIVO: \_\_\_\_\_

SINDICALIZADO:  S  N.º QUAL: \_\_\_\_\_ MUNIC: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

III) HISTÓRICO OCUPACIONAL

DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

TRABALHA DESDE OS \_\_\_\_\_ ANOS

EMPRESA	DATA ING/SAIDA	RAMO ATIV. (Qdo Empreit.)	SETOR	FUNÇÃO

EMPRESA EM QUE O NEXO FOI FIRMADO: \_\_\_\_\_

TEMPO PROVÁVEL DE EXPOSIÇÃO: \_\_\_\_\_

ACIDENTES DO TRABALHO (INTOXICAÇÃO, ACIDENTES TÍPICOS E DOENÇAS OCUPACIONAIS): \_\_\_\_\_

OBS: Anotar- data, empresa, dias de afastamento, sintomatologia, sequelas e emissão ou não de CAT.

IV) DADOS OCUPACIONAIS

1) DADOS FUNCIONAIS

TEMPO DE SERVIÇO: \_\_\_\_\_ Nº TRABALHADORES NO SETOR: \_\_\_\_\_

OCUPAÇÕES QUE EXERCEU, LOCAL E PERÍODO

Função	Setor	Tempo (ano e meses)

... HORA/DIA  
...  
... FREQUÊNCIA: ... Nº VEZES: ...  
... REALIZA: ...

EQUIPAMENTOS E FERRAMENTAS UTILIZADOS NO TRABALHO: ...

SERVIÇO MÉDICO NA EMPRESA:  S  N  NÃO SABE

EXAMES ADMISSIONAIS :  S  N  
QUAL(S): ...

EXAMES PERIÓDICOS :  SEMESTRAL  ANUAL  NUNCA FEZ  
QUAL(S): ...

2) PRINCIPAIS RISCOS E CONDIÇÕES AMBIENTAIS DE TRABALHO

AGENTES QUÍMICOS:  S  N QUAL: ...

TEMPERATURA :  S  N FONTE: ...

VAPORES :  S  N FONTE: ...

POEIRA :  S  N OBS: ...

GASES :  S  N QUAL: ...

RUÍDO :  S  N FONTE: ...

ILUMINAÇÃO: ...

VENTILAÇÃO: ...

OBS: ...

ESFORÇO FÍSICO:  LEVE  MODERADO  EXCESSIVO  
OBS: ...

POSIÇÃO INCOMODA:  S  N  
OBS: ...

3) MEDIDAS DE PROTEÇÃO

a) EQUIPAMENTOS DE PROTEÇÃO INDIVIDUAL (EPI)

LUVAS :  BORRACHA  NEOPRENE  COURO  PVC OUTROS: ...

BOTAS :  COURO  PVC OUTROS: ...

MÁSCARAS :  TECIDO  BORRACHA  PLÁSTICO OUTRAS: ...

TROCA :  DIÁRIA  SEMANAL  MENSAL  NÃO USA

SABE LIMPAR:  S  N TIPO: ...

OBS: \_\_\_\_\_  
AVENTAIS:  TECIDO  BORRACHA  PLÁSTICO OUTROS: \_\_\_\_\_  
PROTECTOR AURICULAR:  S  N TIPO: \_\_\_\_\_  
OUTROS: \_\_\_\_\_

b) COLETIVA

Que medidas estão sendo adotadas para a solução dos problemas?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4) AGENTES (QUÍMICOS, FÍSICOS, etc) UTILIZADOS NA FUNÇÃO: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5) CONDIÇÕES DE HIGIENE PESSOAL

BANHEIRO:  S  N BANHO NA EMPRESA:  S  N LAVA OLHO: \_\_\_\_\_

ARMÁRIO (VESTIÁRIO):  SIMPLES  DUPLO  NÃO TEM

OUTROS: \_\_\_\_\_

UNIFORME:  S  N OBS: \_\_\_\_\_

LAVAGEM DO UNIFORME:  EMPRESA  RESIDÊNCIA. FREQ. TROCA: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

HIGIENE DAS MÃOS:  AR COMPRIMIDO

SABÃO:  PEDRA  PÓ  SABONETE

SOLVENTE:  THINNER  GASOLINA  QUEROZENE

OUTROS: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

6) EM SUA OPINIÃO EXISTEM NO SEU TRABALHO PRODUTOS PERIGOSOS PARA PELE ?

S  N QUAIS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7) EXISTE NO SEU LOCAL DE TRABALHO, TRABALHADORES COM QUADRO SEMELHANTE AO SEU ?

S  N QUANTOS: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

V) ANAMNESE PESSOAL

1) QUEIXA E DURAÇÃO: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

2) HISTÓRIA PREGRESSA DA MOLÉSTIA ATUAL: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

3) INTERROGATÓRIO SOBRE OS DIVERSOS APARELHOS (ISDA)

- Cabeça:  Cefaléia  Traumatismo  Perda de consciência  
 Olhos:  Secreção  Ardência  Fadiga Visual  
 Ouvido:  Zumbido  Hipoacusia  Tonturas Rotatórias  
 Nariz:  Epistaxe  Secreções  
 Orofaringe:  Rinite  Sinusite  Infecção Dentária  
 Amígdal/faringite crônica  Aftas constantes  
 Sem queixas

OBS: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

a) APARELHO CARDIOVASCULAR

- Palpitação  Dor Precordial  Edema MMII  
 Dispneia:  Pequ. esforços  Médio Esforços  Grandes Esf.

OBS: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

b) APARELHO RESPIRATÓRIO

- Tosse habitual  Expectoração - Coloração: \_\_\_\_\_  
 Hemoptise  Dor Torácica  Chiado no Peito

OBS: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

c) APARELHO DIGESTIVO

- Náuseas  Vômitos  Anorexia  Flatulência  
 Disfagia  Melenas  Obstipação  Hematemese  
 Enterorragia

OBS: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

d) APARELHO GENITO-URINÁRIO

- Disúria     Polaciúria     Incontinência     Impotência  
 Menorragia     Metrorragia     Secreção:  Uretral     Vaginal  
 PAPANICOLAU:  S  N  Nunca fez    Último exame: \_\_\_\_\_  
OBS: \_\_\_\_\_

e) APARELHO MÚSCULO ESQUELÉTICO E PELE

- Mialgia     Câimbras     Contraturas     Paralisia  
 Paresia     Atrofias     Atralgias     Lombalgias  
 Cérvico-Braquialgias     Prurido     Manchas  
OBS: \_\_\_\_\_

f) METABÓLICO

- Polidipsia     Poliúria     Obesidade     Emagrecimento  
 Surgimento de pelos    Intolerância:  Frio     Calor  
OBS: \_\_\_\_\_

g) NEURO/PSIQUIÁTRICO

- Nervosismo     Depressão     Sonolência     Insônia  
 Perda Memória     Nevralgia     Tremores     Parestesia  
OBS: \_\_\_\_\_

4) ANTECEDENTES PESSOAIS

- Diabetes     Hepatite     Tuberculose     Schistosomose  
 Chagas     Pneumonia     Hipertensão

Outros: \_\_\_\_\_

Doenças Transm. Sexualmente: \_\_\_\_\_

Doença Hematológica: \_\_\_\_\_

Uso de Medicamentos

Atual: \_\_\_\_\_

Tempo de uso: \_\_\_\_\_

Anterior: \_\_\_\_\_

Tempo de Uso: \_\_\_\_\_

Internações: N° \_\_\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_

Cirurgias: N° \_\_\_\_\_ Motivo: \_\_\_\_\_



FUMO:  S  N Nº Cigarros/dia: \_\_\_\_\_ Tempo de uso: \_\_\_\_\_  
ALCOOL:  S  N Doses diárias: \_\_\_\_\_ Tempo de uso: \_\_\_\_\_

DERMATOLOGIA OCUPACIONAL

ATOPIA:  S  N (Asma, Rinite, Eczema atópica) \_\_\_\_\_

FAMILIARES COM ATOPIA:  S  N

QUAIS:  Mãe  Pai  Irmã  Irmão  
 Tia  Tio  Filha  Filho

HISTÓRIA PREGRESSA DE ALERGIA:  S  N

Drogas:  S  N Quais: \_\_\_\_\_

Alimentos:  S  N Quais: \_\_\_\_\_

Inalantes:  S  N Quais: \_\_\_\_\_

5) ANTECEDENTES FAMILIARES (PAIS, ESPOSA, FILHOS e IRMÃOS)

Diabetes  Tuberculose  Hipertensão  Hanseníase  
 Alergia  Bronquite  Doença Mental  Aborto  
 Má formação Outros: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

e) EXAME FÍSICO

Estado Geral: \_\_\_\_\_ PA  PESO: \_\_\_\_\_ Kg

Mucosas: \_\_\_\_\_ Orofaringe: \_\_\_\_\_

Ganglios: \_\_\_\_\_

Cabeça/pescoço: \_\_\_\_\_

Pele/Anexos: \_\_\_\_\_

Tórax: \_\_\_\_\_

Pulmões: \_\_\_\_\_

Coração: \_\_\_\_\_

Abdomen: \_\_\_\_\_

Fígado: \_\_\_\_\_

Baço : \_\_\_\_\_

Genito/Urinário: \_\_\_\_\_

Coluna Vertebral: \_\_\_\_\_

MMSS: \_\_\_\_\_

MMII: \_\_\_\_\_

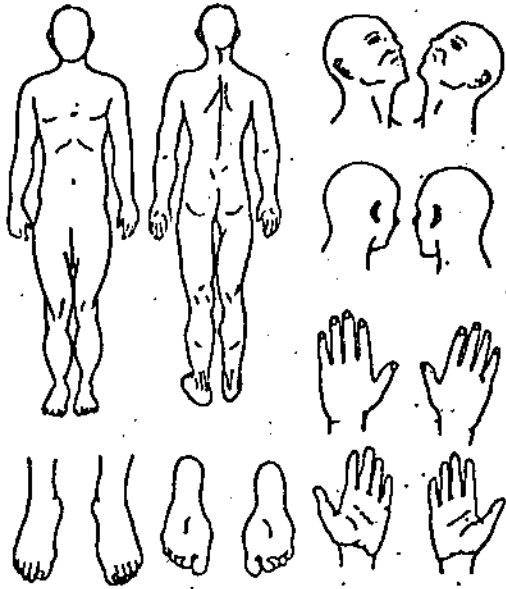
Neurológico: Patelar  Normal  Ausente  Alterado: \_\_\_\_\_

Manobra Oposição Força

Outros: \_\_\_\_\_

OBS: \_\_\_\_\_

7) EXAME DERMATOLÓGICO (ASSINALE AS ÁREAS AFETADAS)  
Anotar tipos de lesão, cor, forma e simetria.



8) HIPÓTESE DIAGNÓSTICA: \_\_\_\_\_

AFASTAMENTO:  Previdenciária  Acidentária  Em investigação

9) TRATAMENTO CONDUTA

10) RETORNO

\_\_\_\_\_ Dias ou para \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Médico



CIRCULARES ADOPTADOS PELO INAMPS (atual SUS), 1986 E INPS  
(atual INSS), NO ESTADO DE SÃO PAULO, 1987.

DESTINO	ORIGEM	NÚMERO
	523-004.0	297
LOCAL E DATA		
São Paulo, 19 de maio de 1986		
CIRCULAR		

REF. CRITÉRIOS PARA CARACTERIZAÇÃO  
DE LEUCOPENIA

Com o objetivo de padronizar procedimentos, critérios e condutas em relação aos segurados PORTADORES DE LEUCOPENIA devido à exposição a Benzeno e misturas de solventes que contêm Benzeno em proporção superior a 1%, fica, a partir desta data, estabelecido o que se segue:

1 - São considerados PORTADORES DE LEUCOPENIA, todos os segurados que, expostos a Benzeno e misturas de solventes que contêm Benzeno em proporção superior a 1%, apresentem o hemograma com um número de leucócitos menor ou igual a 4000 e/ou um número de neutrófilos menor ou igual a 2000;

2 - São considerados SUSPEITOS de portar LEUCOPENIA todos os segurados que, expostos a Benzeno e mistura de solventes que contêm Benzeno em proporção superior a 1%, apresentem o hemograma com um número de leucócitos entre 4001 a 5000 e/ou 2001 a 2500 neutrófilos.

Também são considerados SUSPEITOS de portar LEUCOPENIA todos os segurados que apresentarem tendência leucopenizantes na série histórica hematológica e que estão expostos a Benzeno e misturas de solventes que contêm Benzeno em proporção superior a 1%;

3 - Feita a caracterização de PORTADOR DE LEUCOPENIA, conforme item 1, a empresa encaminhará o segurado ao Serviço Médico indicado pelo INAMPS, munido da Comunicação de Acidente de Trabalho;

4 - Para os casos SUSPEITOS, a empresa deverá adotar as seguintes condutas:

a - Afastamento imediato da área, da função de risco e/ou da empresa, quando esta for considerada toda de risco;

b - Realização de dois controles hematológicos com 15 dias de intervalo entre eles;

c - Alta ao funcionário e retorno à sua função, somente quando ambos os controles hematológicos forem normais;

d - Solicitação de um hemograma mensal, durante 4 (quatro) meses, quando um dos controles hematológicos apresentar alteração obedecendo-se, outrossim, o que dispõe o item "a". Neste caso, a alta somente poderá ser dada, quando esses controles forem normais;

c - Afastamento do empregado com CAT e seu encaminhamento ao Serviço Médico indicado pelo INAMPS, quando os hematólogicos permanecerem na faixa dos casos SUSPEITOS;

f - Avaliação, caso a caso pelo INAMPS, quando os hemogramas apresentarem resultados alterados normais/alterados.

5 - Caberá ao médico Coordenador de Acidentes do Trabalho do INAMPS.

a - Visitar a Empresa, a fim de estabelecer o nexo causal;

b - Encaminhar os casos confirmados ao Setor de Benefícios do INPS;

c - Notificar o Sistema de Vigilância Epidemiológica da Secretaria da Saúde;

d - Comunicar ao Órgão do Ministério do Trabalho local.

Herval Pina Ribeiro  
SECRETÁRIO REG. DE MEDICINA SOCIAL

/gsm.

INSTITUTO NACIONAL DE PREVIDÊNCIA SOCIAL

Destino	Origem 621-006.0	Número 03
Local e Data São Paulo, 22 de junho de 1987		

C I R C U L A R

Procedimentos Médico-Periciais e de Reabilitação Profissional quanto a segurados portadores de leucopenia.

São considerados portadores de leucopenia todos os segurados que apresentarem hemograma com um número de leucócitos menor ou igual a  $4000/\text{mm}^3$  e/ou um número de neutrófilos menor ou igual a  $2000/\text{mm}^3$ .

São considerados suspeitos de portarem leucopenia, todos os segurados que apresentarem hemograma com um número de leucócitos entre 4001 a  $5000/\text{mm}^3$  e/ou um número de neutrófilos entre 2001 a  $2500/\text{mm}^3$ . Também, são considerados SUSPEITOS de portarem leucopenia, todos os segurados que apresentarem tendência leucopenizante na série histórica hematológica.

1. Se o segurado tiver sido encaminhado para exame-pericial, após a devida habilitação pelo setor de benefícios, adotar as seguintes providências:

1.1. Realizar a perícia médica, louvando-se para a conclusão, nos elementos obtidos no exame clínico completo e nos exames subsidiários já realizados, recentemente, pelo segurado, no INAMPS ou em outros serviços assistenciais, ou na falta destes, solicitar, obrigatoriamente hemograma completo.

1.2. Comprovando-se a leucopenia ou tratando-se de caso suspeito, conceder inicialmente 60 dias com CREM 4 (B-31).

1.2.1. Se ainda não estiver em tratamento, encaminhar o segurado, obrigatoriamente, ao INAMPS, para realizá-lo.

1.2.1.1. Solicitar sempre ao segurado, que na DCI, traga os resultados dos exames realizados nesse período e receitas médicas.

1.3. Na(s) DCI(s), só concluir o laudo médico, após estudo dos exames subsidiários (hematológico e outros); na eventual

INSTITUTO NACIONAL DE PREVIDÊNCIA SOCIAL

Destino	Origem	Número
Local e Data		

dade do segurado não portar os exames necessários, solicitá-los, e manter a conclusão na dependência do resultado dos mesmos.

- 1.3.1. A conclusão será emanada, caso a caso, podendo ser DCB, DCI ou mesmo solicitação de transformação de B-31 em B-32, conforme normas técnicas em vigor.
2. Se, a qualquer momento, o Grupamento Médico-Pericial for comunicado pelo setor de Acidente do Trabalho do INAMPS que a leucopenia ou os casos suspeitos tem nexa causal com o trabalho, o auxílio-doença previdenciário (B-31) será transformado em auxílio-doença acidentário (B-91); o MPL, na CPM, responderá SIM aos itens 1 e 6, anulará os demais quesitos da CPM, com 1 traço horizontal e registrará no campo OBS: "Ao setor administrativo para transformação em B-91". Encaminhar o segurado para o setor de benefícios, para a devida orientação.
3. Se o segurado foi encaminhado à perícia médica através de REMP (Requisição de Exame Médico-Pericial), isto é, já configurado o nexa causal com o trabalho ou, transformado o auxílio-doença previdenciário em acidentário, conforme item 2 acima, o procedimento do médico perito local será:
  - 3.1. Exame clínico completo. Estudo dos resultados de exames subsidiários e/ou complementares realizados, contidos na REMP; caso não constem na REMP, solicitá-los. Prorrogar o auxílio-acidentário, por 90 dias.
  - 3.2. Após esse período, o segurado que apresentar exame clínico normal e 3 leucogramas normais, relacionados na REMP, será encaminhado ao CRP, através de GERP.
    - 3.2.1. Caso o exame clínico e/ou leucogramas, relacionados na REMP, mantenham-se alterados, o auxílio-doença acidentário será prorrogado por mais 90 dias.
  - 3.3. Após o prazo concedido no item anterior, caso se mantenham alterados o exame clínico e/ou leucogramas, conceder a aposentadoria por invalidez acidentária; respondendo SIM aos que-



INSTITUTO NACIONAL DE PREVIDÊNCIA SOCIAL

Destino	Origem	Número
Local e Data		

sítos 1 e 1.3 da CPMAT, com exceção dos casos previstos no item 4.

3.3.1. Após o período citado no item 3.2.1, o segurado que apresentar exame clínico normal e 3 leucogramas normais, relacionados na RPP, será encaminhado ao CRP, através de GERP.

4. Fica reativada a JUNTA MISTA, sendo que a competência para acioná-la é dos Chefes dos Grupamentos Médico-Periciais e da Coordenadoria Regional de Perícias Médicas.

4.1. Nos casos dos segurados que mantêm níveis de glóbulos brancos abaixo dos considerados normais e que, já permaneceram 180 dias em auxílio-acidentário (conforme itens 3.1 e 3.2.1) e que, entretanto, apresentem bom quadro clínico geral, a junta mista, após avaliar os exames hematológicos, levando em consideração a idade, profissão, tempo de serviço do segurado, emitirá parecer favorável ou não, de encaminhamento ao Centro de Reabilitação Profissional (CRP).

4.2. Não havendo participação dos médicos dos Sindicatos e das Empresas, o médico-perito emitirá o parecer, baseando-se no disposto no item 4.1.

4.3. Os Sindicatos e Empresas deverão indicar os médicos, que participarão das juntas mistas especiais.

5. À vista dos dados contidos na GERP (relatório do CRP) e do laudo médico-pericial, a conclusão será, de acordo com a legislação acidentária em vigor:

5.1. Segurado com normalização do quadro clínico e hematológico com retorno à mesma função e em local que não ofereça risco, concluir como recuperado e sem sequelas enquadráveis; responder "NÃO" ao quesito 1 da CPMAT.

5.2. Segurado com normalização do quadro clínico e hematológico, considerado apto a voltar ao trabalho, porém, com mudança de função, enquadrar em auxílio-acidente. Res-

# INSTITUTO NACIONAL DE PREVIDÊNCIA SOCIAL

Destino	Origem	Número
Local e Data		

ponder "SIM" aos quesitos 1 e 1.2 da CPMAT.

5.2.1. Segurado que não apresentar os valores leucocitários normais, porém, considerado apto a retornar ao trabalho (item 4.1), enquadrar em auxílio-acidente; responder "SIM" aos quesitos 1 e 1.2 da CPMAT.

5.3. Segurado que após cumprir programa no CRP for considerado incapaz para o exercício de qualquer função, fará jus ao enquadramento em Aposentadoria por Invalidez Acidentária-APAT. Responder "SIM" aos quesitos 1 e 1.3 da CPMAT.

## 6. Procedimento da Reabilitação Profissional:

6.1. É da responsabilidade da empresa empregadora, o fornecimento ao CRP, da relação de atividades que possam ser desempenhadas, em locais que não ofereçam risco.

6.2. Na avaliação inicial, o CRP definirá, dentre as funções arroladas pela empresa, a compatível às potencialidades do segurado e elaborará uma carta de encaminhamento à empresa, para conhecimento da função indicada, do treinamento a ser efetuado e da data do retorno do segurado ao CRP.

6.3. O CRP, ao receber a resposta da empresa, deverá encaminhar o segurado para treinamento, com formulário específico de estágio (modelo SBE).

6.4. Concluído o treinamento, a empresa elaborará relatório conclusivo, encaminhando-o ao CRP.

6.5. O CRP registrará o histórico na GERP e encaminhará o segurado ao Grupamento Médico-Pericial.

7. Os casos omissos ou duvidosos, quanto aos procedimentos médico-periciais ou de reabilitação profissional contidos na Circular referenciada, serão resolvidos nas respectivas linhas, pelo Chefe do Grupamento Médico-Pericial e Diretor do Centro de Reabilitação Profissional ou mesmo nas Coordenadorias Regionais de Perícias Médicas ou de Reabilitação Profissional.

INSTITUTO NACIONAL DE PREVIDÊNCIA SOCIAL

Destino	Origem	Número
Local e Data		

8. Esta Circular torna sem efeito as Circulares 621-006.2/01 e 621-006.2/02/87.

*Claudio Storti*  
Claudio Storti

SUPERINTENDENTE REGIONAL

*Simon Ludmer*  
Simon Ludmer

SECRETÁRIO REGIONAL DE  
SERVIÇOS PREVIDENCIÁRIOS

Substituindo

*Daisy Mikahil Marconi*  
Daisy Mikahil Marconi

COORDENADORA REGIONAL DE  
PERÍCIAS MÉDICAS

Substituindo

*Molivina*

Tereza Kazue Hirata de Oliveira

COORDENADORA REGIONAL

REABILITAÇÃO PROFISSIONAL

*Domingos Luiz Barinotti*

Domingos Luiz Barinotti

Chefe de Equipe

LISTA DOS PACIENTES PARTICIPANTES DO ESTUDO.

INDICE	NOME	IDADE EM ANOS	REGISTRO	DATA do 1º ATENDIMENTO*
			CESAT	
1	ACME	39	105.589	07/01/88
2	AVB	38	108.872	30/11/88
3	AJON	37	114.404	08/08/88
4	JPC	34	118.529	26/10/88
5	ERC	35	91.601	01/09/88
6	ARSP	28	93.254	12/03/87
7	FCL	28	82.889	24/02/87
8	AMH	34	81.341	18/12/87
9	CB	34	104.872	05/10/88
10	DP	40	118.507	02/01/90
11	EJA	37	108.289	09/03/87
12	MFS	35	118.519	22/01/90
13	ALS	55	114.884	22/09/89
14	MPN	45	97.082	26/08/87
15	OSO	40	105.588	03/11/88
16	APC	24	98.839	05/07/88
17	PBO	36	98.766	02/12/87
18	ASC	33	116.544	21/12/89
18	VMD	24	107.184	16/12/88
20	CS	37	98.222	24/08/87
21	JSA	52	84.548	05/05/87
22	JGS	24	98.733	15/12/87
23	MSV	24	98.694	02/12/87
24	MPS	52	106.440	28/11/86
25	MS	46	111.085	24/05/88
26	ALL	35	95.003	19/06/87
27	PBO	32	98.766	02/12/87
28	UER	31	105.581	12/01/89
29	EPS	57	94.049	10/04/87
30	IDS	38	104.868	18/10/88
31	JAS	34	86.377	02/12/87
32	CFS	37	104.885	30/09/88
33	PS	35	49.902	09/02/87
34	MCS	22	100.587	17/03/88
35	PFA	37	98.817	11/05/88
36	JP	42	106.420	16/11/88
37	JLJS	20	118.535	01/11/90
38	JAC	35	106.672	07/12/88
39	JBS	25	102.914	27/06/88
40	EPS	28	98.882	10/12/87
41	JJVFO	29	98.580	03/08/87
42	MA	28	95.216	23/06/87
43	CLM	42	98.210	08/10/86
44	ILM	32	103.881	26/09/88
45	GRF	40	106.426	12/12/88
46	JDS	52	103.883	26/09/88

continuação da lista dos pacientes participantes do estudo

47	RDA	24	08.803	18/04/86
48	SME	34	08.838	03/08/87
49	DE	52	114.893	06/10/89
50	LVA	25	90.989	08/02/87
52	VA	41	91.846	02/02/87
53	MRS	50	114.018	04/10/89
54	JCH	30	98.845	13/11/87
55	EAS	24	107.528	25/01/89
56	ARGF	38	92.997	22/06/88
57	CRSJ	25	106.435	23/11/88
58	JIOS	45	105.218	17/10/88
59	ACGC	47	105.582	25/10/88
60	VDP	22	89.373	08/02/88
61	ASB	43	114.882	29/09/88

---

\* a data do primeiro atendimento necessariamente não corresponde com a data do afastamento.