



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em populações na área de influência de uma refinaria de petróleo no estado da Bahia

Marcela Souza da Silva

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

FICHA CATALOGRÁFICA

Souza da Silva, Marcela

Internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em populações na área de influência de uma refinaria de petróleo no estado da Bahia / Marcela Souza da Silva. -- Salvador, 2016.
29 f.

Orientador: Leandro Dominguez Barretto.
TCC (Graduação - Medicina) -- Universidade Federal da Bahia, Ufba, 2016.

1. Benzeno. 2. Exposição. 3. Sistema hematopoiético.
4. Petróleo. 5. Doenças hematológicas. I.
Dominguez Barretto, Leandro. II. Título.]



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em populações na área de influência de uma refinaria de petróleo no estado da Bahia

Marcela Souza da Silva

Professor orientador: **Leandro Dominguez Barretto**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Outubro, 2016

Monografia: *Internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em populações na área de influência de uma refinaria de petróleo no estado da Bahia*, de **Marcela Souza da Silva**.

Professor orientador: **Leandro Dominguez Barretto**

COMISSÃO REVISORA:

• **Marco Antônio Rego:** Professor do Departamento de Medicina Preventiva e Social da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

• **Dr Victor Luis Correia Nunes:** Professor do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

Membro suplente:

Lilian Carneiro de Carvalho: Professor do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em 05 de outubro de 2016.

“Quanto mais amor temos, tanto mais fácil fazemos a nossa passagem pelo mundo”. (Immanuel Kant)

Aos Meus Pais, **Cosmeval Silva e Maria Edjane** e
Aos Meus Irmãos **Caio, Caique, Bruna, Thiago e**
Eduardo

EQUIPE

- Marcela Souza da Silva, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: marcela-3009@hotmail.com;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

MINISTÉRIO DA SAÚDE

- Departamento de Informática do Sus

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios

AGRADECIMENTOS

- Ao meu Professor orientador, Doutor Leandro Barretto, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futura médica.
- À comissão revisora, Doutor Marco Rêgo e Doutor Victor Correia, pelas orientações que contribuíram com a melhoria deste trabalho.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	11
V. RESULTADOS	13
VI. DISCUSSÃO	15
VII. CONCLUSÃO	17
VIII. SUMMARY	18
IX. REFERÊNCIAS	19

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em cidades na área de influência da Refinaria Landulpho Alves, entre 2008 e 2015	14
Tabela 2 – Incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em cidades fora da área de influência da Refinaria Landulpho Alves e com IDH semelhante ao da cidade de Candeias, entre 2008 e 2015 (Estrato I)	15
Tabela 3 – Incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em cidades fora da área de influência da Refinaria Landulpho Alves e com IDH semelhante ao da cidade de Madre de Deus, entre 2008 e 2015 (Estrato II)	15
Tabela 4 – Incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em cidades fora da área de influência da Refinaria Landulpho Alves e com IDH semelhante ao da cidade de São Francisco do Conde, entre 2008 e 2015 (Estrato III)	16

I. RESUMO

Internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em populações na área de influência de uma refinaria de petróleo no estado da Bahia. Já é sabido dos danos causados à saúde dos trabalhadores expostos aos compostos orgânicos aromáticos, principalmente ao benzeno. Entretanto poucos estudos procuraram a associação da ocorrência de doenças hematológicas em populações nos arredores desses centros petroquímicos. Nesse contexto torna-se importante a investigação dos efeitos da exposição passiva, ainda que em baixas concentrações, nas populações circunvizinhas a uma refinaria de petróleo, analisando a incidência de doenças hematológicas nos indivíduos residentes nessas localidades e comparando com outras regiões onde não há exposição semelhante. **OBJETIVOS:** Estudar a frequência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em uma população na área influência das atividades de uma refinaria de petróleo. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo de agregados, utilizando os registros presentes no Sistema de Informação Hospitalar do Sistema único de Saúde (SIH/SUS) acerca da frequência de internações por neoplasias malignas do sistema hematopoiético nas cidades de Candeias, São Francisco do Conde e Madre de Deus, que estão próximas a Refinaria Landulpho Alves. Posteriormente esses dados foram comparados com os dados de cidades fora da área de influência da refinaria. **RESULTADOS:** Foi possível perceber diferença significativa na frequência de internamentos por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em cidades sob influência de uma refinaria de petróleo quando comparada com cidades fora desta influência. Madre de Deus, por exemplo, possui 400% mais internamentos que o estrato de cidades que possui o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) semelhante ao seu. **DISCUSSÃO:** A partir dos resultados encontrados foi possível perceber que a frequência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético é maior na cidade de Candeias e, principalmente, na cidade de Madre de Deus quando comparada com cidades de IDH semelhante. **CONCLUSÃO:** Faz-se necessários novos estudos epidemiológicos para complementar os resultados obtidos e possibilitar a confirmação da exposição ambiental a poluentes derivados da Refinaria Landulpho Alves nas cidades sob sua influência como fator de risco para desenvolvimento de neoplasias malignas do sistema hematopoiético.

Palavras-chave: 1. Benzeno; 2. Exposição; 3. Sistema hematopoiético; 4. Petróleo; 5. Doenças hematológicas.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Estudar a incidência de internamentos hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em uma população residente em uma área sob influência de uma refinaria de petróleo, no estado da Bahia.

SECUNDÁRIOS

1. Analisar a incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético na população no entorno de uma refinaria de petróleo.
2. Comparar a incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético nas cidades sob influência da refinaria com a população das cidades fora desta influência.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Refinaria Landulpho Alves

A Refinaria Landulpho Alves está localizada na localidade de Mataripe, município de São Francisco do Conde. As cidades de Madre de Deus, Candeias e São Francisco do Conde estão localizadas nos arredores da Refinaria Landulpho Alves (RLAM), distantes 11km, 5km e 22km, respectivamente. Estas cidades sofrem inevitavelmente a influência das atividades petroquímicas desde 1941, quando foi descoberto petróleo na região. Trabalhadores vieram oriundos de diversas partes do país em função da instalação das bases petrolíferas nesses municípios.

A RLAM, criada em 1950, está situada na porção norte da Baía de Todos os Santos. Nela são refinados 31 tipos de produtos como GLP, gasolina, diesel e lubrificantes, resultando no processamento de 51.352 m³/d de petróleo. Decorrentes do seu processo produtivo são emanados diversos poluentes para a atmosfera, proporcionando impactos nas regiões sob sua influência.^[1]

Segundo Neves, os poluentes mais importantes na região de influência da refinaria são: NO_x (Óxidos de nitrogênio) e materiais orgânicos, a seguir vem o SO₂, material particulado e monóxido de carbono. A carga de orgânicos emitida para a atmosfera é de cerca de 12.661 ton/ano.^[2]

O Benzeno e sua toxicidade

Os principais compostos orgânicos emitidos são os chamados BTX (benzeno, tolueno e xileno), que são compostos policíclicos aromáticos. Mas dentre estes, apenas o benzeno é mielotóxico. Essas substâncias podem causar alterações neurológicas e adicionalmente efeitos hematológicos, que podem levar à agranulocitose, anemia, leucopenia e pancitopenia, anemia aplástica e desenvolvimento de leucemia mieloide aguda.^[3] Alguns hidrocarbonetos policíclicos aromáticos são imunotóxicos e podem suprimir componentes seletivos do sistema imune. Sugere-se que interferem nos processos de apoptose/necrose dos linfócitos, principalmente por dois mecanismos sugeridos como promotores da imunossupressão induzida por hidrocarbonetos.^[4] O primeiro envolve a reatividade desses hidrocarbonetos com o receptor Ah e o segundo refere-se a sua capacidade para aumentar a concentração de cálcio intracelular em células do sistema imune. Em ambos os casos as vias de sinalização antigênicas e mitogênicas do receptor são alteradas levando a proliferação e/ou morte (apoptose) das células do sistema imune.^[5]

O primeiro indício da carcinogenicidade dos hidrocarbonetos, principalmente aromáticos, deu-se em 1777, quando observou uma maior incidência de câncer da pele do escroto em limpadores de chaminé.^[6] Estudos posteriores identificaram diversos compostos e misturas com potencial mutagênico e/ou carcinogênico. É importante ressaltar que esses compostos não são mutagênicos

diretos e necessitam sofrer ativações metabólicas e enzimáticas para que possam causar a mutação através de reações com o DNA.^[7]

Dentre os compostos orgânicos constituintes do petróleo, o benzeno é o que possui maior potencial tóxico para a saúde e foi classificado como grupo I de compostos carcinogênicos pela *International Agency for Research On Cancer (IARC)*. A exposição a este composto pode causar intoxicação aguda e crônica. É um composto mielotóxico regular, leucemogênico e cancerígeno, sendo os órgãos hematopoiéticos os mais sensíveis ao benzeno.^[8] Dados de estudos com animais mostraram um decréscimo no número de hemácias, glóbulos brancos e do nível de hemoglobina, sendo os linfócitos periféricos os primeiros a sofrerem os efeitos da toxicidade.^[9] Collins e colaboradores (1997) compararam os achados de 357 trabalhadores expostos a 0,55ppm de benzeno com 533 trabalhadores não expostos e não encontraram alterações significativas entre os dois grupos.^[10]

O benzeno é absorvido principalmente pelas vias respiratória e cutânea, mas sua toxicidade independe da via de absorção. Parte do benzeno inspirado é eliminado na expiração. O restante que é absorvido na corrente sanguínea acumula-se principalmente nos tecidos ricos em lipídios, haja vista o caráter lipofílico dos hidrocarbonetos aromáticos. Uma parte é, então, metabolizada no fígado para posterior excreção pelos rins, na forma de um derivado fenólico, como ácido trans-trans-mucônico ou na forma não metabolizada chamada de U-benzeno. Entretanto, a biotransformação também ocorre na medula óssea, podendo acarretar leucopenia, trombocitopenia, anemia e leucemia.^[11] Os danos à medula devem-se principalmente à capacidade de ligação de alguns dos seus metabólitos com DNA e proteínas.^[12] O quadro clínico de toxicidade ao benzeno é caracterizado por uma repercussão orgânica múltipla, onde há um comprometimento da medula óssea com consequentes alterações hematológicas. Os sintomas costumam aparecer em 60% dos casos, são eles: astenia, mialgia, sonolência, tontura e infecções de repetição.^[13] Nos exames laboratoriais observa-se neutropenia, leucopenia, eosinofilia, linfocitopenia, monocitopenia, macrocitose, pontilhado basófilo, pseudo-Pelger e plaquetopenia, decorrente da lesão à medula óssea.^[14]

O benzenismo

A síndrome então denominada Benzenismo é diagnosticada clinicamente, fundamentando-se na epidemiologia e baseando-se na história de exposição ocupacional do paciente, na observação de sinais e sintomas clínicos e exames laboratoriais. Ressalta-se que estas alterações podem resultar em Leucemia Mieloide Aguda, cujo tratamento inclui duas fases: indução da remissão e o tratamento pós-indução da remissão. Para isto, faz-se necessário o encaminhamento dos pacientes para unidades especializadas, expondo-os aos transtornos de um tratamento quimioterápico, obrigando o afastamento do trabalho, resultando no elevado custo social e dano psicológico de uma doença grave.

Quando a exposição se dá de forma aguda, ou seja, quando o indivíduo é exposto a altas concentrações, torna-se irritante para mucosas e quando aspirado pode causar edema de pulmão e até hemorragias nas áreas de contato. Segundo a *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR), no Sistema Nervoso Central, os efeitos do benzenismo podem causar sonolência, tontura, cefaleia, náusea, taquicardia, tremores, convulsão, perda de consciência e morte. No caso de intoxicação crônica diversas alterações hematológicas estão presentes, sobretudo hipoplasia, displasia e aplasia das várias linhagens hematopoiéticas. As alterações mais precoces são a macrocitose, os pontilhados basófilos, a hiposegmentação de neutrófilos (Pseudo-Pelger), eosinofilia, linfocitopenia e macroplaquetas.^[15] Decorrem dessas alterações, sintomas como: mialgia, astenia, vermelhidão e irritações dermatológicas. Alguns estudos indicam aborto espontâneo e alterações menstruais.^[16]

A hipoplasia da medula ocasiona, no sangue periférico, a citopenia, sendo a leucopenia com neutropenia a alteração mais frequente. A aplasia medular manifesta-se como pancitopenia, ou seja, leucopenia, plaquetopenia e anemia. Essas alterações mielodisplásicas podem preceder transformações leucêmicas, sendo a Leucemia Mieloide Aguda a mais frequente. Outras formas de neoplasias também estão associadas com à exposição ao benzeno, embora em menor frequência, Linfoma Não-Hodgkin, Mieloma múltiplo e Mielofibrose.^[2]

Desta forma, dividem-se as complicações hematológicas decorrentes da exposição ao benzeno em dois grandes grupos: a Síndrome Mielodisplásica e as Leucemias. A Síndrome Mielodisplásica é caracterizada pela hematopoiese ineficaz, expressa por citopenias periféricas, medula hiperclular, presença de anormalidades de diferenciação celular em pelo menos uma das três linhagens hematopoiéticas. O tratamento para as Síndromes Mielodisplásicas leva em conta a estratificação dos pacientes por grupo de risco, então o paciente poderá ser direcionado para terapia de suporte, terapia de baixa densidade (quimioterapia em baixas doses), ou terapia de alta densidade e transplante de células tronco hematopoiéticas.

Considera-se caso suspeito de toxicidade crônica por benzeno a presença de alteração hematológica relevante e sustentada (seis hemogramas a intervalo de 15 dias). Se após a avaliação do caso suspeito não forem encontradas enfermidades que possam acarretar tais alterações, fica caracterizado o caso de benzenismo. O acompanhamento médico deve ser regular e a longo prazo, tratando-se as intercorrências clínicas. Os trabalhadores expostos ao benzeno que apresentam alterações hematológicas, devem ser considerados suscetíveis ou hipersensibilizados, possuindo maior risco de agravamento do quadro e desenvolvimento de neoplasias.^[8] É possível a reversão do quadro após o afastamento da exposição.^[23] Porém o quadro de “normalidade” no sangue periférico não deve ser interpretado como estado de cura. Os casos devem ser acompanhados clínica e laboratorialmente de forma permanente. A sobrevida média para pacientes que obtêm a remissão

completa é de 12 a 24 meses. Cerca de 15% a 25% dos pacientes que conseguem a remissão completa sobrevivem 5 anos ou mais. A maioria das recaídas se dá nos 3 primeiros anos.^[18]

Para trabalhadores, deverá se caracterizar uma relação etiológica de nexos causal essencialmente epidemiológica. A OMS afirma que a cada ano morrem 200.000 pessoas de câncer relacionado ao trabalho. As leucemias podem ser classificadas com doenças relacionadas ao trabalho, do Grupo II da Classificação de Schilling, sendo a atividade laboral considerada fator de risco.^[18]

Segundo a portaria GM/MS nº776 de 28 de abril de 2004:

Devem ser alvos de investigação os trabalhadores que apresentam: (1) queda relevante e persistente da leucometria em três exames com intervalos de 15 dias, com ou sem outras alterações associadas; (2) presença de alterações hematológicas em hemogramas seriados, sem outros achados clínicos que a justifiquem, como: aumento do volume corpuscular médio, linfopenia, leucocitose persistente, alterações neutrofílicas, presença de macroplaquetas, leucopenia com associação de outras citopenias.^[24]

É importante salientar que a avaliação direta da exposição pode ser realizada utilizando técnicas de monitoração ambiental ou testes que realizem monitoramento individual. Além disso, a interação entre fatores genéticos do indivíduo e o ambiente em que ele está inserido podem alterar o curso da evolução de uma doença. Baseando-se nos dados de estudos anteriores que comprovam a ocorrência de desordens sanguíneas nos trabalhadores cronicamente expostos a hidrocarbonetos, principalmente benzeno, a avaliação das populações expostas visa fornecer aparato necessário para prevenção e promoção da saúde de populações vulneráveis e cronicamente expostas.

O Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) definiu em 2001 que o indicador de exposição adotado no Brasil seria o ácido trans-trans-mucônico na urina (AttM-U).^[18] A interpretação dos resultados de um grupo homogêneo de exposição deve-se ser feita levando-se em conta os dados de todo o grupo avaliado.^[25] Esta forma de interpretação permite avaliar o nível de exposição e fazer inferência do potencial de agravo à saúde.^[18] Não há um valor limite determinado para o ácido trans-trans-mucônico, mas o valor detectado na urina relaciona-se ao valor presente no ar. Para fins de aplicação é definido um Valor de Referência Tecnológico (VRT) de concentração tolerável de benzeno no ar respirável.^[26] Já o VRT-MPT corresponde à concentração média de benzeno no ar ponderada pelo tempo, para uma jornada de trabalho de oito horas. São eles: 2,5 ppm para as empresas siderúrgicas e 1ppm para as demais. A portaria 776/GM obriga as empresas cadastradas no MTE a encaminharem informações sobre seus trabalhadores, como identificação, hemograma, alterações hematológicas entre outras, aos serviços de saúde do trabalhador na sua área de abrangência. O encaminhamento deve ser anual, por meio eletrônico padronizado ao SIMPEAQ (Sistema de Monitoração de Populações Expostas a Agentes Químicos).

Estudos conduzidos pela OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*) nos EUA estimam que exposição a 10ppm de benzeno durante a vida laboral produz um excesso de 95 mortes

por leucemia em cada 1.000 trabalhadores expostos. Já quando a exposição é de 1ppm durante a vida laboral, produz-se um excesso de 10 mortes por leucemia a cada 1.000 trabalhadores. Rinsky *et al* mostraram que trabalhadores com exposição ocupacional ao benzeno, numa concentração média de 10ppm, durante 40 anos, tiveram risco de morrer de leucemia aumentado em 154 vezes. Se o limite cair para 1ppm, aquele risco cai para 1,7 vezes, e se a concentração for de 0,1ppm, o risco seria virtualmente equivalente ao risco da população não exposta.^[17]

Existem diversos estudos que relacionam alterações hematológicas à exposição crônica ao benzeno. Um estudo de Stenehjem *et al* (2015) avaliou 24.917 trabalhadores *off-shore* que trabalharam no mar entre 1965 e 1999, e analisou 122 casos de câncer. A maioria dos trabalhadores foram expostos ao benzeno por menos de 15 anos, e os valores de exposição foram estimados em 0,040 e 0,948 ppm. Os riscos foram consideravelmente elevados entre os trabalhadores expostos para todos os tipos de câncer linfohematopoiéticos analisados, mostrando uma associação entre a intensidade de exposição e o risco aumentado para neoplasias linfohematopoiéticas.^[27] Ruiz, em 1993, mostrou que a macrocitose e a linfocitopenia são sinais precoces de toxicidade ao benzeno. Alterações medulares também foram descritas nos paciente cronicamente expostos ao benzeno.^[14] Miranda, em 1997, publicou um estudo de prevalência a partir dos dados hematimétricos de 7.356 trabalhadores do Complexo Petroquímico de Camaçari. Destes trabalhadores, 2.016 apresentaram valores leucocitários abaixo de 4.000 e/ou neutrófilos abaixo de 2.000.^[28]

Leucemias e Síndromes Mielodisplásicas

Algumas leucemias, em especial a Leucemia Mieloide Aguda estão relacionadas ao risco laboral, e podem ser classificadas como doenças relacionadas ao trabalho, do grupo II da classificação de Schilling, sendo a exposição no ambiente de trabalho considerada um fator de risco no conjunto de fatores associados à etiologia multicausal dessas doenças. As Leucemias Agudas normalmente são caracterizadas pelo aparecimento de manifestações clínicas de forma abrupta, surgimento de sintomas relacionados com a depressão do sistema medular, como fadiga devido à anemia, febre, devido às recorrentes infecções pela baixa quantidade de leucócitos, sangramentos (equimoses, petéquias, epistaxe, etc) devido à trombocitopenia, linfadenopatia generalizada podendo ainda cursar com hepato-esplenomegalia, devido à infiltração destes órgãos pelas células leucêmicas, dor óssea resultante da infiltração subperiosteal, e infiltração leucêmica nas meninges, que pode provocar cefaleia, vômitos, edema de papila, paralisia dos nervos cranianos, podendo ainda ocorrer hemorragias intracerebrais ou subaracnóideas.^[18]

Na Leucemia Mieloide Crônica os sintomas iniciais são inespecíficos, como fadiga, fraqueza, perda ponderal e anorexia. Ocorre uma esplenomegalia importante. Após alguns anos, pode ocorrer piora dos sintomas com intensificação da anemia, trombocitopenia e transformação em Leucemia

Aguda, processo patológico conhecido como crise blástica. Por sua vez, a Leucemia Linfóide Crônica frequentemente é assintomática, entretanto 50% a 60% dos pacientes podem apresentar hepatoesplenomegalia.

A Leucemia Mieloide Aguda representa 2,5% de todos os casos de cânceres e aproximadamente 3,5% do número de óbitos por câncer nos EUA. Trata-se de uma enfermidade de prognóstico incerto, que varia em cada caso, dependendo de diversos fatores, alguns ainda desconhecidos. No Brasil, o estado de Pernambuco, por exemplo, possui incidência de 4,4 casos para 100.000 habitantes, estimativas estas para o ano de 2008.^[19] O diagnóstico geralmente se dá por meio de hemograma e mielograma, sendo em alguns casos, necessária a biópsia óssea. No exame da medula óssea, os blastos devem ser responsáveis por mais de 30% das células nucleadas para se estabelecer o diagnóstico. A anemia está quase sempre presente. Para a subclassificação da doença, a citoquímica deve ser realizada em todos os casos de Leucemia Aguda e marcadores de superfície celular devem ser avaliados em todos os casos suspeitos de Leucemia Linfóide Crônica^[18]. A partir do diagnóstico inicial e da classificação, deve-se iniciar o esquema quimioterápico escolhido, visando eliminar ou controlar os clones leucêmicos.

As síndromes mielodisplásicas são um grupo heterogêneo de neoplasias clonais das células progenitoras hematopoiéticas. Possuem uma ampla variação de manifestações clínicas e patológicas, com variável grau de falência medular e de proliferação blástica. Os sintomas normalmente estão relacionados à insuficiência da(s) linhagem(ns) afetadas. A maioria dos casos em adultos é primária, decorrente de anomalias citogenéticas. No entanto, uma pequena parte decorre da exposição a agentes tóxicos.^[20] Estas formas secundárias, por sua vez, são geralmente mais agressivas. Trata-se de uma doença mais frequente em indivíduos mais idosos, com incidência de 2-12/100.000 habitantes, que se eleva a 50/100.000 na população maior que 70 anos.^[21] Seu diagnóstico deve ser considerado em pacientes com citopenias isoladas ou combinadas. A avaliação deve incluir o exame do sangue periférico, o aspirado medular com reação de Perls, o estudo histopatológico da medula óssea com avaliação da trama de fibras reticulínicas, a análise citogenética e a citometria de fluxo, em casos de difícil diagnóstico.^[21]

De acordo com a OMS, as Síndromes Mielodisplásicas são divididas nos seguintes subgrupos: Anemia refratária, Síndrome 5q-, Anemia refratária com Sideroblastos em anel, Citopenia Refratária com Displasia de Multilinhagens, Anemia Refratária com Excesso de Blastos I (blastos entre 5%-10%), Anemia Refratária com Excesso de Blastos II (blastos entre 10-20%) e Subtipos inclassificáveis. Esses grupos se distinguem também em evolução, sobrevida e prognóstico. Para avaliar prognóstico e sobrevida, Greenberg *et al* desenvolveram o *International Prognostic Scoring System* (IPSS), que se baseia na alteração citogenética, citopenias periféricas e porcentagem de blastos

na medula óssea. Pacientes que possuem escore baixo tem maior sobrevida e melhor prognóstico com tratamentos específicos.^[22]

A exposição nas populações na área de influência de indústrias

Como visto, são conhecidos os danos causados à saúde dos trabalhadores expostos aos compostos orgânicos aromáticos, principalmente ao benzeno.^{[29][30][31][32] [33][34]} Sabe-se também que esses compostos são voláteis e inevitavelmente são arrastados pelo vento para outras localidades. Entretanto, poucos estudos procuraram a associação da ocorrência de doenças hematológicas em populações nos arredores dos centros petroquímicos. Bulka e colaboradores analisaram padrões geográficos de distribuição de Linfoma Não-Hodgkin (LNH) no estado de Georgia, entre 1999 e 2008, com o objetivo de investigar se residir próximo aos locais de liberação de benzeno está associado com o aumento da incidência de LNH. Neste estudo, a incidência de LNH foi significativamente maior nos locais de maior emissão de benzeno. Para cada milha que se afastava dos locais de emissão houve diminuição de 0,31% do risco de LNH.^[35]

Em 2002 Leal e Wunsch divulgaram um estudo que analisou a distribuição espacial da mortalidade por leucemia na população e estabeleceu sua relação com os níveis de industrialização. Neste estudo não foi encontrado nenhum grau de associação entre mortalidade por leucemia e industrialização.^[36] Anteriormente, porém, Faria e colaboradores realizaram um estudo, publicado em 1999, visando estudar a relação entre câncer e industrialização, avaliando a evolução da mortalidade por câncer na Baixada Santista, São Paulo, importante complexo industrial-portuário, cujos municípios se agrupam em duas diferentes áreas quanto ao processo de industrialização. Este estudo mostrou diferença estatisticamente significativa entre as taxas de mortalidade do estrato industrializado e não industrializado.^[37]

Diante disso, investigamos os efeitos dessa exposição passiva, ainda que em baixas concentrações, nas populações circunvizinhas da RLAM, analisando a incidência de neoplasias hematológicas nos indivíduos residentes naquelas localidades, e comparando-a com outras regiões onde não há exposição semelhante.

IV. METODOLOGIA

O presente trabalho é um estudo de agregados, para o qual foram utilizados os registros presentes no Sistema de Informação de Internação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), disponível no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), acerca da frequência de internação por neoplasias hematológicas malignas na população residente na área de influência da Refinaria Landulpho Alves, no estado da Bahia. Posteriormente, esses dados foram

comparados com a frequência em outras cidades fora da área de influência de indústrias petroquímicas também no estado da Bahia.

Para selecionar as cidades que utilizadas como comparação (cidades não expostas), inicialmente foram agrupadas cidades com Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) semelhantes ao daquela em estudo (IDH da cidade em estudo + ou - 0,01). Obtendo-se, na comparação com Madre de Deus (IDH 0,708): Cruz das Almas, Feira de Santa, Itabuna, Luís Eduardo Magalhães e Santo Antônio de Jesus; na comparação com São Francisco do Conde (IDH 0,674): Alagoinhas, Amélia Rodrigues, Catu, Dias D'ávila, Eunápolis, Guanambi, Ipiaú, Itaparica, Itapetinga, Jequié, Juazeiro, Mata de São João, Mucuri, Paulo Afonso, Pojuca, Porto Seguro, Senhor do Bonfim, Simões Filho e Vitória da Conquista; e, na comparação com Candeias (IDH 0,691): Alagoinhas, Cruz da Almas, Ilhéus, Irecê, Santo Antônio de Jesus e Teixeira de Freitas. Em seguida, foram sorteadas cinco cidades dentro de cada um desses grupos para serem estudadas e comparadas com as cidades em estudo. Importante ressaltar que a cidade de Camaçari (IDH 0,694), apesar de ter IDH próximo ao de Candeias, foi excluída do grupo por estar na área de influência do Polo Petroquímico de Camaçari.

Dessa forma, obteve-se, para comparação com Candeias: Alagoinhas, Ilhéus, Irecê, Santo Antônio de Jesus e Teixeira de Freitas (passarão a ser chamado Estrato I); Para comparação com Madre de Deus: Cruz das Almas, Feira de Santana, Itabuna, Luís Eduardo Magalhães e Santo Antônio de Jesus (Estrato II); Para comparação com São Francisco do Conde: Eunápolis, Jequié, Mucuri, Senhor do Bonfim e Vitória da Conquista (Estrato III).

Posteriormente essas cidades cujos IDH foram semelhantes aos das cidades estudadas, mas que não estão sob a área de influência de indústrias petroquímicas foram agrupadas e calculou-se a prevalência média no grupo para posterior comparação com as cidades estudadas. Para os cálculos foram utilizados os dados populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2010. Parâmetros como idade, classe social e etnia não foram considerados.

Foram incluídos os dados de internações segundo endereço de residência do paciente, informado na Autorização de Internação Hospitalar (AIH), no período de 2008 a 2015. O corte temporal inicial deveu-se à falta de dados anteriores a 2008 no DATASUS, que foi acessado através do TABNET, onde foram selecionadas informações epidemiológicas, no *site* disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0203&id=6926>

O sistema de busca não disponibiliza a Classificação Internacional de Doenças (CID), mas sim a lista de agravos relacionada ao capítulo na classificação. Para este estudo, foram selecionados casos diagnosticados como “Leucemias” e “Outras Neoplasias Malignas dos tecidos linfoides, hematopoiéticos e relacionados”.

Em relação aos aspectos éticos, como se trata de um estudo de agregados que utilizou dados publicados no SIH/SUS, os pacientes não estão sujeitos a riscos, pois foram utilizados dados

secundários. O que dispensa a elaboração do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), estando preservada a identidade dos sujeitos participantes da pesquisa. Além disso, sendo os dados utilizados para análise de domínio público, não foi necessária a aprovação prévia pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Após a coleta, os dados foram estudados com base em estatística descritiva e inferencial.

Os benefícios do presente estudo devem-se à promoção do conhecimento acerca da influência de fatores de risco, como poluição industrial e hidrocarbonetos, na ocorrência de neoplasias malignas do sistema hematopoiético.

V. **RESULTADOS**

A partir dos dados coletados no SIH/SUS foram elaboradas as tabelas 1, 2, 3 e 4 abaixo. É possível perceber diferenças entre os resultados da frequência de internamentos obtidos nas áreas expostas e nas áreas não expostas aos fatores de riscos, no caso hidrocarbonetos derivados do petróleo.

Quando se comparam isoladamente os dados entre as cidades, isto é, Candeias com Alagoinhas ou com Irecê, por exemplo, obtêm-se dados divergentes, de modo que se percebe certa heterogeneidade nos resultados. Comparando com a primeira obtêm-se frequência 117% maior em Candeias, enquanto que comparando com Irecê verifica-se 41% mais casos de internação do que na cidade de Candeias. Por isso as cidades foram agrupadas em estratos para posterior comparação, ao invés de comparadas individualmente.

Dentre as cidades estudadas, a que possui maior incidência de internações por neoplasias malignas do sistema hematopoiético é a cidade de Madre de Deus, cujo valor é o maior que todas as cidades que foram utilizadas para comparação. Já São Francisco do Conde é a que possui resultados menores, inclusive que a média do grupo que possui IDH semelhante. Madre de Deus possui incidência de internações por neoplasias malignas do sistema hematopoiético de 3,22 internamentos a cada mil habitantes, isto é aproximadamente 465% maior que Feira de Santana que possui 0,57 internamentos a cada mil habitantes, por exemplo, e 224% que Itabuna, cuja incidência encontrada foi 1,43 internamentos a cada mil habitantes. Estas foram as cidades com menor e maior incidência de internações, respectivamente, dentre o grupo de não expostos, com IDH comparável ao de Madre de Deus.

Tabela 1 – Incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em cidades na área de influência da Refinaria Landulpho Alves, entre 2008 e 2015

Cidade	Nº Internações	População	Incidência de Internações (x1.000)
Candeias	85	83.158	1,02
Madre de Deus	56	17.376	3,22
São Francisco do Conde	17	33.183	0,51

Comparando o Estrato I com a cidade de Candeias obteve-se que, no período estudado, Candeias teve incidência de internação 19% maior que as cidades de IDH semelhante (Tabela 2). Apenas Irecê possui incidência maior que Candeias quando se compara isoladamente, Ilhéus possui resultado semelhante, enquanto Alagoinhas, Santo Antônio de Jesus e Teixeira de Freitas possuem valores de incidência de internação 54%, 43% e 5% menores que Candeias, respectivamente.

Tabela 2 – Incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em cidades fora da área de influência da Refinaria Landulpho Alves e com IDH semelhante ao da cidade de Candeias, entre 2008 e 2015 (Estrato I)

Cidade	Nº Internações	População	Incidência de Internações (x1.000)
Alagoinhas	67	141.949	0,47
Santo Antônio de Jesus	53	90.985	0,58
Ilhéus	186	184.236	1,01
Irecê	95	66.181	1,44
Teixeira de Freitas	134	138.341	0,97
Total	535	621.692	0,86

Em Madre de Deus acontece algo semelhante ao que ocorre em Cadeias, entretanto de forma mais significativa, como é possível perceber na tabela 3. Madre de Deus possui incidência de internamentos por neoplasias malignas do sistema hematopoiético 400% maior que o observado no estrato de cidades não expostas que possui IDH semelhante ao seu. A incidência de internações em Madre de Deus é significativamente maior que em todas as outras cidades estudadas no presente trabalho.

Tabela 3 – Incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em cidades fora da área de influência da Refinaria Landulpho Alves e com IDH semelhante ao da cidade de Madre de Deus, entre 2008 e 2015 (Estrato II)

Cidade	Nº Internações	População	Incidência de internações (x1.000)
Cruz das Almas	65	58.606	1,11
Feira de Santana	316	556.642	0,57
Itabuna	292	204.667	1,43
Luís Eduardo Magalhães	55	60.105	0,92
Santo Antônio de Jesus	53	90.985	0,58
Total	781	971.005	0,80

Já em São Francisco do Conde obteve-se um resultado diferente, esta cidade possui incidência 30% menos casos de internamento que o grupo de cidades com IDH semelhante, denominado neste estudo como Estrato III, conforme descritos na Tabela 4. Esta cidade possui incidência de internamentos por neoplasias malignas do sistema hematopoiético 41% menor que

Jequié, 37% menor que Vitória da Conquista e 15% menor que Senhor do Bonfim. Entretanto possui incidência de internamentos maior que Eunápolis e Mucuri.

Tabela 4 – Incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético em cidades fora da área de influência da Refinaria Landulpho Alves e com IDH semelhante ao da cidade de São Francisco do Conde, entre 2008 e 2015 (Estrato III)

Cidade	Nº Internações	População	Incidência de internações (x1.000)
Eunápolis	44	100.196	0,44
Jequié	131	151.895	0,86
Mucuri	17	36.026	0,47
Senhor do Bonfim	45	74.419	0,60
Vitória da Conquista	250	306.866	0,81
Total	487	669.402	0,73

São Francisco do Conde foi, dentre as três cidades estudadas na área de influência da RLAM, a única que apresentou o valor da incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético menor que o estrato comparativo, o estrato III. Sendo o valor encontrado 30% menor que a média do estrato III.

VI. DISCUSSÃO

A partir dos resultados mostrados nas tabelas acima é possível perceber que a frequência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético é maior na cidade de Candeias e, principalmente, na cidade de Madre de Deus quando comparada com cidades que possuem IDH semelhante. Candeias tem frequência de internação 19% maior que por estas doenças que o grupo de cidades de IDH comparáveis, o chamado Estrato I. Em Madre de Deus, a diferença é significativamente maior, chegando a uma incidência de internações 400% maior que o grupo de cidades sem a influência da RLAM. Dentre as cidades analisadas, apenas São Francisco do Conde possui menos casos de internamento que o grupo das cidades não expostas de mesmo IDH, o Estrato III. É importante ressaltar que essa diferença é significativa já que os dados obtidos são populacionais e não amostrais, dispensando, desta forma, a utilização de testes de hipóteses.

Um aspecto importante na análise destes resultados é o fato de que, dentre as três cidades expostas estudadas, Madre de Deus é a cidade litorânea mais próxima do local onde são despejados os efluentes provenientes do refino do petróleo, no caso, a Baía de Todos os Santos. A pesca é uma das principais atividades econômicas da região e os frutos do mar obtidos a partir desta atividade possuem importância fundamental na dieta da população local. Este estudo observou que esta cidade possui diferença de mais de 400% quando comparada com cidades de IDH semelhantes. Este fato sugere a hipótese de que a exposição ambiental aos agentes químicos provenientes do refino de

petróleo pode ser fator de risco para ocorrência de neoplasias malignas do sistema hematopoiético. Além da RLAM, na cidade de Madre de Deus, existem outras indústrias petroquímicas, como Unidades de Produção de Gás Natural (UPGN), por exemplo, que também são capazes de emitir hidrocarbonetos para a atmosfera.

Enquanto o centro de Madre de Deus está localizado apenas a 11 km da uma refinaria, e esta cidade possui a influência direta da atividade pesqueira, como discutido anteriormente, São Francisco do Conde, cidade exposta cuja frequência de internamentos por neoplasias malignas do sistema hematopoiético foi menor que a observada nas cidades não expostas, é exatamente aquela mais distante do centro poluidor. A zona central urbana de São Francisco do Conde localiza-se a 22 km da refinaria, ou seja, dentre as três cidades em risco estudadas é a que menos está exposta e menos sofre influência das atividades do refino de petróleo, se for levado em consideração apenas o aspecto da distância geográfica. Candeias, por sua vez, embora esteja a apenas 5 km da refinaria, não sendo uma cidade litorânea, não está exposta adicionalmente aos ricos relacionados à atividade pesqueira anteriormente discutidos.

Este estudo, como qualquer estudo ecológico, possui diversas vantagens, como baixo custo, facilidade de realização e rapidez na obtenção dos dados, entretanto apresenta dificuldades para estabelecer inferências válidas e claras.^{[38]. [39]} Um aspecto importante acerca disso é a chamada falácia ecológica, que consiste em uma inferência casual inadequada, baseada nos dados epidemiológicos sem considerar as condições do indivíduo quanto à exposição e ao efeito.^[39] O presente estudo contém estas mesmas limitações. A proximidade de indústrias petroquímicas com consequente exposição ambiental seria o atributo ecológico, e a possibilidade de adoecer por neoplasia maligna do sistema hematopoiético é o atributo individual.^[36]

Outra limitação é a falta de homogeneidade das áreas em estudo. Idealmente, deveria se trabalhar com regiões delimitadas especificamente para a análise espacial.^[36] Entretanto, os métodos disponíveis para construção, pelos pesquisadores, que se sobreponham à divisões político-administrativas são bastante complexas e partem de um pressuposto de análise da distribuição espacial dos fenômenos com áreas de população de tamanho aproximado, na tentativa de torná-las mais homogêneas.^[40] A regionalização feita a partir de unidades não construídas especificamente para o estudo pode mascarar importantes fatos sociais, como escolaridade, nível de renda e outros determinantes de exclusão social.^[41] Tentando minimizar este aspecto foram selecionadas as cidades cujos IDH fossem próximos daquelas em estudo.

Importante ressaltar que os dados obtidos não são de incidência de doença, e sim de frequência de internações hospitalares, pois foram obtidos pelo SIH/SUS, que é o Sistema de Informação Hospitalar do SUS. Desta forma, havendo reinternamentos, um mesmo caso é contabilizado mais de uma vez. Esta é uma limitação do estudo, já que o sistema não cruza a frequência de internamentos

com qualquer dado de identificação do paciente (Registro Geral, Cadastro de Pessoa Física ou Cartão do SUS) para que fosse possível excluir as internações repetidas de um mesmo paciente e obter os dados de incidência através do diagnóstico hospitalar.

Um aspecto que pode prejudicar a análise destes dados é o fato de que muitos trabalhadores da própria indústria petroquímica, expostos aos agentes de riscos no ambiente laboral, são residentes das cidades do entorno destas indústrias, que são as cidades em estudo. Desta forma a análise é prejudicada, pois não é possível excluir os trabalhadores da indústria petroquímica dos resultados pelos motivos já descritos acerca da limitação do sistema de informação utilizado (SIH/SUS). Esses trabalhadores já constituem por si só um grupo de risco. ^{[29][30][31][32] [33][34]}

Outra limitação deste estudo é a subnotificação haja vista que a pesquisa baseada no DATASUS está condicionada à qualidade do sistema de notificação. Com o SIH/SUS esse viés diminui já que o repasse de verbas para os hospitais está condicionado às notificações dos internamentos, tornando obrigatório seu registro. Além disso, a subnotificação pode ocorrer tanto nas cidades sob influência quanto nas cidades que não sofrem influência das atividades petroquímicas, o que acaba por minimizar os efeitos deste viés nos resultados comparativos.

Além dos aspectos limitantes inerentes aos estudos ecológicos, o presente trabalho usou como fonte de dados um sistema de informação do SUS. Portanto, não existem dados sobre os internamentos por neoplasias do sistema hematopoiético do sistema privado de saúde. Este aspecto é uma limitação adicional.

VII. CONCLUSÃO

Foi encontrada maior incidência de internações hospitalares por neoplasias malignas do sistema hematopoiético na população do entorno da RLAM quando comparadas com cidades distantes destas indústrias. Principalmente na cidade de Madre de Deus, cidade que tem a pesca como uma das principais atividades econômicas e, conseqüentemente, frutos do mar derivados com papel importante papel na dieta da população local.

Diante disso, fazem-se necessários novos estudos epidemiológicos para complementar os resultados obtidos e possibilitar a confirmação da exposição ambiental a poluentes derivados da indústria de petróleo como fator de risco para desenvolvimento de neoplasias malignas do sistema hematopoiético não apenas nos trabalhadores dessas indústrias, mas também na população ao redor delas.

VIII. SUMMARY

Hospital admissions for malignancies of the hematopoietic system in populations in the catchment area of an oil refinery in the state of Bahia. It is known of the damage caused to the health of workers exposed to aromatic organic compounds, especially benzene. But few studies have sought membership of the occurrence of hematological diseases in populations around these petrochemical centers. In this context it is important to investigate the effects of exposure, even at low concentrations, the surrounding population to an oil refinery, analyzing the incidence of hematological diseases in individuals living in these locations and compared to other regions where there is no similar exposure.

OBJECTIVES: To study the frequency of hospital admissions for malignancies of the hematopoietic system in a population in the area influence of the activities of an oil refinery. **METHODOLOGY:** An ecological study was conducted using the records present in the Sistema de Informação Hospitalar do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) about the frequency of hospitalizations due to malignant neoplasms of the hematopoietic system in the cities of Candeias, São Francisco do Conde and Madre de Deus, who are near Landulpho Alves refinery. Subsequently these data were compared with data from cities outside the area of influence of the refinery. **RESULTS:** It was possible to notice a significant difference in the frequency of admissions for malignancies of the hematopoietic system in cities under the influence of an oil refinery compared to cities out of this influence. Madre de Deus, for example, has 400% more admissions than the stratum of cities that has the Human Development Index (HDI) similar to yours. **DISCUSSION:** From the results it was revealed that the frequency of hospital admissions for malignancies of the hematopoietic system is higher in the city of Candeias, and especially in the city of Madre de Deus compared with similar HDI cities. **CONCLUSION:** It is necessary new epidemiological studies to complement the results and possible confirmation of environmental exposure to pollutants derived from Landulpho Alves in cities under its influence as a risk factor for development of malignancies of the hematopoietic system.

Keywords: 1. Benzene; 2. Exposure; 3. Hematopoietic system; 4. Oil; 5. Hematologic Diseases.

IX. REFERÊNCIAS

- [1] Refinaria Landulpho Alves [internet]. Publicado em Petrobras S.A. [Atualizado em 2014]. Disponível em: <http://www.petrobras.com.br/pt/nossas-atividades/principais-operacoes/refinarias/refinaria-landulpho-alves-rlam.html>
- [2] Neves NMS, Menezes PSF Assunção RS. Rede de monitoramento do ar na área de influência da refinaria Landulpho Alves. 21º Congresso Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental. 2008
- [3] Santos MA. Avaliação do risco à saúde humana por exposição a hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos-estudo de caso. Brasília, Distrito Federal. 2009
- [4] Cardoso MSF, Alaburda J, Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos - benzo(a)pireno: uma revisão. Revista do Instituto Adolfo Lutz, v.67, n.1. 2008
- [5] Netto ADP, Dias JC, Arbilla G, et al. Evaluation of human contamination with polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their nitrated derivatives (NHPAs): a review of methodology. Química Nova. 2000
- [6] Collins JJ, Ireland BK, Easterday PA, Nair RS, Braun J. Evaluation of lymphopenia among workers with low-level benzene exposure and the utility of routine data collection. Occup Environ Med. 1997
- [7] Harvey RG. Polycyclic Aromatic Compounds. 1996
- [8] Brasil, Ministério da Saúde. Norma de Vigilância da Saúde dos Trabalhadores Expostos ao Benzeno. 2002
- [9] Cronkette EP. Chemical Leukemogenesis: benzene as a model. Sem. Hematol. 1987
- [10] Collins JJ, Ireland BK, Easterday PA, Nair RS, Braun J. Evaluation of lymphopenia among workers with low-level benzene exposure and the utility of routine data collection. Occup Environ Med. 1997
- [11] Pesquero CR. Avaliação ambiental de compostos orgânicos aromáticos presentes na atmosfera industrial. São Paulo. 2001
- [12] Barbosa EM. Exposição ocupacional ao benzeno: o ácido trans-trans-mucônico como indicador biológico de exposição na indústria de refino de petróleo. Rio de Janeiro. 1997
- [13] Ruiz, MA. O problema de leucopenia em Cubatão. Soc. Bras. Hematol. 1985.
- [14] Ruiz MA, Vassallo J, Souza CA. Alterações hematológicas em pacientes expostos cronicamente ao benzeno. Revista de Saúde Pública. 1993
- [15] Ruiz, MA, et al. Correlação de estudo citológico e histológico de medula óssea em pacientes neutropênicos oriundos de uma indústria siderúrgica de Cubatão, SP. Bol. Soc. Bras. Hematol. Hemat. 1988
- [16] Xu X, Cho S, Sammel M, et al. Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. Occup Environ Med. 1998
- [17] Rinsky RA, Wagoner JK, Young RJ. Leukoemia in benzene workers. Lancetii, 1977

- [18] Brasil, Ministério da Previdência e Assistência Social. 2001
- [19] Carvalho QGS, Pedrosa WA, Sebastião QP. Leucemia mieloide aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife. Revista da Escola de Enfermagem da USP. 2011
- [20] Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. Blood. 2008
- [21] Vassalo J, Magalhaes SMM. Myelodysplastic syndromes and diseases with myelodysplastic and myelo proliferative features. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 2009
- [22] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM et. al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood. 1997
- [23] Ruiz MA, Vassallo J, Augusto LGS, Lorand M, Souza CA. Morphologic Study Of The Bone Marrow Of Neutropenic Patients Exposed To Benzene Of The metallurgical Industry Of Cubatão, São Paulo, Brazil. J.Occup. Med. 1991
- [24] Brasil, Ministério da Saúde. Normas de Vigilância à Saúde dos Trabalhadores. 2004
- [25] Buschinelli JTP. Programa de Saúde do Trabalhador – A Experiência da Zona Norte: Uma Alternativa em Saúde. São Paulo
- [26] Freitas NBB, Ascuri ASA. Valor de referência Tecnológico – a nova abordagem do controle da concentração de benzeno nos ambientes de trabalho. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional. 1997
- [27] Stenehjem et al. Cancer. 2015
- [28] Miranda CR, Dias CR, Oliveira LC, et al. Benzenismo no Complexo Petroquímico de Camaçari, Bahia. Revista Brasileira de Saúde Ocupacional. 1997
- [29] Naoum PC, Mourão CA, Ruiz MA. Alterações hematológicas induzidas por poluição industrial em moradores e industriários em Cubatão, SP. Revista de Saúde Pública. São Paulo. 1984
- [30] Yin SN, et al. Leukemia in benzene workers: a retrospective cohort study. Br. J. Ind. Med. 1987
- [31] Aksoy M, Dinçol K, Akgun T. Hematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. Br. J.Ind.Med. 1971
- [32] Aksoy M, Ozeris S, Sabuncu H, Inanici Y, Ynardag R. Exposure to benzene in turkey between 1983 and 1985: a hematological study on 231 workers. Br. J.Ind. Med. 1987
- [33] Moro AM, Brucker M, Charão M, Sauer E, Freitas F, Durgate J, et al. Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. Environmental Research. 2014
- [34] Stenehjen JS, Kjaerhein K, Bratveit M, Benzene Exposure and risk of lymphoheamatopoietic cancers in 25000 offshoroilindustry workers
- [35] Bulka CM, Loretta JN, McClellan W, et al. Residence proximity to benzene release sites is associated with increased incidence of Non-Hodgkin lymphoma, Cancer, American Cancer Society. 2013

- [36] Leal CHS, Wunsch V. Mortality by industrialization-related leucemias. *Revista de Saúde Pública*. 2002
- [37] Faria MA, Almeida JW, Zanetta DM. Mortalidade por câncer na região urbano-industrial da baixada santista, SP. *Revista de Saúde Pública*. 1999
- [38] Forattini OP, *Ecologia, epidemiologia e sociedade*. São Paulo: Artes Médicas/Editora da USP. 1992
- [39] Morgenstern H. *Ecologic Studies. Modern Epidemiology*. Philadelphia. 1998.
- [40] Black RJ, Sharp L, Urquhart JD. Analyzing the spatial distribution of disease using a method of constructing geographical areas of approximately equal population size. *International Agency for Research on Cancer*. 1996
- [41] Pearce N, Boffeta P, Kogevinas M, Matos E. *Câncer Ocupacional nos países em desenvolvimento. Epidemiologia, serviços e tecnologias em Saúde*. Rio de Janeiro. 1997