Scientia Generalis 2675-2999

v. 1, n. 3, p. 61-71. 2020.

Revisão

EXPOSIÇÃO HUMANA AO BENZENO E SUA RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

Danielly de Souza Torres[a], Leticia Amorim Silva[a], Bruno Tolentino Caixeta[a*]

[a]Faculdade Patos de Minas (FPM), Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil.

Resumo

O benzeno é um hidrocarboneto que quando em contato com o ser humano pode causar diversos danos à saúde. Os metabólitos oriundos da metabolização do benzeno possuem alta capacidade de causar uma mielotoxicidade, assim ocorrendo alterações na hematopoese e mais severamente, mutações que por consequência gera células neoplásicas. O presente artigo consiste em uma revisão bibliográfica narrativa que teve como principal objetivo abordar aspectos gerais sobre o benzeno, seu metabolismo e sua relação com as possíveis alterações que ele pode ocasionar no organismo de indivíduos que estão em frequente contato com esse tipo de solvente orgânico, seja de modo agudo ou crônico e ainda, abordar a importância dos biomarcadores específicos como forma de identificação precoce das alterações. Concluiu-se que entre as alterações mais comuns dessa exposição estão casos de anemia e leucopenia e em casos crônicos, processos patológicos graves como anemia aplásica, síndrome mielodisplásica e leucemia. É imprescindível o monitoramento dos metabólitos com biomarcadores específicos no organismo de indivíduos expostos, com o objetivo de identificar possíveis alterações de forma precoce e evitar riscos e prejuízo à saúde.

Palavras-chave: Benzeno; exposição ocupacional; hidrocarboneto e hematoxicidade.

HUMAN EXPOSURE TO BENZENE AND ITS RELATION TO HEMATOLOGICAL CHANGES

Abstract

Benzene is a hydrocarbon that, when in contact with humans, can cause several damages to the health of the individual. The metabolites from benzene metabolization have a high capacity to cause myelotoxicity, as soon as changes in hematopoiesis occur and more severely, mutations that consequently generate neoplastic cells. The present article consists of a bibliographic narrative review that had as main objective to approach general aspects about benzene, its metabolism and its relation with the possible changes that it can cause in the organism of a person who is frequently in contact with this type of organic solvent, be it in an acute or chronic way and also, address the importance of specific biomarkers as a way of early

* Autor para correspondência: brcaixeta@yahoo.com.br.

identification of changes. It was concluded that among the most common changes of this exposure are cases of anemia and leukopenia and in chronic cases, serious pathological processes such as aplastic anemia, myelodysplastic syndrome and leukemia. It is essential to monitor the metabolites with specific biomarkers in the body of subjects, in order to identify possible changes early and avoid risks and damage to health.

Keywords: Benzene; occupational exposure; hydrocarbon and hematoxicity.

1. Introdução

O benzeno é um hidrocarboneto aromático muito utilizado na produção de materiais plásticos, borracha sintética, gasolina, petróleo, solventes, lubrificantes, entre outros produtos. Esse hidrocarboneto também pode ser encontrado na natureza através de processos vulcânicos ou provocados pela ação do ser humano (ARNOLD et al., 2013).

O benzeno quando em contato com o organismo do ser humano é biotransformado gerando alguns metabólitos que são excretados na urina e outros que se bioacumulam na medula óssea provocando hematoxicidade e comprometendo altamente o sistema hematológico do indivíduo (SNYDER, 2012).

A exposição e contato ao benzeno se dá por inalação proveniente da gasolina, petróleo e solventes, ingestão proveniente de alimentos e água contaminados por acidente, vazamento ou disposição inadequada de resíduos de benzeno, e absorção cutânea proveniente tanto da gasolina, petróleo, solventes e água contaminada. Quando há exposição aguda desse hidrocarboneto ao ser humano por um curto período, pode ocasionar transtornos com sintomatologia aguda como cefaleia, sonolência, náuseas, irritação das mucosas e vias respiratórias, tonturas, dentre outros sintomas (ARCURI; COSTA; POSSEBON, 2012).

Esse contato quando ocorre por períodos prolongados de tempo caracteriza-se por uma exposição crônica e, devido a sua alta capacidade de provocar toxicidade no organismo do ser humano, gera diversos danos de caráter irreversíveis. Dentre as alterações irreversíveis provocadas pelos subprodutos o- e p-benzoquinona oriundos desse contato, os danos a nível de medula óssea ocasionando uma depressão na hematopoese são os mais ocorrentes (SNYDER, 2012; ARNOLD et al., 2013).

Os danos gerados podem ser hematotóxicos e/ou carcinogênicos resultando em alterações como uma simples anemia ou leucemia (IBRAHIM, 2012; SCHNATTER, 2012; SNYDER, 2012).

É de suma importância destacar os parâmetros relacionados à exposição ao benzeno e suas alterações hematológicas uma vez que esse contato pode atingir diversos trabalhadores ocasionando desde danos insignificativos ou até mesmo irreversíveis. Quanto mais conhecimentos sobre os riscos, mais medidas de prevenção e monitoramento constante podem ser aplicados e, consequentemente, a menores riscos os trabalhadores serão expostos.

O acompanhamento da exposição precoce e correto é um componente importante da conduta médica em todas as doenças, apresentando relevantes implicações psicológicas, sociais, éticas e jurídicas, que irá no futuro refletir no tratamento adequado, aumento na sobrevida e qualidade de vida dos pacientes doentes.

Diante desse contexto abordou-se aspectos gerais sobre o benzeno, seu metabolismo e sua relação com possíveis alterações que ele pode ocasionar no organismo de indivíduos que estão em frequente contato com esse tipo de solvente orgânico, seja de modo agudo ou crônico, e ainda, a importância dos biomarcadores específicos como forma de identificação precoce das alterações.

O artigo em questão trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa sobre o tema, elaborada com base em artigos, teses e dissertações, disponíveis no acervo eletrônico, publicados entre os anos de 1991 a 2019, disponíveis em locais como: Bireme, Pubmed, Scielo e periódicos de revistas e jornais, tendo-se utilizado como

palavras-chave: benzeno, exposição ocupacional, hidrocarboneto e hematoxicidade.

2. Benzeno: caracterização geral

Descoberto por Michael Faraday em 1825, o benzeno é definido como um hidrocarboneto aromático, líquido, incolor e odor agradável, ou seja, um composto que apresenta exclusivamente átomos de carbono e hidrogênio compondo uma cadeia fechada e assim formando uma estrutura de anel ou núcleo aromático (KIM, 2010).

Trata-se de uma substância presente no meio ambiente e no ramo industrial que possui alta toxidade ao ser humano podendo afetar por vias respiratórias (inalação de vapores), cutâneas ou até mesmo por ingestão (ARNOLD et al., 2013).

O benzeno pode ser liberado na natureza por meio de processos vulcânicos ou queimadas, mas a liberação maior provém da atividade humana. É encontrado em água de abastecimento público pela contaminação que o homem provoca, também em tabacose e diversos produtos alimentícios, como por exemplo, os refrigerantes (AKSOY et al., 1971).

Um teste realizado em 2009 pela PROTESTE detectou que das 24 marcas de refrigerante analisadas, 7 continham ácido benzoico, e 2 (desses 7) possuíam uma concentração acima dos valores aceitáveis para a saúde humana. É estabelecido pela ANVISA uma concentração de 0,05 g por 100 ml de refrigerante (PROTESTE, 2009).

Para a proteção do trabalhador exposto, há uma legislação e acordo do benzeno de 1995 cujo anexo 13 da portaria nº 14 em 20 de dezembro de 1995 obriga as empresas a elaborarem um "Programa de prevenção da exposição ocupacional ao benzeno" com ações que visem a proteção do trabalhador. Esse programa deve estar presente e ser cumprido em todas as áreas ocupacionais de exposição ao benzeno (BRASIL, 2005).

O Acordo Nacional do Benzeno surge para ser aplicado a todas as empresas que manipulam, produzem e transportam o benzeno contendo 1% ou mais em volume. Estabelece o conceito de VRT (valor de referência tecnológico) que consiste na concentração de benzeno no ar (forma mais comum de intoxicação) considerada viável do ponto de vista técnico. Fica assim estabelecido: em uma jornada de 8 horas, 2,5 ppm (partes por milhão) para indústrias siderúrgicas e 1 ppm para as demais empresas abrangidas no acordo. Além do VRT, estabeleceu-se que os locais sejam sinalizados, tenham indicação de rotulagem e disponham de requisitos para situações de emergências (ARCURI, 2000).

As reações em tecidos alvos que levam à alta mielotoxicidade e hematoxicidade envolvem as benzoquinonas que são compostos reativos altamente prejudiciais nesses tecidos (SNYDER; HEDLI, 1996).

Os reativos o- e p-benzoquinona são metabólitos mielotóxicos resultantes da metabolização do óxido de benzeno que se transforma através de enzimas específicas do organismo em fenol e são metabolizados com a participação da CYCP2E1 (MCHALE; ZHANG; SMITH, 2011).

Essas benzoquinonas têm alto poder de gerar mutações proto-oncogenes para a iniciação de um tumor, e também há suspeita que a presença dessas leve a um aumento na toxicidade dos metabólitos e diminuição considerável das células da medula óssea (LAU et al., 2010).

2.1 Metabolização do Benzeno

O benzeno não metabolizado é eliminado pela expiração. Contudo, quando absorvido, não só por via inalatória, mas cutânea ou de ingestão, penetra na circulação sanguínea e é metabolizado a nível hepático (SNYDER; HEDLI, 1996).

Após ser absorvido, o benzeno é transformado em dois compostos, o benzeno epóxido e oxepina. O

benzeno epóxido coexiste em equilíbrio com o seu tautômero oxepina. A via principal desse metabolismo consiste na formação de fenol, o qual é oxidado mediante a ação da enzima CYP2E1, formando catecol e hidroquinona que, por sua vez, na medula óssea, serão metabolizados formando compostos que são os possíveis responsáveis pela hematoxicidade: 1,2,4-trihidroxibenzeno, o- e p-benzoquinona. Pelas ações de outras enzimas específicas, a partir do benzeno epóxido, ocorre a formação de diidrodiol benzeno e, em seguida, a conversão a catecol, conforme ilustra a Figura 1 (SANTOS, 2017). Podendo esses serem convertidos a 1,2,4-trihidroxibenzeno e o-benzoquinona (SNYDER; WITZ; GOLDSTEIN, 1993; WALLACE, 1996).

O o- e p-benzoquinona ficam alojados na medula óssea ou sofrem ação inversa voltando para catecol e hidroquinona enquanto o 1,2,4-trihidroxibenzeno permanece na medula (WALLACE, 1996).

Outra via é a formação do ácido S-fenilmercaptúrico através da reação do benzeno epóxido com a glutationa, e do ácido trans,trans-mucônico pelo benzeno oxepina, sendo essa finalizada com a eliminação de seus metabólitos na urina (SNYDER; WITZ; GOLDSTEIN, 1993). A figura 1, a seguir, apresenta o metabolismo do benzeno no fígado.

Representação do metabolismo do benzeno no fígado (Fig. 1).

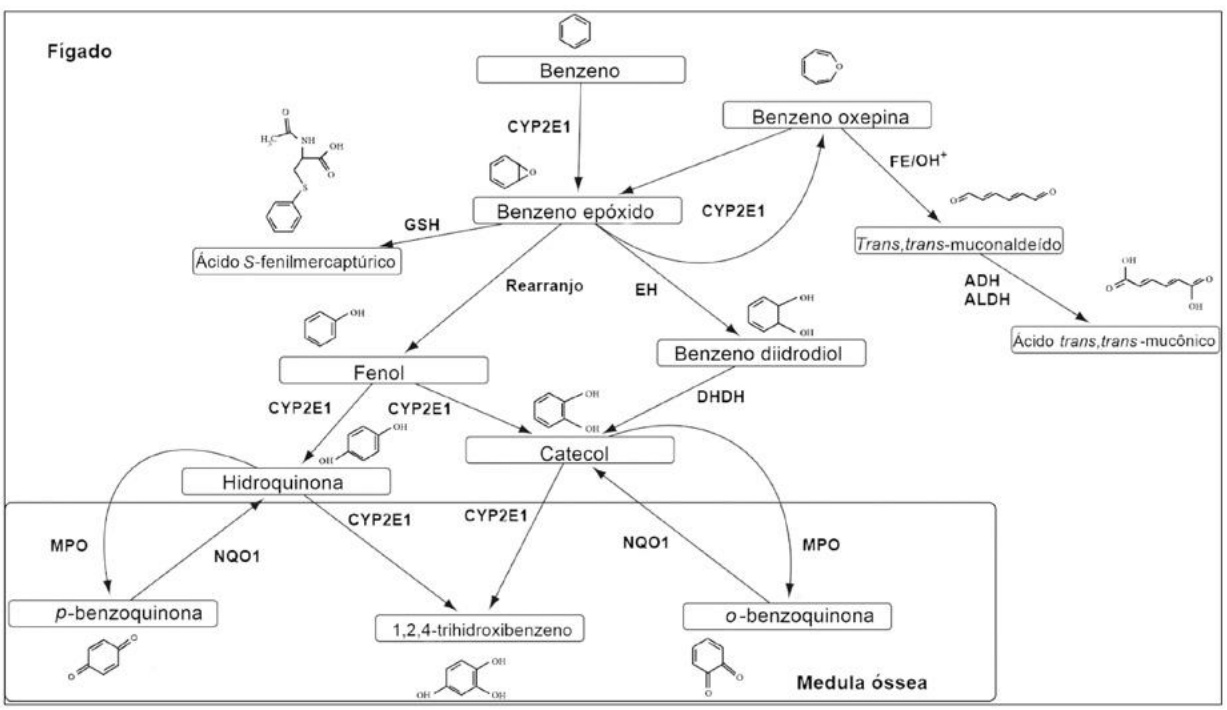

Fig. 1. ADH = Álcool desidrogenase; ALDH = Aldeído desidrogenase; CYP2E1 = Citocromo P450 2E1; FE = Ferro; DHDH = Diidrodiol desidrogenase; EH = Hidrolase; GSH = Glutationa; MPO = Mieloperoxidase; NQO1 = NAD(P)H: quinona oxidorredutase-1. Fonte: SANTOS et al., 2017.

2.2 Metabolização do Benzeno

A toxicidade do benzeno pode ser classificada como aguda ou crônica. A intoxicação na fase aguda é

altamente retida no sistema nervoso central considerada como leve, já na intoxicação crônica acomete a medula óssea, fígado e tecidos adiposos. O fígado é o maior responsável na metabolização e em seguida a medula óssea como metabolismo secundário (SMITH et al., 2011).

Na medula óssea a metabolização inicia-se pelo 1,2,4-trihidroxibenzeno, o- e p-benzoquinona provenientes da metabolização primária do fígado que podem ser convertidos novamente em catecol e hidroquinona ou permanecerem alojados (RUIZ; VASSALO; SOUZA, 1993).

Acredita-se que a intoxicação pelo benzeno pode ser mais alarmante em mulheres, devido à porcentagem de gordura corporal ser maior quando comparadas aos homens, pela qual o benzeno possui afinidade uma vez que se trata de um composto lipossolúvel. Ocasionando a infertilidade e provocando má formação nos fetos ou até mesmo episódios abortivos, onde a placenta não protege o feto contra os efeitos do benzeno pode trazer alterações ósseas, baixo peso e alterações medulares. Porém, os estudos relacionados são limitados devido ao não acompanhamento se há histórico de exposições simultâneas (MOURA-CORREA; LARENTIS, 2017).

Os principais mecanismos responsáveis pela indução da hematotoxicidade pelo benzeno é a capacidade que seus metabólitos têm de realizar ligações covalentes e provocar danos oxidativos (SNYDER; HEDLI, 1996).

3. Benzeno e alterações hematológicas

3.1 Hematopoese

Hematopoese é o processo responsável pela diferenciação e maturação celular sanguínea. Desempenhada pelo saco vitelino no período embrionário, pelo fígado e baço no período fetal e por fim pela medula óssea pós-nascimento, a hematopoese se dá através de uma célula tronco pluripotente primitiva que sofre proliferação, divisão e amadurecimento até originar as células que serão liberadas na corrente sanguínea (KIM, 2010).

Inicialmente, a CTPP (Célula Tronco Pluripotente Primitiva) se diferenciará em duas linhagens multipotentes. A linhagem mieloide, responsável pela formação dos monócitos, granulócitos (neutrófilos, basófilos, eosinófilos), plaquetas e eritrócitos. Já a linhagem linfoide são células multipotentes responsáveis pela formação de linfócitos (linfócitos B, T e NK). Na diferenciação das linhagens, os linfócitos são transportados pelo sangue para os linfonodos, baço e timo e demais órgãos linfáticos para sua maturação e proliferação (KIM, 2010).

A proliferação destas células resulta em células filhas que são células progenitoras que consequentemente produzem os blastos, que são células precursoras. Também nelas que ocorre as características morfológicas diferenciadas das linhagens. A frequência da mitose aumenta bastante nas células progenitoras e precursoras, quando as células progenitoras se dividem originam células precursoras para dar origem as células sanguíneas (SILVA; ODONGO; DULLEY, 2009).

Para que ocorra a diferenciação em células específicas como eritrócitos, leucócitos e plaquetas, as células multipotentes originam os chamados UFCs (Unidades Formadoras de Colônias). Apesar dos processos serem subdivididos em eritropoiese, leucopoese e plaquetopoese, as UFCs se dá de forma diferente. Por exemplo, as linhagens granulocítica, eritrocitária, monocitária e megacariocitária partem de uma mesma UFC-GEMM (Unidades Formadoras de Colônia de Granulócitos, Eritrócitos, Monócitos e Megacariócitos). Já os neutrófilos e monócitos partem da UFC-GM (Unidades Formadoras de Colônias de Granulócitos e Macrófagos) (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Conforme recebem ação e estimulação das interleucinas Il-1, IL-2 e IL-4, as UFCs multipotentes se diferenciam em UFCs unipotentes, e essas recebem estímulos para se tornarem mais especificas, sendo a eritropoietina e o fator de estimulação granulocítico os responsáveis pela especificação. Assim, têm-se Unidades

mais diferenciadas onde a UFCE (Unidades Formadoras de Colônias de Eritrócitos) dá origem a linhagem eritrocítica, UFCMG (Unidades Formadoras de Colônia megacariocítica) a megacariocítica e UFCMM (Unidades Formadoras de Colônia para a Linhagem Mielomonocítica) que por sua vez se dividem dando origem a linhagem mielocítica e monocítica (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008).

Para que ocorra a formação de eritrócitos o organismo dependerá de fatores fundamentais que atuam em cada diferenciação permitindo a próxima linhagem. Eritropoetina, vitamina B12, ácido fólico e ferro são os fatores necessários (KOURY; PONKA, 2004). Assim, a eritropoietina é o hormônio produzido pelos rins e que atua na célula primitiva originando o proeritroblasto.

Já o ácido fólico, vitamina B12 e ferro são provenientes da alimentação. A vitamina B12 e ácido fólico irão agir no proeritroblasto para que esse de diferencie em eritroblasto. O ferro, por fim, age nos eritroblastos para que então haja formação de reticulócitos que por sua vez formam os eritrócitos (KOURY; PONKA, 2004).

Logo, tem-se as seguintes células envolvidas na eritropoiese: célula primitiva, proeritroblasto, eritroblasto basofílico, eritroblasto policromático, eritroblasto ortocromático e reticulócitos; são células habitantes da medula óssea, e os eritrócitos quando maduros liberados na corrente sanguínea periférica (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Na formação dos leucócitos, além da medula óssea, faz parte do processo o baço e o timo que são os responsáveis pela ativação e maturação das células de defesa. Tanto para neutrófilos, eosinófilos e basófilos, segue uma ordem de células com mesma nomeação, porém, específica para cada um; mieloblasto, promielócito e mielócito são células do pool mitótico. Metamielócito, bastonete e por fim a célula final, são células que caminham para o processo natural de maturação. Por sua vez, os linfócitos e monócitos possuem características diferentes no processo. Para a formação dos linfócitos as células envolvidas respectivamente são linfoblastos e pró linfócitos, para os monócitos, monoblasto e pró monócito (SOUZA; ELIAS, 2005; HOFFBRAND; MOSS, 2013).

Outro subprocesso da hematopoese é a plaquetopoese. Esse é responsável pela formação de plaquetas as quais são células anucleadas derivadas do megacariócito (HOFFBRAND; MOSS, 2013).

3.2 Alterações Hematológicas Ocasionadas pelo Benzeno

O benzeno possui como característica interferir no processo de hematopoese ocasionando redução da produção e alteração estrutural das células sanguíneas (MOURA; LEONEL; HADJ-IDRIS, 2016). Mais especificamente, a ação hematotóxica do benzeno está relacionada a metabólitos provenientes de sua metabolização. Os compostos o- e p-benzoquinona são os responsáveis e sua toxicidade está ligada a capacidade que eles têm de realizar ligações covalentes e provocar danos oxidativos (SNYDER; HEDLI, 1996).

Os mecanismos de ação ainda não são bem específicos, mas sabe-se que as benzoquinonas resultam na formação de espécies reativas de oxigênio (EROS) e essas, por sua vez, conduzem a um ciclo de estresse oxidativo o qual gera danos nas membranas, proteínas e DNA celular o que induz a apoptose ou ainda leva a uma ação carcinogênica nas células sanguíneas (SANTOS et al., 2017).

A hipocelularidade é de caráter central podendo ser resultado da diminuição de células primitivas ou de alterações de maturação e divisão celular. Essas alterações são inúmeras, podendo relacioná-las a exposição crônica ou aguda. Entretanto, dentre as principais alterações ocasionadas encontra-se a leucopenia associada a neutropenia, eosinofilia, linfocitopenia, monocitopenia, macrocitose, pontilhado basófilo, plaquetopenia. Em casos avançados leucemia, anemia aplásica, e síndromes mielodisplásicas (CAZARIN; AUGUSTO; MELO, 2005; ARNOLD et al., 2013).

A síndrome mielodisplásica se manifesta pela intensa diminuição das células sanguíneas ocasionadas pela hematoxidade e genotoxicidade decorrentes da metabolização do benzeno, embora não constitua uma etapa necessária para que esta ocorra (AKSOY et al., 1971).

A hematoxicidade do benzeno está relacionada a capacidade que seus metabólitos têm de modificar

estruturas genéticas e de alojar na medula óssea. Isso ocorre quando os metabólitos nela alojados se ligam a moléculas de DNA e proteínas conferindo a capacidade radiomimética (efeito semelhante a radiação) responsável pelos danos a medula óssea e, por consequência, a interferência no processo hematopoiético desencadeando alterações hematológicas, visto que há uma diminuição nos números de células sanguíneas circulantes (A YARDLEY-JONES; ANDERSON; PARKE, 1991).

Em um estudo realizado por Muzaffer Aksoy, em 1971, foi observado que a alteração mais comum em trabalhadores expostos ao benzeno foi a leucopenia. Anos mais tarde, em 1987, outro estudo realizado pelo hematologista Milton Artur, observou-se que dos 95 pacientes examinados em Cubatão, 80% tinham a medula afetada ocasionando uma leucopenia (RUIZ; VASSALO; SOUZA, 1993).

Penati e Vigliane (apud COSTA, 2017) realizaram uma pesquisa no período de 1928 a 1938 e encontraram sessenta casos de anemia aplásica e dez de leucemia em trabalhadores expostos. Já em outra pesquisa, também realizada por Vigliane, no período de 1942 a 1975 revelou sessenta e seis casos de óbitos ocasionados por hemopatia decorrente de exposição ao benzeno, sete óbitos por anemia aplásica e onze por leucemia.

Ibrahim (2012) observou um grupo de homens e mulheres expostos ao benzeno, no Egito, e concluiu que esses possuíam uma contagem diminuída de eritrócitos, plaquetas e leucócitos, e uma menor concentração de hemoglobina quando comparados a um grupo de trabalhadores não expostos.

Um trabalho realizado por Haro-Garcia (2012), a partir de análises hematológicas de hemogramas de 97 trabalhadores de uma fábrica de tintas no México, expostos a benzeno, tolueno e xileno, que 5,2% desses apresentavam leucopenia e 10,3% hipocromia.

Schnatter (2012) revela por meio do seu estudo uma conclusão sugestiva de que a síndrome mielodisplásica é o risco mais relevante em exposições baixas. Uma diminuição de imunoglobulinas pode ser observada no estudo de Uzma (2010), logo há uma supressão imunológica. Embora seja em menor ocorrência, a toxicidade do benzeno está relacionada a outras patologias, como os linfomas não-Hodgkin, mieloma múltiplo e mielofibrose. Também é possível observar alterações cromossômicas numéricas e estruturais em linfócitos através de técnicas citogenéticas para avaliar os danos cromossomais (SNYDER, 2002).

Costa (2019) observou 86 trabalhadores do Rio de Janeiro, divididos em dois grupos, sendo que desses 51 trabalhavam em postos de abastecimento e 35 na entrada do campus da Fiocruz, e concluiu que 15% de todos os trabalhadores apresentaram contagem de leucócitos ligeiramente inferiores a 4,5 × 10 9 células L -1.

Na intoxicação crônica pelo benzeno os efeitos mielotóxicos são bem evidentes, podendo observar na depressão de células primitivas sanguíneas pluripotentes, alterações no estroma da medula óssea, ocasionando necrose, hemorragia, edema e fibrose que interfere diretamente na produção de células sanguíneas assim podendo justificar a atuação carcinogênica do benzeno nas células (CAZARIN; AUGUSTO; MELO, 2005).

Analisando os efeitos hematotóxicos reconhecidos amplamente e evidenciados na exposição do benzeno, as alterações hematológicas são muito utilizadas como biomarcadores de efeito nesta exposição, mesmo que esses níveis não sejam tão sensíveis a exposição de baixa concentração desta intoxicação (SWAEN et al., 2010).

3.3 Exames laboratoriais para detecção do benzeno na urina e detecção de suas alterações hematológicas

Um dos principais métodos para a detecção de alterações hematológicas é o hemograma, que permite observar as alterações da hematopoese, sejam elas precoces ou tardias. Outros exames mais específicos também são necessários para a conclusão do diagnóstico e relação dos testes com a clínica do indivíduo, dentre eles, a punção aspirativa e biópsia de medula óssea (BRASIL, 2009).

Aliados aos testes hematológicos, também é útil avaliar o organismo de forma geral. Para tanto, outros exames estão disponíveis, dentre eles, AST (aspartato aminotransferase), ALT (alanina aminotransferase), GGT (gama glutamil transferase), Bilirrubinas toais, LDH (lactato desidrogenase), VHS (velocidade de

hemossedimentação), PCR (proteína C reativa), FAN (fator antinúcleo), marcadores de Hepatite B e C, Anti-HIV, mielograma, avaliação do sistema nervoso central e avaliação neurológica (BRASIL, 2009).

É possível dosar o benzeno não metabolizado no organismo pelo ar exalado, além de componentes no sangue e na urina. Em virtude de o ar expirado não ser homogêneo, essa dosagem é considerada inespecífica. A dosagem no sangue exige técnicas mais onerosas por se tratar de uma amostra heterogênea e ainda habitar baixa concentração de benzeno. Com relação a dosagem de benzeno pela urina, é também considerada inespecífica e baixa sensibilidade, devido à concentração de fração inalterada ser pequena e de meia vida curta necessitando assim de maiores cuidados e técnicas onerosas (MIRAGLIA et al., 2014; COUTRIM; CARVALHO; ARCURI, 2000).

O benzeno metabolizado oferece alguns metabólitos, sendo o fenol o principal. Entretanto, a sua utilização como biomarcador é pouco significativa pois a exposição se limita em ser superior a 5 ppm num período de 8 horas, uma vez que a alimentação interfere (A YARDLEY-JONES; ANDERSON; PARKE, 1991).

O ácido trans, trans-mucônico é outro biomarcador do benzeno. Sua detecção exige uma exposição de 1 ppm. Apesar de sua especificidade deixar a desejar, a legislação brasileira o tem como exame de avaliação padrão de exposição ao benzeno (COUTRIM; CARVALHO; ARCURI, 2000; SANTOS et al., 2017).

Devido a medula óssea ser órgão de maior importância para produção e maturação celular, a intoxicação por benzeno pode ocasionar aplasia medular, que é a produção insuficiente de células sanguíneas, por acometer severamente esse tecido (RUIZ; VASSALO; SOUZA, 1993).

Nos resultados laboratoriais, como o hemograma, deve se atentar para a organização ser na forma de série histórica para que a comparação sistemática e permanente permita a análise de alterações persistentes ou eventuais. Nas suspeitas de portadores de lesão na medula óssea ocasionada pelo benzeno é importante observar a leucopenia isolada ou associada a outra alteração hematológica, na ausência desta deve ser atribuída à toxicidade relacionada ao benzeno (BRASIL, 2005).

Um dos resultados laboratoriais que chama bastante atenção é o nível de ácido trans, trans-mucônico presente na urina, sendo possível detectar um valor 2,9 vezes maior do que o limite superior do nível de substâncias químicas, podendo-se concluir que trabalhadores expostos estão em grande risco devido à exposição pelo benzeno (TUNSARINGKARN et al., 2013).

Também é possível observar o baixo número de eosinófilos em trabalhadores que apresenta alto nível de ácido trans, trans-mucônico devido à supressão ocasionado pelo benzeno na medula óssea (TUNSARINGKARN et al., 2013).

Por meio de resultados prévios de uma pesquisa foi proposto a avaliação da enzima δ-ALA-D como biomarcador potencial ao precoce dano hematológico a exposição do benzeno, revelando-se a inibição dessa enzima em indivíduos expostos a baixos níveis de benzeno (MORO et al., 2015).

Além do dano a nível hematopoiético, podemos destacar a imunotoxicidade ocasionada pela exposição ao benzeno, que danifica o sistema imunológico prejudicando, consequentemente, a proliferação de linfócitos T e B, o que contribui potencialmente ao risco de infecções oportunistas que comprometem o sistema imunológico (TUNSARINGKARN et al., 2013).

Em outro estudo proposto por Moro et al., (2015) foi possível analisar uma considerável elevação dos níveis de interleucina-8, considerada uma citocina envolvida na progressão tumoral, sendo essa o principal mediador de resposta imune inata.

De acordo com Santos (2017) as alterações se dão devido à alta capacidade que os metabólitos do benzeno têm de alterar severamente e modificar estruturas genéticas induzindo assim a imunossupressão, estresse oxidativo e interferindo no DNA, sendo genotóxico. Essa intoxicação pelo benzeno leva a desordem da divisão celular, alterando o crescimento e a função.

Para analisar danos ocorridos precocemente pelo benzeno, o Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO), normatiza a solicitação do hemograma, periodicamente, onde permite a avaliação das células sanguíneas podendo diagnosticar distúrbios hematológicos, para aqueles que estão expostos cronicamente ao benzeno (BRASIL, 2005).

4. Considerações finais

Conclui-se que a leucopenia e anemia são consequências leves e reversíveis da exposição e biotransformação do benzeno. Já a síndrome mielodisplásica, anemia aplásica e leucemia são consequências graves, irreversíveis e que necessita de tratamento específico. Em relação ao tempo de exposição, quanto mais prologado for essa exposição, mais os sintomas e alterações ocorrem no organismo do indivíduo, e consequentemente menor as chances de o tratamento oferecer reversão das patologias causadas.

É indispensável o monitoramento das dosagens de benzeno e de seus metabólitos com biomarcadores específicos no organismo de indivíduos expostos. Além disso, deve-se analisar periodicamente exames laboratoriais para identificação de alterações hematológicas e detecção dos níveis de benzeno no organismo desses indivíduos, dentre outros parâmetros, para que se possa identificar precocemente possíveis alterações e evitar maiores riscos e prejuízo à saúde.

Referências

AKSOY, M. *et al*. Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. **Occupational And Environmental Medicine**, [s.l.], v. 28, n. 3, p. 296-302, 1971. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/oem.28.3.296. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1069505/. Acesso em: 03 mar. 2020.

ARCURI, A. S. A.; COSTA, D. F.; POSSEBON, J.. **Efeitos da Exposição ao Benzeno para a Saúde**. São Paulo: Fundacentro, 2012. 52 p.

ARNOLD, S. *et al*. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. **Critical Reviews In Toxicology**, [s.l.], v. 43, n. 2, p. 119-153, 25 jan. 2013. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.3109/10408444.2012.756455. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/10408444.2012.756455?needAccess=true. Acesso em: 03 mar. 2020.

YARDLEY-JONES, A.; ANDERSON, D. ; PARKE, D.V. The toxicity of benzene and its metabolism and molecular pathology in human risk assessment. **Occupational And Environmental Medicine**, [s.l.], v. 48, n. 7, p. 437-444, 1 jul. 1991. BMJ. http://dx.doi.org/10.1136/oem.48.7.437. Disponível em: https://oem.bmj.com/content/48/7/437.short. Acesso em: 03 abr. 2020.

BRASIL, **Acordo e Legislação sobre o Benzeno**: 10 anos. São Paulo: Fundacentro, 2005. 127 p. Disponível em: https://saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/28/Benzeno-10anos.pdf. Acesso em: 15 abr. 2020.

BRASIL, **Guia de vigilância epidemiológica**. 7.ed. Brasilia: Ministerio da saúde, 2009.Disponivel em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_epidemiologica_7ed.pdf. Acesso em: 13 mar. 2020.

COUTRIM, M. X.; CARVALHO, L. R. F. de; ARCURI, A. S. A.. Avaliação dos métodos analíticos para a determinação de metabólitos do benzeno como potenciais biomarcadores de exposição humana ao benzeno no ar. **Química Nova**, [s.l.], v. 23, n. 5, p. 653-663, out. 2000. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422000000500015&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 16 jun. 2020.

COSTA, D. F.; GOLDBAUM. Contaminação química, precarização, adoecimento e morte no trabalho: benzeno no brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 22, n. 8, p. 2681-2692, ago. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232017002802681&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 16 jun. 2020.

CAZARIN, G.; AUGUSTO, L. G.. da S.; MELO, R. A. M.. Doenças hematológicas e situações de risco ambiental: a importância do registro para a vigilância epidemiológica. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s.l.], v. 10, n. 3, p. 380-390, set. 2007. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1415-790X2007000300009&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 17 jun. 2020.

CAZARIN, G.; AUGUSTO, L. G. da S.; MELO, R. A. M.. **Doenças Hematológicas e ambiente**: estudo do registro de condições de risco em serviço especializado. 2005. 162 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Saúde Pública, Fiocruz, Recife, 2005. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2007000300009&lang=pt. Acesso em: 26 maio 2020.

COSTA-AMARAL, I. C. *et al*. Environmental Assessment and Evaluation of Oxidative Stress and Genotoxicity Biomarkers Related to Chronic Occupational Exposure to Benzene. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 16, n.

12, p. 2240-2270, 25 jun. 2019. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16122240. Disponível em: https://www.mdpi.com/1660-4601/16/12/2240. Acesso em: 19 set. 2020.

HARO-GARCÍA, L. *et al*. Alteraciones hematológicas en trabajadores expuestos ocupacionalmente a mezcla de benceno- tolueno-xileno (BTX) en una fábrica de pinturas. **Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública**, [s.l.], v. 29, n. 2, p. 181-187, jun. 2012. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/s1726-46342012000200003. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22858763/. Acesso em: 05 jun. 2020

HOFFBRAND, A. V.; MOSS, P. A. H. **Fundamentos em Hematologia**. 6 edição. 462 p. Porto Alegre: Artmed, 2013.

IBRAHIM, K. S *et al*. Hematological effect of benzene exposure with emphasis of muconic acid as a biomarker. **Toxicology And Industrial Health**, [s.l.], v. 30, n. 5, p. 467-474, 29 ago. 2012. SAGE Publications. http://dx.doi.org/10.1177/0748233712458141. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0748233712458141. Acesso em: 16 jun. 2020.

JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 524 p.

KIM, C. Homeostatic and pathogenic extramedullary hematopoiesis. **Journal Of Blood Medicine**, [s.l.], p. 13, mar. 2010. Informa UK Limited. http://dx.doi.org/10.2147/jbm.s7224. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3262334/. Acesso em: 16 mar. 2020.

KOURY, M. J.; PONKA, P.. NEW INSIGHTS INTO ERYTHROPOIESIS: the roles of folate, vitamin b12, and iron. **Annual Review Of Nutrition**, [s.l.], v. 24, n. 1, p. 105-131, 14 jul. 2004. Annual Reviews. http://dx.doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306. Disponível em: https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132306. Acesso em: 16 mar. 2020.

LAU, S. S. *et al*. Role of hydroquinone–thiol conjugates in benzene-mediated toxicity. **Chemico-biological Interactions**, [s.l.], v. 184, n. 1-2, p. 212-217, mar. 2010. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2009.12.016. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279709005614. Acesso em: 06 mar. 2020.

MCHALE, C. M.; ZHANG, L.; SMITH, M. T.. Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. **Carcinogenesis**, [s.l.], v. 33, n. 2, p. 240-252, 12 dez. 2011. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/carcin/bgr297. Disponível em: https://academic.oup.com/carcin/article/33/2/240/2464247. Acesso em: 04 mar. 2020.

MIRAGLIA, N. *et al*. A case study of benzene urinary biomarkers quantification: the comparison between pre- and postshift samples improves the interpretation of individual biological monitoring data. **Prevention & Research**, [s.l.], v. 4, n. 3, p. 142-147, 2014. CIC Edizioni Internazionali. Disponível em: http://dx.doi.org/10.11138/per/2014.3.4.142. Acesso: 30 maio 2020.

MOURA, L. M. de; LEONEL, M. S. da S.T.; HADJ-IDRIS, B. R.L.. **Alterações hematológicas em indivíduos expostos ao benzeno**. 2016. Disponível em: http://repositorio.asces.edu.br/bitstream/123456789/519/1/TCC%20_%20Altera%c3%a7%c3%b5es%20hematol%c3%b3gicas%20em%20indiv%c3%adduos%20expostos%20ao%20benzeno%20-%20C%c3%b3pia%20%281%29.pdf. Acesso em: 20 mar. 2020.

MOURA-CORREA, M. J.; LARENTIS, A. L.. Exposição ao benzeno no trabalho e seus efeitos à saúde. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, [s.l.], v. 42, n. 1, p. 1-4, 18 dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: http://dx.doi.org/10.1590/2317-6369ed0000117. Acesso em: 07 mar. 2020.

MORO, A. M. *et al*. Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. **Environ. Res**., v. 137, p. 349-356, 2015. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013935114004022?via%3Dihub. Acesso em: 08 maio 2020.

PROTESTE. **Ação contra o Benzeno nos refrigerantes**. 2009. Disponível em: https://www.proteste.org.br/institucional/imprensa/press-release/2011/reducao-de-benzeno-em-refrigerantes. Acesso em: 16 set. 2020.

RUIZ, M. A.; VASSALLO, J.; SOUZA, C. A.. Alterações hematológicas em pacientes expostos cronicamente ao benzeno. **Saúde Pública**: **Saúde**, [s.l.], v. 2, n. 27, p. 145-151, 1993. Disponível em: https://www.scielosp.org/pdf/rsp/1993.v27n2/145-151/pt. Acesso em: 02 mar. 2020.

SNYDER, R. Leukemia and Benzene. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [s.l.], v. 9, n. 8, p. 2875-2893, 14 ago. 2012. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ijerph9082875. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3447593/pdf/ijerph-09-02875.pdf. Acesso em: 03 mar. 2020.

SNYDER, R; HEDLI, C. C. An overview of benzene metabolism. **Environmental Health Perspectives**, [s.l.], v. 104, n. 6, p. 1165-1171, dez. 1996. Environmental Health Perspectives. http://dx.doi.org/10.1289/ehp.961041165. Disponível em: https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.961041165. Acesso em: 04 mar. 2020.

SNYDER, R; WITZ, G; GOLDSTEIN, B D. The toxicology of benzene. **Environmental Health Perspectives**, [s.l.], v. 100, p. 293-306, abr. 1993. Environmental Health Perspectives. http://dx.doi.org/10.1289/ehp.93100293. Disponível em: https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.93100293. Acesso em: 06 mar. 2020.

SMITH, M. T. *et al*. Benzene, the exposome and future investigations of leukemia etiology. **Chemico-biological Interactions**, [s.l.], v. 192, n. 1-2, p. 155-159, jun. 2011. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2011.02.010. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279711000688. Acesso em: 10 mar. 2020.

SNYDER, R.. Benzene and Leukemia. **Critical Reviews In Toxicology**, [s.l.], v. 32, n. 3, p. 155-210, jan. 2002. Informa UK Limited. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1080/20024091064219. Acesso em: 20 de jun. 2020.

SWAEN, G. M.h. *et al*. Low level occupational benzene exposure and hematological parameters. **Chemico-biological Interactions**, [s.l.], v. 184, n. 1-2, p. 94-100, mar. 2010. http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2010.01.007. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009279710000086. Acesso em: 16 jun. 2020.

SANTOS, M. V. C . dos *et al*. Aspectos toxicológicos do benzeno, biomarcadores de exposição e conflitos de interesses. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, [s.l.], v. 42, n. 1, p. 1-6, 4 dez. 2017. FapUNIFESP (SciELO). http://dx.doi.org/10.1590/2317-6369nota00017
Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/MatrizesConsolidacao/comum/37581.html. Acesso: 30 maio 2020.

SILVA-JUNIOR, F. C. da; ODONGO, F. C. A.; DULLEY, F. L.. Células-tronco hematopoéticas: utilidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [s.l.], v. 31, p. 53-58, maio 2009. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1590/s1516-84842009005000032. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842009005000032&script=sci_abstract&tlng=pt. Acesso em: 16 mar. 2020.

SCHNATTER, A. R. *et al*. Myelodysplastic Syndrome and Benzene Exposure Among Petroleum Workers: an international pooled analysis. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, [s.l.], v. 104, n. 22, p. 1724-1737, 30 out. 2012. Oxford University Press (OUP). http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djs411. Disponível em: https://academic.oup.com/jnci/article/104/22/1724/908270. Acesso em: 20 abr. 2020.

SOUZA, M. H.; ELIAS, D. O. **Princípios de Hematologia e Hemoterapia**. 2ª edição. 196 p. Rio de Janeiro: Centro de Estudos Alfa Rio, 2005.

TUNSARINGKARN, T. *et al.* Occupational exposure of gasoline station workers to BTEX compounds in Bangkok, Thailand. **Int. J. Occup. Environ. Med**., v. 3, n. 3 July, 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/231612571_Occupational_Exposure_of_Gasoline_Station_Workers_to_BTEX_Compounds_in_Bangkok_Thailand. Acesso em 10 jun. 2020.

UZMA, N.; KUMAR, B. S.; HAZARI, M. A. H.. Exposure to benzene induces oxidative stress, alters the immune response and expression of p53 in gasoline filling workers. **American Journal Of Industrial Medicine**, [s.l.], v. 53, n. 12, p. 1264-1270, 30 set. 2010. Wiley. http://dx.doi.org/10.1002/ajim.20901. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajim.20901. Acesso em: 10 jun. 2020.

WALLACE, L. Environmental exposure to benzene: an update. **Environmental Health Perspectives**, [s.l.], v. 104, n. 6, p. 1129-1136, dez. 1996. Environmental Health Perspectives. http://dx.doi.org/10.1289/ehp.961041129. Disponível em: https://ehp.niehs.nih.gov/doi/abs/10.1289/ehp.961041129. Acesso em: 06 mar. 2020.