



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JOÃO PEDRO RABEO COELHO DE CARVALHO LIMA

**FATORES RELACIONADOS À LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: UMA VISTA
PARA O BENZENO**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCeub como requisito parcial para a conclusão do curso de bacharelado em Biomedicina.

Orientador: Bruno Silva Milagres

BRASÍLIA

2015

OS FATORES RELACIONADOS À LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: UMA VISTA PARA O BENZENO

¹João Pedro Rabelo Coelho de Carvalho Lima

²Bruno Silva Milagres

Resumo

O benzeno é um agente químico proveniente do petróleo bastante prejudicial à saúde e a exposição a este agente pode levar à leucemia mieloide aguda, uma neoplasia de importância mundial por seu caráter letal, que atinge as células do sistema sanguíneo, causando supressão nos intermediários da medula óssea em algum estágio de seu desenvolvimento. O objetivo deste trabalho é relacionar o efeito e carcinogênico do benzeno com a ocorrência de leucemia mieloide aguda utilizando bases epidemiológicas com ênfase em trabalhadores de indústrias. O trabalho foi feito por meio de revisão bibliográfica sistemática das últimas três décadas, utilizando bases de dados como artigos científicos, livros, bem como órgãos nacionais de saúde. Atualmente, o potencial patogênico do benzeno é bem conhecido, mas ainda é preciso elucidar os mecanismos pelo qual ele age na medula óssea. Mesmo assim, métodos de estudo e técnicas de prevenção já estão sendo aplicadas a fim de reduzir os efeitos deste agente prejudicial à saúde.

Palavras-chave: benzeno, toxicologia, leucemia mieloide aguda, leucemia, câncer.

FACTORS RELATED WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA: A VIEW TO BENZENE

The benzene is a very harmful health chemical agent from petroleum and the exposure to this agent could develop acute myeloid leukemia, a global important neoplasy for its lethal character. The purpose of this article is to connect the leukaemogenic and carcinogenic effect of benzene with the occurrence of acute myeloid leukemia using epidemiological bases with a view in the industry workers. This article was made by a systematic bibliography review of the last three decades, using files like scientific articles, books, as well as national health organs. Currently, the pathogenic potential of benzene is well known, but it's necessary to elucidate the mechanisms that it acts in the bone marrow, causing acute myeloid leukemia. Even though, study methods and prevention techniques are already being applied in order to reduce the effects of this harmful health agent.

Keywords: benzene, toxicology, acute myeloid leukemia, leukemia, cancer.

¹Graduando em Biomedicina pelo Centro Universitário de Brasília – UniCeub.

²Doutor em Biologia Celular e Molecular – UFOP, Egresso do EPISUS, consultor da OPAS - Coordenação Geral de Laboratórios de Saúde Pública - CGLAB do Ministério da Saúde e professor do Centro Universitário de Brasília - UniCeub.

1- Introdução

As leucemias são um conjunto de doenças malignas que se caracterizam pela proliferação descontrolada de células da medula óssea que, posteriormente, pode atingir o sistema circulatório e, conseqüentemente, causar distúrbios sistêmicos. Essa proliferação irregular que se desencadeia nas linhagens linfóide ou mieloide da medula óssea, causa um desenvolvimento anormal das células sanguíneas, ou seja, as células mutantes substituem as células normais, como os leucócitos, hemácias e plaquetas (LICÍNIO; SILVA, 2010).

A classificação da leucemia mieloide aguda se baseia nos conceitos de duas entidades: Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Grupo Franco-Americano Britânico (FAB). Pelos critérios da OMS, a Leucemia Mieloide Aguda é classificada de acordo com: linhagem celular, estágio de desenvolvimento da linhagem e o tipo de alteração cromossômica envolvida na etiologia da doença. A FAB dividiu a Leucemia Mieloide Aguda em nove subtipos, que podem ser diferenciados de acordo com a linhagem mieloide envolvida e o grau de desenvolvimento (BUENO, 2004).

De acordo com Licínio e Silva (2010), pelos critérios da FAB, a medula óssea deve conter mais de 30% de blastos, que são células da linhagem mieloide em estágio inicial, para confirmar a leucemia mieloide aguda. Entretanto, além deste critério, para um diagnóstico mais preciso e um prognóstico mais favorável da leucemia mieloide aguda, deve-se fazer a pesquisa de mutações nos genes FLT3 e NPM1.

As mutações no gene FLT3 são relacionadas a um prognóstico desfavorável da doença, sendo causa de recaída e menor chance de sobrevivência dos pacientes acometidos, porque o gene FLT3 codifica uma proteína com função de ativação de vias transdutoras de sinais como proteínas quinase de ativação de mitoses e intermediários transcricionais, o que resulta no aumento proliferativo e inibição da apoptose. Sendo. No entanto, as mutações no gene NPM1 têm um prognóstico favorável, devido a NPM1 ser uma fosfoproteína que transita entre o núcleo e o citoplasma durante o ciclo celular e interage com diversas proteínas, além de se ligar ao gene p53 no combate aos vários tipos de neoplasias. Tendo assim, pacientes com mutação no gene NPM1, sobrevivência global mais elevada entre os pacientes acometidos e que tiveram um diagnóstico rápido e elaboração do tratamento eficaz (DOHNER, 2008).

A leucemia mieloide aguda ocorre em homens e mulheres, não tem restrições em relação à raça e representa 90% dos casos de leucemia em adultos. Além disso, pesquisas comprovam que a incidência da neoplasia aumenta gradativamente com a idade. Por ano, no

Brasil, são diagnosticados 100 casos de leucemia recorrente, ou seja, recaída (BITTENCOURT, 2003).

O diagnóstico é feito por meio do exame de sangue, para avaliar a anemia, taxa de hemoglobina, leucócitos, plaquetas e outras condições que caracterizam a leucemia. Além disso, é feito um mielograma, para avaliar a taxa de maturação das células sanguíneas, presença de blastos e tipo de linhagem acometida. Com base nos métodos de diagnóstico, será proposto o tratamento adequado para cada indivíduo com a doença, relacionando o tipo de leucemia e o melhor esquema quimioterápico (CARVALHO; PEDROSA; SEBASTIÃO, 2011).

Bueno (2004) afirma que o grupo etário de melhor prognóstico é constituído por indivíduos com idade abaixo de 60 anos, pois, com o envelhecimento, a medula óssea vai perdendo a capacidade de reparo. Entretanto, estudos revelam que 15% dos pacientes com leucemia mieloide aguda de mau prognóstico têm idade entre 15 e 60 anos. De acordo com Licínio, 2010, a identificação das alterações nas células blásticas é indispensável para a diferenciação dos subgrupos de pacientes com características clínicas distintas que vão ajudar para estabelecer o tratamento, prognóstico e a resposta terapêutica.

Segundo Tabak (2000), o objetivo do tratamento dos pacientes com leucemia mieloide aguda é atingir a remissão e prevenir uma possível recaída. Geralmente, o tratamento é iniciado com quimioterapia e é feita uma associação de antraciclina com citarabina, que são componentes-chaves no tratamento quimioterápico de pacientes com leucemia, porque inibem a replicação, síntese e transcrição do DNA, apesar de serem tóxicos. Com este esquema, a maioria dos pacientes portadores de leucemia mieloide aguda, com menos de 60 anos, atingem a remissão completa.

O aumento significativo na taxa de remissão completa em pacientes com leucemia foi alcançado com o avanço da ciência, onde os países investem em pesquisas para aumentar a eficácia do tratamento dessas doenças. A taxa de remissão da doença é inversamente proporcional à idade. Este fator pode ser associado ao diagnóstico rápido e melhor adequação do tratamento para obter êxito (HAMERSCHLAK, 2006).

Muitas podem ser as causas de leucemia mieloide aguda, podendo ser alterações genéticas, constituindo a maioria das causas, exposição a agentes químicos como radiações, tabagismo, entre outros agentes cancerígenos. O benzeno é um produto químico bastante conhecido por ser um agente carcinogênico. A exposição a este agente pode causar distúrbios sanguíneos, sendo um causador da leucemia mieloide aguda. Estudos laboratoriais em animais

demonstram que o benzeno causa alterações no DNA e os primeiros alvos do benzeno no organismo são as células do sistema hematopoiético e sistema imune (WHO, 2009).

Além disso, os fármacos utilizados no tratamento do câncer são semelhantes ao benzeno por conterem propriedades de inibição da enzima topoisomerase II, importante no processo de replicação e empacotamento do DNA, parando o processo de divisão em certas ocasiões, ou seja, haverá um aumento proliferativo em células cujas propriedades sofreram ação de intermediários do benzeno ou de fármacos para inibir a enzima topoisomerase II. Com isso, o efeito nesta enzima, corrobora para a indução de leucemia pelo benzeno (RUIZ; VASSALO; SOUZA, 1993).

Assim sendo, o objetivo deste trabalho é apresentar a Leucemia mieloide aguda relacionando o benzeno como agente carcinogênico e mielótóxico, o qual é um agente com potencial para causar neoplasias sanguíneas, além de outros distúrbios metabólicos aos indivíduos.

2- Metodologia

O trabalho foi realizado por meio de uma revisão bibliográfica no formato sistemática. Segundo Sampaio e Mancini (2007), o objetivo da revisão sistemática é agregar evidências de pesquisa. É uma forma que utiliza como fonte de dados, a literatura sobre determinado tema. Esse tipo de investigação disponibiliza evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção científica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada. O período da busca envolveu as três últimas décadas. Os textos selecionados foram obtidos nas bases de dados Scielo, PubMed, NCBI, BVS, Science Direct, jornais internacionais, que publicam trabalhos acerca do tema abordado, órgãos nacionais de saúde e livros disponíveis na biblioteca do Centro Universitário de Brasília, por meio da utilização dos descritores: leucemia mieloide aguda, transplante de medula óssea, tratamento, genética, agentes químicos, benzeno, toxicologia, metabólitos.

3- Desenvolvimento

A leucemia mieloide aguda compõe um grupo bastante variado de alterações que ocorrem no tecido hematopoiético que geralmente acomete maiores de 60 anos. Esta neoplasia apresenta oito subtipos que diferem morfológicamente. Os métodos para diagnóstico de leucemia mieloide aguda e consequente classificação dos subtipos podem ser feitos ser definidos como: morfologia, imunofenotipagem e citoquímica, adicionando nesse

quadro uma análise genética que, além de ser importante para identificar a linhagem, mieloide ou linfóide e o estágio de maturação das células diferenciadas (SILVA, 2006).

Pesquisas mostram que a neoplasia não tem restrição quanto à raça, porém, é mais comum em homens que em mulheres. A LMA representa cerca de 15 a 20% das leucemias agudas na infância e 80% nos adultos, além de apresentar um prognóstico desfavorável, principalmente em idosos (BENE, 1999).

Em grande parte dos casos, a leucemia mieloide aguda se desenvolve sem um motivo bem elucidado, embora algumas vezes identificamos algumas causas como: radiação ionizante, vírus oncogênicos como o vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV-I), causando a leucemia das células T do adulto, alterações genéticas, substâncias químicas como o benzeno e predisposição a doenças hematológicas. Entretanto, os sintomas de exposição ao benzeno são semelhantes, independente da causa, sendo o mais nocivo, a chegada dos metabólitos do agente tóxico na medula óssea (DOUER, 2003).

A partir de pesquisas, foi possível concluir que o destino final dos intermediários do benzeno no organismo é a medula óssea, que causa infiltração tóxica no principal produtor de células sanguíneas do corpo. Em pacientes com suspeita de leucemia mieloide aguda por exposição ao benzeno é comum apresentar dificuldade de visão, convulsão, arritmias e distúrbios cardiovasculares. A diferenciação anormal que dá origem à célula mutante pode surgir em qualquer estágio do desenvolvimento celular, ou seja, em qualquer fase do processo de renovação do sangue, e pode envolver qualquer célula como leucócitos, eritrócitos, linfócitos e plaquetas (LUSIS, 2000).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) declarou que é importante fazer a pesquisa de mutações no genes FLT3 e NPM1 na detecção de leucemia mieloide aguda, podendo haver prognósticos favoráveis ou desfavoráveis. A NPM1 é uma proteína multifuncional, ou seja, está envolvida em vários processos como processamento do RNA ribossomal, duplicação do centríolo, resposta ao estresse em casos de irradiação UV e depleção de oxigênio tecidual, participa da manutenção da estabilidade genômica, participação no reparo do DNA e regula a transcrição por pela modulação da condensação e descondensação da cromatina. Já o gene FLT3, está constantemente associado à transdução de sinais por vias de tirosina-quinase, e quando há mutações no gene FLT3, o domínio de tirosina-quinase fica permanentemente ativado e independente de ligante, que acarreta uma proliferação descontrolada das células mielóides (LICÍNIO; SILVA, 2010).

De acordo com Goldmann e Bennet (2001), as alterações moleculares precisas e responsáveis pela transformação leucêmica ainda não são totalmente conhecidas. Entretanto,

o resultado final consiste na diferenciação anormal das células sanguíneas imaturas que já perderam a capacidade de se desenvolver normalmente, por alguma causa, intrínseca ou extrínseca. As técnicas moleculares mais utilizadas para detectar as mutações nos genes FLT3 e NPM1 são: amplificação enzimática do DNA (PCR), uso de enzimas de restrição para localizar o ponto do gene mutado, separação do gene por eletroforese ou hibridização do DNA com sondas oligonucleotídeos. O quadro a seguir mostra os principais fatores de risco para a leucemia mieloide aguda:

Quadro 1. Fatores de risco associados à leucemia mieloide aguda.

Desordens genéticas	Síndrome de Down
	Síndrome de Klinefelter
	Telangiectasia
	Síndrome de Patau
	Neurofibromatose
	Anemia de Fanconi
Exposição física e química	Benzeno
	Pesticidas
	Cigarro
Exposição a radiação	Radioterapia
Quimioterapia	Agentes alquilantes
	Inibidores da Topoisomerase
	Antraciclinas
	Taxanos

Fonte – Barbara e Michael (2006).

3.1- História internacional de alerta ao benzeno

O benzeno é um hidrocarboneto aromático utilizado em vários solventes, encontrado em estado líquido e incolor, com odor forte e característico, altamente inflamável e se dissolve facilmente em água, cuja fórmula molecular é C_6H_6 . Além de indústrias e no petróleo, o benzeno também pode ser encontrado na combustão de gases automobilísticos, na gasolina, no tabaco, e, em pequenas quantidades, em alimentos como o peixe. Por ser altamente nocivo a humanos, o benzeno é classificado no grupo I (potencial agente carcinogênico) pela International Agency of Research on Cancer. A lista da participação do

benzeno em atividades industriais é extensa, sendo assim, o principal ambiente de risco ocupacional e de exposição ao benzeno (RUIZ; VASSALO; SOUZA, 1993).

Em processos como extração do petróleo em petroquímicas, ocorre o desprendimento de agentes tóxicos, e o benzeno é um deles, sendo um desafio constante para a engenharia que buscam reduzir problemas com a extração de produtos prejudiciais à saúde. Por décadas, o benzeno está presente no quadro de produtos do cotidiano, como colas, solventes, litografia, tintas, lustra-móveis, produtos farmacêuticos pesticidas, ceras de polir, automóveis, detergentes, impressão gráfica, fotogravura, intermediários de laboratórios, lubrificantes, explosivos, corantes, isopor e outros materiais (ATSDR, 2007).

As principais patologias que a exposição ao benzeno pode causar são as hemopatias, consideradas consequências de exposições tanto agudas como crônicas, sendo observados casos de anemia aplástica, leucemia mieloide aguda, mielofibrose e mieloma múltiplo. Em 1897, houve a primeira descrição dos possíveis efeitos patológicos do benzeno em trabalhadores, sendo relatados quatro casos de púrpura hemorrágica (presença de sangue fora dos vasos sanguíneos) em uma indústria na Suécia. O primeiro caso de leucemia aguda em um trabalhador exposto ao benzeno foi descrito em 1928, na Europa (AKSOY et al, 1971).

Hoje em dia, todos nós estamos expostos a pequenas quantidades de benzeno, seja no meio-ambiente, no trabalho ou em casa. A exposição, geralmente, se dá pela inalação do ar que contém benzeno. O vapor ou gases de produtos químicos utilizados para limpeza de ambientes também são fontes de exposição ao benzeno. No mundo, 50% da exposição ao benzeno ocorrem pelo tabaco contido no cigarro e 20% pela emissão industrial, o restante é dividido entre produtos químicos e alimentos. Outro dado importante é que pessoas que vivem em áreas urbanas, perto de indústrias, são mais propensas à exposição pelo benzeno do que aquelas que vivem em zona rural. É importante ressaltar que os trabalhadores de indústrias que manipulam o benzeno estão expostos às maiores quantidades do agente químico (ASTDR, 2007)

O benzeno pode penetrar no corpo humano por inalação, alcançando os pulmões, pela pele e pelo trato gastrointestinal. Quando o benzeno é inalado, apenas metade do benzeno será metabolizado, o restante é excretado na urina. Quando o benzeno é ingerido, pela via do trato gastrointestinal, quase 100% é metabolizado e uma pequena quantidade do benzeno é absorvida quando este penetra pela pele. A intoxicação é mais grave quando é metabolizado pelas vias inalatórias, promovendo danos maiores aos indivíduos. Os metabólitos formados após a absorção do benzeno pelo fígado são excretados do corpo em até 48 horas (NORTH et al, 2014).

Com a chegada da primeira guerra, houve uma crescente de indústrias químicas e o uso do benzeno se generalizou e, em 1948, o instituto americano do petróleo concluiu que apenas zero de exposição ao benzeno é absolutamente seguro, porém, recomenda-se que as indústrias estabeleçam critérios para manter níveis abaixo de cinco partes por milhão (ppm) de contato com o agente químico. Já no Brasil, a legislação estabeleceu que o nível limite de exposição é de 2,5 ppm (MACHADO, 2003). Na tabela 1, podemos observar os valores tolerados de exposição ao benzeno, considerando as concentrações em partes por milhão (PPM) toleráveis pelo ser humano.

Tabela 1 - Concentração individual de exposição e risco de câncer ocupacional segundo índices de exposição atmosférica ao benzeno.

Indicadores	Exposição Atmosférica (em PPM)			
	8 ppm	4ppm	2,5ppm	1ppm
Concentração individual (em mg/m ³)	25,60	10,07	8,00	0,25
Casos de câncer	72	48	30	6
Risco	8X	5X	3X	1,5X

Fonte: Machado e Moreno (1997).

Um potencial cancerígeno ocupacional significa qualquer produto, combinado ou não, que causa aumento da ocorrência de neoplasias malignas ou benignas, ou uma diminuição no período de latência entre a exposição e o surgimento da patologia em humanos ou em animais de experimentação. Atualmente, a proporção de casos de leucemia relacionados com exposição ocupacional é bastante variável, o que vai depender do tipo de neoplasia e metodologia empregada (RIBEIRO; WUNSCH; FILHO, 2004).

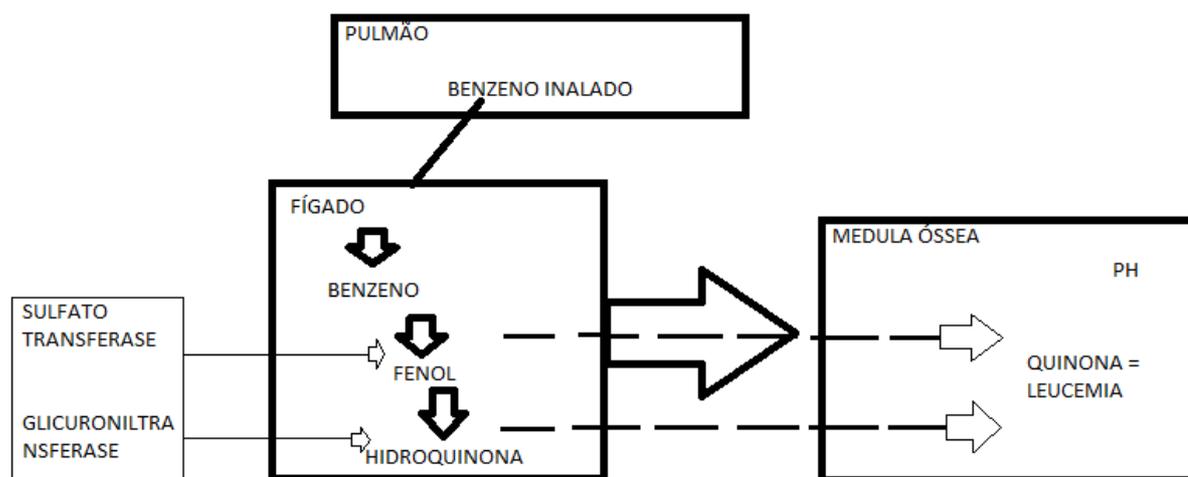
Os principais sintomas de intoxicação por benzeno são astenia, mialgia, sonolência, tontura e infecções repetidas. Além disso, o benzeno está relacionado com distúrbios no desenvolvimento das células sanguíneas, cujo principal efeito é a leucemia mieloide aguda. Os efeitos causados por intoxicação ao benzeno podem ser locais ou sistêmicos, sendo pequenas irritações até hemorragias. A pancitopenia, redução em todos os níveis celulares (glóbulos brancos, vermelhos e plaquetas), é comum em pacientes expostos ao benzeno, podendo originar anemia aplástica e mielodisplasia (BONATES, 2010).

O mecanismo da formação das células do sangue é controlado por vários fatores internos e externos, como citocinas e fatores de crescimento, assim como o hormônio chamado eritropoietina, que estimula a produção de eritrócitos. Em uma etapa do processo, são formadas células chamadas Unidades Formadoras de Colônias (CFU), as quais, dependendo do tipo de estímulo, vão induzir a diferenciação em hemácias, leucócitos ou plaquetas. Em pesquisas realizadas em laboratórios, mostra-se que o benzeno causa uma depleção nos níveis dessas células (ROBBINS, 1996).

No organismo, após a absorção do benzeno, o que não for excretado, penetra na circulação, ocorrendo metabolização hepática e também, pela medula óssea. A biotransformação do benzeno retido acontece por meio de enzimas como a citocromo P450 monoxigenase e mieloperoxidase, que promovem a infiltração do agente químico no organismo. Essa propriedade confere ao benzeno um potencial responsável na interferência nas células progenitoras da medula óssea (RUIZ; VASSALO; SOUZA, 1993).

O metabolismo do benzeno envolve uma séria de oxidações do seu anel aromático pela enzima P450. Nesse processo de metabolismo, substratos são formados, como o fenol, que é oxidado pela mesma enzima P450, formando a hidroquinona, um metabólito polihidroxilado. Esses dois agentes são substratos de segunda fase de enzimas de conjugação, como a sulfatotransferase, que transfere um grupo sulfato para o fenol e a glicuroniltransferase, que é responsável pela conjugação da bilirrubina e transfere um glicurosídeo para o fenol e a hidroquinona, possibilitando que sejam excretados na urina. Essa reação é utilizada para compostos que não podem ser utilizados como energia (MEDINSKY; SCHLOSSER; BOND, 1994). Na figura abaixo, ilustra-se o metabolismo do benzeno no organismo, iniciando pelo fígado e, sendo liberado na circulação, podendo atingir a medula óssea:

Figura 1. Metabolismo do benzeno no organismo.



Fonte: Adaptado de Smith et al (1989).

Já no sangue, a hidroquinona é metabolizada, formando uma quinona, molécula altamente tóxica que se liga aos intermediários da hematopoiese, na medula óssea, podendo causar supressão medular e, conseqüentemente, leucemia mieloide aguda. Estudos revelam um aumento na frequência de eritrócitos policromáticos com micronúcleos, que são células jovens, após a exposição ao benzeno, fato que pode acarretar num funcionamento anormal da medula óssea e redução dos intermediários da hematopoiese (IRONS, 1985).

As modificações citogenéticas ocasionadas por substâncias químicas em especial o benzeno são úteis para determinar subgrupos de pacientes distintos em relação ao quadro clínico e resposta terapêutica apresentada. Sendo assim, as técnicas de citogenética na busca por mutações em casos de leucemia mieloide aguda têm se tornado rotina de diagnóstico em pacientes, analisando em conjunto, a morfologia e marcadores imunofenotípicos levando a condutas diferentes de tratamento (BUENO, 2004).

A atual relação do benzeno com a leucemia mieloide aguda não é bem conhecida, porém, sugere-se que ocorra pela produção dos metabólitos do benzeno (fenol e hidroquinona) que reagem com os cromossomos e interferem na mitose. Outra possibilidade pode ser a depleção de enxofre para desintoxicação, que é ocasionada pela interação de elementos tóxicos com fatores de crescimento como células formadoras de colônias, na medula óssea. Além disso, estudos demonstram a relação de metabólitos tóxicos produzidos por medicamentos utilizados no tratamento de câncer atuando na causa de leucemia mieloide aguda após a remissão da neoplasia (RUSHTON et al, 2013).

Esses medicamentos podem ser denominados como inibidores da enzima topoisomerase II, que tem o papel de inibir o anelamento do DNA em etapas da mitose. Um

exemplo de agente inibidor da topoisomerase II são os metabólitos formados pelo benzeno no organismo, que além de influenciar diretamente na inibição desta enzima, também podem formar ligações covalentes com proteínas e seus receptores, interferindo na transdução de sinais (SNYDER, 2012). De acordo com Hamerschlak (2006), os medicamentos utilizados na busca pela erradicação da doença nos pacientes, são tóxicos, ou seja, quando são metabolizados, formam produtos capazes de formar ligações com intermediários da medula óssea e causar recaídas em pacientes que já haviam obtido a remissão completa da doença.

4- Considerações finais

O efeito leucemogênico do benzeno é bastante conhecido. Os distúrbios causados pela intoxicação ao benzeno, precedidas ou não por alterações hematológicas, são objetos de várias pesquisas, tendo a leucemia mieloide aguda, como principal foco, por ter relação com o benzeno comprovada por evidências epidemiológicas. Atualmente, a toxicologia ambiental e ocupacional dedica-se ao estudo dos efeitos de agentes químicos como o benzeno no organismo. Portanto, pode-se afirmar que a detecção precoce de uma exposição ao benzeno pode reduzir a ocorrência dos efeitos no corpo.

Devido à vigência de casos expostos, devem-se aumentar os esforços para a busca de testes que podem detectar anormalidades citogenéticas, hematológicas e imunológicas, além de estudos que podem agregar conhecimento em relação à ação do benzeno no corpo humano, proporcionando ações antecedentes que beneficiem os expostos aos hidrocarbonetos aromáticos.

As substâncias químicas provenientes da natureza, como são de extrema importância para os avanços tecnológicos, vêm cada vez mais, sendo exploradas a fim de trazer informações sobre a exploração do ambiente relacionando a poluição e a contaminação decorrente. O benzeno passou a ser usado na indústria como solvente e logo foi classificado como agente cancerígeno, cujo efeito pode ser potencializado se relacionado a outros fatores.

Atualmente, a legislação de cada país estabelece um índice de exposição limite para o benzeno seguindo valores epidemiológicos locais, por isso, os valores são diferentes. Contudo, no Brasil, os limites declarados e os métodos de prevenção têm ajudado a reduzir casos de intoxicação pelo benzeno. Como as indústrias e locais de emissão de gases são os principais pontos de exposição ao benzeno, o Governo tem buscado alterar as políticas atuais para favorecer o meio-ambiente e a saúde das pessoas, com redução da emissão de gases, campanhas contra o cigarro e informativos de saúde.

É de extrema importância conhecer o impacto que as substâncias químicas provenientes, principalmente, das indústrias causa têm sobre a saúde humana. Os estudos atuais também buscam estabelecer caracteres de dano reversível ou irreversível, ou seja, até onde a intoxicação pelo benzeno é considerada dentro de valores seguros, não necessitando de tratamento intensivo para o paciente. Ainda não é possível definir limites globais e seguros acerca da exposição ao benzeno, pois não se tem conhecimento epidemiológico e toxicológico do efeito em longo prazo. Além disso, devemos considerar a diferença genômica e fisiológica da população.

5- Referências bibliográficas

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Public Health Statement: Toxicological profile for Benzene.** Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/phs/phs.asp?id=37&tid=14>. Acesso em junho, 2015. Publicado em Ago. 2007.

AKSOY, M. et al. Haematological effects of chronic benzene poisoning in 217 workers. **British Journal of Industrial Medicine:** Reino Unido, v.28, n.3, p. 296-302. Jul. 1971.

BENE, M.C. et al. Impact of immunophenotyping on management of acute leukemias. **Haematologica: European Hematology Association,** v. 84, n. 11, p. 1024-34, janeiro, 1999.

BITTENCOURT, R. et al. Leucemia Mieloide Aguda: Perfil de duas décadas do serviço de hematologia do Hospital de Clínicas de Porto-Alegre-RS. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.** Rio de Janeiro, v.25, n.1, p.17-24, 2003.

BONATES, C.C. et al. O benzeno como agente carcinogênico: identificação e prevenção de riscos à saúde do trabalhador. **Revista de pesquisa: cuidado é fundamental online:** Rio de Janeiro, v.2, n.3, p.1184-1190, 2010.

BUENO, N.D. et al. O transplante de medula óssea na leucemia mieloide aguda: análise de 80 pacientes transplantados no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da

Universidade de São Paulo. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Rio de Janeiro, v.26, n.2, p.84-92, 2004.

CARVALHO, Q.G.S., PEDROSA, W.A. & SEBASTIÃO, Q.P. Leucemia Mieloide Aguda versus ocupação profissional: perfil dos trabalhadores atendidos no Hospital de Hematologia de Recife. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**. São Paulo, v.45, n.6, p. 1446-1451, março, 2011.

DESCHLER, B. & LUBBERT, M. Acute Myeloid Leukemia: Epidemiology and Etiology. **American Cancer Society**: Estados Unidos, v.107, n.9 p.2099-2107, out. 2006.

DOUER, D. The epidemiology of acute promyelocytic leukaemia. **Best Practice and Research Clinical Hematology**. Holanda: Elsevier, v. 16, n. 3, p. 357-67, Setembro, 2003.

DOHNER, K. & DOHNER, H. Molecular characterization of acute myeloid leukemia. **Haematologica**: Italy, v.93, n.7, p. 976-982. Jul. 2008.

GOLDMAN, L., BENNETT, J.C. **Cecil: Tratado de Medicina Interna**. São Paulo: Guanabara Koogan, 21ª edição, 2001.

HAMERSHLAK, N. et al. Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mieloide aguda com o transplante de medula óssea – A experiência brasileira. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Rio de Janeiro, v.28, n.1, p.11-18, 2006.

IRONS, R.D. Quinones as toxic metabolites of benzene. **Journal of Toxicology and Environmental Health**. Estados Unidos, v.16, n.5, p.673-678, outubro, 1985.

LÍCINIO, M.A. & SILVA, M.C.S. Importância na detecção das mutações no gene FLT3 e no gene NPM1 na leucemia mieloide aguda – Classificação da Organização Mundial de Saúde 2008. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Rio de Janeiro, v.32, n.6, p.476-481, março, 2010.

LUSIS, M.K.P. Classificação FAB das leucemias mielóides agudas. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Rio de Janeiro, v. 22, n. 2, p. 1175-8, 2000.

MACHADO, J. M. H. et al. Alternativas e processos de vigilância em saúde do trabalhador relacionados à exposição ao benzeno no Brasil. **Ciências de Saúde Coletiva**: Brasil, v. 8, n. 4, p. 913-921, 2003.

MACHADO, J.M.H. & MORENO, P. Mapeamento das áreas industriais que utilizam e produzem benzeno no Brasil. **Fundação Oswaldo Cruz**: Rio de Janeiro, 1997.

MEDINSKY, M.A., SCHLOSSER, P.M. & BOND, J.A. Critical issues in benzene toxicity and metabolism: the effect of interactions with other organic chemicals on risk assessment. **Journal of Environmental Health Perspectives**, Estados Unidos, v.102, n.9, p.119-124, nov., 1994.

NORTH, M. et al. Modulation of Ras signaling alters the toxicity of hydroquinone, a benzene metabolite and component of cigarette smoke. **BioMed Central Cancer**, Estados Unidos, v.14:6, jan., 2014.

RIBEIRO, F.S.N. & FILHO, W.V. Avaliação retrospectiva da exposição ocupacional a cancerígenos: abordagem epidemiológica e aplicação em vigilância em saúde. **Cadernos de saúde pública**. Brasil, v.20, n.8, p.81-90, 2004.

ROBBINS, S.L. et al. **Patologia Estrutural e Funcional**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 5ª edição, 1996.

RUIZ, M. A., VASSALO, J., SOUZA, C.A. Alterações hematológicas em pacientes expostos cronicamente ao benzeno. **Revista de saúde pública**. São Paulo, v.27, n.2, p.145-151, abr. 1993.

RUSHTON, L. et al. Acute myeloid and chronic lymphoid leukaemias and exposure to low-level benzene among petroleum workers. **British Journal of Cancer**, v.110, p.783-787, Reino Unido, dez., 2013.

SILVA, G.C. et al. Diagnóstico laboratorial das leucemias mieloides agudas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v.42, n.2, p.77-84, abril, 2006.

SMITH, M.T. et al. Peroxidase-dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. **Journal of Environmental Health Perspectives**. Estados Unidos, v.82, p.23-29, 1989.

SNYDER, R. Leukemia and benzene. **International journal of environmental research and public health**, Estados Unidos, v.9:8, p.2875-2893. Agosto, 2012.

TABAK, D.G. Transplante de medula óssea em leucemia mieloide aguda. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. Rio de Janeiro, v. 22, n.1, p.55-62, mês, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Exposure to benzene: A major public health concern**. Disponível em: <http://www.who.int/ipcs/features/benzene.pdf>. Acesso em: junho, 2015.