

CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
FERNANDA NÓBREGA SANTOS
JÉSSICA OLIVEIRA DE SANTANA

ANEMIA APLÁSTICA OCUPACIONAL CAUSADA POR BENZENO

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2020

FERNANDA NÓBREGA SANTOS
JÉSSICA OLIVEIRA DE SANTANA

ANEMIA APLÁSTICA OCUPACIONAL CAUSADA POR BENZENO

Trabalho de Conclusão de Curso de pós-graduação, apresentado ao curso de Hematologia e Hemoterapia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio, como requisito para obtenção do título de especialista.

Orientadora: Esp. Fabrina de Moura Alves Correia.

JUAZEIRO DO NORTE - CE

2020

ANEMIA APLÁTICA OCUPACIONAL CAUSADA POR BENZENO

Fernanda Nóbrega Santos¹
Jessica Oliveira de Santana²
Fabrina de Moura Alves Correia³

RESUMO

A anemia aplástica é uma doença hematológica rara de alta mortalidade, autoimune e idiopática que acomete pessoas de todas as regiões do mundo. É caracterizada por pancitopenia no sangue periférico e por hipoplasia medular, onde o tecido hematopoiético é substituído por células gordurosas. A anemia aplástica pode ser classificada como congênita ou adquirida, as causas constitucionais são raras, um exemplo de anemia aplástica hereditária é a anemia de fanconi sendo identificada pela falência medular e por malformações, já a anemia aplástica adquirida é mais frequente tendo como principal causa a exposição a agentes químicos. Devido sua raridade, ainda existe dificuldade em identificar os fatores que influenciam na etiologia da doença. A quantidade de substâncias químicas utilizadas no dia a dia da população tanto em atividades domésticas como industriais, tem aumentado a cada dia, comprometendo a saúde humana, estando diretamente associada às relações sociais e ambientais. Dessa forma, o objetivo do presente artigo foi realizar uma revisão de literatura acerca da temática em questão. Considerando a importância do assunto abordado, foi efetuado um levantamento bibliográfico nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico, revistas eletrônicas e livros. Conclui-se então a importância da conscientização quanto ao uso de EPI's no trabalho, principalmente aos que são constantemente expostos a agentes tóxicos, e deste modo, diminuir o índice de mortalidade de pessoas acometidas por essa doença.

Palavras-chaves: Anemia aplástica. Benzeno. Transplante de medula óssea.

OCCUPATIONAL APPLATIC ANEMIA CAUSED BY BENZENE

ABSTRACT

Aplastic anemia is a rare hematologic disease of high mortality, autoimmune and idiopathic that affects people from all regions of the world. It is characterized by peripheral blood pancytopenia and by medullary hypoplasia, where hematopoietic tissue is replaced by fatty cells. Aplastic anemia can be classified as congenital or acquired, the constitutional causes are rare, an example of hereditary aplastic anemia is the anemia of fanconi being identified by the medullary bankruptcy and by malformations, whereas acquired aplastic anemia is more frequent having as main cause the exposure to chemical agents. Because of its rarity, there is still difficulty

¹ Discente do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. fernanda-nobrega@hotmail.com

² Discente do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. jessica-santana25@hotmail.com

³ Docente do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. fabrina@leaosampaio.edu.br.

identifying the factors that influence the etiology of the disease. The amount of chemicals used in the daily lives of the population in both domestic and industrial activities has increased daily, compromising human health, being directly associated with social and environmental relations. Thus, the objective of this article was to conduct a literature review on the subject in question. Considering the importance of the subject addressed, a bibliographic survey was carried out in the Scielo, Google Scholar, electronic journals and books databases. It is concluded the importance of awareness regarding the use of PPE at work, especially those that are constantly exposed to toxic agents, and, thus decrease the mortality rate of people affected by this disease.

Keywords: Aplastic anemia. Benzene. Bone marrow transplant.

1 INTRODUÇÃO

A anemia aplástica é uma doença hematológica rara, de alta mortalidade, autoimune e idiopática, na qual medula óssea para de fornecer a quantidade necessária de células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas). É caracterizada pela falência nas reservas medulares seguida de plaquetopenia, anemia severa e neutropenia. A Anemia Aplástica pode ser congênita ou adquirida. Estima-se que 70% dos casos são adquiridos e 30% dos casos são genéticos (MALUF, 2010; LIMA, 2014; MIGUEL, *et al.*, 2016).

Normalmente classificada em função do seu agente causador, quando há exposição: a radiação, drogas e agentes químicos (cloranfenicol, sulfa, agentes químicos: benzeno, por exemplo, vírus: citomegalovírus, mononucleose infecciosa, dengue, hepatite viral, rubéola, doença imune, Hemoglobinúria Paroxítica Noturna) (MALUF, 2010).

As apresentações dos sintomas são síndrome anêmica, cansaço, mesmo em pequenos esforços, falta de ar, fadiga, hemorragias por trombocitopenia, hematomas, infecções resultantes da neutropenia. O reconhecimento no estágio inicial da doença prolonga a sobrevivência do paciente, aumentando as chances de regeneração da medula óssea (SILVA *et al.*, 2018).

O diagnóstico é feito através de um exame clínico e exames laboratoriais como o hemograma (onde será observada uma pancitopenia), contagem de reticulócitos e mielograma tendo como resultado a alteração do tecido hematopoiético por tecido adiposo, estudos de imunofenotipagem é feito para

critério de exclusão, rastrear a presença de anomalias citogenéticas (VAZ, 2016).

A terapêutica utilizada na anemia aplástica adquirida é a base de imunossuppressores, como a ciclosporina e a globulina antitimócitos combinada (combinação imunobiológico de origem animal, tendo ação inibitória em relação a ativação dos linfócitos T) ou transplante de medula óssea (SOUSA, 2012).

O transplante de medula óssea é a terapia reparadora para o tratamento em pacientes menores de 50 anos e com poucas transfusões, com sobrevivência de 70 à 80% de cura (TELLES, *et al.*, 2002).

Diante da relevância dessa patologia e da necessidade de instruir em relação as formas de tratamento, este artigo tem como objetivo incluir as principais causas que provocam a anemia aplástica adquirida e suas manifestações clínicas, retratando o tratamento por intervenção de imunossuppressores ou transplante de medula óssea, disseminando a informação e conscientizando as pessoas sobre o quão é importante o uso de EPIs no trabalho, principalmente aos que estão expostos a agentes tóxicos.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica de abordagem qualitativa do tipo exploratória.

Em relação aos procedimentos do estudo, foram realizadas buscas nas bases eletrônicas nacionais e internacionais Scientific Electronic Library On-line (SCIELO), Scholar Google (Google Acadêmico), Pubmed, Biblioteca virtual de saúde (Bvs), apanhando artigos científicos sobre o tema utilizando as principais palavras-chave: anemia aplástica, benzeno, transplante de medula óssea. Foram utilizados 17 artigos, considerando elegíveis os estudos em língua portuguesa e inglesa, no período de 2013 a 2021. Além de livros, teses e dissertações.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 ANEMIA APLÁSTICA

O complexo hematopoiético é formado por órgãos hemoformadores (medula óssea, baço, gânglios linfáticos e fígado). A medula óssea é constituída por células hematopoiéticas e pelo estroma, originando as células troncos ou *stem cell*. O tecido hematopoiético age na produção de elementos do sangue, esse tecido faz parte dos processos de renovação, proliferação, maturação das células e diferenciação (Oliveira, 2015).

Uma parte desse sistema é composto pelo sangue, porção líquida composta de eritrócitos, leucócitos, plaquetas e plasma, onde devem circular em quantidades diferentes possibilitando suas funções no organismo. Os eritrócitos têm como função transportar oxigênio, feita pela molécula de hemoglobina, já as células leucocitárias têm a função de defesa imunológica no organismo, são formadas por células granulócitos (segmentado, eosinófilo, basófilo) e linfócitos (T e B, mastócitos) e as plaquetas agem como fatores de coagulação sanguínea e hemostasia (MIGUEL *et al.*, 2016).

Doenças do sangue podem afetar os componentes sanguíneos impedindo que realize suas funções. Esses transtornos podem ser genéticos, adquiridos, agudos ou crônicos. Essas desordens clínicas do sangue se dividem em três grupos: 1) Divergências plaquetária (problemas de sangramento excessivo); 2) anemias (devido a diminuição dos hemocomponentes sanguíneos); 3) Síndromes mielodisplásicas (como leucemia) (MIGUEL *et al.*, 2016).

Os tipos mais prevalentes de anemia são: as anemias carenciais, como a ferropriva, anemias causadas por doenças inflamatórias, anemia gestacional, anemia no idoso, e anemia proveniente de doença renal. (SANTIS, 2019)

A anemia aplástica (AA) é uma doença hematológica incomum, de alta letalidade e na maioria das vezes com causa desconhecida. É caracterizada pela evolução de pancitopenia (redução de todos os componentes sanguíneos: glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas) no sangue periférico e por hipoplasia medular, onde o tecido hematopoiético é substituído por células gordurosas (GARANITO *et al.*, 2014).

O mecanismo patológico da AA, até então, não está bem definido. O principal mecanismo é uma tolerância imune anormal e o dano a células-tronco hematopoiéticas por uma resposta imune anormal. A imunidade inata

e a adaptativa estão envolvidas no dano às células-tronco hematopoiéticas (LI *et al.*, 2020).

O diagnóstico de AA requer ao menos dois dos quesitos, concentração de hemoglobina (Hb0) $<100 / l$, contagem de plaquetas $<50 \times 10^9 / l$, contagem de neutrófilos $<1,5 \times 10^9 / l$. Possui incidência de 2-3 por milhão por ano na Europa, e ainda maior no Leste Asiático. Os acometidos apresentam sintomas de anemia e trombocitopenia. A infecção grave não é um sintoma frequente no início do curso da doença. A maioria dos casos é idiopática, entretanto deve-se atentar a exposição ocupacional, histórico familiar e histórico de utilização de medicamentos (KILLICK *et al.*, 2016).

A AA apresenta diversos graus de manifestação clínica, apresentando assim diferentes tratamentos, que serão avaliados de acordo com a gravidade, sendo utilizados tratamentos paliativos, e inclusive transplantes de medula e tratamento com imunossupressores (BASSANI *et al.*, 2020).

3.2.1 PRINCIPAIS FATORES PARA O DESENVOLVIMENTO DA ANEMIA APLÁSTICA

A patologia pode ser congênita ou adquirida. A AA hereditária se manifesta durante o desenvolvimento do organismo, desde a fertilização do zigoto até o desenvolvimento da forma adulta, ou pode ser adquirida durante a exposição a agentes tóxicos. Estima que 70% dos casos sejam adquiridos de forma secundária (LIMA, 2014).

A anemia aplástica adquirida surge a partir da exposição ao agente causador. 42% dos casos historicamente datados estão diagnosticadas como principais causas: radiação (exposição prolongada a radiação ionizante, surge efeitos acumulativos, resultando numa aplasia medular), exposição a derivados do benzeno (como plásticos, gasolina, na diluição de cera e graxa, etc.) e a agrotóxicos. Quando não é possível identificar a causa, é denominado idiopático, o que acontece em cerca de 50% dos casos. (MIGUEL *et al.*, 2016).

A quantidade de substâncias químicas utilizadas no dia a dia da população tanto em atividades domésticas como industriais, aumenta a cada dia, comprometendo a saúde humana, estando diretamente associada as

relações sociais e ambientais. A frequência exacerbada a agentes tóxicos tem aumentado gradativamente as patologias chamando a atenção da saúde pública (SILVA *et al.*, 2014).

3.3 BENZENO

Segundo Guimaraes (2011), o benzeno trata-se de um hidrocarboneto odorífero, de forma líquida e incolor, nas circunstâncias normais de temperatura e pressão. É um composto heterogêneo, imensamente inflamável, possui odor característico, sendo facilmente identificado. Utilizado como matéria prima nas indústrias químicas, refino de petróleo, de drogas, esmalte, verniz, e como solvente para graxas e cera, resina, piche, gasolina, na fumaça de cigarros, entre outros (SILVA *et al.*, 2014).

Existem três vias da introdução do benzeno no organismo: via respiratória (vapor), oral (alimentos e água contaminada) e cutânea (onde é necessário o contato direto do líquido contendo o benzeno na derme, essa via é a mais rara, sendo que é uma das mais preocupantes, pois há absorção imediata do agente no organismo). A via inalatória é mais comum em termos de contaminação, a maior parte do benzeno inalado, é expelido pela expiração e o outro restante fica acumulado nos tecidos (principalmente nos que tem alto teor lipídico) logo após a absorção, o benzeno é metabolizado pelo fígado. (SILVA *et al.*, 2014).

O rim é o órgão responsável por fazer a excreção desses metabólitos, o metabolismo dessa substância no organismo ocorre por etapas. O primeiro ciclo do metabolismo envolve as enzimas do citocromo P450 2E1 (tem função no metabolismo de xenobióticos no organismo), carregando a composição de um intermediário eletrolítico reativo, o óxido do benzeno (OB) que possui uma meia vida de 7 à 9 minutos. Esse metabólito se liga ao DNA e as proteínas, tendo uma nova metabolização, reproduzindo novos metabólitos (muco aldeídos e benzoquinonas) que também tem a mesma capacidade de se ligar as proteínas e ao DNA. Após essa reprodução de novos metabólitos, irão surgir os adultos (que foram formados nas reações entre o óxido do benzeno e as macromoléculas) sendo considerados pré-

cancerígenos. O OB converte-se em fenol *in vivo*, sendo metabolizado com a participação da CYP2E1, ocasionando a ausência das células da medula óssea e um aumento na toxicidade dos metabolitos (SILVA *et al.*, 2014).

Os efeitos tóxicos do benzeno no organismo humano ocorrem por ação mutagênica e carcinogênica. A exposição ao benzeno por período prolongado está relacionada a hipoplasia medular que ocasiona uma pancitopenia. Os efeitos tóxicos do benzeno podem ser reversíveis quando tratado, através de transfusões sanguíneas com a combinação de medicamentos e a exclusão a exposição ao agente tóxico, a fim de retornar os níveis normais dos parâmetros hematológicos, quando não há a mudança nos parâmetros a única solução é o transplante de medula óssea (MENDES *et al.*, 2017).

3.4 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

A anemia aplástica adquirida apresenta manifestações como palidez, hemorragias mesmo em pequenas fissuras, pontos roxos na pele sem razão identificada, cansaço, dor de cabeça, hemorragia gengival, erupções na pele, taquicardia, vertigem e falta de ar. Pode ser identificada a partir de um hemograma, seguido de uma biopsia da medula óssea (para confirmação de diagnóstico), raio-X dos ossos, estudos citogenéticos (para estudos das células e dos 46 cromossomos), exames bioquímicos, transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TGP), desidrogenase láctica (DHL), fosfatase alcalina (FA), ferritina, exames sorológicos (para identificação de infecções virais), combs direto e indireto, dosagem de vitamina B12 (MIGUEL *et al.*, 2016).

Além das transfusões sanguíneas utilizadas, a fim de converter o quadro da aplasia medular são utilizados tratamentos alternativos com timoglobulina, ela tem ação no organismo como imunossupressor (medicamento interjeção) e ciclosporina (droga imunossupressora). A timoglobulina é uma imunoglobulina antitimócitos humanos preparada a partir de sangue de coelhos que foram injetados com células timo humano (SCHEINBERG *et al.*, 2011).

Segundo SILVA *et al.* (2018) para obter sucesso com transplante de medula óssea, o paciente recebe doses de quimioterapia, que podem ou não serem associadas a radioterapia, com o intuito de devastar as células acometidas pela doença, em seguida realiza-se a transfusão de células tronco pluripotentes retiradas de uma pessoa saudável e compatível, com a finalidade de restituir as funções normais da medula.

O transplante de medula óssea (TMO) é a infusão intravenosa de células progenitoras hematopoiéticas, que tem como objetivo reconstituir a função medular nos pacientes com medula óssea lesada. O TMO está dividido em três modalidades: 1) Transplante halogênico onde o paciente recebe a medula óssea de um doador aparentado, que pode ser um familiar, ou não aparentado, que pode ser qualquer doador, a coleta pode ser a partir da medula óssea, sangue periférico, sangue do cordão umbilical; 2) Transplante singênico o doador é um irmão gêmeo idêntico; 3) Transplante haploidêntico manipula-se as células de um doador parcialmente compatível. (ATTA, 2014).

Após o transplante são utilizados medicamentos imunossupressores (ciclosporina), pois o risco de rejeição dura cerca de um ano, segundo dados nacionais a constatação é que pacientes apresentam rejeição tardia para recuperar a hematopoese (MEDEIROS *et al.*, 2010).

4 CONCLUSÃO

A AA trata-se de uma doença hematológica rara, autoimune e idiopática, na qual a medula óssea para de fornecer a quantidade necessária de células sanguíneas. O tratamento de primeira linha é o transplante de medula óssea, com 80% chance de cura, especialmente para pacientes com idade inferior a quarenta anos e com poucas transfusões.

A AA pode ser hereditária (rara) ou adquirida (sendo a mais frequente). A principal causa da Anemia Aplástica adquirida é a exposição a agentes químicos.

Foi observado ao longo do estudo que as principais causas de AA são através à exposição a agentes tóxicos, como agrotóxicos, inseticidas,

produtos derivados do petróleo, benzeno, cloranfenicol, bismuto, solventes, anti-convulsivantes, radiação ionizante, entre outros.

Quanto mais cedo for diagnosticado o paciente com AA maior será a estimativa de vida, tornando-se possível a realização do tratamento apropriado para o indivíduo num tempo ágil, alcançando a melhoria física e aumentando as chances de cura.

Conclui-se então a importância da conscientização quanto ao uso de EPI's no trabalho, principalmente aos que são constantemente expostos a agentes tóxicos, e deste modo, diminuir o índice de mortalidade de pessoas acometidas por essa doença.

REFERÊNCIAS

ATTA, E. H.; O papel da globulina antitímocítica na anemia aplástica severa e no transplante de medula óssea, **Coleciona SUS**, n. 127, 2014.

BASSANI, B. F.B.; Schuster, A.L.; CHAVES, J.S.I.; CRIPPA, C.M.; DAMBROS, V.L.; PRILL, S. A.; CLAUDINO, L.D.; CEZAR, J.P.L.; Anemia aplástica: definição e tratamento, **Hematology, trasfusion and cell therapy**, vol. 42, p. 2-3, 2020.

GARANITO, M. P.; CARNEIRO, J. D. A.; FILHO, V. O.; SCHEINBERG, P.; Outcome of children with severe acquired aplastic anemia treated with rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine A, **Jornal de pediatria**, vol.90, n.5, Porto Alegre, 2014.

GUIMARÃES, J. C.; ROTMEISTER, K.; NOGUEIRA, K. C. C.; RODRIGUES, M. F.; Benzeno, **Nagea**, v.1, n.5, 2011.

KILLICK, S.B., BOWN, N., CAVENAGH, J., DOKAL, I., FOUKANELI, T., HILL, A., HILLMEN, P., IRELAND, R., KULASEKARARAJ, A., MUFTI, G., SNOWDEN, J.A., SAMARASINGHE, S., WOOD, A., MARSH, J.C.W.; Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia, **British Journal of Haematology**, vol:172, p. 187-207, 2016.

LI, Y.; WAN, D.; GUOA, R.; WANG, F.; HAN, L.; ZHANG, D; XING, H.; CAO,W.; LIU,Y.; XIE, X.; JIANG, Z.; Decreased bone marrow regulatory innate lymphoid cells show a distinctive miRNA profiling in aplastic anemia, **Hematology**, v.26, p. 37-42, 2020.

LIMA, D. F.; **Mortalidade geral por anemia aplástica no Brasil e correlação entre o estado da Bahia e as demais unidades de federação e entre os**

estados do Nordeste no período de 1996 a 2011, Programa de Pós-Graduação em Saúde, Ambiente e Trabalho, n.68, 2014.

MALUF, E. M. C. P.; **Epidemiologia da anemia aplástica adquirida severa: um estudo caso-controle realizado no Brasil**, tese, v.1, n.176, Curitiba, 2000.

MEDEIROS, L. A.; PASQUINI, R.; Anemia aplástica e anemia de Fanconi – Diretrizes Brasileiras em Transplantes de Células – Tronco Hematopoiéticas, **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 20, São Paulo, 2010.

MENDES, M.; MACHADO, J. M. H.; DURAND, A.; AMARAL, I. C. C.; VALENTE, D., GONÇALVES, E. S.; ARCURI, A. S. A.; TREVISAN, E. A.; SARCINELLI, P.N.; LARENTIS, A. L.; CORREA, M. J. M.; ANDRE, L. C.; normas ocupacionais o benzeno: uma abordagem sobre o risco e exposição nos postos de revendas de combustíveis, **Revista brasileira de saúde ocupacional**, v. 42, n.1, 2017.

MIGUEL, F. H.; ZARDETTI, R.M; CARMO, S. S.; LIMA, V. S.; MARSON, R. F; MACHADO, A. M.; MACHADO, A. R. S. R. Aplasia de medula óssea: características, diagnóstico e tratamento, **Revista conexão eletrônica**, v. 13, n.1 ,2016.

SANTIS, G. C. Anemia: definição, epidemiologia, fisiopatologia, classificação e tratamento. **Medicina (Ribeirão Preto)**, [S. l.], v.52, n. 3, p. 239-251, 2019. DOI: 10.11606/issn. 2176-7262. v52i3p239-251.

SCHEINBERG, P.; Tratamento atual da anemia aplástica adquirida grave, Divisão de Hematologia, National Heart, Lung, and Blood Institute - Bethesda, MD, Estados Unidos, v.9, n.229-235, 2011.

SILVA, C. B.; MITRI, S.; PAVESI, T.; SAGGIORO, E.; MOREIRA, J. C.; Benzeno: reflexos sobre a saúde pública, presença ambiental e indicadores biológicos utilizados para a determinação da exposição, **Cad. Saúde Coletiva**, v.22, n. 329-342, Rio de Janeiro, 2014.

SILVA, M. R. F.; MIRANDA, F. S. L.; SOUZA, K. S.; WALOIS, V. S. S. Abordagem clínico-laboratorial da anemia aplástica adquirida, **Revista científica da FASETE**, n. 316-330, 2018.

SOUSA, A. M.; **Fatores prognósticos para sobrevivência após transplante de medula óssea em portadores de anemia aplástica**. Dissertação [mestrado em epidemiologia] – Escola Nacional de Saúde Pública / Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro, p. 113. 2012.

VAZ, C. C.; **Anemia Aplástica Adquirida**. Dissertação [mestrado em análises clínicas] – Faculdade de Farmácia Universidade do Porto. Porto, Portugal, p.144. 2016.