

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS INDUZIDAS POR POLUIÇÃO INDUSTRIAL EM MORADORES E INDUSTRIÁRIOS DE CUBATÃO, SP (BRASIL)

Paulo Cesar Naoum*
Celso Abbade Mourão*
Milton Artur Ruiz**

NAOUM, P. C. et al. Alterações hematológicas induzidas por poluição industrial em moradores e industriários de Cubatão, SP (Brasil). Rev. Saúde públ., S. Paulo, 18:271 - 7, 1984.

RESUMO: Foram analisados 496 indivíduos de Cubatão, SP (Brasil), cidade com alto teor de poluição industrial, com o objetivo de verificar alterações hematológicas induzidas por poluentes industriais. Dos estudos citológicos dos eritrócitos dessa população estudada, foram observadas 188 (38%) com alterações, isoladas ou combinadas em um único indivíduo, das quais 26% apresentaram policromatofilia, 24% com pontilhados basófilos, 15% com corpos de Heinz, e 8% com reticulocitose. As freqüências de metahemoglobinemia e sulfohemoglobinemia foram, respectivamente, de 35% e 32% em moradores da vila Parisi — um bairro cercado pela maioria das indústrias de Cubatão — 15% e 5% em operários das indústrias, e 12% e 4% em habitantes de áreas distantes entre 3 e 8 km do polo industrial. Esses resultados indicam que as alterações são causadas por poluentes tóxico-oxidantes e que as conseqüências fisiopatológicas no sangue dos moradores de Cubatão parecem indicar que estão relacionadas com o tempo de exposição e com a proximidade dos focos emissores de poluentes.

UNITERMOS: Poluentes ambientais. Alterações hematológicas. Saúde ambiental.

INTRODUÇÃO

Cubatão, cidade localizada próxima ao litoral do Estado de São Paulo, com cerca de 85 mil habitantes, é ocupada por vinte e três indústrias com grande potencial ativo na produção de fertilizantes, aço e compostos químicos, além do refinamento de petróleo. Essas indústrias emitiam, diariamente, em 1977, 418 toneladas de monóxido de carbono, 220 de benzeno, 182 de dióxido de enxofre, 41 de óxidos de nitrogênio, 31 de hidrocarbonetos, 2.600 de material particulado, além da liberação de outros 75 tipos de poluentes^{8, 13}.

As conseqüências para o homem, incluindo intoxicações por monóxido de carbono, com alterações na fisiologia do transporte

de oxigênio pelas hemoglobinas, podem depender do tempo de exposição e da concentração desse composto químico no ambiente; entretanto, por ser o monóxido de carbono um bloqueador reversível do transporte de oxigênio, a interrupção da exposição a essas condições, ou o rápido suprimento de oxigênio, faz com que o monóxido de carbono seja removido da hemoglobina, e que o oxigênio se ligue à hemoglobina, possibilitando sua distribuição para todas as células do organismo. A toxicidade provocada por óxidos de nitrogênio e de enxofre, e seus derivados, é extremamente mais aguda que a do monóxido de carbono, pois essas substâncias são bloqueadoras irreversíveis. As alterações motivadas por esses tipos de poluentes estão também na dependência de suas

* Do Departamento de Biologia do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" — 15100 — São José do Rio Preto, SP — Brasil.

** Do Serviço de Hematologia da Faculdade de Medicina de Santos — Rua Oswaldo Cruz, 179 — 11100 — Santos, SP — Brasil.

concentrações e do tempo de exposição no ambiente. Esses tóxicos atuam, inicialmente, na membrana dos eritrócitos e nas enzimas sintetizadas por essas células, protetoras da integridade das moléculas que transportam o oxigênio⁴. Essas enzimas equilibram a transformação normal de uma pequena quantidade (1% a 8%) de hemoglobina oxigenada, ou oxihemoglobina, em hemoglobina férrica, ou metahemoglobina, e vice-versa. Caso haja desequilíbrio, provocado por agentes indutores, como sulfas e seus compostos, anilina, intoxicações por óxidos de nitrogênio e de enxofre, entre outros, a oxihemoglobina se converterá rapidamente em metahemoglobina, a qual não executará o transporte de oxigênio. Dependendo do grau dessa conversão, a metahemoglobina pode se transformar em pigmentos insolúveis denominados sulfohemoglobina, que facilmente se desnatura, formando um material residual intraeritrocitário (corpos de Heinz), junto à membrana do eritrócito, provocando a lise dessas células, abreviando seu tempo de vida útil^{14,3}.

Estudos realizados em moradores de vila Parisi¹¹, um bairro com aproximadamente 15 mil habitantes e cercado pela maioria das indústrias de Cubatão, mostraram altas concentrações de metahemoglobina e de sulfohemoglobina (hemoglobinemias), além da presença de corpos de Heinz, pontilhados basófilos e outras alterações eritrocitárias. Recentemente, foi demonstrado que as atividades de superóxido dismutase e glutatíon peroxidase, duas enzimas envolvidas no controle das concentrações das espécies ativas de oxigênio nos eritrócitos, estavam duas vezes mais elevadas em residentes de vila Parisi¹⁰. Esses fatos, que representam profundas alterações no desempenho fisiológico dos eritrócitos, provocadas por compostos oxidantes emitidos pelo complexo industrial de Cubatão, causam uma série de lesões na morfologia e fisiologia dessas células. A possibilidade de que essas alterações podem estar relacionadas com a proximidade dos focos emissores de poluição, e também com o tempo de exposição aos poluentes industriais, é discutida no presente trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas amostras de sangue coletadas em frascos contendo EDTA sódico a 5%, pertencentes a 496 indivíduos provenientes de Cubatão, SP, caucasóides e negróides, dos dois sexos, com idades variáveis entre 12 e 78 anos. Desses, 386 eram pertencentes a moradores de vila Parisi (grupo A), 60 eram de operários de indústrias (Companhia Brasileira de Estireno, Refinaria Presidente Bernardes, Carbocloro Clorogil e Engedor, Union Carbide do Brasil, Companhia Petroquímica Brasileira, Manah S/A, IAP Indústrias de Fertilizantes, e Rhodia Indústrias Químicas e Têxteis S/A), todos não-residentes em vila Parisi, mas que trabalham, em média, 8h por dia (grupo B) e 50 eram amostras de habitantes de área distante entre 3 e 8 km do polo industrial de Cubatão (grupo C). Obedecendo o mesmo procedimento de coleta, o grupo controle foi constituído por 100 indivíduos, também caucasóides e negróides dos dois sexos, com idades variáveis de 15 a 66 anos, todos saudáveis e estabelecidos em São José do Rio Preto, Estado de São Paulo, cidade distante aproximadamente 500 km de Cubatão e praticamente, sem poluição industrial.

Os estudos citológicos dos eritrócitos para detecção de pontilhados basófilos e policromatofilia foram realizados por meio da coloração com Giemsa enquanto que, para contagens de reticulócitos e pesquisas para detecção de corpos de Heinz, utilizou-se a solução corante de azul crezil brilhante⁵. As amostras de sangue com pontilhados basófilos foram analisadas por eletroforese quantitativa em acetato de celulose, pH 8,6⁹ para avaliar o conteúdo de hemoglobina A₂ (ou HbA₂), enquanto que aquelas com presença de corpos de Heinz foram submetidas ao teste de instabilidade térmica a 37°C². A reatividade de metahemoglobina, estimada pela adição de cianeto de potássio em hemolisados previamente oxidados por ferricianeto de potássio, foi estimada em 540 e 600 nm, enquanto que a concentração de sulfohemoglobina foi determinada em 620 nm⁷. Para os hemolisados com concentrações

umentadas de metahemoglobina e/ou de sulfohemoglobina, estabeleceu-se os picos de absorção máxima entre 480 e 630 nm⁶.

RESULTADOS

Dos estudos citológicos dos eritrócitos dos 496 indivíduos de Cubatão, foram observados 188 (38%) com alterações, isoladas ou combinadas em um mesmo indivíduo, dos quais 127 (26%) apresentaram policromatofilia em diferentes intensidades, 121 (24%) com pontilhados basófilos, 76 (15%) com corpos de Heinz em eritrócitos (Fig. 1) ou em reticulócitos (Fig. 2), e 40 (8%) com reticulocitose, com valores na faixa de 3,5% a 18%. O grupo controle não apresentou as alterações eritrocitárias consideradas nesse trabalho. A análise comparativa entre os três grupos de Cubatão mostrou que 81% dos componentes do grupo A apresentaram alterações eritrocitárias, seguido do grupo B, com 50%, e do grupo C, com 38% (Tabela 1). Todas as amostras com pontilhados basófilos, analisadas por eletroforese quantitativa, exibiram valores normais para HbA₂, com concentrações variáveis de 2,25% a 3,38%; esse teste foi necessário para diferenciar os pontilhados basófilos de indivíduos com beta talassemia heterozigota

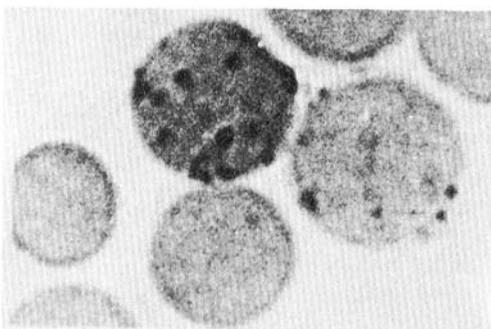


Fig. 1 – Corpos de Heinz em eritrócitos de um industrial de Cubatão.

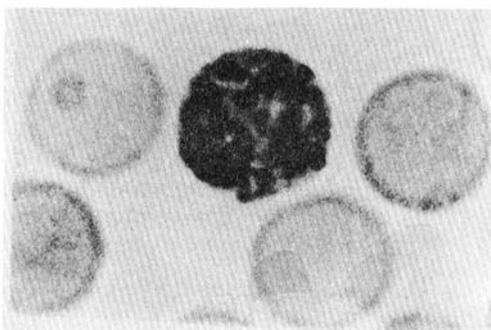


Fig. 2 – Corpos de Heinz em reticulócito de um morador de vila Parisi.

TABELA 1

Alterações eritrocitárias em indivíduos de Cubatão (Grupos A, B e C)

Grupo	Corpos de Heinz		Pontilhado basófilo		Reticulocitose		Policromatofilia		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Controle (n=100)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
A (n=386)	66	17	117	30	31	8	101	26	315	82
B (n=60)	6	10	3	5	4	7	17	28	30	50
C (n=50)	4	8	1	2	5	10	9	18	19	38

(os quais geralmente apresentam HbA₂ aumentada) daqueles originados por outras causas. O teste de instabilidade térmica a 37°C, positivo em portadores de hemoglobinas anormais instáveis, as quais também formam corpos de Heinz por desnaturação dessas proteínas, resultou negativo em todos os 76 casos em que foram detectadas essas inclusões intraeritrocitárias.

A Tabela 2 mostra os valores médios de metahemoglobina e sulfohemoglobina nos

quatro grupos analisados. Verifica-se, por esses resultados, que o grupo A apresenta a maior média para os dois tipos de hemoglobinas, seguido dos grupos B e C e do grupo controle. As freqüências de metahemoglobinemia e de sulfohemoglobinemia foram, respectivamente, de 35% e 32% no grupo A, 15% e 5% no grupo B e, 12% e 4% no grupo C, enquanto que no controle não se registrou nenhum caso de meta ou sulfohemoglobine-
mia.

TABELA 2

Médias e desvios padrões de metahemoglobina e sulfohemoglobina nos quatro grupos analisados

Grupo	Nº	Metahemoglobina		Nº	Sulfohemoglobina	
		\bar{X}	DP		\bar{X}	DP
Controle	40	6,63	2,08	40	1,64	1,04
A	82	8,19	3,17	82	3,05	2,32
B	60	7,14	2,52	60	2,03	1,33
C	50	6,77	2,29	50	1,74	1,14

As análises de variância para heterogeneidade das médias de meta e sulfohemoglobinas nos quatro grupos analisados mostraram que eles são heterogêneos entre si (Tabela 3). A correlação entre as médias dessas duas hemoglobinas nos quatro grupos (Tabela 3) deu um valor de "r" positivo e altamente significativo (para 2 g.l, $r = 0,999$, $p < 0,01$). Essa correlação e a respectiva análise de regressão estão representadas na Fig. 3. O valor de $F = 593$ (Tabela 4) para o valor de

b é também significativo ($p < 0,01$). Esses resultados indicam uma correlação positiva praticamente perfeita entre as médias de meta e sulfohemoglobina, a despeito do baixo número de graus de liberdade. Da análise de regressão pode-se admitir uma relação de dependência entre esses dois tipos de hemoglobinemias.

Os resultados das análises de correlação e de regressão dos percentuais de meta e

TABELA 3

Análises de variância para heterogeneidade das médias de metahemoglobina e sulfohemoglobina dos quatro grupos analisados.

Hb	FG	GL	QM	F	P
Meta	Entre	3	28.907	4.17	<0,01
	Dentro	214	6.928		
Sulfo	Entre	3	24.786	9.20	<0,01
	Dentro	214	2.695		

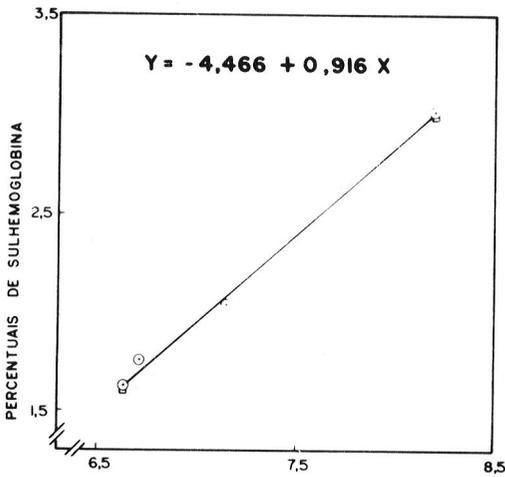


Fig. 3 - Médias de sulfohemoglobina como função de médias de metahemoglobina.

TABELA 4

Análise de variância para significância de b (equação da Fig.3).

FV	GL	QM	F	P
regressão	1	1,186	593	<0,01
resíduo	2	0,002		

sulfohemoglobina, feitas separadamente para os quatro grupos, encontram-se na Tabela 5. As correlações são negativas para o controle e positivas para os grupos A e B.

A determinação da absorção máxima dos comprimentos de onda nas amostras com concentrações aumentadas de meta e sulfohemoglobinas, afastaram a possibilidade dessas alterações terem sido causadas por defeitos hereditários em seus portadores, quais sejam: hemoglobina anormal do tipo M (ou HbM) e deficiência das enzimas de conversão e reconversão metahemoglobina \rightleftharpoons oxihemoglobina; esses resultados indicam que as alterações são de origens tóxico-oxidantes.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

As alterações citológicas verificadas nos eritrócitos das amostras de sangue provenientes de Cubatão, juntamente com o aumento das concentrações de meta e sulfohemoglobina, evidenciam o contínuo estado de indução tóxico-oxidante causado por determinados compostos, especialmente óxidos e derivados nitrogenados e sulfurados, que estão presentes em quantidades consideravelmente elevadas na atmosfera de Cubatão.

A alta frequência de pontilhados basófilos verificada em cerca de 24% dos moradores de Cubatão, notadamente naqueles de vila Parisi, e afastada a possibilidade de terem

TABELA 5

Análises de correlação e regressão de metahemoglobina (variável independente) e sulfohemoglobina (variável dependente) para os quatro grupos analisados.

Grupo	Correlação				Regressão		
	GL	R	t	P	equação	F	P
Controle	38	-0,318	2,068	<0,05	$Y = 2,709 - 0,160 x$	4,30	< 0,05
Grupo A	80	0,263	2,214	<0,05	$Y = 1,477 + 0,193 x$	4,92	< 0,05
Grupo B	58	0,302	2,413	<0,05	$Y = 0,894 + 0,160 x$	5,84	< 0,05
Grupo C	48	0,037	0,256	>0,05	$Y = 1,620 + 0,018 x$	0,07	> 0,05

sido causados por beta talassemia heterozigota, indica intoxicação pelo chumbo. A toxicidade desse metal na região de Cubatão pode ser considerada em razão da emissão industrial de 2.600 ton/dia de efluentes com fortes cargas de chumbo, cobre, mercúrio, zinco, entre outras⁵. O chumbo exerce um efeito cumulativo, sendo sua presença no sangue prejudicial à fisiologia dos eritrócitos e de seus precursores, pois inibe muitas enzimas, especialmente aquelas relacionadas com a síntese do grupo heme, causando a eliminação significativa de ácido delta aminolevulínico e de porfobilinogênio. A anemia, como resultado dessa intoxicação, aparece mais tarde, enquanto que o sistema nervoso central apresenta maior susceptibilidade à sua ação tóxica¹². A policromatofilia verificada em cerca de 26% dos moradores de Cubatão, juntamente com a detecção de corpos de Heinz e reticulocitose, respectivamente em 15% e em 8% dos indivíduos examinados daquela cidade, como eventos associados, podem ser considerados conjuntamente. Os eritrócitos policromatofílicos são aqueles que perderam seus núcleos antes da completa hemoglobinação dessas células, indicando, geralmente, aumento da eritropoese que, por sua vez, pode estar associada à reticulocitose⁴. Essa elevação da atividade eritropoética é decorrente, nas situações do presente estudo, como provável consequência da morte precoce dos eritrócitos cujas moléculas de hemoglobinas foram oxidadas, em altas concentrações, por compostos nitrogenados e sulfurados, originando meta e sulfohemoglobinemias. Fato agravante da fisiologia normal dos eritrócitos foi a constatação de corpos de Heinz nos três gru-

pos de Cubatão. Além disso, a verificação de que essas alterações estão ocorrendo em reticulócitos indica a extensão do processo deletério causado por poluentes industriais em prejuízo do desenvolvimento morfológico e da fisiologia normal dos eritrócitos. A fase intermediária desse processo de degradação celular pode ser dimensionada por meio das altas concentrações de meta e sulfohemoglobinas, confirmando-se, inclusive, um contínuo estado de lesão celular verificado pela dependência da formação de sulfohemoglobina a partir das elevações de metahemoglobina induzidas por agentes oxidantes da atmosfera. Como resultado dessas hemoglobinemias pode ocorrer um débito de oxigênio transportado pelos eritrócitos em detrimento do metabolismo celular de parcelas do organismo.

Finalmente, a expansão dos poluentes para outras áreas afastadas do complexo industrial pode ser explicada pelas condições geográficas específicas da região de Cubatão¹. As alterações hematológicas constatadas no presente trabalho parecem indicar que as consequências fisiopatológicas no sangue dos moradores dessa região estão diretamente relacionadas com o tempo de exposição e com a proximidade dos focos emissores de poluentes.

AGRADECIMENTOS

Ao Sr. Romeu Magalhães e ao Dr. Nicola Felice Granato Neto que auxiliaram nas coletas das amostras de sangue, e à ajuda financeira prestada pela Comissão de Projetos Especiais (CPE) da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

NAOUM, P. C. et al. [Hematological changes induced by industrial pollution in residents and industrial workers in Cubatão, SP (Brazil)]. *Rev. Saúde públ.*, S. Paulo, 18: 271 - 7, 1984.

ABSTRACT: Blood samples from 496 people living or working in Cubatão, SP, Brazil, a city with high levels of industrial pollution, were analysed in order to verify hematological changes induced by industrial pollution. Cytological studies of erythrocytes showed that 188 people (38%) had hematological changes, single or compound. Of the total sample 26% had polychromatophilic red cells, 24% had basophilic stippling, 15% had Heinz bodies, and 8% had reticulocytosis. The frequencies of methemoglobinemia and sulfohemoglobinemia were, respectively, 35% and 32% in inhabitants of vila Parisi a township in the neighbourhood of Cubatão surrounded by various industries; 15% and 5% in industrial workers, and 12% and 4% inhabitants that live between 3 and 8 km from the industrial complex. These results indicate that the hematological changes are caused by toxic-oxidant pollutants and that the physio-pathological consequences in the blood of the population of Cubatão show a direct relationship to exposure time and to proximity to the sites of origin of the pollutants.

UNITERMS: Environmental pollutants. Hematologic changes. Environmental health.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AB'SABER, A. Cubatão, um exemplo a não ser seguido. *Ciênc. Hoje*, Rio de Janeiro, 1: 20-1, 1982.
2. CARRELL, R. W. & KAY, R. A simple method for the detection of unstable haemoglobin. *Brit. J. Haematol.*, 23: 615-9, 1972.
3. CARRELL, R. W.; WINTERBOURN, C. C. & RACHMILEWITZ, E. A. Activated oxygen and haemolysis. *Brit. J. Haematol.*, 30: 259-64, 1975.
4. DACIE, J. V. Drug induced haemolytic anaemias. In: Dacie, J. V. *The haemolytic anaemias: congenital and acquired*. London, Churchill, 1972. p. 993-1128.
5. DACIE, J. V. & LEWIS, S. *Practical haematology*. 4th ed. London, Churchill, 1968. p. 240-52.
6. DE TRAVERSE, P. M. & COQUELET, M. L. Diagnostic biologique des cyanoses congénitales et detection de l'hémoglobine M. *Ann. Biol. Clin.*, 19: 303-12, 1961.
7. GERALD, P. & GERALD, P. S. Second spectroscopically abnormal methemoglobin associated with hereditary cyanosis. *Science*, 129: 393-400, 1959.
8. KUCINSKI, B. Cubatão uma tragédia ecológica. *Ciênc. Hoje*, Rio de Janeiro, 1: 11-24, 1982.
9. MARENGO-ROWE, A. J. Rapid electrophoresis and quantitation of haemoglobin on cellulose acetate. *J. clin. Path.*, 18: 790-2, 1965.
10. MEDEIROS, M. H. G.; BECHARA, E. J. H.; NAOUM, P. C. & MOURÃO, C. A. Oxygen toxicity and hemoglobinemia in subject from a highly polluted town. *Arch. environ. Hlth*, 38: 11-6, 1983.
11. NAOUM, P. C.; MOURÃO, C. A.; RUIZ, M. A. & POLI NETO, A. Toxic methaemoglobinaemia and sulphaemoglobinaemia in a population from Cubatão (SP, Brazil): effect of industrial pollution? *Ciênc. Cult.*, 34: 529-31, 1982.
12. OTTAWAY, J. H. *The biochemistry of pollution*. London, Edward Arnold Publ., 1980.
13. TOMMASI, L. R. Anacefalia em Cubatão. *Boletim FBCN* (Fundação Brasileira para a Conservação da Natureza), 17: 105-11, 1982.
14. WHITE, J. M. The unstable haemoglobin. *Brit. med. Bull.*, 32: 219-22, 1976.

Recebido para publicação em 08/02/84
Aprovado para publicação em 26/03/84