

LUIZ RICARDO GONZALEZ

NEUTROPENIA ÉTNICA BENIGNA EM TRABALHADORES

HÍGIDOS

CAMPINAS

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

NEUTROPENIA ÉTNICA BENIGNA EM TRABALHADORES
HÍGIDOS

Luiz Ricardo Gonzalez

Tese de Doutorado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de
Ciências Médicas da Universidade
de Campinas - UNICAMP para
obtenção de título de Doutor em
Saúde Coletiva, área de
concentração em Epidemiologia.
Sob orientação do Prof. Dr. Satoshi
Kitamura

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

G589n	Gonzalez, Luiz Ricardo, 1963 - Neutropenia étnica benigna em trabalhadores hígidos. / Luiz Ricardo Gonzalez. -- Campinas, SP: [s.n.], 2012. Orientador: Satoshi Kitamura Tese (Doutorado)-Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas. 1. Neutropenia. 2. Doenças profissionais. 3. Leucopenia. I. Kitamura, Satoshi. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	--

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Bening ethnic neutropenia in healthy workers

Palavra-chave em inglês:

Neutropenia

Occupational health

Leucopenia

Área de concentração: Epidemiologia

Titulação: Doutor em Saúde Coletiva

Banca examinadora:

Satoshi Kitamura [Orientador]

João Carlos do Amaral Lozovey

José Tarcisio Penteado Buschnelli

Djalma de Carvalho Moreira Filho

Fabiola Traina

Data da defesa: 07-03-2012

Programa de Pós-Graduação: Saúde Coletiva

Banca Examinadora de Tese de Doutorado

LUIZ RICARDO GONZALEZ

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Satoshi Kitamura

Membros:

Prof(a). Dr(a). Satoshi Kitamura

Prof(a). Dr(a). João Carlos do Amaral Lozovey

Prof(a). Dr(a). José Tarcisio Penteado Buschinelli

Prof(a). Dr(a). Djalma de Carvalho Moreira Filho

Prof(a). Dr(a). Fabiola Trama

Curso de pós-graduação em Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 07 de março de 2012

RESUMO

Justificativa e Objetivos: Neutropenia étnica benigna é uma condição caracterizada por uma redução da contagem dos neutrófilos abaixo de $1.500/\text{mm}^3$ na circulação sanguínea, estando ausentes as causas secundárias, adquiridas ou congênitas. Ocorre, principalmente, em populações negras e seus descendentes, não apresentando problemas recorrentes de infecção. Diversos trabalhos realizados, ao redor do tema em outros Países, em que a etnia negra é importante na composição populacional, como no Brasil, mostra a importância do conhecimento da neutropenia étnica. A proposta do presente estudo foi investigar a prevalência de neutropenia étnica benigna, no meio de uma população trabalhadora, aparentemente saudável, sendo realizado em um Hospital de grande porte na cidade de São Paulo-Brasil.

Método: Trata-se de um estudo transversal, envolvendo 347 voluntários, que estavam dentro dos critérios de inclusão do estudo. **Resultados:** Os dados deste trabalho demonstram que entre os trabalhadores estudados, 9 (2,59%) apresentaram critérios diagnósticos para neutropenia étnica benigna. Relativamente em relação aos brancos participantes, os negros, pardos e amarelos apresentaram menor contagem de neutrófilos. **Conclusão:** Levando-se em consideração o aspecto racial, este estudo mostra que pessoas negras e seus descendentes podem apresentar uma diminuição na contagem de neutrófilos, sem predisposição a infecções.

Descritores: Neutropenia Étnica Benigna, Doenças Profissionais.

ABSTRACT

Background and Objectives: Benign ethnic neutropenia is a condition characterized by a neutrophil count reduction under $1.500/\text{mm}^3$ in blood circulation, with absence of acquired or congenital secondary causes. It occurs mainly among afro populations or their descendants not presenting problems with recurrent infections. Different papers performed in other countries, in which the Black ethnicity is important in the population composition, such as in Brazil, discuss the importance of knowing about ethnic neutropenia. The aim of this study was to investigate the prevalence of benign ethnic neutropenia in an apparently healthy working population of a large hospital in the city of São Paulo, Brazil.

Method: This transversal study comprised 347 volunteers who met the inclusion criteria.

Results: According to this study, nine (2.59%) among the studied employees met the diagnostic criteria for benign ethnic neutropenia. Compared to Caucasian participants, Black, Brown and Yellow people presented a lower neutrophil count.

Conclusion: Considering the racial aspect, this study showed that afro people and their descendants may present a neutrophil count reduction, without predisposition to infections.

Keywords: Benign ethnic neutropenia, occupational health.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	03
1.1- Conceitos/Definições.....	03
1.1.1- Neutrófilos.....	04
1.1.1.2 - Efeito do exercício físico na contagem de neutrófilos.....	07
1.2 – Neutropenia.....	09
1.3- Neutropenia e benzeno.....	18
1.4- Identificação da etnia.....	24
 2. JUSTIFICATIVA.....	 27
 3. OBJETIVOS.....	 28
 4. MATERIAL E MÉTODO.....	 29
4.1 - O Hospital Ipiranga.....	29
4.2 - Coleta de Dados.....	30
4.3- Formulário de coleta de dados.....	32
4.3.1. Considerações sobre alguns dados do estudo.....	32
4.4 - Critérios de inclusão.....	34
4.5 - Critérios de exclusão.....	34
4.6 - Coleta e análise do sangue.....	35
4.7 - Critérios para o diagnóstico de neutropenia étnica.....	36
4.8 - Análise estatística.....	36
4.9 - Aspectos éticos.....	37

5.RESULTADOS.....	39
5.1 - Análise descritiva do perfil demográfico, características gerais e profissionais da população estudada.....	39
5.2 - Análise descritiva geral para as variáveis analisadas dos hemogramas.....	42
5.3 - Análise para neutrófilos.....	46
5.4 - Análises de outras variáveis.....	47
5.5 - Resumo dos resultados.....	58
 6. DISCUSSÃO.....	 59
6.1 - Aspectos da realização do estudo.....	59
6.1.1 – Entrevista.....	59
6.1.2 - Dificuldades encontradas: dados e entrevista.....	60
6.1.2.1- Dados.....	60
6.1.2.2- Etnia.....	61
6.2- Discussão dos resultados.....	64
 7. CONCLUSÕES.....	 67
 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	 69
 9. ANEXOS.....	 84
Anexo 1: Planilha Microsoft® Excel®.....	84
Anexo 2: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	87
Anexo 3: Valores de referência para o hemograma utilizados neste estudo.....	88

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Diferenças étnicas no hemograma.....	05
Quadro 2 - Diferenças étnicas e de horário de coleta no hemograma.....	06
Quadro 3 - Classificação das neutropenias crônicas.....	10
Quadro 4 - Causas de neutropenias.....	11
Quadro 5 - Ação do benzeno sobre o tecido hemopoético.....	19
Quadro 6 - Especificações do benzeno.....	20
Quadro 7- Distribuição dos trabalhadores participantes do estudo, conforme sua função.....	40
Quadro 8 - Estatísticas descritivas para a etnia.....	40
Quadro 9- Distribuição geral dos indivíduos quanto à faixa etária.....	41
Quadro 10- Distribuição geral dos indivíduos quanto a parentes de outra etnia.....	41
Quadro 11- Distribuição geral dos indivíduos quanto a tabagismo.....	41
Quadro 12- Distribuição geral dos indivíduos quanto à naturalidade.....	42
Quadro 13- Distribuição geral das variáveis do hemograma.....	43
Quadro 14A- Descrição geral para as variáveis do hemograma série vermelha.....	44
Quadro 14B- Análise descritiva geral para as variáveis do hemograma série branca.....	45
Quadro 15- Análise comparativa para as variáveis do hemograma quesito cor.....	47

Quadro 16- Resultados da análise global pelo teste de KRUSKAL-WALLIS obtidos da avaliação das variáveis dos hemogramas.....	48
Quadro 17-Teste de comparação múltipla para as variáveis significativas no quesito cor (Teste LSD de Fisher nos ranks).....	48
Quadro 18- Análise comparativa para as variáveis do hemograma quesito sexo.....	50
Quadro 19- Análise comparativa para as variáveis do hemograma no quesito tabagismo.....	51
Quadro 20- Descrição da variável idade, em cinco grupos, com o teste de Kruskal-Wallis.....	52
Quadro 21 - Relação entre idade e variáveis estudadas pelo coeficiente de correlação de Spearman.....	52
Quadro 22 - Distribuição percentual segundo a cor e as variáveis do hemograma.....	53
Quadro 23 - Análise para neutropenia (considerando $<1500/\text{mm}^3$).....	56
Quadro 24 - Análise para a contagem de neutrófilos ($<1000/\text{mm}^3$).....	57
Quadro 25 - Análise de regressão linear univariada para a contagem de neutrófilos.....	57

Figura 1. <i>Box Plot</i> da análise comparativa para as variáveis do hemograma quesito etnia.....	49
---	----

1- INTRODUÇÃO

O presente estudo é consequência das vivências do autor, no exercício das funções de seus cargos, como médico do trabalho e clínico, nas Áreas de Saúde Ocupacional e Medicina Interna. Tais experiências inspiraram e contribuíram para a realização deste, por apresentarem constantes exigências que demandaram o aprofundamento da investigação dos casos de neutropenia e suas consequências médicas, sociais, jurídicas e trabalhistas.

Com vistas a uma introdução objetiva deste estudo, são apresentados a seguir, alguns conceitos e definições.

1.1-Conceitos/Definições

Diferentemente do que ocorre na clínica médica, em que pacientes acometidos de algum mal procuram o médico, na medicina do trabalho, pessoas supostamente hígdas, procuram o profissional na busca de atestado de saúde, que lhes permitam trabalhar ou permanecer em sua atividade de trabalho.

Vale também salientar que uma eventual má interpretação de resultados de exames complementares, por parte do médico, pode levar à discriminação de trabalhadores ou candidatos a emprego, prática esta condenada na medicina do trabalho. Aliás, candidatos com alterações nos exames laboratoriais ou outros, deveriam ser admitidos ao trabalho, desde que estas não representem inadequações ou contraindicações que possam implicar

em agravamento de risco para a saúde e a segurança própria e/ou de terceiros (1).

O hemograma completo, exame frequentemente solicitado, permite a análise de variações quantitativas e morfológicas de elementos figurados do sangue, que quando alterado, pode permitir o diagnóstico precoce de doenças relacionadas com as exposições ocupacionais, ou mesmo condições que podem tornar o Trabalhador (ou o candidato) mais suscetível a determinadas exposições no trabalho. Por exemplo, os indivíduos anêmicos são mais suscetíveis a exposições a monóxido de carbono em atividades como garagistas, caixas em estações de pedágio nas estradas, e outras.

Denomina-se “neutropenia” a situação em que o resultado do hemograma apresenta uma redução do número de neutrófilos circulantes inferior a $1.500/\text{mm}^3$.

1.1.1 Neutrófilos

Os neutrófilos (também denominados leucócitos polimorfonucleares ou granulócitos) são componentes celulares do sistema imune que apresentam núcleos polilobulados e contêm grânulos em seu citoplasma (2) e são derivados da célula pluripotencitária (*stem cell*) na medula óssea. Participam da defesa imune inespecífica do corpo humano, realizando fagocitose, ao qual cabe a reação inflamatória que se segue à agressão de qualquer microrganismo patogênico, englobando as partículas antigênicas para destruí-las (ação também realizada pelos macrófagos) por procedimentos enzimáticos, esse conjunto de ações é a reação inflamatória, a que se somam os fatores

que constituem o sistema complemento para reforçar a fagocitose e a inflamação (2,3,4,5,6,7,8).

O aumento de neutrófilos é denominado de neutrofilia e ocorre principalmente nas infecções bacterianas. Situações de estresse, gravidez, exercício físico, alimentação e uso de corticóides também podem aumentar a leucometria, mais especificamente o número de neutrófilos circulantes. As causas da diminuição dos neutrófilos (neutropenia) serão explicadas posteriormente. Na avaliação do número de neutrófilos através do hemograma completo, devem-se considerar os valores de referência para idade, sexo e etnia, bem como as condições e horário de coleta do sangue (Quadros 1 e 2) (6,8,9).

Quadro 1. Diferenças étnicas no hemograma (9)

	Homens			Mulheres		
	Caucasianos	Afro-caribenhos	Africanos	Caucasianos	Afro caribenhos	Africanos
Leucometria (x 10³/μL)	5,7 (3,6 – 9,2)	5,2 (2,8 – 9,5)	4,5 (2,8 – 7,2)	6,2 (3,5 – 10,8)	5,7 (3,3 – 9,9)	5,0 (3,2 – 7,8)
Neutrófilos(x 10³/μL)	3,2 (1,7 – 6,1)	2,5 (1,0 – 5,8)	2,0 (0,9 – 4,2)	3,6 (1,7 – 7,5)	3,0 (1,4 – 6,5)	2,4 (1,3 – 4,2)
Linfócitos (x 10³/μL)	1,7 (1,0 – 2,9)	1,9 (1,0 – 3,6)	1,8 (1,0 – 3,2)	1,8 (1,0 – 3,5)	2,0 (1,2 – 3,4)	2,0 (1,1 – 3,6)
Monócitos (x 10³/μL)	0,34 (0,18–0,62)	0,33 (0,18–0,52)	0,29 (0,15–0,58)	0,30 (0,14– 0,61)	0,31 (0,16 – 0,59)	0,28 (0,15 – 0,39)
Eosinófilos (x 10³/μL)	0,12 (0,03–0,48)	0,13 (0,03–0,58)	0,12 (0,02–0,79)	0,13 (0,04–0,44)	0,10 (0,03 – 0,33)	0,10 (0,02 – 0,41)
Plaquetas(x 10³/μL)	218 (143 - 332)	196 (122–313)	183 (115 – 290)	246 (169 – 358)	236 (149 – 374)	207 (125 – 342)

Quadro 2. Diferenças étnicas e de horário de coleta no hemograma (8)

<u>HOMENS ADULTOS</u>					
Horário de coleta	Europeus caucasianos idade média 25 anos 9:30-11:30	Europeus caucasianos idade média 25anos 14:30-16:30	Americanos caucasianos 16 – 44 anos antes do meio-dia ou à tarde próximo ao meio dia.	Afro americanos antes do meio-dia ou à tarde próximo ao meio dia.	Africanos 09:00 – 12:00
Leucometria(x 10³/μL)	3,487 -9,206	3,722 -9,8284	4,550 - 10,100	3,600 – 10,200	2,587 – 9,075
Neutrófilos(x 10³/μL)	1,539 – 5,641	1,775 -6,508	2,050 -6,800	1,300 – 7,400	0,775 -4,131
Linfócitos (x 10³/μL)			1,500 – 4,000	1,450 – 3,750	1,012 – 3,876
Monócitos(x 10³/μL)			0,220 – 0,950	0,210 – 1,050	0,062 – 0,688
Eosinófilos(x 10³/μL)			0,030 – 0,860	0,030 – 0,720	0,047 – 3,371

As infecções mais comuns na neutropenia são: infecção de pele (celulite e abscessos subcutâneos), infecções em mucosas e trato respiratório (gengivite, estomatite, úlceras aftosas, periodontite, abscessos peri-retal, pneumonia e otite média) e septicemia. A causa mais comum de infecção em indivíduos com neutropenia crônica são principalmente da flora endógena: *Staphylococcus* spp, *Serratia marcescens*, *Klebsiella* spp, e outros organismos Gram negativos e *Aspergillus* spp. Não foi notado um aumento da suscetibilidade para infecções virais ou parasitárias (6).

1.1.1.2 – Efeito do exercício físico na contagem de neutrófilos

O efeito do exercício físico na contagem de neutrófilos foi estudado em maratonistas, ciclistas de competição e jogadores de futebol de diferentes etnias e a descrição de neutropenia e linfopenia nestes estudos sugerem que exercícios aeróbicos de alta intensidade podem induzir neutropenia, levantou-se que este achado explicaria a evidência de aumento de incidência de infecções em atletas profissionais em estudos anedóticos (10,11).

Uma hipótese para explicar os casos de neutropenia em Atletas é que ocorreria uma marginalização dos neutrófilos em áreas de injúria, causando neutropenia, mas a combinação de linfopenia sugere que exercício de alta intensidade afete a hematopoese em estágios precoces, na medula óssea, por um mecanismo ainda desconhecido (11).

No estudo de Baian et al. (12), no ano de 2000, investigou-se a mobilização dos neutrófilos na medula óssea em maratonistas de diferentes etnias, quando concluiu-se que o efeito do exercício na contagem de leucócitos difere quanto à intensidade do mesmo seja moderado ou vigoroso (12).

Segundo a Posição oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte (13) define-se:

Exercício moderado: atividade que se enquadra dentro da capacidade cárdio respiratória do indivíduo e que pode ser mantida confortavelmente por um período prolongado (aprox. 45 min). Em geral de 3 a 6 METs ¹.

¹-METS: (**metabolic equivalents**) uma medida de intensidade de atividade física. É a medida da unidade de energia gasta, um METS é a quantidade de oxigênio consumido por uma pessoa em repouso, equivale aproximadamente a 3.5 ml oxigênio/kg de peso/minuto.

Exercício vigoroso: atividade suficiente para representar um desafio cárdio respiratório substancial ou com intensidade acima de 60% da captação máxima de oxigênio. Em geral acima de 6 METs (13).

Exercícios levam a um aumento dos níveis sanguíneos de adrenalina e noradrenalina, o qual leva a mobilização dos neutrófilos, do *pool* marginal e também aumentando a contagem de eosinófilos, monócitos e linfócitos. Os efeitos da adrenalina exógena são similares.

A ação da adrenalina parece mediar um aumento na síntese de AMP (adenosina monofosfato) cíclico nas células do endotélio vascular, com subsequente liberação do AMP cíclico na corrente sanguínea, levando a uma redução da adesividade dos neutrófilos (14).

Em exercícios moderados pela mediação das catecolaminas, depois de uma elevação inicial nos leucócitos ocorre uma queda seguida de uma segunda elevação de neutrófilos e monócitos, esta mediada pelo cortisol, os neutrófilos liberados no sangue periférico pelo corticoide são da reserva medular, um extenso estoque de granulócitos não liberados pela medula óssea. Em exercícios vigorosos estas duas fases são similares, mas podem ser menos distintas. A segunda subida dos neutrófilos atribuível à saída de neutrófilos da medula óssea é muito notável e é acompanhada por uma queda marcante nos linfócitos e eosinófilos. É provável que os efeitos tardios do exercício prolongado vigoroso em neutrófilos, eosinófilos e linfócitos sejam todos mediados por corticosteroide (12).

1.2 Neutropenia

O *National Cancer Institute*, dos Estados Unidos da América estabeleceu a contagem de neutrófilos de $1.500/\text{mm}^3$, como o valor necessário na defesa do organismo, pois um valor abaixo deste deixaria o mesmo vulnerável a infecções (15). Assim, este valor foi adotado como o mínimo requerido, na maioria dos casos, para iniciar ou continuar o tratamento em muitos estudos clínicos terapêuticos de câncer. Isto é baseado devido ao risco de ser induzido um estado prolongado de neutropenia, após a administração de quimioterapia citotóxica mielossupressora. A contagem para valores inferiores a este citado é comumente aceita como definição de neutropenia (16).

Entre as causas de neutropenia, listadas nos quadros 3 e 4, temos a neutropenia étnica benigna (neutropenia idiopática crônica de adultos, neutropenia racial, neutropenia étnica benigna, familiar, pseudoneutropenia, e neutropenia étnica).

Para realizar o seu diagnóstico é importante distingui-la de outras formas clínicas da neutropenia (quadros 3 e 4), principalmente de supressão induzida por infecções, neoplasias, doenças autoimunes, distúrbios metabólicos ou hematológico e formas de neutropenia congênita como a neutropenia congênita grave (síndrome de Kostmann). Todas essas doenças são diagnosticadas principalmente em brancos, exibindo uma contagem de neutrófilos menor que $500/\text{mm}^3$, e ocorrendo ulceração oral, cutânea ou infecções sistêmicas, que são graves e potencialmente fatais (3,15,16,17).

Quadro 3. Classificação das Neutropenias Crônicas (17).**A. Congênita**

1. Neutropenias congênitas severas
2. Síndromes congênitas raras, associadas com neutropenia
3. Erros inatos de metabolismo, associados com neutropenia
4. Neutropenias racial, étnica ou familiar

B. Adquirida

1. Neutropenias primárias ou idiopáticas
2. Neutropenias secundárias
3. Neutropenias crônicas induzidas por drogas

Quadro 4. Causas de neutropenia (18).

Infecciosas	Virais	Gripe, mononucleose, hepatite, CMV, sarampo, rubéola, dengue, HIV, febre amarela
	Bacterianas	Tuberculose, febre tifoide, septicemia brucelose.
	Outras	Histoplasmose, sífilis, rickettsioses, psitacose, malária, calazar
Esplenomegalias	Hepatopatia crônica, hepatopatia alcoólica, esquistossomose, esplenomegalia congestiva, doença de Gaucher, síndrome de Felty	
Imunológicas	LES, artrite reumatoide, periarterite nodosa, outras collagenoses choque anafilático, DHAI e sarcoidose	
Outras	Desnutrição, carência de cobre, hipervitaminose A, agranulocitose, hipopituitarismo e agamaglobulinemia.	
Agentes leucopenizantes	Regulares	Colchicina, irradiação, citostáticos e benzeno
	Ocasionais	Analgésicos, antibióticos, anticonvulsivantes, sais de ouro, tranquilizantes, antitiroideos, diuréticos, hipoglicemiantes, antimaláricos, anti-histamínicos, tuberculostáticos, sulfonamidas, barbitúricos.
Alterações da medula óssea	Infiltração	Metástase, linfoma, necrose da medula óssea
	Deficiências	Ferro, vitamina B12, vitamina B6 e ácido fólico
	Alteração do parênquima	Leucemias, síndrome mielodisplásica, síndrome de Fanconi, hemoglobinúria paroxística noturna, anemia aplástica idiopática, neutropenia cíclica familiar, hipoplasia crônica, agranulocitose infantil

CMV=Citomegalovírus; HIV=sigla em inglês para *human immunodeficiency virus*, em português vírus da imunodeficiência humana; LES = lúpus eritematoso sistêmico; DHAI = doença hemolítica autoimune

Adotar-se-á neste trabalho, a denominação “neutropenia étnica” por ser a mais utilizada em publicações especializadas. Trata-se da condição mais comumente observada em indivíduos de ascendência negra e seus descendentes, estando os níveis de neutrófilos, abaixo do que é considerado como “dentro dos limites da normalidade” (19,20) e é caracterizada por uma redução absoluta no número de neutrófilos na ausência de causas secundárias, não entrando na categoria de neutropenias crônicas de causas adquiridas, congênitas severas, congênitas raras ou erros inatos do metabolismo (14,19,20). Diferente de outras causas de neutropenia, nesta, não ocorre um aumento do número ou da gravidade das infecções (14,21).

As Neutropenias são classificadas em:

- **Severa:** quando a contagem absoluta de neutrófilos for menor que 500 por mm³ de sangue periférico;
- **Moderada:** entre 500 e 1.000/ mm³ de sangue periférico;
- **Leve:** entre 1.000 e 1.500/ mm³ de sangue periférico (22).

Foi primeiramente descrita por Kyle and Linman em 1968(9) no artigo *Chronic Idiopathic Neutropenia: A Newly Recognized Entity?* publicado na revista médica *The New England Journal of Medicine* e revisada posteriormente pelo primeiro autor em 1980, e publicada na mesma revista com o título: *Natural History of Chronic Idiopathic Neutropenia* (23,24,25,26). Pode apresentar-se como neutropenia isolada ou combinada com trombocitopenia e/ou anemia (26,27) em mulheres, predominantemente (26, 28).

O exato mecanismo da neutropenia étnica ainda não é conhecido, sendo que diferentes mecanismos foram implicados como: diminuição na produção de neutrófilos pela medula óssea; excessivo aumento da marginalização de neutrófilos; extravasamento para os tecidos e destruição dos neutrófilos maduros ou de seus progenitores na medula óssea, mediada imunologicamente (21,29).

Levantou-se a hipótese de uma possível formação de células, produzindo citocinas pró-apoptóticas no microambiente da medula óssea e a possibilidade da existência de uma subpopulação de linfócitos, com propriedades mielosupressivas, agindo na medula óssea e sangue periférico em trabalho publicado no ano de 2005 de Papadaki et al. (22).

Um aumento da frequência do HLA (*Human Leucocyte Antigens*) (também denominados de antígenos de histocompatibilidade) – loci DRB1*1302 (DR beta 1), levou a um risco relativo de 8,36 para o desenvolvimento de neutropenia étnica benigna em trabalho do ano de 2001(22,30,31).

Koene et al. (32) publicaram em 1998, um trabalho em que mostram ter identificado baixos níveis de CD 16 (*cluster of differentiation*), um marcador de membrana de superfície de leucócitos e plaquetas, distinguível por anticorpos monoclonais, usado para diferenciar populações celulares, como um marcador de propensão a infecção em neutropenia(32).

A neutropenia étnica benigna apresenta uma predominância em mulheres relacionada a uma predisposição genética, a *Human Leucocyte Antigens* (HLA) classe II (33).

Vários autores, de forma independente, encontraram níveis aumentados de IL-1 β (Interleucina 1, beta) e outras citocinas pró-inflamatórias como IL-6 (Interleucina 6) e TNF- α (*tumor necrosis factor—alpha*), no sangue de pacientes com neutropenia étnica benigna (17,22,27,28,31).

A hipótese de que o aumento da marginalização dos neutrófilos seja o mecanismo responsável, pela patogênese da neutropenia étnica benigna não é válido, pois em Africanos saudáveis foi mostrado que o *pool* total de granulócitos circulante é semelhante àqueles apresentados em outros grupos étnicos (12). Em outros trabalhos, Baian et al.(12) e Phillips et al. (34), no ano de 2000, demonstraram não haver diferença entre os grupos étnicos na mobilização de neutrófilos marginados, depois de exercício vigoroso, indicando que pessoas de etnia africana não apresentaram uma proporção aumentada de neutrófilos no *pool* marginal no seu sangue. Uma hipótese alternativa para o mecanismo étnico de neutropenia é que os indivíduos de etnia africana têm uma reserva granulocítica diminuída na medula óssea (12,34).

Para explicar a diferença na contagem de glóbulos brancos, entre os diferentes grupos étnicos, D'Angelo (35) em publicação do ano de 2009, cita que os estudos genéticos identificaram que o gene que controla a expressão do receptor do sistema de grupo sanguíneo *Duffy*, o *Duffy Antigen Receptor for Chemokines* (DARC) estaria ligado a neutropenia étnica.

Estudos sobre a administração de corticóide, em negros, são conflitantes sobre o aumento dos neutrófilos pela ação do mesmo ser maior nos negros do que em brancos (20,35,36).

Outro achado em casos de neutropenia étnica benigna, segundo

trabalho de Papadaki et al. (27) de 2001, é a esplenomegalia. Apesar de sua detecção por manobras de palpação ser rara, um aumento do volume esplênico foi encontrado em ultrassonografias abdominais em aproximadamente metade dos pesquisados.

O encontro de uma redução da densidade mineral óssea, constatada por densitometria, também foi relatado em relação à neutropenia étnica benigna, sendo sugerida uma renovação óssea (*turnover*) acelerada levando a este achado (37).

Outros estudos têm demonstrado que negros saudáveis e seus descendentes também apresentam uma contagem menor de plaquetas, do que a apresentada por indivíduos da raça branca. Por outro lado, entre os brancos, as mulheres apresentam um número maior de neutrófilos, do que o apresentado pelos homens (29).

A importância do tema, no Brasil, se deve ao fato de que no último Censo Demográfico Nacional, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2010 (39), as pessoas que se declararam de cor parda ou preta constituem 43,1% e 7,6% da população geral, respectivamente. Desse modo, a população negra no Brasil alcança, atualmente, o índice de 50,7% da população total. Vale observar que a composição étnica dos brasileiros não é uniforme por todo o país, variando nas diversas regiões. Assim, o desconhecimento da existência da neutropenia étnica pelos médicos, pode causar implicações psicossociais a pacientes ao estigmatizá-los, podendo discriminar indivíduos ainda jovens em plena capacidade laborativa, levando a consequências clínicas, sociais e psicológicas.

Como exemplo, destaque-se a possibilidade de “reprovação” de um candidato a emprego por se acreditar que, com a diminuição destes elementos sanguíneos, o trabalhador possa estar mais predisposto a infecções, e, conseqüentemente, exposto a maior risco de absenteísmo, custos assistenciais mais elevados e aposentadoria precoce e clínicas.

Entre as consequências clínicas, pode-se mencionar a importância no diagnóstico e tratamento de negros e seus descendentes com câncer e esquizofrenia (40,41,42,43,44,45,46), pois a inicialização de quimioterapia para o tratamento de alguns tipos de câncer depende, entre outros fatores, de uma contagem de neutrófilos inicial, maior que $1.500/\text{mm}^3$ (40). Assim o encontro de neutropenia étnica benigna, em negros e seus descendentes, pode causar um atraso, no início do tratamento, por causa do temor na recuperação da contagem de neutrófilos em resposta a quimioterapia citotóxica (40,44).

O tratamento de esquizofrenia refratária a outros tratamentos (esquizofrênicos resistentes) tem como uma das opções de tratamento o antipsicótico clozapina (leponex®) (antipsicótico cujo mecanismo de ação é devido ao bloqueio dos receptores dopaminérgicos, no sistema límbico), o qual é contra indicado quando os leucócitos estão abaixo de $3.500/\text{mm}^3$ e os neutrófilos abaixo de $2.000/\text{mm}^3$, pois uma reação adversa potencialmente grave produzida por este medicamento é a granulocitopenia e agranulocitose, com ocorrência estimada de 3% e 0,7%, respectivamente (41,42,43,45).

Existem poucos estudos sobre a prevalência de neutropenia étnica benigna, na base populacional brasileira. Estudo realizado na cidade de Campinas, no ano de 2006, a neutropenia étnica foi diagnosticada em 7,2%, de 144 pacientes investigados (47). Em *estudos realizados nas populações, de*

diversos países, os resultados foram muito variáveis:

- Em Israel, Shoenfeld et al. (48), no ano de 1978, relataram casos de neutropenia em 75 de 200 Judeus lemenitas assintomáticos estudados, não encontrando associação com qualquer tendência a infecções;
- Adewuyi et al. (49), em 1994, analisaram a distribuição total e diferencial de leucócitos em uma amostra de homens negros e brancos do Zimbábue que viviam no mesmo ambiente. Brancos Zimbabuanos apresentaram a contagem de leucócitos maior que a de negros e a diferença foi devida à baixa de neutrófilos neste último grupo;
- Papadaki et.al, (28), em 1999, descreveram na população da ilha de Creta, na Grécia, uma estimativa de 1,67% de neutropenia étnica benigna, principalmente em mulheres de meia idade;
- Kaaba et al. (50), na população do Kuwait, descreveram em trabalho publicado no ano de 2004, 11% a prevalência em adultos saudáveis;
- Em 2007, um estudo na população dos Estados Unidos da América, com 25.222 participantes, a prevalência de neutropenia foi de 4.5% entre os participantes negros, 0.79% entre os brancos, e 0.38% entre Mexicano-Americanos (16);

- Foi realizado, nos Emirados Árabes Unidos, um estudo publicado em 2009, comparando a contagem média de neutrófilos e a prevalência de neutropenia benigna por idade, sexo e entre 22 grupos familiares (designados como tribos) envolvendo 1032 pessoas. A neutropenia benigna foi encontrada em 110 (10,7%) indivíduos (51).

1.3- Neutropenia e benzeno

Em termos gerais, quando é citado o tema neutropenia, *não se pode deixar de citar o benzeno*, pois entre as alterações precoces que podem ser provocadas pela substância no sistema hematopoético, estão a neutropenia e a linfopenia, e além destas, o pontilhado basófilo nas hemácias e a macrocitose (Quadro 5) (52,53,54).

O benzeno é capaz de induzir, dependendo da dose, a uma alteração cromossômica com acometimento da célula pluripotencial (*stem cell*, célula primordial ou indiferenciada) da medula óssea, prejudicando a sua maturação normal dando origem a um clone da mesma. A leucemia mielóide aguda é o tipo mais comum de manifestação crônica ocorrendo após longo período de latência (cinco anos, em média) e raramente durante fase de exposição aguda do benzeno (52,53,54).

Quadro 5: Ação do benzeno sobre o tecido hemopoético (54):

QUADRO CLÍNICO	QUADRO LABORATORIAL	Quadro Medular	ELEMENTO ALVO
GRAUS VARIADOS	GRAUS VARIADOS	CELULARIDADE	STEM CELL
Gengivites	Leucopenia	Hipocelularidade(global ou isolada)	Alteração na maturação e diferenciação de cromossomas
Infecções	Macrocitose	Aplasia	ESTROMA
Equimoses	Pontilhado basófilo	MORFOLOGIA	Lesão no microambiente
Petéquias	Hipossegmentação neutrofílica	Atipias células primitivas	
Sangramentos	Anemia	Alterações mielodisplásicas (micromega-cariócitos)	
	Plaquetopenia	Eosinofilia,	
	Macroplaquetas	Plasmocitose	
	Leucemia mielóide aguda	ESTROMA	
		Hemorragia, Necrose	

O benzeno ou benzol é um hidrocarboneto aromático, que se caracteriza por apresentar como cadeia principal um anel benzênico, também chamado de anel aromático (55,56), descoberto em 1825, por Michael Faraday (1791 - 1867), no gás de iluminação usado em Londres, e em 1834, o químico Edilhardt Mitscherlich determinou a sua fórmula molecular - C₆H₆ (56).

Quadro 6. Especificações do benzeno.(Modificado de 52)

<i>Benzeno</i>	
Nome químico	Benzeno
Sinônimos	Benzol
Família química	Hidrocarboneto aromático
Fórmula molecular	C ₆ H ₆
Especificação molecular	C1=CC=CC=C1
Peso molecular	78.11 g/mol
Densidade relativa	0.8786 g/ml a °C
Ponto de fusão	5.5 °C
Ponto de ebulição	80.1 °C
Calor de vaporização	30.3 kJ/mol
Calor de Fusão	9.84 kJ/mol
CAS ²	71-43-2
Número ONU ³	1114
Aparência	Líquido aquoso; sem coloração; odor adocicado; flutua na água; produz vapores irritantes

O benzeno é líquido, inflamável, incolor e tem aroma doce e agradável, perceptível em concentrações da ordem de 12 partes por milhão (ppm), registro CAS² N.71-43-2, registro ONU³ N.1114 (Quadro 6) (58,59).

As principais fontes de benzeno são a destilação de carvão mineral em coquearias e diversas operações petroquímicas, em particular a destilação catalítica⁴, a destilação do petróleo cru e a alquilação de hidrocarbonetos aromáticos menores, sendo estes processos importantes fontes de exposição ocupacional ao benzeno (60).

²O NÚMERO CAS (CAS NUMBER OU CAS REGISTRY NUMBER EM INGLÊS) DE UM COMPOSTO QUÍMICO, POLÍMERO, SEQUÊNCIA BIOLÓGICA OU LIGA É UM NÚMERO DE REGISTRO ÚNICO NO BANCO DE DADOS DO CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, UMA DIVISÃO DA CHEMICAL AMERICAN SOCIETY. O CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE ATRIBUI ESTE NÚMERO A CADA PRODUTO QUÍMICO QUE É DESCRITO NA LITERATURA.

³NÚMERO ONU: NÚMERO QUE IDENTIFICA O PRODUTO, DESIGNADO PELA "INTERNACIONAL MARITIME DANGEROUS GOODS CODE", PUBLICADA PELA IMCO - INTERGOVERNMENTAL MARITIME CONSULTATIVE ORGANIZATION, LONDRES, 1972. NA PORTARIA 4 DO MINISTÉRIO DOS TRANSPORTES, DE MAIO DE 1997, FOI ADOTADA A MESMA CLASSIFICAÇÃO.

⁴A DESTILAÇÃO CATALÍTICA CONSISTE EM UM REARRANJO DA ESTRUTURA MOLECULAR DOS HIDROCARBONETOS CONTIDOS EM CERTAS FRAÇÕES DE PETRÓLEO, PODENDO SER PRODUZIDOS, DEPENDENDO DA FAIXA DE EBULIÇÃO DA NAFTA DA CARGA, UMA NAFTA DE ALTO ÍNDICE DE OCTANAGEM, PARA SER UTILIZADA NA PRODUÇÃO DE GASOLINA, BENZENO, TOLUENO E XILENO. NESTE PROCESSO TAMBÉM SÃO PRODUZIDAS PEQUENAS QUANTIDADES DE GÁS COMBUSTÍVEL E GÁS LIQUEFEITO DE PETRÓLEO (59).

Trata-se de uma substância usada como solvente (de iodo, enxofre, graxas, ceras, etc.) e como matéria-prima básica na produção de muitos compostos orgânicos importantes, como o fenol, a anilina, o trinitrotolueno, plásticos, gasolina, borracha sintética, tintas, etc. (58,59).

As principais fontes de produção no Brasil, atualmente, encontram-se concentradas nos centros de produção petroquímica e refino de petróleo, nos parques de Camaçari na Bahia, Triunfo no Rio Grande do Sul, Capuava e Cubatão no Estado de São Paulo, que são responsáveis por 95% da produção nacional (60). O restante da produção nacional provém da destilação fracionada de óleos leves de alcatrão e o obtido a partir da destilação seca do carvão mineral em poucas siderúrgicas, produzindo uma mistura formada pelos hidrocarbonetos benzênicos: benzeno, tolueno e xileno, conhecido pela sigla BTX (60).

Os vapores do benzeno quando inalados causam tontura, cefaléia e em concentrações maiores, inconsciência, podendo causar a morte. As exposições crônicas podem propiciar o aparecimento de alterações no sistema hematopoético (Quadro 3), sendo descritos casos de anemia aplástica, leucemia e outras hematopatias malignas (52,59).

Desde meados da década de 1940 iniciou-se uma preocupação em se controlar a emissão do benzeno em ambientes ocupacionais (52,58,59,61,62).

No Brasil, o início das ações legais para diminuir a exposição ao benzeno ocorreu em 1982, quando foi proibida em todo o território nacional a fabricação de produtos tais como tintas, vernizes, colas, misturas de solventes

que contivessem benzeno em sua composição em uma concentração superior a 1% em volume. Sabe-se, no entanto, que quando se trata de exposição às substâncias cancerígenas o ideal para a proteção da saúde do Trabalhador é a proibição do uso do agente. Devido à importância industrial do benzeno, esta condição é inviável (62).

Em 1995, para garantir a diminuição da concentração de benzeno nos ambientes de trabalho foi instituído o Valor de Referência Tecnológico (VRT). O VRT é definido como a concentração de benzeno no ar considerada exequível do ponto de vista técnico; por exemplo, 2,5 ppm (parte por milhão) para as empresas siderúrgicas e 1,0 ppm para as demais empresas que produzem, transportam, armazenam, utilizam ou manipulam benzeno e suas misturas líquidas contendo 1% ou mais em volume (62).

O tema benzeno/neutropenia é citado na literatura mundial desde 1897 (43), e na nacional desde 1940 (53), com os casos ocorridos na fábrica de BHC (*Benzene Hexachloride*) (um inseticida) das Indústrias Químicas Matarazzo em São Caetano/SP, em 1985/86; na Companhia Siderúrgica Nacional (CSN) em Volta Redonda/Rio de Janeiro, em 1985; no Pólo Petroquímico de Camaçari/ Bahia, em 1990 (59).

Um caso que merece ser destacado é o da Companhia Siderúrgica Paulista (COSIPA), quando trabalhadores apresentaram alterações hematológicas quantitativas, com redução do número de neutrófilos, “devido à ação do benzeno” (52,53).

No período de 1983 a 1995, mais de mil trabalhadores da referida siderúrgica do Município de Cubatão, São Paulo, foram afastados do trabalho por apresentarem alterações hematológicas decorrentes da exposição ambiental e ocupacional ao benzeno (61).

Esta empresa utilizava carvão coque (hulha) para alimentar os fornos, tendo como consequência a formação de óleos leves, entre eles o benzeno, mas, em 1976 houve uma importante alteração neste processo.

O gás da coqueria era submetido a tratamento para remoção dos óleos leves, entre eles o benzeno, sendo este utilizado na fabricação de plásticos, colas, tintas, solventes, havendo interesse em separá-lo. Entretanto, em meados da década de 1970, o mercado para uso de benzeno já estava saturado, de modo que, quando se decidiu aumentar a produção da siderúrgica e, conseqüentemente, o aumento do consumo de coque, a Cosipa resolveu não remover o benzeno e os outros óleos leves. Tais fatos coincidiram com a ocorrência de afastamentos por neutropenia (63).

Os trabalhadores foram afastados de suas atividades por “neutropenia”, termo este que de um simples dado hematológico usual, passou a sinônimo de benzenismo (52).

1.4 - Identificação da etnia

A etnia do Trabalhador será mencionada durante a coleta de dados, por isso faz-se importante definir este conceito.

No Brasil, é comum se utilizar a palavra “cor” para designar “raça” ou “etnia”. Esta confusão parece existir apenas pelo uso e costume, “perpetuado” ao longo do tempo. Segundo o dicionário Houaiss (64), “cor” é *“a coloração da pele em geral ou, particularmente a do rosto”*. Por outro lado, “raça” (65) é a *“divisão tradicional e arbitrária dos grupos humanos, determinada pelo conjunto de caracteres físicos hereditários (cor da pele, formato da cabeça, tipo de cabelo etc.)”*. Como se pode observar nestas definições, a “cor da pele” é apenas uma das características que define a raça.

Importante salientar-se que, em qualquer estudo científico em que a definição étnica seja importante, essa questão deve ser levantada. No Brasil, em função do alto grau de miscigenação, ocorre pouca precisão na identificação do negro, do pardo, do branco, do amarelo ou do indígena. Para fins estatísticos, prevalece o critério da auto declaração (como o usado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE), nem sempre adequado, do ponto de vista científico ou técnico.

Desta forma, muitos entrevistados, quando indagados sobre a sua “cor/raça/etnia”, demonstraram um “sentimento de identificação” associado com a cultura da população que tem em comum (herança histórica, social e cultural) algumas vezes, sem relação com a sua aparência. Este sentimento de identificação é denominado etnicidade: *“condição ou consciência de pertencer*

a um grupo étnico; grau de conformidade dos membros de uma coletividade aos padrões culturais do seu grupo” (66).

Trabalhos sobre o tema das diferenças que ocorrem quando se confrontam as declarações de raça do informante e do entrevistador, já foram publicados (67,68,69), os autores mencionam que, quando se analisa a desigualdade de renda baseada na auto declaração, ela é mais baixa do que quando está baseada na alter-declaração (declaração de outros) (67,69). Nesse caso, quando se almeja medir a discriminação racial, é mais apropriado utilizar a alter-declaração, de como o indivíduo é visto na sociedade e não como ele se auto classifica. Um dado interessante, que também merece ser citado neste contexto, é sobre o estudo da inconsistência das declarações de raça para as mulheres, ou seja, respostas diversas entre informantes e entrevistadores, mostram que “as mulheres que ‘se escurecem’ têm escolaridade alta e as que ‘se embranquecem’ são de escolaridade mais baixa” (67,68).

Vale observar que a composição étnica dos brasileiros não é uniforme por todo o país, variando nas diversas regiões(39,70,71,72)

O determinismo genético da pigmentação cutânea não é bem conhecido. Combinações alélicas de genes específicos dão origem a cores que variam do extremo “preto” ao extremo “branco”, passando por cores intermediárias. Como não há consenso internacional quanto ao que é “pele negra” (por exemplo, conceitualmente, um indivíduo negro nos Estados Unidos pode ser considerado branco no Brasil). Na prática, não é fácil definir qual o grupo populacional tem que “cor de pele”. Na dermatologia, dentre os sistemas de classificação para a cor da pele, o mais usado é o de Fitzpatrick, que define o fototipos. Esse sistema de classificação foi desenvolvido para categorizar a

pele branca; toda pele escura foi classificada inicialmente como fototipo V. Mas, como a pele escura abrange várias gradações de cores, subsequentemente, foi dividida nos fototipos IV, V e VI que raramente ou nunca queimam pelo sol e bronzeiam facilmente (70,71,72). Esse sistema foi desenvolvido para definir a resposta de tipos diferentes de pele à luz ultravioleta solar, através de queimadura ou de bronzeamento. Um sistema de classificação baseado na propensão da pele a se tornar hiperpigmentada por estímulo inflamatório e sustentar essa hiperpigmentação por período prolongado pode ser de valor, já que essa característica é exclusiva da pele pigmentada (70,71,72).

De qualquer forma, o conceito utilizado em dermatologia, tem a sua aplicabilidade na especialidade, para tópicos que tratam da cor da pele, dentro do conceito estrito definido no dicionário Houaiss, como já fora mostrado. Não se presta para a definição da etnicidade, ou raça, característica essa tão importante em alguns estudos epidemiológicos. Por outro lado, a utilização do critério de auto declaração de cor deveria também ser repensado no estudo de doenças ou alterações cujas ocorrências podem ser definidas pela raça dos indivíduos.

2. JUSTIFICATIVA

Levando-se em consideração o aspecto racial, estudos mostram que pessoas negras e seus descendentes podem apresentar uma contagem de neutrófilos abaixo de $1.500/\text{mm}^3$, sem que isto signifique algum tipo de doença, ou mesmo uma hipersuscetibilidade a qualquer situação que coloque em risco a saúde do indivíduo, eventualmente um trabalhador.

A neutropenia étnica é encontrada em populações negras e seus descendentes quando os neutrófilos estão em patamar abaixo dos limites do que é considerado normalidade; assim, pela miscigenação que ocorre na população brasileira, o conhecimento desta condição é fundamental para os médicos.

No Brasil, ainda nos dias de hoje, o estudo que envolve a epidemiologia da neutropenia étnica é, praticamente, inexistente, não sendo conhecida a sua prevalência. Por outro lado, tampouco se conhece sobre a eventual ocorrência da suscetibilidade aumentada para exposições ocupacionais a agentes “neutropenizantes” dos indivíduos que apresentam a contagem de neutrófilos no sangue periférico, abaixo de $1.500/\text{mm}^3$. Este desconhecimento dificulta a definição de estratégias ou condutas frente aos casos encontrados na prática diária. No Brasil, ainda nos dias de hoje, a epidemiologia da neutropenia étnica é praticamente inexistente, não sendo conhecidas sua prevalência, incidência, e custos sociais e econômicos.

Pelo exposto, justifica-se proceder a uma investigação sobre a incidência da neutropenia étnica benigna.

3. OBJETIVOS

Objetivo Geral:

- O objetivo geral deste estudo é investigar a prevalência de neutropenia étnica benigna em trabalhadores hígidos através do hemograma completo, realizado durante o exame médico periódico ocupacional dos servidores do Hospital Ipiranga da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, localizado na cidade de São Paulo.

Objetivos Específicos:

- Comparar a contagem de neutrófilos do sangue periférico de trabalhadores saudáveis, levando em consideração o aspecto racial;
- Determinar a prevalência de neutropenia étnica em trabalhadores de ascendência negra;
- Avaliar a existência de diferenças entre sexo, hábito de fumar e idade e contagem de neutrófilos;
- Analisar o quesito racial e os outros índices hematimétricos do hemograma completo dos trabalhadores estudados.

4 - MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal envolvendo os trabalhadores do Hospital Ipiranga da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

O Hospital Ipiranga é uma instituição de prestação de serviços à saúde, de nível terciário, sendo a sua demanda composta principalmente, por pacientes do sistema público de atenção à saúde (Sistema Único de Saúde - SUS) da região sul do Município de São Paulo.

4.1- O Hospital Ipiranga

Inaugurado em 29 de janeiro de 1956, localizado no município de São Paulo, o Hospital Ipiranga foi inicialmente projetado para atendimento médico dos segurados e beneficiários do Instituto de Aposentadorias e Pensões dos Empregados em Transportes de Cargas (IAPETEC). Onze anos depois, passou para a gestão do Instituto Nacional de Previdência Social (INPS) e começou a atender também a população em geral até que em 1991, após a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil, o Hospital Ipiranga passou para a gestão do Governo do Estado de São Paulo e hoje atende a pacientes do sistema público de atenção à saúde (SUS); e, nível terciário, da região sul do Município de São Paulo, nas especialidades de ortopedia, cirurgia geral, urologia, neurocirurgia, neurologia, cirurgia vascular, pneumologia, infectologia, cirurgia de cabeça e pescoço, endocrinologia e cirurgia buco-maxilo-facial.

O Hospital Ipiranga realiza a distribuição de medicamentos de alto

custo, quimioterapia, tratamento de hepatite crônica, cirurgia ortopédica especializada e maternidade de alto risco, atendimento de urgência e emergência nas áreas de clínica médica, cirurgia geral, ortopedia, ginecologia e obstetrícia, ambulatório de especialidades e internação em clínica médica, traumatologia, obstetrícia-gestante de alto risco, buco-maxilo, urologia, cirurgia plástica, endocrinologia, cirurgia vascular, pequena cirurgia e proctologia.

Em 2010, realizou aproximadamente 12 mil atendimentos na unidade de emergência (clínica médica, cirurgia geral, ortopedia, ginecologia e obstetrícia), 10 mil consultas ambulatoriais e cerca de mil internações em clínica médica, neurologia, pneumologia, infectologia, endocrinologia traumatologia, obstetrícia-gestante de alto risco, cirurgia geral, urologia, neurocirurgia, cirurgia vascular, cirurgia de cabeça e pescoço, cirurgia buco-maxilo-facial, urologia, cirurgia plástica, proctologia além de 50 mil exames complementares.

Oferece oportunidade de estágio a diversos profissionais de saúde e programa de residência médica em diversas especialidades.

4.2 - Coleta de dados

Os exames médicos periódicos ocupacionais, realizados com os trabalhadores do Hospital Ipiranga, têm por objetivo a proteção da saúde do trabalhador, por meio da identificação, o mais precocemente possível, de possíveis agravos à sua saúde (relacionadas ou não ao trabalho), o estabelecimento ou não de nexo de doenças, ou danos à saúde pelo trabalho, assim como a identificação de características ou fatores de risco individuais

que possam potencializar ou agravar os efeitos das exposições ocupacionais, por meio do exame clínico e, se necessário, complementado por exames laboratoriais, de imagem ou outros que se façam necessários, sempre associados ao processo de reconhecimento e avaliação de higiene e da ergonomia ocupacional.

A coleta de dados ocorreu durante o exame de saúde periódico, de 2008.

Convidado a participar da pesquisa, o Servidor, quando aceitava a proposta, era entrevistado e toda a resposta era anotada em um formulário (Anexo 1), desenvolvido especialmente para o estudo.

Na consulta médica de retorno, alguns dias após a coleta do sangue (aproximadamente uma semana), o trabalhador tinha conhecimento dos resultados dos exames complementares solicitados concluindo-se pelas condições de saúde e aptidões clínicas e físicas para continuar a executar o seu trabalho.

Com a finalidade de cumprimento legal, ao término do exame recebia o seu Atestado de Saúde Ocupacional – ASO.

Caso fosse diagnosticada alguma doença, o trabalhador era encaminhado ao ambulatório da especialidade relacionada ao agravo da saúde, para a complementação diagnóstica se necessária, tratamento, acompanhamento e orientação.

O estudo foi delimitado por 1.824 trabalhadores, dos diversos setores do Hospital, dos quais 885 trabalhadores concordaram em participar da pesquisa. Mesmo concordando, apenas 347 estavam dentro dos critérios de inclusão do estudo (descrito nas próximas páginas).

4.3 – Formulário de coleta de dados

No instrumento de entrevista (Anexo 1), foram coletados, os seguintes dados através de uma planilha eletrônica Microsoft® Excel®:

- Número do prontuário no hospital;
- Profissão (cargo), idade;
- Raça, parentes de outra raça e respectivo grau de parentesco;
- Sexo, naturalidade, nacionalidade;
- Dados clínicos e sociais (etilismo, tabagismo, uso de tóxicos, história de alergia, doenças hematológicas, doenças autoimunes e uso de medicamentos, pregressos e atuais);
- Dados ocupacionais (passado e presente), sobre o uso de produtos químicos ocupacionais que possam agir na medula óssea causando alterações na crase sanguínea e exposição à radiação;
- Resultado do hemograma completo, usado no exame periódico do hospital.

4.3.1- Considerações sobre alguns dados do estudo

Foram considerados fumantes todos os que declararam ter fumado pelo menos um cigarro por dia, por pelo menos um ano ou equivalente (um ano-maço), e os que continuavam a fumar no período da entrevista.

Para os efeitos do presente estudo, foram considerados como não consumidores de bebidas alcoólicas aqueles que relataram nunca beber ou fazer uso irregular da mesma. Consideraram-se como consumidores de bebida alcoólica, todos os que afirmaram fazer uso moderado dela, definido como 533

ml (18 *ounces*) ou mais de cerveja, 207 ml (7 *ounces*) de vinho ou 59 ml (2 *ounces*) de destilados (*whisky, vodka, etc.*) diariamente (73). Os ex-consumidores foram aqueles que referiram ter suspenso a utilização de bebida alcoólica havia pelo menos um mês.

O uso de drogas **foi considerado positivo quando o trabalhador** utilizou drogas (entorpecentes), no último mês, independente do consumo diário.

Exposição a produto químico, no ambiente de trabalho, foi considerada positiva quando ocorreu histórico de contato ocupacional, durante a sua jornada de trabalho, com substâncias que possam causar alterações na crase sanguínea, comprovados ou suspeitos, tais como:

- Benzeno, solvente de colas (foi indagado sobre o solvente para verificar que não fosse água), cola de sapateiro, outras colas;
- Tintas e vernizes;
- Tolueno, xileno, thinner, água raz, n-hexano.

Quando se constatou, um número de neutrófilos circulantes abaixo de 1.500/mm³, foram dosadas, em nova amostra sanguínea: ferro sérico, folato, vitamina B12, ácido úrico, ferritina, desidrogenase láctica sérica, creatinina, transaminases séricas, fosfatase alcalina, gama glutamiltranspeptidase (gama gt), sorologia para hepatite b e c e fator reumatóide, para excluir doenças que possam causar neutropenia.

Novo hemograma completo foi realizado em 30, 60 e 90 dias, quando o trabalhador foi enquadrado no item anterior, para afastar, entre as outras causas de diminuição dos neutrófilos, a neutropenia cíclica, conjuntamente aos outros exames (17,31,75, 76,77,78,79).

4.4 - Critérios de inclusão

Os seguintes pontos foram considerados como critério de inclusão:

- Os Trabalhadores considerados saudáveis e livres de infecção, após avaliação pelo exame médico clínico;
- Não expostos a agentes químicos ocupacionais no passado e no presente;
- Ausência de sintomas relacionados a doenças hematológicas (exemplo: febre, úlceras mucosas dolorosas da boca e da região perianal, pneumonia bacteriana) ausentes.

4.5 - Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Presença de sintomas relacionadas à doença hematológica;
- Uso de corticosteróide, à época do exame ou interrompido a menos de um mês;
- Infecção ativa ou crônica viral, bacteriana, fúngica (inclusive micoses superficiais), ou parasitária, após avaliação clínica e, se necessário, laboratorial;
- Consumo de qualquer medicamento que não tenha sido interrompido por, pelo menos, um mês anteriormente ao exame;
- História de doença autoimune como artrite reumatóide ou lúpus eritematoso sistêmico;
- Tratamento com sulfato ferroso, vitamina B12 ou folato, em

qualquer fase da vida do trabalhador;

- Tratamento em curso para doença da tireóide;
- Histórico de câncer;
- Cirurgia recente, considerada quando ocorreu um procedimento

cirúrgico há menos de dez dias (80);

- Gravidez ou teste de gravidez positivo;
- História de doença cardiovascular.

4.6 - Coleta e análise do sangue

A amostra sanguínea constou de aproximadamente entre 3 a 5 ml de sangue venoso coletado em tubos de vácuo e com anticoagulante EDTA (tampa roxa) para hemograma completo e analisado no Centro *Estadual de Análises Clínicas (CEAC)* da Zona Sul, até 06 horas, após a coleta, realizada entre as sete e nove horas da manhã, em um hemocitômetro marca Pentra 120 Horiba/ABX.

Os resultados foram expressos em números absolutos por milímetros cúbicos de sangue e porcentagem de células.

4.7 - Critérios para o diagnóstico de neutropenia étnica

Foi considerado que o trabalhador apresenta neutropenia étnica, quando:

- Número de neutrófilos circulantes abaixo de 1.500/mm³ (15) em três hemogramas realizados nos últimos três meses (30, 60 e 90 dias) de observação (17, 31, 37, 75, 76, 77, 78, 79);
- Exclusão de doenças associadas à neutropenia, através de exame clínico, bioquímicos e sorológicos conforme descrito no item 4.3.1;

4.8 - Análise estatística

Os dados registrados no programa Microsoft® Excel® foram transferidos para o programa SAS (*Statistical Analysis System*) for Windows. versão 9.1.3 *Service Pack 3* (SAS Institute Inc. Cary. NC. USA. 2002-2003.) e analisados estatisticamente com a contagem de leucócitos total e de neutrófilos, linfócitos, monócitos, basófilos e eosinófilos, incluindo-se, também, hemácias, hemoglobina, hematócrito e plaquetas, comparando-se os resultados entre homens e mulheres, fumantes e não fumantes e os cinco grupos étnicos (branco, negro, amarelo, pardo e indígena) e realizada análise descritiva com apresentação de tabelas de frequências para variáveis categóricas e medidas de posição e dispersão para variáveis contínuas.

Quanto à verificação de associações ou comparação de proporções foi utilizado o teste Qui-quadrado ou o Exato de Fisher, quando necessário

(valores esperados menores que 5). Na comparação de variáveis contínuas ou ordenáveis entre dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e no caso de mais grupos, o teste de Kruskal-Wallis. Em comparações múltiplas foi aplicado o teste LSD de Fisher (*Least-Significant-Difference*), devido a grande diferença no tamanho dos grupos dentro das categorias estudadas. O objetivo é discriminar a diferença quando a comparação é feita em mais de dois grupos.

Com relação à verificação da relação linear foi aplicado o coeficiente de correlação linear de Spearman.

Para explicar a contagem de neutrófilos, foi utilizada a análise de regressão linear univariada e múltipla.

O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%.

Todas as análises estatísticas foram realizadas pela Comissão de Pesquisa - Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

4.9 - Aspectos éticos

Todos os trabalhadores que consentiram participar da pesquisa entenderam e assinaram o “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido” (Anexo 2).

O texto deste termo (Anexo 2) está de acordo com as normas correntes de ética em pesquisa e explica de forma clara e objetiva, a justificativa e as finalidades da pesquisa, a descrição do exame ao qual serão submetidos (hemograma completo), os transtornos que a coleta do sangue poderá lhes causar e ainda o direito de deixar a pesquisa a qualquer momento, sem prejuízo ao seu acompanhamento médico ocupacional, se for de sua vontade, bastando para tanto entrar em contato com o pesquisador.

O termo contém também as outras informações constantes nos termos adotado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (Unicamp).

Este projeto está inscrito no CEP, sob o número 189/2008 e foi aprovado por este Comitê.

5 – RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em três partes.

A primeira parte refere-se ao perfil demográfico, características gerais e profissionais da população estudada. Na segunda, a análise descritiva geral para as variáveis analisadas dos hemogramas, e, por último, um resumo dos resultados.

5.1- Análise descritiva do perfil demográfico, características gerais e profissionais da população estudada.

Visando ressaltar a importância dos cargos ocupados pelos trabalhadores e facilitar o presente estudo, os mesmos foram divididos em cinco grupos, de acordo com a sua área de atuação e nível de especialização:

Serviço médico formação superior: médico, enfermagem;

Auxiliar de enfermagem (auxiliar e técnico);

Serviço de apoio de diagnóstico: laboratoristas (técnico e auxiliar de laboratório), biólogo, bióloga;

Serviço de apoio de saúde: psicóloga, assistente social;

Serviço de apoio administrativo: oficial administrativo, agente de portaria, auxiliar de serviços, AOSD (auxiliar operacional de serviços diversos), motorista, oficial de manutenção, telefonista, trabalhador braçal.

Dentre os elegíveis para a pesquisa, de um total de 347 voluntários, 191 eram auxiliares de enfermagem (55,04%), 87 do serviço de apoio administrativo (25,07%), 40 do serviço médico formação superior (11,53%), 18 do serviço de apoio diagnóstico (5,19 %) e 11 do serviço de apoio à saúde (3,17%), conforme demonstrado no quadro 7.

Quadro 7. Distribuição dos trabalhadores participantes do estudo, conforme sua função.

Categoria	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Auxiliar de Enfermagem	191	55.04	191
Serv. Apoio Administrativo	87	25.07	278
Serv. Apoio Diagnóstico	18	5.19	296
Serv. Apoio Saúde	11	3.17	307
Serv. Médico Superior	40	11.53	347

Entre os 347 participantes do estudo, 50 foram do sexo masculino (14,41%) e 297 feminino (85,59 %).

Declararam-se brancos 62,82%, negros 11,24%, pardos 23,63%, amarelos 2,31% e nenhum indígena (Quadro 8).

Quadro 8. Estatísticas descritivas para a etnia.

Etnia	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Amarela	8	2.31	8
Branca	218	62.82	226
Negra	39	11.24	265
Parda	82	23.63	347

A média de idade foi de 46 anos (Desvio Padrão de 9,7) e a mediana de 46 anos, sendo a idade mínima de 23 anos e a máxima de 66 anos (Quadro 9).

Quadro 9. Distribuição geral dos indivíduos quanto à faixa etária.

Idade	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
< 25	4	1.15	4
25-34	48	13.83	52
35-44	93	26.80	145
45-59	175	50.43	320
>=60	27	7.78	347

Os participantes do estudo que declararam ter parentes de outra etnia foram 88 (25,36%) e os que negaram foram 259 (74,64%) (Quadro 10).

Quadro 10. Distribuição geral dos indivíduos quanto a parentes de outra etnia.

Parentes de outra etnia			
Parentes	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Não	259	74.64	259
Sim	88	25.36	347

Cinquenta e dois declaram-se tabagistas (14,99%), e os demais (85,01%) não fumantes (Quadro 11).

Quadro 11. Distribuição geral dos indivíduos quanto a tabagismo.

Tabagismo	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Não	295	85.01	295
Sim	52	14.99	347

A distribuição geral quanto à naturalidade, representada no quadro 12, incluiu dois participantes estrangeiros (Português e Coreano), como outros, pois foram criados, desde a infância, no Brasil.

Quadro 12. Distribuição geral dos indivíduos quanto à naturalidade.

Naturalidade	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Alagoas	2	0.58	2
Amazonas	1	0.29	3
Bahia	24	6.96	27
Ceará	10	2.90	37
Goiás	2	0.58	39
Maranhão	7	2.03	46
Mato Grosso	2	0.58	48
Mato Grosso do Sul	1	0.29	49
Minas Gerais	23	6.67	72
Paraíba	4	1.16	76
Paraná	8	2.32	84
Pará	2	0.58	86
Pernambuco	4	1.16	90
Piauí	3	0.87	93
Rio Grande do Sul	1	0.29	94
Rio de Janeiro	7	2.03	101
Santa Catarina	4	1.16	105
Sergipe	2	0.58	107
São Paulo	238	68.99	345
Outros	2	0.58	347

5.2 - Análise descritiva geral para as variáveis analisadas dos hemogramas.

A contagem das hemácias, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e a variação da

distribuição do tamanho eritrocitário (*Red Cell Distribution Width*, RDW) encontravam-se, em sua maioria, dentro da faixa da normalidade.

Nos leucogramas estudados, os bastões, linfócitos, eosinófilos e basófilos também se encontravam dentro da faixa da normalidade para a maioria dos pesquisados, ocorrendo o mesmo para a contagem do número de plaquetas.

Na pesquisa, a contagem de leucócitos variou de um mínimo de 2.900 a um máximo de 14.100/mm³ tendo como média 6.839/mm³ e uma mediana de 6.610/mm³ (desvio padrão: 1.931).

Os dados, de forma mais detalhada estão nos quadros 13, 14 A e 14 B, sendo considerado normal, alto e baixo os valores de referência usados pelo *Centro Estadual de Análises Clínicas (CEAC)* da Zona Sul, conforme anexo 3.

Quadro 13. Distribuição geral das variáveis do hemograma.

Variáveis	N	Média	Padrão	Desvio		Máximo
				Mínimo	Mediana	
Hemácias (milhões/mm ³)	347	4.975	0.515	3.690	4.990	6.110
Hemoglobina (g/dl)	347	14.467	1.389	11.200	14.500	18.000
Hematócrito (%)	347	43.227	4.033	33.300	43.400	56.700
Volume Corp. Médio (fl)	347	87.114	4.493	74.300	87.000	104.50
Hemog. Corp. Média (pg)	347	29.152	1.725	24.800	29.100	35.500
Conc. Hb Corp. Média (g/dl)	347	33.461	1.018	30.800	33.500	36.800
Dist. Tam. Eritrócitos (%)	345	12.799	1.764	9.400	12.900	18.800
Leucócitos (mm ³)	347	6.839	1.931	2.900	6.610	14.100
Neutrófilos (mm ³)	347	3.973	1.587	0.730	3.700	10.760
Neutrófilos (%)	347	56.665	10.001	20.700	57.400	84.200
Eosinófilos (mm ³)	347	0.257	0.299	0.000	0.190	3.900
Eosinófilos (%)	347	3.651	3.011	0.200	2.690	19.400
Basófilos (mm ³)	347	0.094	0.163	0.000	0.060	1.560
Basófilos (%)	347	1.026	0.807	0.000	0.980	10.000
Linfócitos (mm ³)	347	2.057	0.591	0.400	1.980	4.820
Linfócitos (%)	347	31.181	8.425	7.920	30.500	61.700
Monócitos (mm ³)	347	0.506	0.399	0.028	0.470	5.960
Monócitos (%)	347	7.122	2.123	0.270	7.000	15.300
Plaquetas mil/mm ³	347	242.050	52.663	110.000	240.000	390.000

N = número de hemogramas estudados; Volume Corp. Médio= Volume Corpuscular Médio; Hemog. Corp. Média= Hemoglobina Corpuscular Média; Conc. Hb corp. Média= Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média; fl= fentolitros; pg= picogramas por célula; g/dl= gramas por decilitros; mm³= milímetros cúbicos.

Quadro 14 A – Descrição geral para as variáveis do hemograma série vermelha.

Hemoglobina				Hematócrito (HT)			
Hemoglobina	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa	HT	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Baixo	35	10.09	35	Baixo	29	8.36	9
Normal	223	64.27	258	Normal	204	58.79	233
Alto	89	25.65	347	Alto	114	32.85	347
Volume Corpuscular Médio (VCM)				Hemoglobina Corpuscular Média (HCM)			
VCM	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa	HCM	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Baixo	13	3.75	13	Baixo	53	15.27	53
Normal	325	93.66	338	Normal	290	83.57	343
Alto	9	2.59	347	Alto	4	1.15	347
Concentração Hemoglobina Corpuscular Média(CHCM)				Distribuição do Tamanho dos Eritrócitos (RDW)			
CHCM	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa	RDW	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Baixo	162	46.69	162	Baixo	110	31.88	110
Normal	174	50.14	336	Normal	180	52.17	292
Alto	11	3.17	347	Alto	55	15.94	345

Quadro 14 B – Análise descritiva geral para as variáveis do hemograma série branca

Leucócitos				Neutrófilos			
Leucócitos	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa	Neutrófilos	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Baixo	31	8.93	31	Baixo	10	2.88	10
Normal	309	89.05	340	Normal	326	93.95	336
Alto	7	2.02	347	Alto	11	3.17	347
Eosinófilos				Basófilos			
Eosinófilos	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa	Basófilos	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Baixo	14	4.03	14	Normal	134	38.62	134
Normal	312	89.91	326	Alto	213	61.38	347
Alto	21	6.05	347				
Linfócitos				Monócitos			
Linfócitos	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa	Monócitos	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa
Baixo	4	1.15	4	Baixo	2	0.58	2
Normal	342	98.56	346	Normal	335	96.54	337
Alto	1	0.29	347	Alto	10	2.88	347
Plaquetas							
Plaquetas	Frequência	Porcentagem	Frequência Cumulativa				
Baixo	26	7.49	26				
Normal	321	92.51	347				

5.3 - Análise dos neutrófilos.

Os valores dos neutrófilos apresentaram uma variação de 730 a 10.760 por mm^3 com uma média de $3.973/\text{mm}^3$ e mediana de $3.700/\text{mm}^3$ (desvio padrão: 1.587). Os neutrófilos estavam abaixo de $1.500/\text{mm}^3$ em 9 (2,59%) dos voluntários sendo 3 pardos, 3 negros e 3 brancos.

Após a investigação complementar, realizada para excluir outras causas de neutropenia os números se mantiveram.

Em relação aos brancos, os negros, pardos e amarelos apresentaram menor número de neutrófilos, porém contagem similar nos outros parâmetros.

A prevalência de neutropenia (contagem de neutrófilos menor que $1.500/\text{mm}^3$) foi de 7,69% entre os negros participantes, 4,88% entre os pardos e 1,38% entre os brancos. Não se detectou casos entre os amarelos estudados.

Dos participantes (1 negro, 3 brancos e 2 pardos), apresentou neutropenia leve (entre 1.000 e $1.500/\text{mm}^3$) e três neutropenia moderada (2 negros e 1 pardo) (neutrófilos entre 500 e $1.000/\text{mm}^3$).

Não houve nenhuma diferença significativa entre os sexos.

Os dados, de forma mais detalhada estão nos quadros 13, 14 A e 14 B.

O quadro 15 mostra os dados obtidos para cada grupo, separadamente.

Por meio dos gráficos *box plot* da figura 1, pode-se visualizar comparativamente os componentes do leucograma e o quesito etnia. Os

negros, pardos e amarelos apresentam medianas inferiores aos brancos, no entanto os brancos possuem distribuição mais dispersa que os demais.

5.4 - Análises de outras variáveis.

No quadro 16 encontram-se os resultados da análise global pelo teste de KRUSKAL-WALLIS obtidos da avaliação das variáveis do hemograma. Ocorreu diferença significativa para leucócitos, neutrófilos e monócitos.

Nos casos em que a análise indicou a existência de diferença significativa entre as variáveis, realizaram-se as comparações múltiplas segundo o teste LSD (*Least Significant Difference*) de Fisher nos *ranks* (quadro 17), o que permitiu concluir que inexistem as diferenças antes detectadas.

Quadro 15 – Análise comparativa para as variáveis do hemograma quesito etnia.

Etnia													
Amarela							Branca						
Mediana	Max	Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Min	Mediana	Max	Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Min
6.290	8.180	Leucócitos	8	6.505	1.408	4.000	6.815	14.100	Leucócitos	218	7.072	2.002	2.900
3.270	5.510	Neutrófilos	8	3.549	1.234	1.900	3.895	10.760	Neutrófilos	218	4.184	1.650	1.100
125	460	Eosinófilos	8	183	163	40	180	3.900	Eosinófilos	218	265	342	0
80	120	Basófilos	8	73	32	20	60	1.140	Basófilos	218	88	138	0
1.985	3.710	Linfócitos	8	2.199	705	1.300	1.965	4.820	Linfócitos	218	2.047	593	400
486	700	Monócitos	8	511	135	350	490	4.400	Monócitos	218	519	318	28
Negra							Parda						
Mediana	Max	Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Min	Mediana	Max	Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Min
6.520	9.890	Leucócitos	39	6.283	1.792	3.060	6.295	11.800	Leucócitos	82	6.518	1.763	3.190
6.520	9.890	Neutrófilos	39	6.283	1.792	3.060	3.315	8.960	Neutrófilos	82	3.649	1.476	890
		Eosinófilos	39	296	288	20			Eosinófilos	82	226	162	0

230	1.680						185	700							
		Basófilos	39	105	203	0			Basófilos	82	110	206	0		
70	1.320						60	1.560							
		Linfócitos	39	2.003	589	1.120			Linfócitos	82	2.095	583	1.030		
1.950	3.580						2.060	4.340							
		Monócitos	39	447	147	138			Monócitos	82	501	629	160		
470	750						420	5.960							

N = número de hemogramas estudados; Min= Mínimo; Max= Máximo (Valores em mm³ para média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo)

Quadro 16 - Resultados da análise global pelo teste de KRUSKAL-WALLIS obtidos da avaliação das variáveis dos hemogramas.

Variáveis	p-valor (Kruskal-Wallis)*
VolCorp	0.4013
HbCorpM	0.1000
CoHbCorpM	0.1422
Hemácias	0.8227
TaEritrocPO	0.6545
Leucocit	0.0465
Neutrof	0.0156
NeutrofPO	0.0373
Eosinof	0.3815
EosinofPO	0.2109
Basof	0.6648
BasofPO	0.4224
Linfoc	0.5829
LinfocPO	0.0144
Monoc	0.0032
MonocPO	0.1438
Plaquetas	0.1878

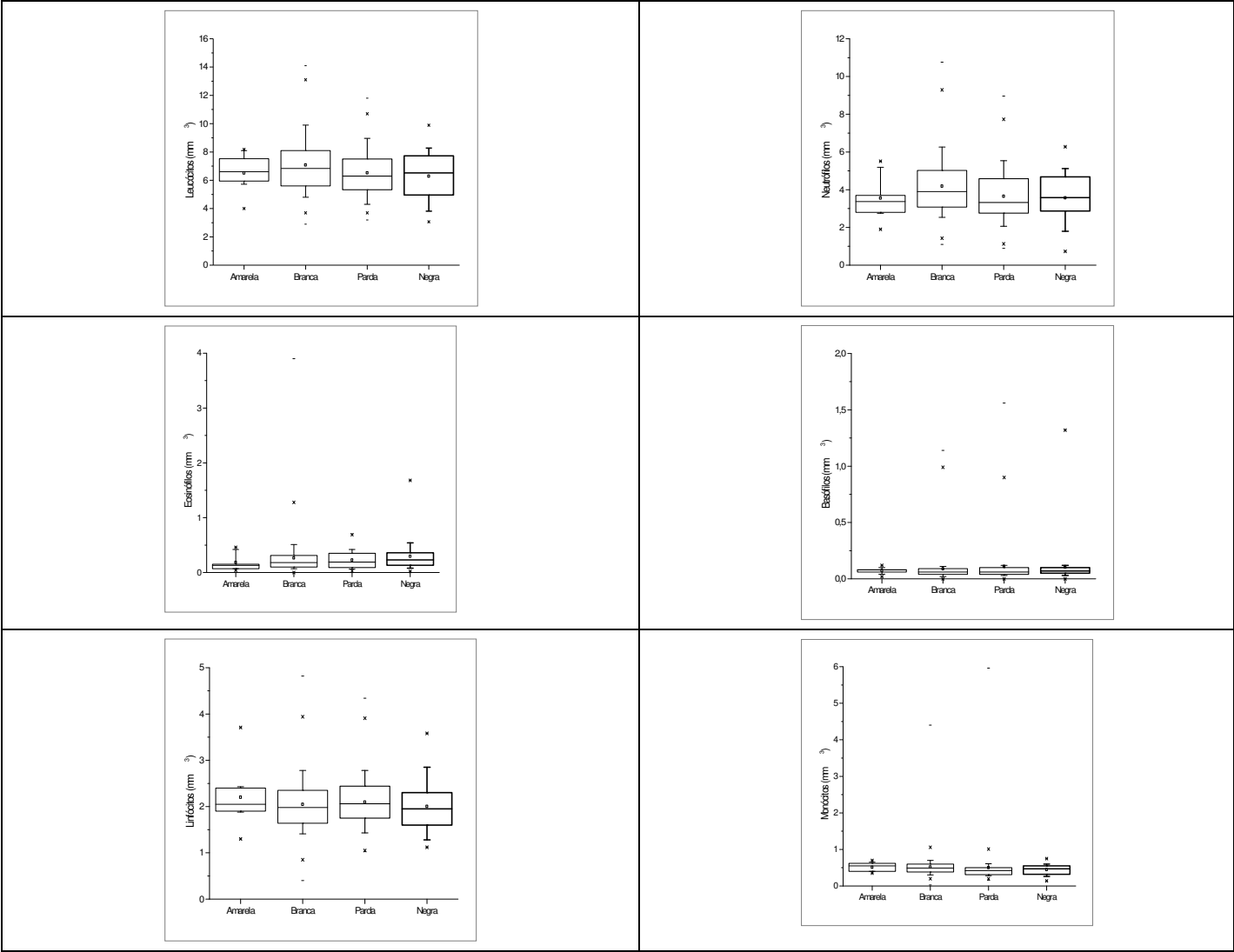
Quadro 17. Teste de comparação múltipla* para as variáveis significativas no quesito etnia .(Teste LSD de Fisher nos ranks).

Leucócitos				Neutrófilos			
Etnia	Grupo	Média dos ranks	N	Etnia	Grupo	Média dos ranks	N
Branca	A	179.75	218	Branca	A	181.42	218
Parda	B	154.34	82	Negra	B	151.87	39
Negra	B	148.46	39	Parda	B	148.27	82
Neutrófilos %				Linfócitos (%)			
Etnia	Grupo	Média dos ranks	N	Etnia	Grupo	Média dos ranks	N
Branca	A	179.94	218	Branca	A	191.10	82

Negra	B	A	159.17	39	Parda				
	B		148.73	82	Negra	B	A	190.17	39
Parda					Branca	B		158.45	218
Monócitos									
Etnia		Grupo	Média dos ranks	N					
Branca		A	183.16	218					
Negra	B	A	155.38	39					
Parda	B		141.98	82					

*Desconsiderando a categoria Amarela da variável etnia.

Figura 1. Box Plot da análise comparativa para as variáveis do hemograma quesito etnia.



Quando se comparou homens e mulheres nenhuma diferença significativa, nos

valores do hemograma, foi demonstrada (Quadro 18).

Não houve nenhuma diferença significativa entre o hábito de fumar e neutropenia, bem como em qualquer outro dos elementos analisados (Quadro 19).

No quadro 20, a análise da variável idade, com o teste de Kurskal – Wallis e, no quadro 21, mostramos também a relação entre idade e variáveis do hemograma pelo coeficiente de correlação de Spearman que demonstrou correlação positiva entre idade e número de leucócitos.

Quadro 18 – Análise comparativa para as variáveis do hemograma quesito sexo.

SEXO									
Sexo	Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Min	Mediana	Max	p-valor	
(Mann-Whitney)									
Feminino									
	Leucócitos	297	6.850	1.914	2.900	6.650	14.100	0.6780	
	Neutrófilos	297	3.982	1.562	730	3.700	9.910	0.5948	
	Eosinófilos	297	255	304	0	190	3.900	0.8370	
	Basófilos	297	95	159	0	60	1.560	0.3100	
	Linfócitos	297	2.055	582	400	2.000	4.820	0.7374	
	Monócitos	297	507	423	28	470	5.960	0.7077	
Masculino									
	Leucócitos	50	6.778	2.051	3.060	6.560	13.400		
	Neutrófilos	50	3.919	1.745	890	3.655	10.760		
	Eosinófilos	50	273	271	0	200	1.230		
	Basófilos	50	93	188	0	60	1.320		
	Linfócitos	50	2.070	648	850	1.910	3.940		
	Monócitos	50	502	209	257	468	1.580		

N = número de hemogramas estudados; Min= Mínimo; Max= Máximo (Valores em mm³ para média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo)

Quadro 19– Análise comparativa para as variáveis do hemograma no quesito

tabagismo.

TABAGISMO								
Tabagismo	Variáveis	N	Média	Desvio Padrão	Min	Mediana	Max	p-valor (Mann - Whitney)
Não	Leucócitos	295	6.844	1.927	2.900	6.600	14.100	0.9576
	Neutrófilos	295	3.961	1.571	730	3.700	10.760	0.9773
	Eosinófilos	295	266	319	0	190	3.900	0.6994
	Basófilos	295	98	174	0	60	1.560	0.4288
	Linfócitos	295	2.063	596	400	1.980	4.820	0.6453
	Monócitos	295	511	426	28	470	5.960	0.6745
Sim	Leucócitos	52	6.816	1.976	3.060	6.800	11.700	
	Neutrófilos	52	4.041	1.690	1.390	3.560	9.290	
	Eosinófilos	52	210	137	20	176	570	
	Basófilos	52	74	76	0	60	420	
	Linfócitos	52	2.024	567	880	1.945	3.910	
	Monócitos	52	478	184	160	476	1.030	

N = número de hemogramas estudados; Min= Mínimo; Max= Máximo (Valores em mm³ para média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo)

Quadro 20 – Descrição da variável idade, em cinco grupos, com o teste de Kruskal- Wallis.

IDADE

<25 anos						25-34 anos							
Variáveis		N	Média	Desvio Padrão	Min	Variáveis		N	Média	Desvio Padrão	Min	Mediana	
Mediana	Max					Max							
6.585	10.000	Leucócitos	4	6.855	2.405	4.250	13.400	Leucócitos	48	7.497	2.043	4.660	6.970
2.755	6.200	Neutrófilos	4	3.363	1.951	1.740	10.760	Neutrófilos	48	4.512	1.861	1.640	4.089
350	900	Eosinófilos	4	420	388	80	850	Eosinófilos	48	255	164	30	220
80	100	Basófilos	4	75	25	40	1.560	Basófilos	48	140	273	0	60
2.320	2.550	Linfócitos	4	2.275	284	1.910	3.580	Linfócitos	48	2.036	503	850	2.000
535	700	Monócitos	4	555	117	450	1.010	Monócitos	48	510	170	250	475
35-44 anos						45-59 anos							
Variáveis		N	Média	Desvio Padrão	Min	Variáveis		N	Média	Desvio Padrão	Min	Mediana	
Mediana	Max					Max							
6.750	13.100	Leucócitos	93	6.760	1.814	3.190	14.100	Leucócitos	175	6.691	1.949	2.900	6.510
3.710	7.540	Neutrófilos	93	3.852	1.332	1.130	9.910	Neutrófilos	175	3.873	1.621	730	3.550
150	1.400	Eosinófilos	93	233	243	0	3.900	Eosinófilos	175	277	363	0	190
60	1.320	Basófilos	93	80	135	0	1.000	Basófilos	175	79	110	0	60
2.060	4.820	Linfócitos	93	2.108	668	850	4.340	Linfócitos	175	2.046	588	400	1.960
480	1.580	Monócitos	93	487	195	200	5.960	Monócitos	175	519	533	138	460
>=60 anos													
Variáveis		N	Média	Desvio Padrão	Min	Variáveis		p-valor* (Kruskal-Wallis)					
Mediana	Max												
6.600	10.700	Leucócitos	27	6.903	1.840	4.100	Leucócitos	0.1665					
4.130	7.010	Neutrófilos	27	4.171	1.482	1.430	Neutrófilos	0.2676					
143	700	Eosinófilos	27	192	146	36	Eosinófilos	0.1152					
70	1.140	Basófilos	27	167	247	30	Basófilos	0.5196					
1.880	3.310	Linfócitos	27	1.957	517	1.030	Linfócitos	0.7018					
500	855	Monócitos	27	477	163	28	Monócitos	0.4472					

N = número de Funcionários estudados; Min= Mínimo; Max= Máximo (Valores em mm³ para média, desvio padrão, mínimo, mediana, máximo)

Quadro 21 - Relação entre idade e variáveis estudadas pelo coeficiente de correlação de Spearman

Idade (contínua)							
	Leucócitos	Neutrófilos	Linfócitos	Eosinófilos	Monócitos	Basófilos	
Idade	r:-0,10556 p:0,0494	r:-0,07078 p:0,1884	r:-0,06253 p:0,2453	r:-0,04112 p:0,4451	r:-0,06902 p:0,1996	r:-0,00217 p:0,9678	

r = Correlação de Spearman; p = p -valor; valor de p do teste de significância estatística

A seguir, apresentamos no quadro 22 a distribuição percentual segundo a etnia e as variáveis do hemograma. A primeira linha de cada casela apresenta o número absoluto de indivíduos pesquisados na variável etnia *Frequency* (Frequência), a segunda linha mostra o percentual relativo ao total analisado *Percent* (Percentual), a terceira linha apresenta o percentual relativo ao total da linha (*Row*) *Pct* (*Percent*, Percentual) (*Row Pct*) e a última linha mostra o percentual relativo ao total da coluna *Pct* (*Percent*, Percentual) (*Col Pct*). Nota-se que as variáveis não foram estatisticamente significativas.

Quadro 22– Distribuição percentual segundo a etnia e as variáveis do hemograma.

Etnia												
Etnia vs. Leucócitos							Etnia vs. Neutrófilos					
Total	Frequency						Frequency					
	Percent						Percent					
	Row Pct						Row Pct					
	Col Pct	Baixo	Normal	Alto			Col Pct	Baixo	Normal	Alto		
-----+-----+-----+-----+												
8	Amarela	1	7	0			Amarela	0	8	0		
2.31		0.29	2.02	0.00			8	0.00	2.31	0.00		
		12.50	87.50	0.00			2.31	0.00	100.00	0.00		
		3.23	2.27	0.00				0.00	2.45	0.00		
-----+-----+-----+-----+												
218	Branca	14	198	6				0.00	2.45	0.00		
62.82		4.03	57.06	1.73								
		6.42	90.83	2.75			218	3	206	9		
		45.16	64.08	85.71				0.86	59.37	2.59		
-----+-----+-----+-----+												
39	Negra	6	33	0			62.82	1.38	94.50	4.13		
11.24		1.73	9.51	0.00				30.00	63.19	81.82		
		15.38	84.62	0.00								
		19.35	10.68	0.00			-----+-----+-----+-----					
-----+-----+-----+-----+												
82	Parda	10	71	1			39	3	36	0		
23.63		2.88	20.46	0.29				0.86	10.37	0.00		
		12.20	86.59	1.22			11.24	7.69	92.31	0.00		
		32.26	22.98	14.29				30.00	11.04	0.00		
-----+-----+-----+-----+												
Total		31	309	7								

347 8.93 89.05 2.02 100.00 p-valor=0.3006 (Fisher)	-----+-----+-----+----- -+ Parda 4 76 2 82 1.15 21.90 0.58 23.63 4.88 92.68 2.44 40.00 23.31 18.18 -----+-----+-----+----- -+ Total 10 326 11 347 2.88 93.95 3.17 100.00 p-valor=0.1986 (Fisher)
Etnia vs. Eosinófilos Frequency Percent Row Pct Col Pct Baixo Normal Alto Total -----+-----+-----+-----+----- Amarela 0 8 0 8 0.00 2.31 0.00 2.31 0.00 100.00 0.00 0.00 2.56 0.00 -----+-----+-----+-----+----- Branca 10 192 16 218 2.88 55.33 4.61 62.82 4.59 88.07 7.34 71.43 61.54 76.19 -----+-----+-----+-----+----- Negra 1 35 3 39 0.29 10.09 0.86 11.24 2.56 89.74 7.69 7.14 11.22 14.29 -----+-----+-----+-----+----- Parda 3 77 2 82 0.86 22.19 0.58 23.63 3.66 93.90 2.44 21.43 24.68 9.52 -----+-----+-----+-----+----- Total 14 312 21 347 4.03 89.91 6.05 100.00 p-valor=0.7329 (Fisher)	Etnia vs. Basófilos Frequency Percent Row Pct Col Pct Normal Alto Total -----+-----+-----+----- Amarela 2 6 8 0.58 1.73 2.31 25.00 75.00 1.49 2.82 -----+-----+-----+----- Branca 83 135 218 23.92 38.90 62.82 38.07 61.93 61.94 63.38 -----+-----+-----+----- Negra 15 24 39 4.32 6.92 11.24 38.46 61.54 11.19 11.27 -----+-----+-----+----- Parda 34 48 82 9.80 13.83 23.63 41.46 58.54 25.37 22.54 -----+-----+-----+----- Total 134 213 347 38.62 61.38 100.00 p-valor=0.8375 (Fisher)
Etnia vs. Linfócitos Frequency	Etnia vs. Monócitos Frequency

[illegible]

Nos quadros 23 e 24, respectivamente, é mostrada a análise comparativa para os valores de neutrófilos $<1.500/\text{mm}^3$ e $<1.000/\text{mm}^3$ definidos como presença de neutropenia.

A maioria dos participantes com neutropenia (1 negro, 3 brancos e 2 pardos), apresentou neutropenia leve (entre 1.000 e 1.500/mm³) e 3 neutropenia moderada (2 negros e 1 pardo) (neutrófilos entre 500 e 1.000/mm³).

Nenhum caso de neutropenia severa (neutrófilos abaixo de 500/mm³) foi encontrado.

Utilizou-se um modelo de regressão linear univariada (Quadro 25), para explicar a contagem de neutrófilos, a única variável que mostrou ser significativa foi a variável etnia.

Quadro 23 – Análise para neutropenia (considerando <1500/mm³).

Frequência					Idade																				
Acumulada		Neutropenia	Frequência	Porcentagem		Máximo	Neutropenia	N	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Mediana													
		Neutropenia	9	2.59	9		Neutropenia	9	50.44	5.70	44.00	49.00													
		Normal	338	97.41	347	61.00																			
		IC* (95% p/ proporção de neutropenia): [0.0119; 0.0487]				66.00	Normal	338	45.90	9.72	23.00	46.00													
						p-valor 0.1657 (Mann-Whitney)																			
		*Intervalo de Confiança.																							
Neutropenia vs. Etnia													Neutropenia vs. Idade												
		Frequency													Frequency										
		Percent													Percent										
		Row Pct													Row Pct										
		Col Pct	Amarela	Branca	Negra						Col Pct	< 25	25-34	35-44	45-										
Parda	Total											59	>=60	Total											
		-----+-----+-----+-----+-----												-----+-----+-----+-----+-----											

<pre> -----+ 3 9 Neutropenia 0 3 3 0.86 2.59 0.00 0.86 0.86 33.33 0.00 33.33 33.33 3.66 0.00 1.38 7.69 -----+-----+-----+-----+-----+ 79 338 Normal 8 215 36 22.77 97.41 2.31 61.96 10.37 23.37 2.37 63.61 10.65 96.34 100.00 98.62 92.31 -----+-----+-----+-----+-----+ 82 347 Total 8 218 39 23.63 100.00 2.31 62.82 11.24 p-valor=0.0997 (Fisher) </pre>					<pre> -----+-----+ 7 1 9 Neutropenia 0 0 1 2.02 0.29 2.59 0.00 0.00 0.29 77.78 11.11 0.00 0.00 11.11 4.00 3.70 0.00 0.00 1.08 -----+-----+-----+-----+-----+ 168 26 338 Normal 4 48 92 48.41 7.49 97.41 1.15 13.83 26.51 49.70 7.69 1.18 14.20 27.22 96.00 96.30 100.00 100.00 98.92 -----+-----+-----+-----+-----+ 175 27 347 Total 4 48 93 50.43 7.78 100.00 1.15 13.83 26.80 p-valor*= 0.2608 (Fisher) *desconsiderando a categoria "<25" </pre>				
Neutropenia vs. Sexo <pre> Frequency Percent Row Pct Col Pct Feminino Masculino Total -----+-----+-----+ Neutropenia 7 2 9 2.02 0.58 2.59 77.78 22.22 2.36 4.00 -----+-----+-----+ Normal 290 48 338 83.57 13.83 97.41 85.80 14.20 97.64 96.00 -----+-----+-----+ Total 297 50 347 85.59 14.41 100.00 p-valor=0.6229 (Fisher) </pre>					Neutropenia vs. Tabagismo <pre> Frequency Percent Row Pct Col Pct Não Sim Total -----+-----+-----+ Neutropenia 8 1 9 2.31 0.29 2.59 88.89 11.11 2.71 1.92 -----+-----+-----+ Normal 287 51 338 82.71 14.70 97.41 84.91 15.09 97.29 98.08 -----+-----+-----+ Total 295 52 347 85.01 14.99 100.00 p-valor=1.0000 (Fisher) </pre>				

Quadro 24 – Análise para a contagem de neutrófilos (<1000/mm³).

<pre> Frequencia Porcentagem Neutrofilos Frequencia Acumulada ----- 3 <1000 3 0.86 347 >=1000 344 99.14 IC* (95% p/ proporção de neutrófilos <1000): [0.0018; 0.0251] </pre>				Neutrófilos (<1000) vs. Etnia <pre> Frequency Percent Row Pct Col Pct Amarela Branca Negra Parda -----+-----+-----+-----+ 1 3 <1000 0 0 2 0.29 0.86 0.00 0.00 0.58 33.33 0.00 0.00 66.67 1.22 0.00 0.00 5.13 </pre>				
---	--	--	--	--	--	--	--	--

* Intervalo de Confiança.	-----+-----+-----+-----+-----				
	----+				
		>=1000		8	218 37
	81	344			
				2.31	62.82 10.66
	23.34	99.14			
				2.33	63.37 10.76
	23.55				
				100.00	100.00 94.87
	98.78				
-----+-----+-----+-----+-----					
----+					
Total					
8 218 39					
82 347					
2.31 62.82 11.24					
23.63 100.00					
OBS.: Não foram feitas comparações para esta variável pela baixa frequência de neutrófilos <1000.					

Quadro 25- Análise de regressão linear univariada para a contagem de neutrófilos.

R ²	Variável	Estimativa	Erro Padrão	p-valor	IC* (95%)
0.0068	Idade (contínua)	-0.01354	0.00882	0.1257	-0.03088; 0.00381
0.0289	etnia				
	t1 (Negra) vs. (Parda)	-0.08674	0.30657	0.7774	-0.68979; 0.51630
	t2 (Branca) vs. (Parda)	0.53429	0.20418	0.0093	0.13267; 0.93592
0.54130	sexo				
	sx (Feminino) vs. (Masculino)	0.06347	0.24294	0.7941	-0.41436;
	0.0002				
0.0003	tabagismo				
	tb (Sim) vs. (Não)	0.07973	0.23901	0.7389	0.33; 0.73890
* Intervalo de 95% de confiança para a estimativa do modelo.					
OBS.: 1. Foi desconsiderada para a variável Etnia, a categoria AMARELA por apresentar baixa frequência.					
2. Na regressão linear múltipla, a única variável que mostrou ser significativa foi a variável etnia.					

5.5 - Resumo dos resultados

Os dados deste trabalho demonstram entre os trabalhadores estudados 9 (2,59%) entraram nos critérios diagnósticos para neutropenia étnica benigna. Relativamente em relação aos brancos participantes, os negros, pardos e amarelos apresentaram menor contagem de neutrófilos.

Levando-se em consideração o aspecto racial, este estudo mostra que pessoas negras e seus descendentes podem apresentar uma diminuição na contagem de neutrófilos, sem predisposição a infecção.

Quando se comparou homens e mulheres nenhuma diferença significativa foi demonstrada.

Não houve nenhuma diferença significativa entre o hábito de fumar e neutropenia.

A relação entre idade e variáveis do hemograma pelo coeficiente de correlação de Spearman mostrou correlação positiva entre idade e número de leucócitos.

Fumo não foi associado com baixa contagem de leucócitos e neutrófilos.

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Nogueira D P. Funções do médico do trabalho In: Vieira S I (org.) Medicina Básica do Trabalho, Vol. 1, 3ª ed, Curitiba, Ed. Genesis, p. 49-77, 1996.

2-Sgarbi M W M, Da Silva Junior B A, Hungria Neto J S. *Importância da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) no prognóstico dos pacientes politraumatizados. Rev Bras Ortop* 2006;41(1/2):1-6.

3-Papadaki H A, Stamatopoulos K, Damianaki A, Gemetzi C, Anagnostopoulos A, Papadaki T, Eliopoulos A G, Eliopoulos G D. Activated T - lymphocytes with myelosuppressive properties in patients with chronic idiopathic neutropenia. *Eur J Haematol* 2005; 128: 863-876.

4- Bain B J. *Células sanguíneas. Um guia prático. 2. ed. Artes Médicas, 1997.*

5- Hoffbrand AV, Pettitt J E. *Essential Haematology*, 3rd Edn.p. 158. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993.

6- Lakshman R, Finn A. Neutrophil disorders and their management. *J Clin Pathol* 2001;54(1):7-19.

7- Zago M A, Falcão R P, Pasquini R. *Hematologia fundamentos e prática* Atheneu, 1a.ed, 2001.

8- Wintrobe M M, Lee G R.; Boggs D R, Bithell T C, Athens J W, Foerster J. *Clinical hematology*. 11.ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 2004.

9- Williams WJ, Beutler E, Erslev A J, Rundles R W. *Hematology*. 6.ed. New York, Mc Graw-Hill, Inc. 2001.

10- Watson H G, Meiklejohn D J. Leucopenia in professional football players
British Journal of Haematology, 2001 ;112 (3), 824–827.

11- Dias R, Frollin A B, Prestes J, Ferreira C K O, Donatto F F, Verlengia R, Palanch A C, Cavaglieri C R. Efeito do exercício agudo de curta duração em leucócitos circulantes e linfócitos teciduais de ratos. Rev. Bras. Educ. Fís. Esp. 2007, v.21, n.3, p.229-243.

12- Bain B J, Phillips D, Thomson K, Richardson D, Gabriel I. Investigation of the effect of marathon running on leucocyte counts of subjects of different ethnic origins: relevance to the a etiology of ethnic neutropenia British Journal of Haematology, 2000; 108, 483-487.

13- Carvalho T, Nóbrega A C L, Lazzoli J K, Magni J R T, Rezende L, Drummond F A, Oliveira M A B, De Rose E H, Araújo C G S,; Teixeira J A C. Posição oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: atividade física e saúde Rev Bras Med Esport 1996; Vol. 2, Nº 4 – Out/Dez pg 79-81.

14 - Phillips D, Rezvani K, Bain B J. Exercise induced mobilization of the marginated granulocyte pool in the investigation of ethnic neutropenia. J Clin Pathol 2000;53:481–3.

15- National Cancer Institute. Cancer therapeutics evaluation program. common toxicity criteria for adverse events. version 3.0. Bethesda, MD, USA: National Cancer Institute; 2003.

16- Hsieh M M, Everhart J E, Byrd-Holt DD, Tisdale J F, Rodgers G P. Prevalence of neutropenia in the U.S. population: age, sex, smoking status, and ethnic differences. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 486-492.

17- Papadaki H A, Eliopoulos G D. An overview diagnosis, classification and differential diagnosis of chronic neutropenia. *Haema* 2002; 5: 39-49.

18- *Brasil. Ministério da Saúde. Norma de vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno. Brasília, DF, 2003.*

19- Shoenfeld Y, Modan M; Berliner S, Yair V, Shaklai M, Slusky A, Pinkhas J. The mechanism of benign hereditary neutropenia. *Arch Intern Med.* 1982;142:797-799.

20- Haddy T B, Rana S R Leucocyte response to administration of corticosteroid in healthy black children with neutropenia. *Journal of Pediatrics* 1994; 124, 739-741.

21- Papadaki, H.A.; Eliopoulos A.G.; Kosteas, T.; Gemetzi, C.; Damianaki, A. Koutala, H.; Bux,J.; Eliopoulos G.D. Impaired granulocytopoiesis in patients with chronic idiopathic neutropenia is associated with increased apoptosis of bone marrow myeloid progenitor cells *BLOOD* 2003; Volume 101, Number 7.

22- Papadaki H A, Stamatopoulos K, Damianaki A, Gemetzi C, Anagnostopoulos A, Papadaki T, Eliopoulos A G, Eliopoulos G D. Activated T - lymphocytes with myelosuppressive properties in patients with chronic idiopathic neutropenia. *Eur J*

Haematol 2005; 128: 863-876.

23- Kyle R A, Linman J W, Chronic idiopathic neutropenia: a newly recognized entity? N Engl J Med 1968; 279: 1015-1019.

24- Kyle R A. Natural history of chronic idiopathic neutropenia. N Engl J Med 1980; 302: 908-909.

25- Kelly D L, Kreyenbuhl J, Dixon L, Love R C, Medoff D, Conley R R. Clozapine Underutilization and Discontinuation in African Americans Due to Leucopenia. Schizophr Bull 2006; 10.1093.

26- Kyle R A. Natural history of chronic idiopathic neutropenia. N Engl J Med 1980; 302: 908-909.

27- Papadaki H A, Eliopoulos G D, Coulocheri S, Spyropoulou M, Stavropoulos-Giokas C. Increased frequency of HLADRB1*1302 haplotype in patients with no immune chronic idiopathic neutropenia of adults. BLOOD 2001; 77: 850-851.

28- Papadaki H A, Xylouri I, Coulocheri S, Kalmanti M, Kafatos A, Eliopoulos G D. Prevalence of chronic idiopathic neutropenia of adults among an apparently healthy population living on the island of Crete. Ann Hematol 1999; 78:293-297.

29- Addas-Carvalho M, De Paula E V, Lima C S P, Saad S T O. Polymorphisms of interleukin-1 gene complex, IL6 and tumor necrosis factor in chronic idiopathic neutropenia of adults. Ann Hematol, 2005; 84: 709-714.

30- Colomban J. HLA class II, chaîne inavariante (Ii), gènes et produits, structure et sequences. In HLA 1992:63-68a.

31- Papadaki H A, Eliopoulos G D, Coulocheri S, Spyropoulou M, Stavropoulos-Giokas C. Increased frequency of HLADRB1*1302 haplotype in patients with nonimmune chronic idiopathic neutropenia of adults. Blood 2001; 77: 850-851.

32- Koene H.R, de Haas M, Kleijer M, Huizinga T W, Von Roos D, Borne A E. Clinical value of soluble IgG Fc receptor type IIIin plasma from patients with chronic idiopathic neutropenia. Blood 1998; 91: 3962-3966.

33- Papadaki H.A, Eliopoulos A G, Kosteas T, Gemetzi C, Damianaki A, Koutala H, Bux J, Eliopoulos G D. Impaired granulocytopoiesis in patients with chronic idiopathic neutropenia is associated with increased apoptosis of bone marrow myeloid progenitor cells BLOOD 2003, 101 (7).

34-Phillips D, Rezvani K, Bain B J. Exercise induced mobilisation of the marginated granulocyte pool in the investigation of ethnic neutropenia. J Clin Pathol 2000;53:481–483.

35- D'angelo G. Ethnic and Genetic Causes of Neutropenia: Clinical and Therapeutic Implications. Laboratory Hematology . September 2009volume 15, Number 3.

36- Mason B A, Lessin L, Schechter G P. Marrow granulocyte reserve in Black Americans: hydrocortisone-induced granulocytosis in the 'benign' neutropenia of the Black. American Journal of Medicine, 1979; 67, 201-205.

37- Palmblad J, Papadaki H A, Eliopoulos G. Acute and chronic neutropenias. What is new? J Intern Med, 2001; 250: 476 – 491.

38- Bain B J. Ethnic and sex differences in the total and differential white cell count and platelet count. J Clin Pathol , 1996; 49:664–666.

39- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico . Rio de Janeiro, IBGE, 2010.

Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao> Acesso em 06/05/2011.

40-Hershman D, Weinberg M, Rosner Z, Alexis K, Tiersten A, Grann, V R, Troxel A, Neugut A I. Ethnic neutropenia and treatment delay in African American women undergoing chemotherapy for early-stage breast cancer. J Natl Cancer Inst 2003; Vol 95 No 20.

41-Rajagopal S. Clozapine, agranulocytosis, and benign ethnic neutropenia, Postgrad. Med. J. 2005; 81:545–46.

42-Kelly D L, Kreyenbuhl J, Dixon L, Love R C, Medoff D, Conley R R. Clozapine underutilization and discontinuation in African Americans due to leucopenia. Schizophr Bull 2006; 10:1093.

43-Mallinger J B, Lamberti J S. Clozapine--should race affect prescribing guidelines? *Schizophr Res* 2006; 83:107-108.

44-Grann V R, Bowman N, Wei Y, Horwitz M, Joseph C, Abdul K,, Barlatier H, Sandoval R, Jacobson J, Hershman D. Ethnic neutropenia among women of European, African, and Caribbean backgrounds. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 *ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition)* 2007; Vol 25, No 18S (June 20 Supplement).

45-Blackman G. **Benign ethnic neutropenia and clozapine monitoring. Letter to the editor.** *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2008; 47(8):967-968.

46-Bray A. **Ethnic neutropenia and clozapine. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry** 2008; Volume 42, Issue 4 April pages 342 – 345.

47-Lima C S P, Paula E V, Takahashi T, Saad S T O Lorand-Metze I, Costa F F. *Causes of incidental neutropenia in adulthood. Ann Hematol* 2006; 85: 705–709.

48-Shoenfeld Y, Weinberger A, Avishar R, Zamir R, Grzit E, Joshua H, Pinkhas J. *Familial leukopenia among Yemenite Jews Isr J Med Sci* 1978; 14:1271–1124.

49-Adewuyi J, Sigoli L B, Keogh E. Neutropaenia in Zimbabwe. *Cent Afr J Med*. 1994; 40:108–110.

50- Kaaba S A, Al Fadhli S, Burhamah M, Al Jafar H, Khamis A. Lymphocyte subsets in healthy adult Kuwaiti Arabs with relative benign ethnic neutropenia. *Immunol Lett.* 2004; 30;91(1):49-53.

51-Denic S, Showqi S, Klein C, Takala M, Nagelkerke. N, Agarwal M M. *Prevalence, phenotype and inheritance of benign neutropenia in Arabs BMC Blood Disorders* 2009; 9:3.

52- Ruiz M A, Ruiz M A, Vassallo J, Souza C A. Alterações hematológicas em pacientes expostos cronicamente ao benzeno. *Rev. Saúde Pública* 1993; 27: 145-151.

53- Arcuri A S A. Experiências de vigilância da exposição ocupacional a cancerígenos vigilância da exposição ao benzeno no Brasil. *Simpósio internacional sobre avaliação de exposição a cancerígenos. São Paulo Fundacentro 24 de outubro de 2003. Disponível em http://www.fundacentro.gov.br/CTN/benzeno_brazil2003.pdf. Acesso em: 11 outubro de 2010.*

54- Marra V, Campelo L M, Abreu M, Paula M T M, Oliveira S. *LEUCOPENIAS 1997 – 2001 Revisão. Instituto Estadual de Hematologia “Arthur de Siqueira Cavalcanti” Rio de Janeiro, 2001.*

55- Badger G M. *Aromatic character and aromaticity; syndics of the Cambridge University Press, Cambridge, 1969.*

56- Minoia et al. Eds, *IL benzene tossicologia, ambienti di vita e di lavoro. Morgan Edizioni Tecniche; Milano, 1995.*

57- Cetesb (*Companhia Ambiental do Estado de São Paulo*).Manual de produtos químicos. Disponível em: http://www.cetesb.sp.gov.br/emergencia/produtos/ficha_completa1.asp?. Acesso em 09/11/2009.

58- Fundacentro (Fundação Jorge Duprat Figueiredo De Segurança E Medicina do Trabalho, Secretaria De Segurança E Saúde No Trabalho / Ministério do Trabalho). Benzeno – Subsídios Técnicos à Secretaria de Segurança e Saúde no Trabalho. São Paulo: Fundacentro / Mtb 48 1993.

59- Brasil. Ministério da Saúde. Norma de vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno. *Brasília, DF, 2003*.

60- Brasil. Ministério da Saúde. Doenças relacionadas ao trabalho-manual de procedimentos para os serviços de saúde. *Brasília, DF, 2001*.

61- Augusto L G S,; Novaes T C P. Ação médico-social no caso do benzenismo em Cubatão, São Paulo: uma abordagem interdisciplinar. *Cad. Saúde Pública, 1999; Rio de Janeiro, 15(4):729-738*.

62- Coutrim M X, Carvalho L R F, 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 *Quím. Nova* 2000; v.23 n.5 São Paulo set./out.

63- Cosipa-Estudo sobre leucopenia. *Gomes editora e consultoria de*

comunicação empresarial, São Paulo 1986.

64- Cor. In: Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Ed. Objetiva, versão eletrônica, novembro, 2009.

65- Raça. In: Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Ed. Objetiva, versão eletrônica, novembro, 2009.

66- Etnicidade. In: Dicionário eletrônico Houaiss da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Ed. Objetiva, versão eletrônica, novembro, 2009

67- Telles E E, Lim N. "Does it matter who answers the race question? Racial classification and income inequality in Brazil". Demography, Volume 35, Number 4, November 1998, 465-474.

68- Miranda-Ribeiro P, Caetano A J "Como eu me vejo e como ela me vê: um estudo exploratório sobre a consistência das declarações de raça/cor entre as mulheres de 15 a 59 anos no Recife, 2002". Belo Horizonte: CEDEPLAR/UFMG, Texto para Discussão nº 250, 2005.

69- Longo L A F B, Campos M B. Auto ou alter-declaração? Uma análise da informação de raça/cor nas pesquisas domiciliares. Trabalho apresentado no XV Encontro Nacional de Estudos Populacionais, ABEP, realizado em Caxambu/MG – Brasil, de 18 -22 de Setembro de 2006.

70- Fitzpatrick T B. The validity and practicality of sun-reactive skin types I

through VI. Arch Dermatol. 1988;124:869-871.

71- Taylor S C. Skin of color: biology, structure, function, and implications for dermatologic disease. J Am Acad Dermatol 2002;46(2 Suppl Understanding): 41-62,.

72- Alchorne M M, De Abreu M A. Dermatoses na pele negra. In: Rotta O. Guia de dermatologia: clínica,cirúrgica e cosmiátrica. Barueri: Manole. 2008; p. 593-608.

73- National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism In: Disponível em: <http://www.niaaa.nih.gov> .Acesso 12.jul.2008.

74-Dale D C. Neutrophil disorders: benign, quantitative abnormalities of neutrophils.In: Willians W J, Beutler E, Erlev A J, Lichtman M A.(eds) Hematology. McGraw-Hill, New York, pp 807-809, 1991.

75- Babior B M. Função dos neutrófilos e dos fagócitos mononucleares In: Cecil. tratado de medicina interna. Wyngaarden J B, Smith jr L H. Eds.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 846-851, 1990.

76- Engel H O. Neutropenia of West Indians. Journal of the Royal Society of Medicine 1978; 71, 306-307.

77- Horwitz M S, Duan Z, Korkmaz B, Lee H H, Mealiffe M E, Salipante S J. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. Blood, 2007 Volume 109, Number 5 1817.

78-Hsieh M, Chin K, Link B, Stroncek D, Wang E, Everhart J, Tisdale J F, Rodgers G. Benign ethnic neutropenia in individuals of African descent: incidence, granulocyte mobilization, and gene expression profiling. (Poster # 320-III) Blood 2005 vol. 106; numb 11; part 1, page 3069.

79 -Greer JP, Foerster J, Lukens J N, Rogers G M, Paraskevas F, Glader B E. Wintrobe's Clinical Hematology, 11^o edition 2 Vols, Lippincott Williams & Wilkins. 2004.

80- Rossi F H, Izukawa N M, Oliveira L A V, Silva D G. O valor atual da trombólise na oclusão arterial aguda do membro inferior J Vasc Br 2003;2(2) :129-140.7

Anexo 1: Planilha Eletrônica Microsoft® Excel®

	Universidade Estadual de Campinas Faculdade de Ciências Médicas Departamento de Medicina Preventiva e Social Área de Saúde do Trabalhador Projeto: Neutropenia Étnica Benigna em Trabalhadores Hígidos
1-IDENTIFICAÇÃO/DADOS FAMILIARES	
1.1 Nome:	
1.2 Número do Prontuário:	
1.3 Idade:	
1.4 Sexo: M F	
1.5 Naturalidade:	
1.6 Nacionalidade:	
1.7 Endereço atual:	
1.8 Antecedentes residenciais:	
1.9 Cargo:	
1.10 Grupo Étnico: Branco, Negro, Pardo, Amarelo, Indígena	
1.11 Parentes de outra etnia?: Sim Não	
1.12 Qual?: Branco, Negro, Pardo, Amarelo, Indígena	
1.13 Qual o grau parentesco?:	

2-DADOS CLÍNICOS

2.1 História de alergia: Sim/Não

2.2 Doenças hematológicas: Sim/Não

2.3 Doenças auto-imune: Sim/Não

2.4 Uso de medicamentos atualmente: Sim/Não

2.5 Uso de medicamentos nos últimos seis meses: Sim/Não

2.6 Quais:

2.7 Uso de medicamentos em período anterior a seis meses: Sim/Não

2.8 Quais:

2.9 Atraso menstrual, Gravidez (quando aplicável): Sim/Não

3-DADOS OCUPACIONAIS

3.1 Passado ou presente sobre o uso de produtos químicos: Sim/Não

3.2 Exposição à radiação: Sim/Não

4-HÁBITOS DE VIDA

4.1 História de tabagismo: Sim/Não

4.2 História de alcoolismo: Sim/Não

4.3 Uso de tóxicos: Sim/Não

5-HEMOGRAMA

5.1 SÉRIE ERITROCITÁRIA

<i>Data</i>	Eritrocitos milhões/mm³	Hemoglobina g/dl	Hematocrito %	VCM fl	HCM pg	CHCM g/dl	RDW %

5.2 SÉRIE PLAQUETÁRIA

<i>Data</i>	Plaquetas mil/mm ³

5.3 SÉRIE LEUCOCITÁRIA

<i>DATA</i>	Leucocitos Totais mm ³	Neutrófilos mm ³ /%	Eosinófilos mm ³ /%	Basófilos mm ³ /%	Linfócitos mm ³ /%	Monócitos mm ³ /%

6-COMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO

6.1 EXAMES COMPLEMENTARES AO ESTUDO

[illegible]

Anexo 2

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**DIMINUIÇÃO DOS GLÓBULOS BRANCOS NO SANGUE DE ORIGEM FAMILIAR
(NEUTROPENIA ÉTNICA)**

Responsável pela pesquisa: Dr. Luiz Ricardo Gonzalez

Orientador do Projeto: Prof. Dr. Satoshi Kitamura

Esta pesquisa pretende conhecer o perfil dos trabalhadores, que apresentam diminuição dos glóbulos brancos no sangue de origem familiar (Neutropenia Étnica), para reunir dados, que facilitem o diagnóstico e ajudem na elaboração de conceitos de uma estrutura adequada de ações, nos mais variados níveis de atuação da saúde do trabalhador.

Segundo o critério de seleção, você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa, realizada durante o seu exame médico periódico anual, quando será colhido um exame de sangue chamado Hemograma Completo.

Sua participação não é obrigatória e você poderá sair da pesquisa a qualquer momento, sem prejudicar o seu atendimento.

Caso aceite, para que continue fazendo parte da pesquisa, é muito importante que volte para as consultas que serão agendadas.

Estas avaliações serão gratuitas.

As informações serão mantidas em segredo e os dados obtidos serão utilizados apenas para fins acadêmicos. O resultado, naturalmente lhe será comunicado, com o que pensamos retribuir, em parte, a colaboração que está nos prestando.

Caso seja encontrada qualquer alteração no seu exame, nós lhe comunicaremos e você será encaminhado para tratamento gratuito.

Eu, _____, RG _____

Nº do Prontuário Hospital Ipiranga: _____, residente à

rua _____ nº _____, bairro _____,

cidade _____, cep _____, fone (____) _____,

concordo com as colocações acima e quero participar desse Programa. Declaro ainda que autorizo a divulgação dos resultados dos exames com fins acadêmicos, desde que sem identificação.

Assinatura do Paciente

Assinatura do Pesquisador

Telefone para contato: SEESMET Hospital Ipiranga Fone: (0XX11) 6167-7945

Telefone Pesquisador. Fone: (0XX11) 9165-8182

Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa FCM- Unicamp. Fone: (0XX19) 3521-8936

Secretaria do Comissão de Ética Hospital Ipiranga Fone: (0XX11) 6167-7809

São Paulo, ____/____/____.

Anexo 3

Valores de referência para o hemograma utilizados neste estudo.

Eritrograma	Homens	Mulheres	Valores
Hemácias	4,4-5,9	4,0-5,4	milhões/mm ³
Hemoglobina	13,0-18,0	12,0-16,0	g/dL
Hematócrito	40-52	35-47	%
VCM	80-100	80-100	fL
HCM	27-32	27-32	pg
CHCM	32-37	32-37	g/dL
RDW	Até 15	Até 15	%
Leucograma			
Leucócitos	3.500-11.000	3.500-11.000	mm ³
Neutrófilos	2.500-7.000	2.500-7.000	mm ³
Eosinófilos	100-600	100-600	mm ³
Basófilos	0-200	0-200	mm ³
Linfócitos	1.000-3000	1.000-3000	mm ³
Monócitos	100-800	100-800	mm ³
Plaquetas	140-450	140-450	mil/mm ³

VCM=Volume Corpuscular Médio, HCM=Hemoglobina Corpuscular Média, CHCM=Concentração de Hemoglobina Corpuscular Média, milhões/mm³= milhões por milímetro cúbico, g/dL= gramas por decilitro, %=porcentagem, fL=fentolitros, pg= picograma por célula, mm³= milímetro cúbico, mil/mm³= mil por milímetro scúbico.