



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
CURSO DE FARMÁCIA**

ANA CRISTINA DE OLIVEIRA PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO EM POSTOS DE
REVENDA DE COMBUSTÍVEIS**

FORTALEZA

2021

ANA CRISTINA DE OLIVEIRA PEREIRA

**AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO EM POSTOS DE
REVENDA DE COMBUSTÍVEIS**

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia
da Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Augusta Drago
Ferreira.

FORTALEZA

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

P489a Pereira, Ana Cristina de Oliveira.
Avaliação da exposição ocupacional ao benzeno em postos de revenda de combustíveis / Ana Cristina de Oliveira Pereira. – 2021.
40 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Curso de Farmácia, Fortaleza, 2021.
Orientação: Prof. Dr. Maria Augusta Drago Ferreira.

1. Benzeno. 2. Exposição ocupacional. 3. Trabalhadores de postos de combustíveis. I. Título.
CDD 615

ANA CRISTINA DE OLIVEIRA PEREIRA

AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO BENZENO EM POSTOS DE
REVENDA DE COMBUSTÍVEIS

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia
da Universidade Federal do Ceará, como
requisito parcial para obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: ____/____/_____.

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Maria Augusta Drago Ferreira (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Profa. Dra. Ana Paula Soares Gondim
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Farmacêutico Wanderley Pinheiro de Holanda Júnior
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Dedico aos meus pais, Antenor e Francisca (in memorian), que sempre serão para mim exemplo de dignidade e caráter. Dedico também ao meu filho Bernardo e ao meu esposo Christian por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por iluminar meu caminho e me dar forças para persistir e nunca desistir mesmo nos momentos mais difíceis.

Agradeço ao meu filho, Antônio Bernardo, meu maior orgulho e amor.

Ao meu esposo, Christian Faria, meu companheiro de vida. Obrigada por cada incentivo e por sempre estar ao meu lado.

Aos meus irmãos, Sandra Maria e Francisco Eder, por sempre acreditarem e confiarem em mim.

Ao meu primo, Francisco Ronaldo e a minha amiga, Maria Elizomar, verdadeiros presentes em minha vida, que sempre me apóiam e vibram com minhas conquistas.

Aos meus amigos que de alguma forma contribuíram por esse projeto, em especial as minhas amigas de faculdade Cristiane Monte, Fabíola Santos e Jackeline Oliveira, que me entenderam nos momentos de nervosismo e me ajudaram nessa jornada.

À minha orientadora, Dra. Maria Augusta, pela dedicação, apoio e por confiar que tudo daria certo. Obrigada por tudo que fez por mim.

Aos membros da banca examinadora, que prontamente aceitaram o convite.

Obrigada pela disponibilidade e contribuições para este trabalho.

RESUMO

O benzeno é um composto da classe dos hidrocarbonetos aromáticos, e está presente na gasolina comercializada em postos de revenda de combustíveis. Frentistas e outros trabalhadores são expostos ao benzeno e a outros hidrocarbonetos durante o abastecimento e transporte de combustíveis. Em condições de exposição ocupacional, manifesta-se principalmente, a mielotoxicidade do benzeno, com alterações hematológicas que podem progredir para efeitos de maior gravidade, como o surgimento de leucemia. **Objetivo:** Realizar uma revisão integrativa da literatura acerca dos procedimentos que devem ser utilizados para a avaliação da exposição ocupacional ao benzeno em postos de revenda de combustíveis. **Metodologia:** Segundo as etapas que constituem a elaboração de uma revisão integrativa, foram definidos a questão norteadora e os critérios de inclusão/exclusão para seleção dos artigos. A coleta de dados foi realizada por meio de levantamento *on-line* de artigos científicos indexados nas seguintes bases de dados: MEDLINE (Pubmed) e SCIELO, utilizando os seguintes descritores e palavras-chave: *benzene* (benzeno) *and occupational exposure* (exposição ocupacional) *and gas station workers* (trabalhadores de postos de combustíveis). **Resultados:** Foram selecionados os artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020, que abordavam os procedimentos que podem ser adotados para avaliar a exposição ao benzeno em postos de revenda de combustíveis. As ações de vigilância e monitoramento dos trabalhadores ocupacionalmente expostos geram informações importantes para a adoção de medidas que podem reduzir a exposição destes trabalhadores. Os artigos incluídos nesta pesquisa trazem estudos que abordam a vigilância em saúde e as ações de monitoramento ambiental e biológico, que servem para avaliar a exposição ao agente tóxico. O primeiro artigo apresentado aplicou o modelo (FPSEEA) que possibilitou identificar os principais determinantes de agravos à saúde relacionados à exposição ao benzeno. Este modelo permitiu a organização das informações e a localização das possíveis ações de vigilância em saúde nos postos de combustíveis. Os outros artigos elencados utilizaram o monitoramento ambiental e/ou biológico, além do hemograma, para avaliar os fatores de risco à saúde e o nível de exposição dos trabalhadores ao benzeno, confirmado a importância dessas medidas para proteção dos trabalhadores. **Conclusão:** A pesquisa identificou a importância das ações de vigilância e de monitoramento ambiental e biológico para prevenção de agravos à saúde do trabalhador exposto, evitando desta forma a ocorrência de intoxicações.

Palavras-chave: Benzeno. Exposição ocupacional. Trabalhadores de postos de combustíveis.

ABSTRACT

Benzene is a belonging compound of the aromatic hydrocarbons class, and it is present in the commercialized gasoline found in gas stations. Attendants and other workers else are exposed to benzene and other hydrocarbons during the fuel supplying and transportation. Due its occupational exposure conditions, benzene myelotoxicity manifests itself mainly through hematological changes that may develope into more severe effects, such as the appearance of leukemia. **Objective:** To perform an integrative literature review about the procedures that must be used to evaluate the occupational exposure to benzene in gas stations. **Methodology:** According to the steps that constitute an integrative review elaboration, the guiding question and the inclusion/exclusion criteria for the articles were defined. The data collection was performed by an online survey of scientific articles indexed according to the following databases: MEDLINE (Pubmed) and SCIELO, using the following descriptors and keywords: benzene and occupational exposure and gas station workers. **Results:** Some articles published between the 2010's and the 2020's that approached the procedures that can be adopted to evaluate the exposure to benzene in gas stations were selected. The occupationally exposed workers' surveillance and monitoring actions develop important information for the adoption of measures that can reduce these workers' exposure. The articles included in this research bring some studies that approaches health surveillance and environmental and biological monitoring actions, which are able to evaluate the exposure to the toxic agent. The first article presented applied the model (FPSEEA) which enabled the identification of the main determinants for the increasing of health problems related to the exposure to benzene. This model allowed the organization of information and the location of possible health surveillance actions in gas stations. The other listed articles used environmental and/or biological monitoring, besides the hemogram, to evaluate risk factors to the health and the level of workers' exposure to benzene, emphasizing the importance of these measures for the workers' protection. **Conclusion:** The research identified the importance of surveillance actions and environmental and biological monitoring to prevent the increasing of health problems for exposed workers and then avoid the occurrence of intoxications.

Keywords: Benzene. Occupational Exposure. Gas Station Workers.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura química do benzeno 15

Figura 2 – Esquema representativo do metabolismo do benzeno 17

LISTA DE ABREVIATURAS

ACGIH	<i>American Conference of Governmental Industrial Hygienists</i> (Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais)
ANP	Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis
AttM	Ácido <i>trans,trans</i> -Mucônico
CEREST	Centro de Referência Regional em Saúde do Trabalhador
CNPBz	Comissão Nacional Permanente do Benzeno
COSIPA	Companhia Siderúrgica Paulista
FPSEEA	Força Motriz / Pressão / Situação / Exposição / Efeito / Ação
GTB	Grupo de Trabalhadores do Benzeno
Hb	Hemoglobina
Hct	Hematócrito
HPLC-UV	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência - Detector Ultravioleta
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)
IBE/EE	Indicador Biológico de Exposição Excessiva
IBMP	Índice Biológico Máximo Permitido
LT	Limite de Tolerância
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrievel System Online</i> (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica)
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i> (Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional)
NR	Norma Regulamentadora
OMS	Organização Mundial de Saúde
PCMSO	Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional
PRC	Postos de Revenda de Combustíveis
RENAST	Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i> (Biblioteca Eletrônica Científica Online)
SUS	Sistema Único de Saúde
TLV	<i>Threshold Limit Value</i> (Limite de Exposição)

US EPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i> (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos)
VCM	Volume Corpuscular Médio
VISAT	Vigilância em Saúde do Trabalhador
VRT	Valor de Referência Tecnológico
VS	Vigilância em Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucléico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivo geral	14
2.2	Objetivos específicos	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1	Aspectos toxicológicos do benzeno.....	15
3.1.1	Propriedades físico-químicas e fontes de exposição de humanos.....	15
3.1.2	Toxicocinética	16
3.1.3	Toxicidade.....	18
3.1.4	Sinais e sintomas da intoxicação aguda	159
3.1.5	Sinais e sintomas da intoxicação crônica	20
3.1.6	Tratamento da intoxicação aguda e crônica	20
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	22
4.1	Desenho do estudo	22
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6	CONCLUSÃO	37
	REFERÊNCIAS	37

1 INTRODUÇÃO

O benzeno é um agente químico de grande importância toxicológica que está presente na atmosfera, principalmente em áreas urbanas, bem como, em determinados locais de trabalho, em concentrações mais elevadas. O benzeno é classificado como cancerígeno por diversas organizações, como a *International Agency for Research Cancer* (IARC) e a *United States Environmental Protection Agency* (US EPA). Mesmo sabendo dos agravos à saúde que pode causar, ele ainda encontra emprego em diversas atividades de trabalho, nos dias de hoje. Assim, é largamente utilizado na indústria de petróleo, em siderúrgicas, metalúrgicas, e como matéria-prima para produção de diversos compostos. Muitos países, inclusive o Brasil, vêm adotando medidas preventivas com o objetivo de eliminar ou reduzir a exposição a esse agente tóxico (COSTA; GOLDBAUM, 2017).

Por muito tempo, o benzeno foi utilizado como solvente orgânico nas indústrias de tintas, vernizes, calçados e borracha. Porém, sua utilização como solvente industrial no Brasil tem diminuído gradualmente, desde a publicação da Portaria Interministerial nº 3 de 1982, que proibiu o uso do benzeno como matéria em produtos acabados e estabeleceu o limite máximo de 1% em volume como contaminante. Essa portaria conjunta dos Ministérios do Trabalho e da Saúde teve um impacto importante ao proibir o referido uso do benzeno (ARCURI *et al.*, 2011).

No Brasil, o início dos anos 80 foi um período marcado por grande mobilização nacional contra o Benzenismo, denominação dada à intoxicação crônica manifestada por trabalhadores devido à exposição ao benzeno. Na Companhia Siderúrgica Paulista (COSIPA), no município de Cubatão, iniciou-se um movimento que deu origem às primeiras denúncias pelo Sindicato dos Metalúrgicos do município de Santos sobre casos de trabalhadores manifestando leucopenia, devido à exposição ao benzeno. Entre o período de 1983 e 1992 mais de dois mil trabalhadores foram afastados da COSIPA por apresentarem alterações hematológicas decorrentes da exposição ocupacional ao benzeno. Esse movimento social e sindical foi um marco importante para a origem da atual legislação brasileira (ARCURI, CARDOSO, 2005).

No ano de 1995, destacou-se a efetivação do Acordo Nacional do Benzeno que “estabeleceu pactuação tripartite para implementação de medidas de restrição da exposição e uso do benzeno em diversos processos produtivos no país”. Este acordo criou a Comissão Nacional Permanente do Benzeno (CNPBz) e o Grupo de Representação dos Trabalhadores do Benzeno (GTB) nas empresas. A CNPBz tinha, entre outras ações, atualizar a legislação e

verificar, através de visitas, se as empresas estavam cumprindo o acordo (MORIYAMA *et al.*, 2017).

A gasolina, fração derivada do refinamento do petróleo, é um combustível constituído principalmente por hidrocarbonetos. Dentre o grupo de substâncias presentes na gasolina, encontra-se o benzeno, um composto da classe dos hidrocarbonetos aromáticos. O benzeno é uma importante fonte de exposição, tanto ambiental como ocupacional, para humanos. Nos últimos anos, com a expansão da frota de veículos automotores e do consumo da gasolina nas cidades, houve um aumento relevante da exposição a esse poluente da atmosfera. Estima-se que a concentração de benzeno no ar pode alcançar 100 ppb nas cidades com grande fluxo de veículos (MENDES *et al.*, 2017).

A exposição ocupacional ao benzeno hoje é considerada um sério problema de saúde pública. São milhares de trabalhadores expostos diariamente a um agente reconhecidamente cancerígeno. Há que se considerar, também, os familiares destes trabalhadores e as pessoas que moram no entorno destes postos de revenda de combustíveis. Segundo dados da Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP), no Brasil, existem 40.554 postos revendedores de combustíveis, e a maioria deles estão localizados na região sudeste com 15.545 postos (ANP, 2019).

Diariamente, os trabalhadores de postos de revenda de combustíveis, que inalam o benzeno emitido pelo escapamento de veículos automotores e que têm, também, contato direto com a forma líquida do benzeno presente na gasolina, estão sujeitos aos riscos à saúde que essa exposição propicia. Diante do exposto, tendo em vista a prevenção de intoxicações, o propósito do presente estudo foi conhecer os procedimentos que devem ser utilizados ao realizar a avaliação da exposição ocupacional ao benzeno em postos de revenda de combustíveis para estimar os riscos à saúde de trabalhadores.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar uma revisão integrativa da literatura acerca dos procedimentos que devem ser utilizados para a realização da avaliação da exposição ocupacional ao benzeno em Postos Revendedores de Combustíveis (PRC) com a finalidade de prevenir a ocorrência de intoxicações.

2.2 Objetivos específicos

Reunir as etapas descritas a seguir para a construção da referida revisão:

- Selecionar a questão de pesquisa;
- Estabelecer os critérios de inclusão e exclusão do estudo/ busca na literatura;
- Identificar os estudos pré-selecionados e selecionados;
- Categorizar os estudos selecionados;
- Analisar e interpretar os resultados e
- Apresentar a revisão/síntese do conhecimento.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

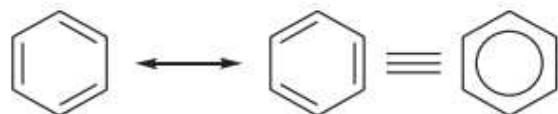
3.1 ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DO BENZENO

3.1.1 Propriedades físico-químicas e fontes de exposição de humanos

O benzeno é uma substância química formada de átomos de hidrogênio (*hidro*) e carbono (*carboneto*). Sua estrutura molecular (C_6H_6) apresenta ligações duplas alternadas e ligações simples e, usualmente, é representado por um hexágono com uma bola no meio. É líquido e incolor em temperatura ambiente, possui massa molar: 78,11 g/mol, ponto de fusão a 5,5°C, ponto de ebulação de 80,1°C e densidade de 0,87g/cm³ a 20°C. Apresenta alta pressão de vapor (95,2 mmHg a 25°C), sendo mais volátil do que a água, que tem pressão de vapor de 23,8 mmHg a 25°C, o que faz com que evapore rápido em temperatura ambiente. É altamente inflamável (ponto de fulgor -11,1°C), mesmo com temperatura abaixo de 0°C, ao contato com faísca ou qualquer outra fonte de ignição, pode pegar fogo. Entre concentrações de 1,4% e 8% por volume de ar, em contato com faíscas ou chamas, pode ser explosivo (ARCURI *et al.*, 2011).

Michael Faraday, em 1825, foi o primeiro cientista a isolar o benzeno em seus experimentos no gás de iluminação, usado em Londres, nessa época. Porém a forma exata de sua estrutura ficou incompreendida por muitos anos e, somente em 1865, com August Kekulé, foi possível a definição de sua estrutura como hoje é conhecida, uma estrutura composta por seis átomos de carbono e seis átomos de hidrogênio, devidamente arranjados na forma de um anel hexágono (CARAMORI; OLIVEIRA, 2009).

Figura 1 – Estrutura química do benzeno



Fonte: CARAMORI; OLIVEIRA, 2009

Apesar de ter diminuído a utilização do benzeno no Brasil, desde a proibição do seu uso como solvente industrial, ele ainda apresenta risco para milhares de pessoas. As exposições ocorrem principalmente no ambiente de trabalho, sendo que as principais fontes de

exposição são as indústrias químicas, de petróleo, plástico, madeira, metalurgia, siderurgia, o comércio atacadista e varejista, e o transporte terrestre (MORIYAMA *et al.*, 2017). Vale destacar que não somente os trabalhadores, mas a população em geral está exposta ao benzeno pela inalação de ar contaminado. O benzeno pode estar presente nas emissões de vapor de gasolina e de escapamento dos automóveis e, também, na fumaça do cigarro, e esta é a principal fonte de exposição em ambientes (KLAASSEN; WATKINS III, 2012).

A Agência Nacional do Petróleo, Gás Natural e Biocombustíveis (ANP), órgão regulador das atividades que integram as indústrias de combustíveis no Brasil, por meio da Resolução nº 30, de 29 de junho de 2015, estabelece as especificações para a comercialização das gasolinas automotivas no Brasil, e define a concentração máxima de 1,0 % (v/v) de benzeno na gasolina, tanto comum como *premium* tipo C (ANP, 2015).

3.1.2 Toxicocinética

A absorção do benzeno ocorre principalmente pela via respiratória (inalação de vapor) e oral (ingestão de alimentos e água contaminados). A absorção dérmica requer o contato da pele com essa substância, na forma líquida. A via respiratória é a via de maior relevância em termos de saúde pública (BARATA-SILVA *et al.*, 2014).

A absorção de vapor de benzeno pela pele é baixa, porém o risco de intoxicação pode aumentar, e merece atenção, quando se tem exposições, por via cutânea, ao benzeno em sua forma líquida, em grandes quantidades. A absorção pode ser mais rápida se a pele apresentar ferimento. A absorção oral, que em geral ocorre accidentalmente, pode ser significativa, principalmente se o benzeno estiver associado à água (ARNOLD *et al.*, 2013; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

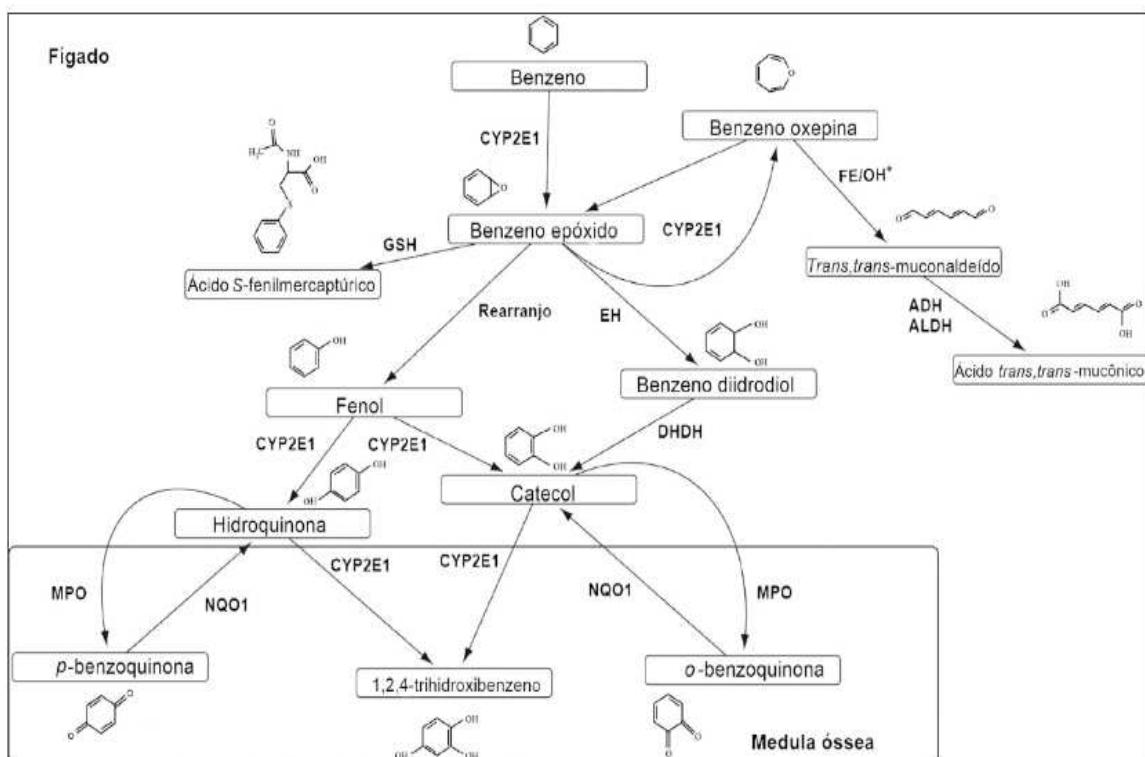
Ao ser absorvido, a concentração do benzeno no sangue atinge um pico máximo em poucos minutos, mas logo decai devido a sua rápida distribuição nos diferentes tecidos do organismo, principalmente naqueles com alto teor lipídico. Assim, o equilíbrio de sua concentração sanguínea é atingido rapidamente (SANTOS *et al.*, 2017).

A biotransformação do benzeno ocorre no fígado, medula óssea e pulmões e, a maior parte (84 a 89%) do benzeno absorvido é biotransformada no fígado (metabolismo primário), com subsequente biotransformação na medula óssea (metabolismo secundário). Sua biotransformação é complexa, e ainda não foi totalmente elucidada, mas sabe-se que a mielotoxicidade e carcinogenicidade atribuídas ao benzeno se devem principalmente a seus produtos de biotransformação (MENDES *et al.*, 2017).

A etapa inicial de biotransformação do benzeno consiste em sua oxidação à forma epóxido (benzeno epóxido), por meio de reação que é catalisada pela enzima CYP2E1 (Citocromo-P450- Família 2 Subfamília E Membro 1) no fígado (SANTOS *et al.*, 2017).

O benzeno epóxido, que existe em equilíbrio com sua forma oxepina (benzeno oxepina), pode dar início às seguintes vias de biotransformação, que são descritas a seguir.

Figura 2 – Esquema representativo do metabolismo do benzeno



Fonte: SANTOS *et al.*, 2017

1) Conversão do benzeno epóxido, por rearranjo não enzimático, em fenol. O fenol, por sua vez, pode ser oxidado pela ação da enzima CYP2E1, com formação de catecol e hidroquinona. Na medula óssea, o catecol e a hidroquinona são oxidados, possivelmente por meio da ação da enzima mieloperoxidase (MPO), a seus metabólitos reativos, a *o*-benzoquinona e *p*-benzoquinona, respectivamente. A reação inversa (redução de *o*- e *p*-benzoquinona em catecol e hidroquinona) pode ocorrer, catalisada pela enzima NADPH quinona oxirredutase (NQO1). O catecol e a hidroquinona também podem ser convertidos ao metabólito 1,2,4-trihidroxibenzeno, pela ação da enzima CYP2E1.

2) Hidrólise do benzeno epóxido é catalisada pela enzima epóxido hidrolase, com formação do benzeno dihidrodiol, que, por sua vez, pode gerar catecol, em reação catalisada pela enzima dihidrodiol desidrogenase.

3) A reação de conjugação do benzeno epóxido com a glutationa, resulta na formação do ácido *S*-fenilmercaptúrico.

4) O benzeno oxepina ao sofrer abertura do anel aromático gera o *trans,trans*-muconaldeído, que é finalmente convertido em ácido *trans,trans*-mucônico.

Embora, o fenol, catecol, hidroquinona, benzoquinona e muconaldeído estejam provavelmente envolvidos na toxicidade do benzeno, o ácido *S*-fenilmercaptopúrico, produto da conjugação do benzeno epóxido com aglutinationa, e o fenol, catecol, hidroquinona e benzoquinona conjugados ao ácido glicurônico ou sulfato resultam, todos eles, de processos de destoxicações (SANTOS *et al.*, 2017; KLAASSEN; WATKINS III, 2012).

O fígado é o órgão onde ocorre o metabolismo primário, enquanto a medula óssea é o órgão-alvo do benzeno. À luz dos conhecimentos atuais, acredita-se que o transporte de metabólitos primários e seu posterior metabolismo na medula óssea desempenham um papel fundamental na mielotoxicidade atribuída ao benzeno. Como a medula óssea é rica em atividade peroxidase, os metabólitos fenólicos do benzeno podem ser convertidos em derivados quinona, reativos (KLAASSEN; WATKINS III, 2012).

O benzeno inalterado é eliminado no ar expirado (12%) e pela urina (0,1 a 0,2%). Na urina, são excretados vários metabólitos, que em sua maior parte são excretados como produto de biotransformação conjugados com sulfato ou ácido glicurônico. A proporção destes metabólitos na urina vai depender de fatores individuais (metabolismo, quantidade de gordura corporal) e do tipo de exposição (aguda ou crônica). Exposições ao benzeno, em concentrações entre 0,1 e 10 ppm, resultam em perfis de metabólitos urinários com 70-85% de fenol, 5-10% de hidroquinona, 5-10% de ácido *trans,trans*-mucônico e de catecol e menos de 1% de ácido *S*-fenilmercaptopúrico (SANTOS *et al.*, 2017).

3.1.3 Toxicidade

O benzeno é um irritante de pele e mucosas, em exposições agudas é, também, depressor do sistema nervoso central e, em exposições crônicas, podem se manifestar sua mielotoxicidade, bem como, sua mutagenicidade e carcinogenicidade (KLAASSEN; WATKINS III, 2012; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

Os mecanismos que levam aos efeitos mutagênicos e carcinogênicos produzidos pelo benzeno ainda não foram totalmente compreendidos. No entanto, sabe-se que seu efeito tóxico pode estar relacionado com a ação de seus metabólitos. O benzeno apresenta potencial para gerar radicais livres de oxigênio, resultantes de seu metabolismo, que podem danificar

biomoléculas e levar a quebras nas fitas de DNA, micronúcleos e aberrações cromossômicas. Seus metabólitos podem ainda interferir no ciclo celular, induzir a apoptose de células precursoras do sistema hematopoiético e alterar importantes vias de sinalização celular (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014; AMARAL *et al.*, 2017).

O benzenismo, como é denominada a intoxicação crônica por benzeno no Brasil, corresponde ao conjunto de sinais, sintomas e complicações decorrentes da exposição ocupacional ao benzeno. O diagnóstico é eminentemente clínico e epidemiológico, fundamentado na história de exposição ocupacional e na observação de sintomas e sinais clínicos e laboratoriais (MORIYAMA *et al.*, 2017).

Um fator importante que deve ser considerado principalmente nos casos de exposição ocupacional, é que a biotransformação acontece de forma mais eficiente em exposições a baixas concentrações, sugerindo o envolvimento de duas vias metabólicas, sendo uma delas saturável em exposições a maiores concentrações. Assim, os trabalhadores que todos os dias estão expostos ao benzeno, mesmo que em baixas concentrações, podem apresentar maior risco de desenvolver leucemia devido ao aumento de seus metabólitos reativos (MENDES *et al.*, 2017).

Com respeito ao seu potencial carcinogênico, a IARC, agência internacional de pesquisa em câncer, classifica o benzeno como um agente químico pertencente ao Grupo 1, quando há evidências suficientes de que o agente é carcinogênico a humanos, não existindo um limite seguro de exposição (CHAGAS; GUIMARAES; BOCCOLINI, 2013).

3.1.4 Sinais e sintomas da intoxicação aguda

Quando a exposição ao benzeno se dá a altas concentrações, as manifestações clínicas podem ser agudas. Os sinais e sintomas da intoxicação aguda podem se apresentar de forma imediata ou em algumas horas após a exposição. A gravidade da intoxicação vai depender da concentração do benzeno envolvida (BARATA-SILVA *et al.*, 2014).

Os principais sinais e sintomas que se apresentam na intoxicação aguda decorrem de sua ação depressora no sistema nervoso central com a manifestação de sonolência, tontura, dor de cabeça, tremores, delírios, ataxia, convulsões, perda de consciência, parada respiratória e morte (BARATA-SILVA *et al.*, 2014; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

Além disso, é uma substância bastante irritante para as mucosas (olhos, nariz, boca) e para pele e, por isso, quando inalado em altas concentrações, pode causar edema

pulmonar e hemorragia nos locais de contato (MENDES *et al.*, 2017; OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

3.1.5 Sinais e sintomas da intoxicação crônica

Em exposições crônicas, revela-se principalmente a ação mielotóxica do benzeno que pode resultar em degeneração progressiva e aplasia medular. A mielotoxicidade do benzeno se manifesta pela ocorrência de trombocitopenia (bloqueio megacariocítico), leucopenia (granulopenia) e anemia aplásica. A extensão dessas alterações depende de fatores individuais e da intensidade e duração da exposição (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014; KLAASSEN; WATKINS III, 2012).

Os primeiros sintomas que se manifestam em casos de exposição crônica não evidenciam a ação mielotóxica do benzeno, geralmente o indivíduo apresenta fadiga, palidez, cefaleia, perda de apetite e irritabilidade. Com a progressão da intoxicação começam a surgir as alterações hematológicas (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

Quadros de leucopenia (diminuição dos leucócitos) pode resultar em constantes infecções bacterianas e lesões necróticas de mucosas. A trombocitopenia (diminuição de plaquetas) pode ocasionar hemorragias diversas como epistaxes, menorragia e hemorragia gengival. Em casos graves, quando ocorre a pancitopenia, pode haver a aplasia medular, com infiltração gordurosa e necrose da medula (ARCURI *et al.*, 2012).

As alterações hematológicas, quando relacionadas à exposição crônica ao benzeno, podem ser consideradas um indicador precoce de síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda. Embora não seja considerada uma etapa necessária para o surgimento destas doenças (COSTA; GOLDBAUM, 2017).

3.1.6 Tratamento da intoxicação aguda e crônica

Não existe um tratamento específico para a intoxicação por benzeno. Em casos de intoxicação aguda algumas medidas terapêuticas são indicadas, como: não induzir ao vômito em casos de ingestão accidental; em pacientes com depressão respiratória realizar oxigenoterapia e respiração artificial; em exposição por via cutânea fazer a descontaminação por lavagem no local de contato com água em abundância. Nas intoxicações crônicas são indicados o uso de anti-hemorrágicos e transfusão sanguínea se houver hemorragia, antibióticos em casos de infecções bacterianas e, quando já se tem comprovada a aplasia

medular, é indicado o transplante de medula óssea (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

É importante que, nos casos confirmados de intoxicação por benzeno se tenha um acompanhamento médico regular e a longo prazo do paciente, e as manifestações clínicas que se apresentarem devem ser tratadas com precocidade (MOREIRA; GOMES, 2011).

Visto que não existe tratamento farmacológico específico para os casos de intoxicação pelo benzeno é de fundamental importância a adoção de medidas preventivas, no sentido de evitar a ocorrência de intoxicações e garantir a saúde dos trabalhadores.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura científica, que foi realizada de acordo com a sistematização proposta por Mendes, Silveira e Galvão (2008). Segundo os autores, “este método tem a finalidade de reunir e sistematizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado”.

Assim, procedendo conforme o referido método, após a escolha e definição do tema, foi elaborada a seguinte questão de pesquisa: Que procedimentos devem ser utilizados para realizar a avaliação da exposição de trabalhadores expostos ao benzeno em postos de revenda de combustíveis (PRC) com a finalidade de prevenir a ocorrência de intoxicações?

Considerando esta questão, foi iniciada a busca de artigos científicos nas seguintes bases de dados: MEDLINE (acesso via PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO). Estas bases de dados permitiram uma busca simultânea nas principais fontes nacionais e internacionais. Foram utilizados os seguintes descritores e palavras-chave para a busca bibliográfica: *benzene* (benzeno) *and occupational exposure* (exposição ocupacional) *and gas station workers* (trabalhadores de postos de combustíveis).

Os critérios de inclusão estabelecidos para seleção dos artigos foram os seguintes: trabalhos publicados e disponíveis integralmente nas bases de dados utilizadas, somente artigos nos idiomas português e inglês e artigos publicados entre os anos de 2010 e 2020. Foram excluídos os artigos que não abordavam, especificamente, a exposição ocupacional ao benzeno em PRC.

Após a exclusão das publicações que estavam fora do período de estudo e em duplicidade nas bases de dados foi realizada uma leitura exploratória dos títulos e resumos dos artigos pré-selecionados, verificando ainda sua adequação aos critérios de inclusão do estudo. Em seguida, foi elaborada uma planilha identificando os artigos selecionados, abrangendo as seguintes informações: título, nome do periódico, ano de publicação, local do estudo e resumo do estudo. Esta etapa teve como objetivo organizar e sintetizar as informações de maneira clara, possibilitando seu fácil acesso e manejo. Considerando a questão de pesquisa elaborada, os artigos foram avaliados, seus resultados foram interpretados e, finalmente, a síntese do conhecimento obtido acerca do tema definido foi apresentada.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na busca realizada utilizando os referidos descritores e palavras-chave foram encontrados 117 artigos, sendo 109 da base de dados MEDLINE/PubMed e 8 da base de dados SCIELO. Destes, 43 foram excluídos por estarem fora do período de estudo (publicados entre os anos 2010 e 2020). Dos artigos que restaram foram excluídos 2 por estarem em duplicidade nas bases de dados, 1 por não ter o resumo disponível para leitura e 1 por não ser um artigo. Ficaram 70 artigos para a leitura exploratória de título e resumo. Após a leitura foram excluídos os artigos que não estavam relacionados ao tema ou que não respondiam à questão norteadora. Por fim, 4 artigos foram incluídos para compor esta revisão integrativa, sendo 1 extraído da base de dados SCIELO e 3 da base de dados MEDLINE/PubMed. Os artigos incluídos neste estudo são apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Artigos incluídos no estudo segundo a base de dados, título, autores, ano de publicação, país e periódico.

Nº	Base de dados	Título do artigo	Autores/Ano	País	Periódico
1	SCIELO	Vigilância sanitária em postos de revenda de combustíveis: aplicação de um modelo para integrar ações e promover a saúde do trabalhador	GIARDINI, Isabela <i>et al.</i> , 2017	Brasil	Revista Brasileira de Saúde Ocupacional
2	PubMed	Factors affecting urinary <i>trans</i> -muconic acid detection among benzene exposed workers at gasoline stations	CHAIKLIENG, Sunisa <i>et al.</i> , 2019	Tailândia	International Journal of Environmental Research Public Health
3	PubMed	Analysis of benzene exposure in gas station workers using <i>trans,trans</i> -muconic acid	GERALDINO, Barbara Rodrigues <i>et al.</i> , 2020	Brasil	International Journal of Environmental Research Public Health
4	PubMed	Occupational exposure to benzene and changes in hematological parameters and urinary <i>trans,trans</i> -muconic acid	T. Tunsaringkarn, S Soogarun, A Palasuwann, 2013	Tailândia	International Journal of Environmental Research Public Health

Com respeito ao artigo nº 1 do (Quadro 1), os autores utilizaram o modelo Força-Motriz / Pressão / Situação / Exposição / Efeito / Ação (FPSEEA), desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que tem como objetivo mensurar e monitorar as possíveis situações de agravos relacionadas à saúde populacional. Através da construção de uma matriz, foi possível sistematizar o atual cenário de produção e de riscos aos quais os trabalhadores de PRC estão expostos, inspirando a tomada de ações na prevenção dos riscos de doença.

A utilização do modelo FPSEEA permitiu a organização das informações e a localização das possíveis ações da Vigilância Sanitária em PRC. Foi possível concluir o quanto é relevante que as ações dos diversos setores de Vigilância em Saúde sejam executadas de forma integrada e que as ações de educação em saúde do trabalhador são extremamente importantes. Também se observou que grande parte dos determinantes de agravos à saúde do trabalhador identificados foi relacionada a não aplicação ou descumprimento da legislação, tornando claro que as ações de Vigilância em Saúde são fundamentais para a proteção da saúde e diminuição dos riscos associados à exposição dos trabalhadores.

Nesse contexto, considerando a exposição ao benzeno como um determinante de agravos à saúde dos trabalhadores de PRC, revela-se como imprescindível, a realização da avaliação da exposição para estimar os riscos a que estão sujeitos esses trabalhadores. Como o benzeno, é considerado um agente químico potencialmente carcinogênico e, também, capaz de causar outros efeitos tóxicos graves no organismo do trabalhador exposto, é alvo de Vigilância em Saúde, no mundo inteiro.

No Brasil, a Vigilância em Saúde do Trabalhador (VISAT) atua como componente do Sistema Nacional de Vigilância em Saúde, tendo como objetivo promover a saúde e à redução da morbimortalidade dos trabalhadores, por meio de ações integradas que interagem sobre os fatores determinantes de agravos à saúde do trabalhador (VASCONCELLOS; GOMES; MACHADO, 2014).

A VISAT, que é vinculada a Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador (RENAST), juntamente com as coordenações de Saúde do Trabalhador, com os Centros de Referência de Saúde do Trabalhador (CEREST) estaduais e regionais e com a Vigilância em Saúde (VS) das secretarias estaduais ou municipais de Saúde do Sistema Único de Saúde (SUS) é responsável por executar ações de vigilância em PRC (LEÃO; VASCONCELLOS, 2011).

Os riscos aos quais estão expostos os trabalhadores dos PRC podem ser eliminados ou minimizados através da aplicação de medidas de monitoramento. O monitoramento da exposição ocupacional é um processo contínuo e repetitivo, que consiste na avaliação e interpretação de parâmetros ambientais e/ou biológicos, com a finalidade de detectar possíveis riscos à saúde. Sendo assim, é essencial que se avalie a exposição dos trabalhadores a agentes químicos, por meio da realização do monitoramento ambiental e do monitoramento biológico (ARCURI *et al.*, 2011).

O monitoramento ambiental consiste na determinação de agentes químicos no ambiente de trabalho para estimar a exposição ambiental e o risco à saúde, comparando-se os resultados obtidos com referências apropriadas, que são os Limites de Exposição Ocupacional (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

No Brasil, a legislação estabelecida para os Limites de Tolerância (LT) foi estabelecida pela Portaria nº 3.214 de 1978 (Norma Regulamentadora nº 15 – Atividades e operações insalubres, Anexo nº 11), do Ministério do Trabalho. Entende-se LT, como a concentração da substância química dispersa no ar, abaixo da qual se supõe que a maioria dos indivíduos expostos não deverá apresentar danos à saúde, durante suas atividades ocupacionais. Os valores de LT propostos na norma tiveram como base os valores de *Threshold Limits Values* (TLV) estabelecidos pela *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH), os quais foram adaptados a jornada de trabalho vigente no Brasil (BRASIL, 2011).

Por ser um agente carcinogênico para humanos, não é possível estabelecer um limite seguro de exposição ocupacional ao benzeno. Por isso, não é adequada à utilização de LT para o seu monitoramento. Assim, a Portaria nº 14 de 1995 alterou a redação do item "Substâncias Cancerígenas" do Anexo XIII da Norma Regulamentadora nº 15 e incluiu o Anexo XIII-A "Benzeno". Através desta portaria também foi criado o Valor de Referência Tecnológico (VRT) para o benzeno, em substituição ao LT (BRASIL, 2011).

O VRT instituído refere-se à concentração de benzeno no ar considerada exequível do ponto de vista técnico, mas que não exclui o risco à saúde dos indivíduos expostos. Os valores de VRT propostos foram de 2,5 ppm para as indústrias siderúrgicas e de 1,0 ppm para as indústrias química e petroquímica (BRASIL, 2011).

Embora a realização do monitoramento ambiental seja indispensável, ao ser realizado algumas dificuldades se apresentam, tais como: não ser possível afirmar que todos os trabalhadores foram expostos nas mesmas condições durante todo o tempo de sua rotina de trabalho. Além disso, devido às amplas variações individuais de suscetibilidade, uma pequena

porcentagem de trabalhadores poderá apresentar desconfortos na presença de algumas substâncias químicas, nas concentrações consideradas limite de tolerância ou mesmo abaixo delas, e outros, em menor porcentagem, poderão ser afetados mais seriamente por agravamento de condições preexistentes, ou pelo desenvolvimento de alguma doença profissional. Diante disso, é importante que o monitoramento ambiental seja realizado juntamente com o monitoramento biológico e/ou a vigilância em saúde (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

O monitoramento biológico consiste em uma medição e avaliação periódica de uma determinada substância química ou seu metabólito, que são definidos como Indicadores Biológicos de Exposição de Dose Interna. A determinação qualitativa e quantitativa desses bioindicadores é realizada em amostras de material biológico (sangue, urina ou ar exalado) coletadas dos trabalhadores para avaliar o nível de exposição e o risco à saúde, e os resultados obtidos são comparados com referências apropriadas (AMORIM, 2003).

Esses bioindicadores são usados para confirmar e avaliar o grau de exposição, já que ao se verificar a presença do próprio agente químico ou seu metabólito no organismo do trabalhador, se estabelece uma correlação entre a exposição externa e a quantificação interna da exposição (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014).

A Norma Regulamentadora nº 7 - Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO), originalmente estabelecida pela Portaria nº 3.214 de 1978 do Ministério do Trabalho, define Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP) como um valor limite preconizado para o indicador utilizado no monitoramento biológico, o qual se aplica ao agente químico inalterado ou seu produto de biotransformação, que é um valor aceitável, compatível com a manutenção do estado de saúde do trabalhador. Especificamente para o benzeno, com a mudança de LT para o VRT, foi necessário reavaliar o conceito de IBMP, substituindo-o por Indicador Biológico de Exposição Excessiva (IBE/EE). O VRT, como mencionado anteriormente, refere-se à concentração de benzeno no ar considerada exequível do ponto de vista técnico, mas que não exclui o risco à saúde. Dessa forma, não faz sentido estabelecer um valor de IBMP para o benzeno (BRASIL, 2001).

O ácido *trans,trans*-mucônico urinário e o ácido S-fenilmercaptúrico urinário são produtos de biotransformação utilizados como indicadores biológicos para a avaliação da exposição ocupacional ao benzeno. No Brasil, a utilização do ácido *trans,trans*-mucônico urinário como bioindicador foi aprovado por meio da Portaria nº 34 de 2001 (BARATA-SILVA *et al.*, 2014). A Portaria nº 6.734 de 09/03/2020 aprovou a mais nova redação da Norma Regulamentadora nº 7 (PCMSO). Por meio dessa portaria, houve a introdução

também na legislação brasileira do uso do ácido *S*-fenilmercaptúrico, considerado um bioindicador mais sensível e específico, comparado ao ácido *trans,trans*-mucônico urinário, para o monitoramento da exposição ocupacional ao benzeno. Os novos valores de Indicadores Biológicos de Exposição Excessiva (IBE/EE) estabelecidos para o ácido *S*-fenilmercaptúrico urinário e para o ácido *trans,trans*-mucônico urinário foram 45 e 750 µg/g de creatinina, respectivamente (BRASIL, 2020).

A determinação desses bioindicadores é importante para que se tenha uma estimativa do grau da exposição desses trabalhadores, o que auxilia a tomada de decisões no sentido de aumentar a proteção à saúde.

O artigo nº 2 apresentado no Quadro 1 buscou identificar os fatores potenciais que podem influenciar na concentração do ácido *trans,trans*-mucônico (AttM) urinário utilizado como bioindicador. Os autores do artigo relataram que em 2008, a Tailândia foi apontada como um dos quatro países que mais apresentou casos de leucemia. O departamento de epidemiologia do país informou que de todos os casos associados de exposição envolvendo solventes orgânicos, o benzeno foi o agente causador mais frequente (15% de todos os casos), e demonstrou um crescimento mais intenso de exposição a esse solvente entre os anos de 1994 e 2012.

Com base em estudos realizados anteriormente, os autores informaram que trabalhadores em postos de gasolina são expostos a baixas concentrações de benzeno (< 0,1 ppm). No entanto, curiosamente, foi demonstrado que esses trabalhadores tiveram aumento do risco de manifestar câncer, devido exposição ao benzeno a longo prazo.

Em concordância com o que foi descrito anteriormente, os autores do estudo sob avaliação enfatizam o importante papel da vigilância sanitária na proteção dos trabalhadores expostos ao benzeno e argumentam que biomarcadores confiáveis servem como ferramentas efetivas para o uso na vigilância da saúde dos trabalhadores. Além disso, mencionam que o ácido *S*-fenilmercaptúrico urinário e o ácido *trans,trans*-mucônico urinário são bioindicadores de exposição comumente utilizados para avaliar a exposição ao benzeno.

Conforme referido anteriormente, o ácido *trans,trans*-mucônico urinário e mais recentemente o ácido *S*-fenilmercaptúrico urinário foram adotados pela legislação brasileira. A determinação da concentração urinária do AttM tem como vantagem a boa correlação com os níveis de benzeno no ar (concentrações igual ou menores do que os valores de VRT) e a simplicidade analítica. Algumas desvantagens de sua utilização são: não é um bioindicador específico de exposição ao benzeno, visto que sofre influência de alguns fatores que podem modificar sua concentração na urina, como o hábito de fumar e a dieta com alimentos que

contém o ácido sórbico como conservante. Além disso, a exposição simultânea ao tolueno pode reduzir a biotransformação do benzeno. A correlação entre *AttM* urinário e benzeno é detectada em níveis ambientais do solvente inferiores a 1,0 ppm, fato que possibilita sua utilização como bioindicador no Brasil, uma vez que a concentração de benzeno permitida no ar ocupacional (VRT) varia de 1,0 a 2,5 ppm (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2014; BRASIL, 2011).

O biomonitoramento da exposição ocupacional ao benzeno pode ser realizado avaliando os níveis de *AttM* urinário relacionados com a concentração de benzeno no ar nos indivíduos expostos. Além disso, a concentração de benzeno no ar do ambiente de trabalho pode ser determinada, utilizando um dispositivo individual para coleta de amostra do ar do ambiente. Considerando o exposto, o estudo analisado teve como objetivo identificar fatores que podem influenciar os níveis desse biomarcador de dose interna da exposição de trabalhadores ao benzeno em PRC.

A população em estudo compreendeu 686 trabalhadores de PRC existentes na cidade de Muang Khon Kaen, na Tailândia. Os participantes recrutados para o estudo trabalhavam nesses postos, que foram categorizados, de acordo com sua localização geográfica em três zonas: urbana, suburbana e rural.

O tamanho da amostra da população foi calculado para detectar o fator de risco associado ao biomarcador de exposição ao benzeno, *AttM* urinário, usando um método simples de cálculo, em um estudo transversal analítico para análise de regressão logística.

Os indivíduos incluídos no estudo atenderam aos seguintes critérios de inclusão: (1) pelo menos 18 anos de idade, (2) trabalhar pelo menos 8 horas por dia, (3) trabalhar no posto de gasolina por mais de seis meses (4) não fumantes, foram incluídos por amostragem aleatória. A condição de uma boa distribuição de participantes representativos do posto de gasolina e da zona de trabalho (ou seja, zona urbana, suburbana e rural) foi considerada e 10% desse número exigido foi adicionado para as diferentes funções de trabalho, como caixas ($n = 15$).

Finalmente, o tamanho da amostra foi de 170 trabalhadores. O consumo de álcool e o fumo passivo foram proibidos por 24 horas antes da coleta da amostra de urina, fatores que foram controlados com a finalidade de confirmar a validade do *AttM* urinário para o biomonitoramento da exposição ocupacional à baixas concentrações de benzeno.

Os dados foram coletados dos trabalhadores, a partir da aplicação de um questionário estruturado que incluiu três partes: a primeira consultou informações pessoais, a

segunda questionou as características de trabalho e ambiente e, a terceira questionou as práticas de segurança e treinamento de trabalho.

A concentração de benzeno foi medida por monitoramento individual do ar no ambiente. A coleta da amostra de ar, por meio de dispositivo adaptado ao trabalhador, teve duração de 8h de trabalho e a concentração de benzeno foi medida e analisada por cromatografia a gás com detector de ionização de chama. Os procedimentos de monitoramento do ar e a análise da concentração de benzeno seguiram o método padrão número 1501 do Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH).

Para a análise dos fatores de risco, o benzeno inalado pelos trabalhadores foi classificado em dois grupos: o grupo de concentrações menores do que 0,05 ppm (valor correspondente a 50% do limite de exposição ocupacional de 0,1 ppm, estabelecido pela NIOSH) e o outro grupo de concentrações igual a 0,05 ppm ou maiores.

Para a determinação de AttM urinário, após a coleta, as amostras de urina foram analisadas, utilizando a técnica de cromatografia líquida de alta performance equipada com detector ultravioleta (UV). As concentrações de creatinina (g/ml) em amostras de urina foram determinadas por espectrofotometria.

Os 170 trabalhadores (número igual de mulheres e homens) tinham idades entre 19 e 58 anos. Em relação ao nível de escolaridade, 61,8% dos participantes cursaram o ensino médio, 37,0% o ensino fundamental completo e 1,8% não tinham escolaridade. A atividade de trabalho foi classificada em dois grupos: trabalhadores do abastecimento (frentistas) e caixas. Os frentistas eram 91,2% dos participantes e 8,8% eram caixas. Com respeito a zona de trabalho (localização do posto de gasolina), 37,7% dos participantes eram de uma zona suburbana; 36,5% eram da zona urbana; e 25,8% eram da zona rural.

A presença do AttM urinário foi detectada em 42 trabalhadores, ou seja, 24,7% do total que foram inclusos no estudo, com concentração média de 74,4 µg/g de creatinina, a menor concentração de AttM detectada foi de 23,0 µg/g de creatinina e a maior foi de 1.127,8 µg/g de creatinina. Entre os trabalhadores que apresentaram resultados positivos para presença de AttM urinário, 11 trabalhadores (6,3%) tinham níveis do bioindicador acima da concentração estabelecida pela ACGIH (500 µg/g de creatinina).

A análise de regressão logística múltipla confirmou uma associação da concentração de benzeno no ar coletado individualmente com o biomarcador AttM urinário de dose interna da exposição de trabalhadores ao benzeno em postos de gasolina.

Com base estritamente em medições de monitoramento do ar, os resultados mostraram que, trabalhando sob uma concentração de benzeno de 0,05 ppm maior o AttM

urinário foi detectado em um número maior de trabalhadores, do que naqueles que trabalhavam sob uma concentração de benzeno no ar inferior a 0,05 ppm.

Segundo os autores do estudo, essa configuração de 0,05 ppm representa 10% do limite de exposição ocupacional (0,5 ppm) estabelecido pela ACGIH e 50% do limite de exposição preconizado pela NIOSH (0,1 ppm), ao usar uma média ponderada no tempo (TWA) de 8h. Esta é uma condição em que os trabalhadores de postos de gasolina devem saber estar protegidos contra o benzeno do ambiente, embora a concentração esteja abaixo do nível de exposição permitido. Estudos anteriores mostraram que os trabalhadores podem exceder os níveis aceitáveis de risco à saúde com exposição crônica ao benzeno na concentração de 10% do limite de exposição estabelecido pela ACGIH.

Além de concentrações de benzeno individuais de 0,05 ppm ou maiores, outros fatores identificados como significativamente associados com os níveis de AttM urinário detectáveis foram: o comportamento de permanecer perto do bico de combustível durante o reabastecimento ($OR_{adj} = 93,7$), não ter outro emprego de meio período ($OR_{adj} = 4,2$) e não ter nenhum treinamento de trabalho ($OR_{adj} = 2,74$). Esses fatores apresentaram um risco maior de exposição ao benzeno.

Esse achados foram justificados conforme descrito a seguir. Trabalhadores que ficavam próximos do bico de combustível durante o reabastecimento inalaram diretamente vapores de combustível contendo benzeno, além de estarem expostos ao benzeno presente no ar do ambiente de trabalho. Trabalhadores que não lavavam as mãos antes de comer também tiveram um risco significativamente maior de exposição ao benzeno, em comparação com os que lavaram as mãos. Isso sugere uma exposição dos trabalhadores, também por via oral, ao se alimentarem com as mãos contaminadas pelo benzeno. O que pode explicar o risco de exposição ao benzeno ser maior para os trabalhadores que não tinham outro emprego de meio período em relação aos que não tinham, é uma característica que os trabalhadores sem outros empregos de meio período permanecem por mais horas ou mais dias por semana nos PRC. Diante disso, constatou-se que o treinamento de segurança no trabalho é uma questão importante para minimizar a exposição ao benzeno.

Com base nos resultados obtidos, os autores do estudo concluíram que considerações importantes puderam ser feitas, ao usar a determinação dos níveis de AttM urinário como uma medida de dose interna de exposição ao benzeno, o que confirma a validade desse método em situação de exposição ocupacional ao benzeno à baixas doses.

Corroborando o que já foi relatado neste estudo de revisão, os autores argumentaram que o benzeno é um composto comprovadamente genotóxico e cancerígeno e,

por isso, não existe uma concentração de exposição considerada segura, nem tão pouco existe um limite para seus metabólitos considerado seguro, os quais devem se apresentar zerados nas análises de bioindicadores de exposição. No entanto, é importante destacar que a ausência ou a detecção de um bioindicador na amostra de um trabalhador não significa que este não está sendo exposto de maneira crônica ao benzeno. Apesar de algumas limitações quanto ao uso de bioindicadores no monitoramento da exposição ao benzeno, sua utilização para detectar exposições a baixos níveis, a longo prazo, é útil e deve ser empregada na prevenção de possíveis danos à saúde do trabalhador.

O artigo nº 3 (Quadro 1) apresenta um estudo realizado com os seguintes propósitos, avaliar o nível de exposição de trabalhadores ao benzeno em PRC da cidade do Rio de Janeiro, utilizando o ácido *AttM* urinário como bioindicador, verificar se os trabalhadores apresentavam algum sinal ou sintoma decorrente de intoxicação e averiguar se a localização do posto influenciava nos níveis apresentados de *AttM* urinário.

O estudo foi realizado em dois espaços urbanos distintos da região metropolitana do Rio de Janeiro, o Centro da cidade e a Zona Sul. Tratou-se de um estudo epidemiológico transversal com 21 PRC, dos quais 9 localizavam-se no Centro e 12 na Zona Sul. Foram incluídos no estudo 369 trabalhadores, dos quais 100 pertenciam ao grupo controle, composto por indivíduos não expostos ocupacionalmente ao benzeno e 269 eram do grupo de trabalhadores ocupacionalmente expostos (179 frentistas e 90 de lojas de conveniência). Todos os trabalhadores foram entrevistados para a obtenção de informações concernentes ao estudo.

A determinação dos níveis de creatinina, em urina coletada durante 12 horas, foi realizada, utilizando um método colorimétrico. Todos os trabalhadores incluídos no estudo tinham valores de creatinina de 0,3 g/L a 3,0 g/L, conforme as diretrizes da ACGIH. Os níveis de *AttM* urinário foram determinados, em urina coletada no final de uma jornada de 8h de trabalho, tanto dos trabalhadores ocupacionalmente expostos como do grupo controle, por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector UV (HPLC-UV). Para investigar possíveis sinais e sintomas de intoxicação, foram selecionados somente indivíduos que trabalhavam por pelo menos seis (6) meses nos PRC.

Ao comparar os grupos de trabalhadores, controle, frentistas e os de lojas de conveniência, os autores observaram que havia uma uniformidade entre esses grupos quanto ao consumo de álcool e alimentos industrializados, no entanto, entre os frentistas a porcentagem era maior. Os trabalhadores eram 54,0% do sexo feminino e 46,0% do sexo masculino no grupo controle, a maioria dos frentistas era do sexo masculino (88,8%) e nas

lojas de conveniência predominou sexo feminino (70,0%). Nos grupos controle, dos frentistas e das lojas de conveniência, a idade média dos trabalhadores foi de 39 anos, 37 anos e 30 anos, respectivamente.

Com respeito à avaliação dos níveis de *AttM* urinário, os autores do estudo mostraram que no grupo de trabalhadores ocupacionalmente expostos ao benzeno a média dos valores de *AttM* urinário (0,204 mg/g creatinina) foi significativamente maior em comparação ao grupo controle (média = 0,126 mg/g de creatinina).

Observaram também que, mesmo não tendo uma diferença significativa nos resultados, os valores de *AttM* urinário (média = 0,221 mg/g creatinina) no grupo de trabalhadores das lojas de conveniência, expostos apenas por via inalatória, foram maiores do que dos frentistas (média = 0,195 mg / g creatinina), que estavam expostos, tanto por inalação como por via dérmica.

Ao realizar suas atividades de trabalho nos postos de gasolina, os frentistas são expostos de forma não intencional ao benzeno, um composto muito volátil, que ingressa no ar por evaporação a partir da gasolina. Sendo assim, trabalhadores que tenham outras ocupações nos PRC, também podem estar expostos, por inalação, ao benzeno. No estudo avaliado, com base na determinação dos níveis de *AttM* urinário, foi mostrado que os trabalhadores de lojas de conveniência estão tão expostos quanto os frentistas, os quais, além da inalação, são também expostos ao benzeno presente na gasolina, por via dérmica.

Um fato importante relatado pelos autores foi que em ambientes fechados ou com pouca circulação de ar, como as lojas de conveniência, onde geralmente se utiliza ar-condicionado sem renovação de ar, podem apresentar níveis mais elevados de benzeno no ar em comparação a ambientes abertos. A portaria nº 1.109 de 2016 incluiu na Norma Regulamentadora nº 9 (Programa de Prevenção de Riscos Ambientais) o Anexo II, que trata da exposição ocupacional ao benzeno em PRC. Um dos itens desse anexo estabelece que os postos de combustíveis devam adotar medidas para garantir a qualidade do ar em ambientes internos: “os sistemas de climatização, que captam ar do ambiente externo ou outro de igual eficiência, devem ser instalados de forma a evitar a contaminação dos ambientes internos por vapores de combustíveis líquidos contendo benzeno proveniente daquelas áreas” (BRASIL, 2016).

Quando a localização geográfica dos postos de gasolina na cidade do Rio de Janeiro foi considerada, os trabalhadores dos postos de gasolina da Zona Sul apresentaram valores de *AttM* urinário (mediana = 0,07) cerca de 50% menor do que os trabalhadores em postos localizados no Centro da Cidade (mediana = 0,15). Segundo os autores, a Zona Sul é

uma área de clima amena, bastante arborizada, com infraestrutura de alto padrão e de grande valorização imobiliária, enquanto o Centro da Cidade é uma área de grande aglomeração humana, com grande fluxo de veículos e pouco arborizada.

Considerando que os trabalhadores de PRC estão expostos ao benzeno presente na gasolina, além da poluição ambiental, visto que seu trabalho é realizado em ambientes abertos, os autores do estudo, relataram que as concentrações de compostos orgânicos voláteis, como o benzeno, no meio ambiente sofrem a influência de vários fatores, como o combustível em uso, tipo de veículo e idade, fluxo de tráfego e velocidades e, também, das condições ambientais da cidade. Assim, justificaram os níveis mais elevados de *AttM* urinário nos PRC do Centro da Cidade em comparação aos da Zona Sul, referindo que as condições ambientais, provavelmente, influenciaram diretamente o aumento da emissão dos vapores do combustível e, como consequência, a exposição.

Com relação ao hábito de fumar, foram observados níveis mais elevados de *AttM* urinário em fumantes (mediana = 0,150 mg / g de creatinina) em comparação com não fumantes (mediana = 0,075 mg / g creatinina). Porém, não foram observadas diferenças nos níveis de (*AttM*) urinário, associadas ao consumo de álcool e alimentos industrializados.

Ressalta-se que os resultados apresentados no estudo avaliado, mostram inequivocamente que os aumentos dos níveis de *AttM* urinário são significativamente associados à exposição ocupacional ao benzeno. Sendo assim, como esperado, a determinação de *AttM* urinário serviu como um Indicador Biológico de Exposição de Dose Interna para o benzeno, apesar de apresentar algumas limitações, que devem ser consideradas na sua aplicação, as quais foram mencionadas anteriormente neste trabalho de revisão.

De acordo com os resultados apresentados no estudo analisado, os níveis de *AttM* urinário encontrados nos trabalhadores de PRC (expostos ocupacionalmente ao benzeno) foram inferiores ao valor de 0,5 mg / g de creatinina, o qual não deve ser ultrapassado, segundo a ACGIH e, também a Portaria nº 34 (2001) do Ministério do Trabalho e Emprego do Brasil.

Finalmente, com respeito aos possíveis sinais e sintomas de intoxicação investigados, se destacou o sangramento nasal (epistaxe), relatado com maior frequência pelos trabalhadores que apresentaram níveis de *AttM* urinário mais elevados. De acordo com os resultados do estudo os valores de *AttM* urinário, eram cerca de duas vezes mais altos nos trabalhadores que afirmaram manifestar epistaxe (mediana = 0,170 mg / g de creatinina) em comparação com aqueles que não manifestaram esse sintoma (mediana = 0,090 mg / g de creatinina). Diante disso, considerando que a epistaxe revela a mielotoxicidade que pode se

manifestar em situação de exposição crônica ao benzeno, os autores do estudo referiram que, embora a exposição ao benzeno nas concentrações em que está presente no ar em postos de gasolina seja considerada baixa, o benzeno pode ser absorvido em quantidade suficiente para causar alterações na hematopoiese à longo prazo.

No artigo nº 4 (Quadro 1), os autores mencionam estudos que mostraram alta prevalência de câncer, danos cromossômicos e leucemias em pessoas expostas ao petróleo e seus produtos, como o benzeno. Além disso, mencionam que o biomonitoramento dos trabalhadores é importante na prevenção e proteção da intoxicação ocupacional, e que o *AttM* urinário é útil para o biomonitoramento da exposição ocupacional ao benzeno.

Segundo os autores, o estudo teve como propósito avaliar a correlação entre nível de *AttM* urinário e índices de células sanguíneas de trabalhadores expostos ao benzeno em postos de gasolina em Bangkok na Tailândia.

O estudo foi realizado com um total de 102 trabalhadores de 11 postos de combustíveis localizados no bairro Pathumwan, em uma área central de Bangkok. Como critério para a seleção dos trabalhadores que iriam compor o estudo foi escolhidos aqueles que trabalhavam a mais de seis meses nos postos de gasolina e que eram saudáveis. Foram coletadas amostras de sangue e urina dos trabalhadores. A urina foi coleta no final da jornada de 8h de trabalho.

Foi realizada a análise de hemoglobina (Hb), hematócrito (Hct), volume corpuscular médio (VCM), contagem de leucócitos, neutrófilos, linfócitos, monócitos, eosinófilos, basófilos e plaquetas nas amostras de sangue, por meio de um analisador hematológico automatizado.

Nas amostras de urina foram analisados os níveis de *AttM*, por cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e os níveis de creatinina.

Com respeito aos resultados dos parâmetros medidos nos trabalhadores, a média ± desvio padrão dos níveis de *AttM* urinário, expresso em mg / g de creatinina, foi de $1,45 \pm 2,42$, um valor que é 2,9 vezes maior que o limite recomendado pela ACGIH, o que, segundo os autores do estudo, indica que trabalhadores dos postos de gasolina estão expostos ao benzeno em condições que, a longo prazo, oferecem risco a sua saúde. Conforme já mencionado, na situação de exposição em longo prazo podem se manifestar a mielotoxicidade e carcinogenicidade atribuídas ao benzeno.

A maioria dos parâmetros hematológicos avaliados estava dentro da faixa de referência. No entanto, a contagem de eosinófilos era um pouco mais alta que o limite superior do intervalo normal. Quando foi usado o valor de corte de 0,5 mg / g de creatinina

(limite para o AttM urinário estabelecido pela ACGIH), observou-se que os trabalhadores com níveis de AttM urinário acima desse limite apresentaram na contagem de eosinófilos, números显著mente mais baixos (média ± DP = 5,09 ± 4,26) em comparação com aqueles que tinham níveis de AttM urinário igual ou menor do que o referido valor limite (média ± DP = 7,97 ± 6,51). Além disso, observou-se significante correlação negativa entre nível de AttM urinário e concentração de hemoglobina ($r = -0,281$) e valor do hematócrito ($r = -0,264$). De maneira diferente, não houve correlação entre nível de AttM urinário e qualquer um dos outros parâmetros hematológicos medidos.

Com base nos resultados obtidos, os autores concluíram que a exposição ao benzeno pode ocasionar a depressão da medula óssea, como evidenciado pela diminuição da hemoglobina e do hematócrito em todos os trabalhadores, além de contagens com menor número de eosinófilos nos trabalhadores com exposição mais intensa ao benzeno (nível de AttM urinário $\leq 0,5$ mg / g de creatinina). Ainda, segundo os autores, o estudo teve algumas limitações, como o número pequeno de trabalhadores estudados e um histórico mais detalhado sobre a exposição.

Conforme mencionado anteriormente nesta revisão, entre outras manifestações de toxicidade devido à exposição crônica ao benzeno, o comprometimento da medula óssea é o componente mais frequente e significativo, sendo a causa básica de diversas alterações hematológicas.

A determinação quantitativa de indicadores ambientais e biológicos, como o ácido *trans,trans*-mucônico e o ácido *S*-fenilmercaptúrico têm importância na determinação de níveis e limites de exposição em processos de avaliação de risco. O hemograma, por sua vez, é um indicador de efeito. Este método é um dos principais utilizados para a detecção de alteração da hematopose. É um método considerado de fácil execução e, assim, pode ser utilizado na rotina de Vigilância em Saúde do Trabalhador.

Um estudo elaborado por Fonseca *et. al* (2017), propõe uma classificação clínico-laboratorial baseada na análise de hemograma e na avaliação clínica dos trabalhadores, para orientar a conduta dos profissionais de saúde. Os autores do estudo em questão argumentam que tal classificação é parte integrada da atenção à saúde, em que os dados clínicos dos trabalhadores e os dados ambientais compõem os aspectos de biomonitoramento, pois a avaliação individual comprehende a quantificação dos efeitos e a avaliação ambiental envolve a identificação das fontes de exposição, que juntas fornecem informações importantes para limitar a exposição. Diante disso, observa-se que a realização do hemograma é uma ferramenta importante que pode ser utilizada na avaliação da exposição, no entanto, é

relevante que este seja executado juntamente com outras medidas de avaliação, como a avaliação frequente do ar através do monitoramento ambiental, a utilização de bioindicadores que possam detectar mais precocemente a exposição e o estudo da história ocupacional dos trabalhadores (MONTEIRO; MARINHO, 2020).

No Brasil, de acordo com a Norma Regulamentadora nº 9 (Anexo II), os trabalhadores expostos ao benzeno devem realizar hemograma completo com contagem de plaquetas e reticulócitos, com frequência mínima semestral, independentemente dos outros exames previstos no PCMSO (BRASIL, 2016).

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos através da realização desta revisão permitiram concluir que a exposição ocupacional ao benzeno em PCR é um determinante de agravos à saúde desses trabalhadores. Em condições de exposição ocupacional ao benzeno a mielotoxicidade pode se apresentar, com alterações hematológicas que podem evoluir para efeitos mais graves, como a manifestação de leucemia.

Diante disso, ficou evidenciado que a vigilância em saúde e as ações de monitoramento ambiental e biológico são imprescindíveis, pois fornecem informações que possibilitam a adoção de medidas de controle da exposição, tendo em vista mantê-la em níveis aceitáveis, compatíveis com a manutenção da saúde do trabalhador.

Os estudos incluídos nesta revisão demonstraram a importância da realização do monitoramento ambiental e/ou biológico para estimar o grau de exposição dos trabalhadores de PCR, bem como auxiliar na tomada de decisões, no sentido minimizar os riscos que a exposição ao benzeno oferece. Através do monitoramento ambiental é possível determinar a concentração de benzeno presente no ar do ambiente de trabalho, e por meio do monitoramento biológico é possível confirmar e estimar o grau de exposição através da medida de bioindicadores de dose interna.

Os bioindicadores de dose interna se mostraram úteis e confiáveis para a avaliação, em casos de exposição a longo prazo, a baixas concentrações de benzeno, como acontece nos PRC. A legislação brasileira preconiza o uso de ambos, o ácido *trans,trans*-mucônico urinário e o ácido *S*-fenilmercaptúrico urinário, como bioindicadores para avaliar a exposição ocupacional ao benzeno.

Nesta revisão, em todos os estudos selecionados, o bioindicador utilizado foi o ácido *trans,trans*-mucônico urinário, e através de sua determinação foi possível detectar trabalhadores expostos ao benzeno, em níveis acima dos limites recomendados, bem como identificar fatores de risco, tais como, hábitos comportamentais dos trabalhadores durante sua rotina de trabalho, tipo de atividades realizadas, localização dos postos na cidade e outros.

Vale salientar aqui a relevância do desenvolvimento de novas metodologias que utilizem indicadores mais específicos e que sejam capazes de detectar a exposição ocupacional mais precocemente. A detecção precoce de um agente químico, realizada por meio da avaliação da exposição, possibilita a tomada de medidas preventivas e de controle ao agente causador de dano, garantindo desta forma uma melhor proteção à saúde dos trabalhadores expostos.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO, GÁS NATURAL E BIOCOMBUSTÍVEIS (ANP). Anuário brasileiro de petróleo, gás natural e biocombustíveis. ANP: Rio de Janeiro, Brasil, 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO, GÁS NATURAL E BIOCOMBUSTÍVEIS (ANP). Resolução nº 29, de 25 de junho de 2015. Altera a Resolução ANP nº 40, de 2013, que regula as especificações das gasolinas de uso automotivo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 jun. 2015.

AMARAL, I. C. et al. Avaliação ambiental de BTEX (benzeno, tolueno, etilbenzeno, xilenos) e biomarcadores de genotoxicidade em trabalhadores de postos de combustíveis. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**. São Paulo, v. 42, supl.1, p.1-14, ago, 2017.

AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS (ACGIH). TLVs and BEIs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, Ohio, p. 254, 2014.

AMORIM, L. C. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Rev. Bras. Epidemiol.** Vol. 6, Nº 2, 2003.

ARCURI, A. S. A. et al. **Benzeno não é flor que se cheire.** São Paulo: Fundacentro, 2011.

ARCURI, A. S. A. et al. **Efeitos da exposição ao benzeno para a saúde.** São Paulo: Fundacentro: 2012. 52p. Série benzeno; n. 1.

ARCURI, A. S. A; CARDOSO, L. M. N. **Acordo e legislação sobre o benzeno - 10 anos.** São Paulo: Fundacentro, 2005. 128 p.: il.

ARNOLD, S. M. et. al. The use of biomonitoring data in exposureand human health risk assessment: benzene case study. **Critical Reviews in Toxicology**. USA, v. 43, n. 2, p. 119-153, 2013.

BARATA-SILVA, C. et al. Benzeno: reflexos sobre a saúde pública, presença ambiental e indicadores biológicos utilizados para a determinação da exposição. **Cad. Saúde Colet.**, 2014, Rio de Janeiro, 22 (4): 329-42.

BRASIL. Ministério da Saúde e Trabalho. Portaria Interministerial nº 3 de 28 de abril de 1982. Brasília, 1982. Disponível: https://www.gov.br/trabalho/pt-br/inspecao/securanca-e-saude-no-trabalho/sst-portarias/1982/portaria_interministerial_03_proibe_benzeno.pdf Acesso em 06/02/2021.

BRASIL. Norma Regulamentadora nº 7. Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO). Brasília: Normas Regulamentadoras do Ministério do Trabalho, 2013.

BRASIL. Norma regulamentadora nº 15. Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional. Brasília: Normas Regulamentadoras do Ministério do Trabalho, 2011.

CARAMORI, G. F.; OLIVEIRA, K. T. Aromaticidade: Evolução histórica do conceito e critérios quantitativos. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 7, p. 1871-1884, 2009.

CHAGAS, C. C.; GUIMARÃES, R. M; BOCCOLINI, P. M. M. Câncer Relacionado ao Trabalho: uma Revisão Sistemática. **Caderno de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 21, n. 2, p. 209-223, jun, 2013.

CHAIKLIENG, S. et al. Factors Affecting Urinary tt-Muconic Acid Detection among Benzene Exposed Workers at Gasoline Stations. **Int J Environ Res Public Health**. 30; 16(21): 4209. Oct, 2019.

COSTA, D. F.; GOLDBAUM, M. Contaminação química, precarização, adoecimento e morte no trabalho: benzeno no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 8, p. 2681 - 2692, ago, 2017.

COSTA, M. A. F.; COSTA, M. F. B. Benzeno: uma questão de saúde pública. **INCI**, Caracas, v. 27, n. 4, p. 201-204, abr, 2002.

FONSECA, A. S. A., et. al. Classificação clínico-laboratorial para manejo clínico de trabalhadores expostos ao benzeno em postos de revenda de combustíveis. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v. 42, supl. 1, jun, 2017.

FUNDACENTRO (BRASIL). **Acordo e legislação sobre o benzeno: 10 anos**. São Paulo – SP: MS, 2005. Disponível em: <http://antigo.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/publicacao/detalhe/2013/3/acordo-e-legislacao-sobre-o-benzeno-10-anos> Acesso 28/01/2021.

GERALDINO, B. R. et al. Analysis of Benzene Exposure in Gas Station Workers Using Trans,Trans-Muconic Acid. **Int J Environ Res Public Health**. 23;17(15):5295, jul, 2020.

GIARDINI, I. et al. Vigilância sanitária em postos de revenda de combustíveis: aplicação de um modelo para integrar ações e promover a saúde do trabalhador. **Rev. Bras. Saúde Ocup.** Rio de Janeiro, v. 42, supl. 1, p. 1-12, 2017.

KLAASSEN, C.; WATKINS, B. J.; CASARETT, L. J.; DOULL, J. **Fundamentos em Toxicologia de Casarett e Doull**. 2^a ed, Porto Alegre: AMGH, 2012.

LEAO, L. H. C; VASCONCELLOS, L. C. F. Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador (RENAST): reflexões sobre a estrutura de rede. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.1.], v. 20, n. 1, p.85-100, 2011.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, vol. 17, n. 4, p. 758-764, out-dez, 2008.

MENDES, M. et al. Normas ocupacionais do benzeno: uma abordagem sobre o risco e exposição nos postos de revenda de combustíveis. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional, São Paulo**, v. 42, n.1, supl.1, jun, 2017.

MONTEIRO, L. C. D.; MARINHO, D. A. C. Alterações biológicas em operadores de bomba de abastecimento expostos ao benzeno: uma revisão sistemática. Brasil. **RBAC**. 2020; 52(4): 310-17, 2020.

MOREIRA, G. M.; GOMES, S. F. Intoxicação ocupacional pelo benzeno: um assunto de saúde ambiental. **Rev. Bras. Odontol.**, v. 68, n. 2, p.171-4, jul./dez. 2011.

MORIYAMA, I. N. H. et al. Prevenção da exposição ocupacional ao benzeno em trabalhadores de postos de revenda de combustíveis: a experiência do estado do Espírito Santo. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v. 42, supl.1, p.1-7, mai, 2017.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. A.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. 4^a ed. Editora Atheneu. 2014.

SANTOS, M. V. C. et al. Aspectos toxicológicos do benzeno, biomarcadores de exposição e conflitos de interesses. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v. 42, supl. 1, p. 1-6, dez, 2017.

TUNSARINGKARN, T. ; SOOGARUN, S. ; PALASUWAN, A. Occupational exposure to benzene and changes in hematological parameters and urinary trans, trans-muconic acid. **Int J Occup Environ Med.** 4(1): 45-9. Jan, 2013.

VASCONCELLOS, L. F.; GOMEZ, C. M.; MACHADO, J. M. H. Entre o definido e o por fazer na Vigilância em Saúde do trabalhador. **Ciência & Saúde Coletiva**, 19(12): 4617-4626, 2014.