

# EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO BENZENO PARA A SAÚDE

Série Benzeno  
Fascículo 1

MINISTÉRIO  
DO TRABALHO E EMPREGO



FUNDACENTRO  
FUNDAÇÃO JORGE DUPRAT FIGUEIREDO  
DE SEGURANÇA E MEDICINA DO TRABALHO

# Efeitos da exposição ao benzeno para a saúde

Presidenta da República  
Dilma Rousseff

Ministro do Trabalho e Emprego  
Carlos Daudt Brizola

**Fundacentro**

Presidente  
Eduardo de Azeredo Costa

Diretor Executivo Substituto  
Rogério Galvão da Silva

Diretor Técnico  
Domingos Lino

Diretora de Administração e Finanças Substituta  
Solange Silva Nascimento

Arline Sydneia Abel Arcuri – Fundacentro/São Paulo  
Danilo Fernandes Costa – DRT/São Paulo  
José Possebon – Fundacentro/São Paulo  
Kátia Cheli Kanasawa – MVST/Diadema  
Laura Isora Naldi Tardini – PST/Santo André  
Léa Constantino – CRST/São Bernardo  
Leila Maria Tavares Costa – PST/Santo André  
Luiza Maria Nunes Cardoso – Fundacentro/São Paulo  
Marcia Azevedo Gelber – PST/Santo André  
Nancy Yassuda – PST/Santo André  
Rosemary Inamine – CRST/São Bernardo

# Efeitos da exposição ao benzeno para a saúde

Série Benzeno  
Fascículo 1

São Paulo

**MINISTÉRIO**  
DO TRABALHO E EMPREGO



**FUNDACENTRO**  
FUNDAÇÃO JORGE DUPRAT FIGUEIREDO  
DE SEGURANÇA E MEDICINA DO TRABALHO

2012

Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.  
Disponível também em: [www.fundacentro.gov.br](http://www.fundacentro.gov.br)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Serviço de Documentação e Bibliotecas — SDB / Fundacentro  
São Paulo — SP

Erika Alves dos Santos CRB-8/7110

---

Efeitos da exposição ao benzeno para a saúde / Arline Sydneia Abel  
Arcuri ... [et al.]. — São Paulo : Fundacentro, 2012.  
52p. il. color. ; 23 cm. - (Série benzeno ; n. 1).  
ISBN 978-85-98117-53-9

1. Benzeno - Segurança química - Risco profissional. 2. Benzeno -  
Efeitos tóxicos. I. Arcuri, Arline Sydneia Abel.

CIS  
Darb Asc Yenu

CDU  
547.532:613.632:615.9

---

CIS – Classificação do “Centre International d’Informations de Sécurité  
et d’Hygiène du Travail”

CDU – Classificação Decimal Universal

A capa é baseada em desenho originalmente elaborado por Jaime de Oliveira Ferreira, do SindiPetro do Paraná. O desenho atual foi preparado por Wagner S. Kuroiwa, diretor da Vigilância à Saúde do Município de São Bernardo do Campo, em 2001.

#### **Colaboração de:**

Albertinho Barreto de Carvalho – Fundacentro/Bahia  
Estela Douvletis – Cerest/Mauá

Jorge Mesquita Huet Machado – Fiocruz/Mato Grosso do Sul

Leiliane Coelho André Amorim – Universidade Federal de Minas Gerais/Minas Gerais

Marco Antônio Vasconcelos Rêgo – Universidade Federal da Bahia/Bahia

Marta Regina Coelho Rabello de Lima – CVS/Campinas

Rafaela Pezuti – Cerest/Mauá

Tarcisio Marcos de Almeida – Cerest/Santo André

#### **Ficha técnica**

Coordenação Editorial: Gláucia Fernandes

Revisão de texto: Karina Penariol Sanches

Gisele de Lima Barbosa (estagiária)/Grasielia Potasio dos Santos

Editoração gráfica e capa: Marila G. D. Apolinário

Ilustração da capa: Edson Luiz dos Anjos

Ilustrações: Edson Luiz dos Anjos e Ricardo Pretel

# Sumário

Apresentação	7
“O benzeno é um produto que derruba até o cão”	9
Como o benzeno entra em nosso corpo	11
Danos do benzeno à saúde	15
O que é benzenismo?	21
Indicador biológico de exposição	29
Instrumentos legais para vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno	39
Melhores práticas de acompanhamento da saúde dos trabalhadores	45
Referências	47
Bibliografia	51



# Apresentação

Este texto corresponde ao primeiro fascículo do conjunto de publicações destinadas à formação sobre vários aspectos relacionados ao acordo e à legislação sobre o benzeno.



# “O benzeno é um produto que derruba até o cão”

## I

Vou falar de um artigo  
que tem fama de veneno,  
vou dizer o nome dele,  
me confirme por aceno,  
o nome desse capeta  
também se chama benzeno.

## II

É mesmo barra-pesada,  
contra a vida ele atenta,  
penetra na sua pele,  
pelos buracos da venta,  
faz um estrago danado  
e a saúde não aguenta.

## III

Esse bicho fedorento  
não tem consideração,  
esculhamba o seu sangue,  
dá tremor e convulsão,  
provoca dor de cabeça  
e ataca o coração.

## IV

Pode bater sonolência,  
vontade de vomitar,  
provocar excitação,  
problema pra respirar,  
a perda da consciência,  
podendo mesmo matar.

## V

Sindicato e governo,  
trabalhador e patrão  
se sentaram numa mesa,  
colocaram jamegão,  
quem trabalha com benzeno  
precisa de proteção.

## VI

Já tem tudo no papel,  
agora é meter a ripa,  
criar representação,  
trinta por cento da Cipa,  
o seu nome é GTB,  
colega, lá vai a dica...

## VII

A tal representação  
faz o acompanhamento  
de tudo que a empresa  
tiver de procedimento,  
pra combater o benzeno  
precisa de treinamento.

## VIII

Pra conhecer o perigo  
e tudo que tá errado,  
pode ser na sua empresa  
ou no serviço prestado,  
o patrão deve atender  
a tudo que foi firmado.

## **IX**

Não havendo atendimento,  
se o jogo for pesado,  
o grupo representante  
da parte do empregado  
mete a boca no mundo  
pra poder ser respeitado.

## **X**

Deve informar à Cipa,  
avisar pro sindicato,  
órgão público também  
vai sair do anonimato  
pra lutar contra o benzeno  
e ninguém pagar o pato.

## **XI**

Agora vou terminar  
a toada que eu fiz  
para o Kit GTB,  
observe o que ele diz,  
o benzeno é perigoso  
e a vida tá por um triz!

Recife, Março/2000

Atualizado em janeiro de 2011

**Graco Medeiros**

Poeta, Músico e Técnico de Segurança  
do Trabalho da Fundacentro/PE.

# Como o benzeno entra em nosso corpo

“É mesmo barra-pesada, contra a vida ele atenta, penetra na sua pele, pelos buracos da venta, faz um estrago danado e a saúde não aguenta.”

Como o benzeno entra em nosso corpo?

O benzeno pode entrar em nosso corpo principalmente através da respiração, da pele e, em alguns casos, pela ingestão.

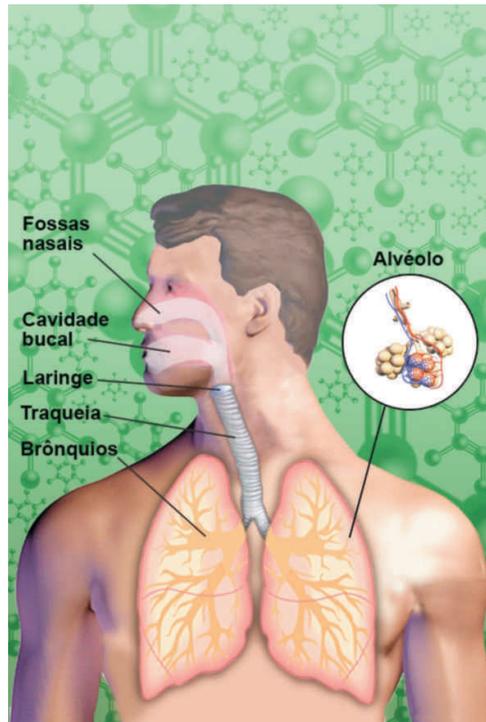
Ele é totalmente absorvido pelo nosso corpo?

A maior parte do benzeno que nós respiramos é eliminada pela expiração. O que é absorvido na corrente sanguínea se acumula principalmente em tecidos com alto teor de lipídios. A absorção varia entre 10% a 50% dependendo da dose, do metabolismo e da quantidade de gordura presente no organismo. Na sua forma inalterada, o benzeno é eliminado através do ar expirado e em torno de 0,1%, apenas, é eliminado na urina. O que continua no organismo é transformado principalmente no fígado e na medula óssea e eliminado na urina na forma de metabólitos (em especial fenol, catecol, hidroquinona, ácido fenil mercaptúrico e ácido trans, trans mucônico). A ingestão de alimentos ou água com níveis altos de benzeno pode causar vômitos, irritação gástrica, tonteira, convulsões, taquicardia, coma e morte (ATSDR, 2007). Também é absorvido através da pele. A absorção é mais rápida quando há algum ferimento (OSHA).

Qual é a principal via pela qual o benzeno penetra no corpo?

A respiração é a via mais importante de absorção, pois a área do nosso sistema respiratório capaz de absorver o benzeno é muito grande.

Além disso, é mais difícil evitar que a pessoa respire o produto que está disperso no ar do que controlar a sua penetração pela pele ou a sua ingestão.



**Figura 1** Sistema respiratório – principal via de introdução de substâncias químicas no corpo

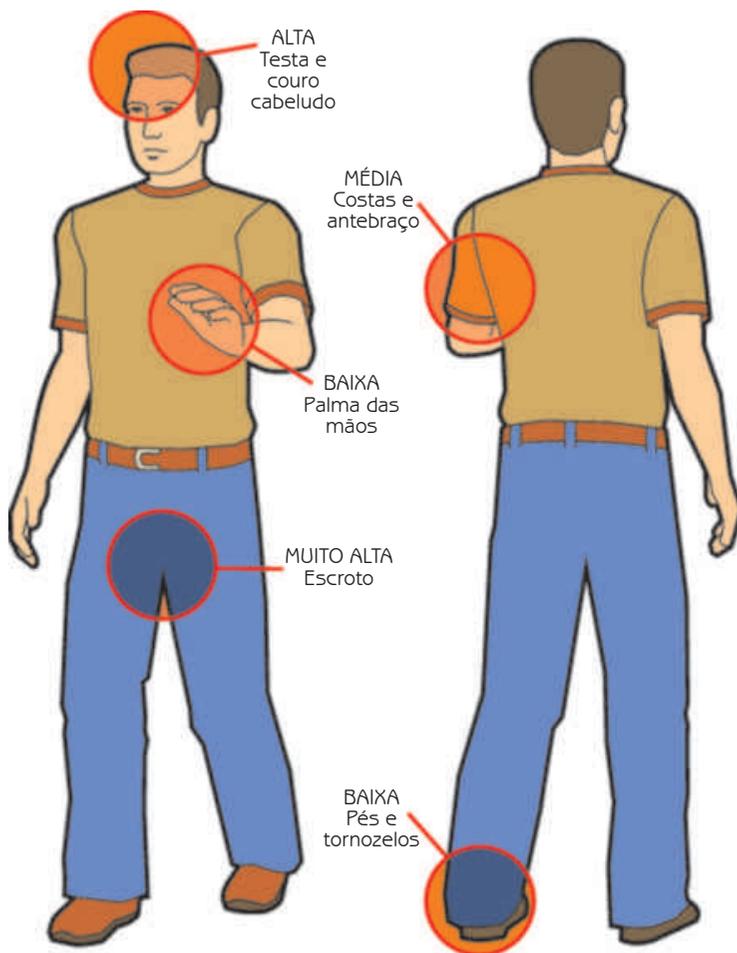
Como o benzeno pode ser absorvido por outras vias?

O benzeno e os produtos que o contêm (gasolina, por exemplo), quando em contato com a pele, são absorvidos e passam para a corrente sanguínea podendo provocar os mesmos danos de quando é inalado. A absorção de vapor de benzeno pela pele, no entanto, é muito baixa e não excede 1% do que é absorvido pela respiração na mesma condição (HANKE, DUTKIEWICZ, PIOTROWSKI, 2000), mas, por se tratar de substância cancerígena, é significativa do ponto de vista do risco à saúde.

A absorção pode ser mais rápida no caso de pele com ferimento e o benzeno pode ser mais rapidamente absorvido se estiver presente em uma mistura (gasolina, por exemplo) ou como contaminante em solventes (OSHA).

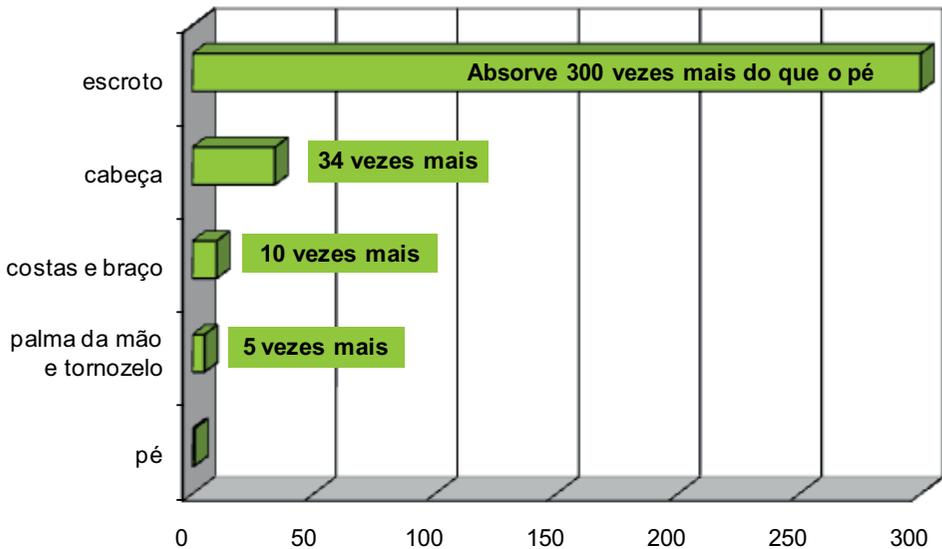
Em pesquisa realizada entre trabalhadores de coqueria, verificou-se que a troca frequente dos uniformes de trabalho diminuía a absorção de benzeno pelo organismo. Assim, uma fonte de absorção deste agente pela pele é a roupa contaminada (COLEMAN; COLEMAN, 2006).

A absorção pela pele é diferente nas diferentes partes do corpo.



**Figura 2** Absorção de substâncias químicas pelo corpo (adaptado de Hodgson; Levi, 1987)

Esta diferença de absorção pelas diferentes partes do corpo pode também ser observada no Gráfico 1 “comparação da absorção de substâncias químicas por diferentes partes do corpo”.



**Gráfico 1** Comparação da absorção de substâncias químicas por diferentes partes do corpo (adaptado de Hodgson; Levi, 1987)

Também pode entrar pela boca. Em geral ocorre acidentalmente quando se tem o hábito de comer, beber ou fumar no ambiente de trabalho ou devido a práticas inadequadas, como “puxar” gasolina do tanque com a boca. Pode ser ingerido também através de água contaminada (por exemplo, poço artesiano ou mesmo poço comum nas redondezas de um posto de gasolina ou de parque industrial onde este agente pode ser ou pode ter sido utilizado).

# Danos do benzeno à saúde

O benzeno afeta a saúde?

Sim. É um produto muito tóxico, principalmente para o sistema formador de sangue, e pode causar câncer.

Como o benzeno afeta a saúde?

Os efeitos podem surgir rapidamente, em geral quando há exposição a altas concentrações (efeitos agudos), ou mais lentamente (efeitos crônicos).

O benzeno em altas concentrações é uma substância bastante irritante para as mucosas (olhos, nariz, boca etc.) e, quando aspirado, pode provocar edema (inflamação aguda) pulmonar e hemorragia nas áreas de contato. Também provoca efeitos tóxicos para o sistema nervoso central, causando, de acordo com a quantidade absorvida: períodos de sonolência e excitação, tontura, dor de cabeça, enjoo, náusea, taquicardia, dificuldade respiratória, tremores, convulsão, perda da consciência e morte (ATSDR, 2007). A morte por benzeno em intoxicações agudas ocorre por arritmia cardíaca. Os casos de intoxicação crônica podem variar de simples diminuição da quantidade das células do sangue até a ocorrência de leucemia ou anemia aplástica, condições muito graves (GOODMAN; GILMAN, 1996).

O *National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH)* estabelece um IPVS (índice imediatamente perigoso à vida e à saúde) de 500 ppm para o benzeno (NIOSH, 1994).

Quanto aos efeitos da exposição em longo prazo ao benzeno (crônicos), podem ocorrer: alteração na medula óssea, no sangue, nos cromossomos, no sistema imunológico e vários tipos de câncer. Também pode ocasionar danos ao sistema nervoso central e irritação na pele e nas mucosas.

Qual a ação do benzeno sobre a medula óssea e, por consequência, no sangue?

Os efeitos sobre o sistema sanguíneo são os mais importantes nas intoxicações crônicas. O benzeno age, através de seus produtos de transformação, sobre a medula óssea, atingindo as células do sistema formador de sangue.

O que é a medula óssea?

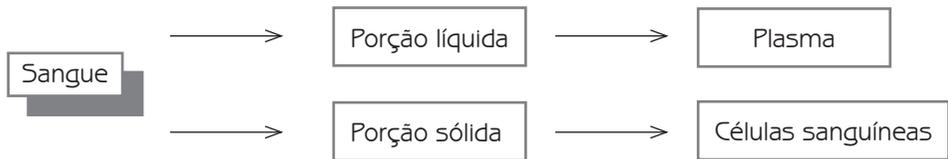
A medula óssea é o órgão formador do sangue. Ela se localiza dentro dos ossos chatos do corpo. Ocupa a parte interna dos ossos da coluna, do esterno (osso na frente do peito), das costelas, dos ossos pélvicos (bacia) e, em menor grau, dos ossos longos (úmero, fêmur e tíbia) e do crânio, constituindo o total cerca de 1 kg de tecido. A medula, por ser rica em tecido gorduroso, facilita a deposição do benzeno, sendo já estimado em exposições crônicas que a concentração deste produto na medula óssea pode ser até 25 vezes maior do que no sangue.

A medula óssea é o órgão mais importante na produção das células sanguíneas, pois lá estão as células tronco que dão origem a todas as células do sangue.

O que é o sangue?

O sangue é uma mistura de um líquido chamado plasma com uma parte sólida, constituída principalmente de células, que circula pelas artérias e veias do organismo, impulsionado por uma força gerada pelos movimentos do coração. Existem diversos tipos de células: os **glóbulos vermelhos** – também chamados de hemácias ou eritrócitos –, os **glóbulos brancos** – também chamados de leucócitos, que são classificados em: linfócitos (importantes na imunidade celular e na produção de anticorpos), monócitos (digerem substâncias estranhas não bacterianas) e granulócitos – e as **plaquetas** – também chamadas de trombócitos. Os granulócitos ainda são classificados em eosinófilos (aumentam em número na presença de determinados tipos de infecções e alergias), basófilos (anticoagulante) e neutrófilos (fagocitam/englobam e digerem as bactérias). Isto constitui o que tecnicamente chamamos de **sangue periférico**. O sangue periférico e os órgãos formadores de sangue (hematopoiéticos) constituem o **sistema sanguíneo**.

O sangue, então, é assim dividido:



Qual a função do sangue?

Apresenta funções importantes e complexas no organismo, sendo a principal o transporte de oxigênio, nutrientes, hormônios, gás carbônico e de diversos outros produtos do funcionamento dos órgãos do corpo.

O sangue tem importância decisiva e ativa nos **processos de defesa do organismo**, através dos glóbulos brancos ou leucócitos, contra os vários agentes agressores.

As plaquetas são elementos diminutos (os menores do sangue), tendo 1/3 do diâmetro dos glóbulos vermelhos, e têm papel decisivo na **coagulação sanguínea**. Atuam de imediato quando há algum sangramento, formando uma estrutura sólida no local do ferimento, evitando assim as hemorragias.

Quais são as alterações sanguíneas?

As alterações mais importantes são as anormalidades quantitativas e/ou qualitativas, isto é, sobre a forma e a função das células:

**Leucopenia:** diminuição dos leucócitos, que são em parte responsáveis pela defesa do organismo. A diminuição pode se dar em um ou vários tipos de leucócitos: neutrófilos (neutropenia), linfócitos (linfopenia), eosinófilos (eosinopenia), basófilos (basofilopenia), monócitos (monocitopenia). Isto ocorre em função de uma menor produção das células na medula óssea ou de uma maior destruição destas nos tecidos. A diminuição de neutrófilos, basófilos e/ou eosinófilos também é chamada de agranulocitose.

**Leucocitose:** aumento dos leucócitos.

**Trombocitopenia** (plaquetopenia): diminuição das plaquetas, que atuam na coagulação do sangue.

**Macrocitose:** células vermelhas aumentadas de tamanho e possivelmente com alteração no transporte de gases.

*Pontilhado basófilo*: estrutura anormal no citoplasma das hemácias.

*Hiposegmentação do núcleo dos neutrófilos* (anomalia de Pelger): uma alteração morfológica dos neutrófilos.

*Macroplaquetas*: plaquetas com tamanho aumentado.

*Aplasia de medula* (pancitopenia): depressão generalizada da medula óssea que se manifesta por uma redução importante de todos os tipos de células.

*Eosinofilia*: aumento de eosinófilos.

*Leucemias ou cânceres do sangue*: existem vários tipos: leucemia mieloide aguda (LMA), mielomonocítica (LMMoA), monocítica (LMoA), promielocítica, aguda indiferenciada, linfoide aguda (LLA), mieloide crônica (LMC), linfoide crônica (LLC), eritroleucemia.

Que alterações o benzeno pode provocar no sangue?

O benzeno pode provocar qualquer uma destas alterações, sendo a eosinofilia e a leucopenia as alterações precoces da intoxicação benzênica. Esta ação é chamada de efeito mielotóxico. Há relação causal comprovada entre exposição ao benzeno e ocorrência de leucemia. A leucemia mais comum relacionada à intoxicação por benzeno é a leucemia mieloide aguda, porém as outras leucemias também estão associadas ao benzeno. Por vezes, a leucemia se instala muito tempo após cessar a exposição ao benzeno.

Há também comprovação da relação causal entre exposição ao benzeno e aplasia de medula, não sendo certo que haja ligação entre esse quadro e a leucemia ou se são eventos separados. De qualquer forma, a aplasia de medula é o maior fator de risco para a ocorrência de leucemia.

São referidos 3 mecanismos fundamentais de mielotoxicidade do benzeno:

1. Depressão das células progenitoras primitivas e indiferenciadas (*Stem cells*).
2. Lesão do tecido de medula óssea.
3. Formação clonal de células primitivas afetadas decorrentes de danos cromossomiais dessas células.

*Não há limite seguro para a exposição ao benzeno*. Na intoxicação pelo benzeno não há definição estabelecida quanto à dose-dependência para sua ação cancerígena. Não há dose mínima para que haja a ação cancerígena, não possuindo, portanto, limite seguro de exposição, mesmo em

baixas concentrações. Esta afirmação pode ser encontrada na legislação brasileira (BRASIL, 1995; 2004), na legislação da União Europeia (EU, 2004), em documento da NIOSH (1994) e no texto da *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR, 2000). Esta é a agência federal dos Estados Unidos para o registro de substâncias tóxicas e doenças.

Que outros tipos de alterações podem ser provocadas pela exposição ao benzeno?

### *Alterações cromossomiais*

Foram observadas alterações nos cromossomos, numéricas e estruturais, em linfócitos e células da medula óssea de trabalhadores expostos ao benzeno. É possível fazer avaliação de danos cromossomiais através de técnicas citogenéticas. Pela citogenética, estuda-se a constituição genética da célula através dos cromossomos.

#### **O que são cromossomos?**

São minúsculas estruturas que contêm o código genético (DNA e RNA) que controla e orienta a divisão celular, além do seu crescimento e função. As nossas células possuem 46 cromossomos.

### *Alterações imunológicas*

As manifestações imunológicas da toxicidade do benzeno estão relacionadas diretamente às alterações na produção de células de defesa (leucócitos) e indiretamente aos efeitos que provocam na imunidade que as pessoas podem adquirir através da produção de anticorpos.

### *Alterações dermatológicas*

Podem ocorrer vermelhidão e irritação crônica por contato com o benzeno.

### *Alterações neuropsicológicas e neurológicas*

O benzeno, assim como todos os solventes, pode causar falha no processo de aquisição do conhecimento, detectado nas áreas correspondentes a: atenção, percepção, memória, habilidade motora, visoespacial (percepção do espaço — capacidade de observar o movimento de um objeto no espaço), visoconstrutiva (capacidade de observar e de construir um objeto a partir de um modelo), função executiva (envolve o planejamento, a organização e a sequência de como realizar uma tarefa), raciocínio lógico, linguagem e aprendizagem. Além dessas, surgem outras alterações, como: astenia (can-

saço), cefaleia, depressão, insônia, agitação e alterações de comportamento. São também descritos quadros de polineuropatias (afecções que atingem vários nervos) periféricas e inflamações da medula espinhal (BRASIL, 2004). Medula significa miolo, assim, medula espinhal é o “miolo da espinha”.

### *Alterações auditivas*

No sistema auditivo, assim como ocorre com outros solventes orgânicos, podem aparecer alterações tanto periféricas, como centrais e podem ser observadas: perdas auditivas neurossensoriais (diminuição gradual da audição), zumbidos, vertigens e dificuldades na interpretação do que se ouve.

### *Aborto espontâneo e problemas menstruais*

Existem estudos indicando aumento de abortos espontâneos (XU et al., 1998) e problemas menstruais em mulheres expostas (THURSTON et al., 2000).

## Outros tipos de câncer

A exposição ao benzeno também está associada com câncer do sistema linfático (linfoma) e câncer de pulmão e de bexiga (urotelial) (CCOHS, 1997). Tanto as doenças, ou linfomas de Hodgkin (AKSOY, 1974), como não-Hodgkin (BRASIL, 2004) estão associados à exposição ao benzeno. Linfomas são formas de câncer que se originam nos linfonodos (gânglios) do sistema linfático, um conjunto composto por órgãos, tecidos que produzem células responsáveis pela imunidade e vasos que conduzem estas células através do corpo (BIGNI, c2001).

Alguns estudos também relacionam o benzeno com câncer de mama em mulheres (GRAY; NUDELMAN; ENGEL, c2010). Outro estudo indica um aumento de câncer de mama em homens que trabalham em profissões em que há a possibilidade de exposição a vapores de gasolina e combustão (GRAY; NUDELMAN; ENGEL, c2010).

# O que é benzenismo?

Benzenismo é um conjunto de sinais, sintomas e complicações decorrentes da exposição aguda ou crônica ao benzeno. As complicações podem ser agudas quando ocorre exposição a altas concentrações com presença de sinais e sintomas neurológicos, ou crônicas, com sinais e sintomas clínicos diversos, podendo ocorrer complicações a médio ou a longo prazos, localizadas principalmente no sistema hematopoiético (formador de sangue).

## Como se faz o diagnóstico do benzenismo?

O diagnóstico de benzenismo, de natureza ocupacional, é eminentemente clínico e epidemiológico, fundamentando-se na história de exposição ocupacional e na observação de sintomas e sinais clínicos e laboratoriais descritos anteriormente.

Entende-se como exposição ocupacional a exposição ao benzeno, decorrente de atividades nos ambientes de trabalho, em concentrações no ar acima de níveis populacionais, ou seja, acima das concentrações a que pode estar exposta a população em geral. Refere-se à exposição decorrente do processo produtivo e se soma à exposição ambiental. Na falta de dados da região, utilizar padrões de literatura para determinar o patamar de exposição não ocupacional.

Em pessoas potencialmente expostas ao benzeno, todas as alterações hematológicas devem ser valorizadas, investigadas e justificadas (BRASIL, 2004).

O trabalhador deve passar por exames periódicos clínicos e laboratoriais. Entre os exames de laboratório, é necessário fazer um hemograma completo semestralmente. O hemograma é um dos principais instrumentos laboratoriais para detecção de alterações sanguíneas causadas por efeitos na medula óssea em casos de exposição ao benzeno.

O resultado do hemograma deve ser comparado com valores de referências qualitativos (quanto à forma e ao tamanho das células) e quantitativos (quanto ao número dos diversos tipos de células do sangue). Esses valores devem ser os do próprio indivíduo em período prévio à exposição

a qualquer agente mielotóxico (que provoca danos à medula óssea). Do ponto de vista prático, caso estes valores sejam desconhecidos, admite-se como supostamente anormal toda leucopenia para a qual, após ampla investigação, nenhuma outra causa tenha sido encontrada que a justifique. O diagnóstico é feito por exclusão.

Deve-se salientar que todos os trabalhadores expostos ao benzeno, portadores de leucopenia isolada ou associada à outra alteração hematológica, são, em princípio, suspeitos de serem portadores de lesão da medula óssea mediada pelo benzeno. A partir desse ponto de vista, na ausência de outra causa, a leucopenia deve ser atribuída à toxicidade por essa substância.

Os resultados de hemogramas devem ser organizados na forma de série histórica.

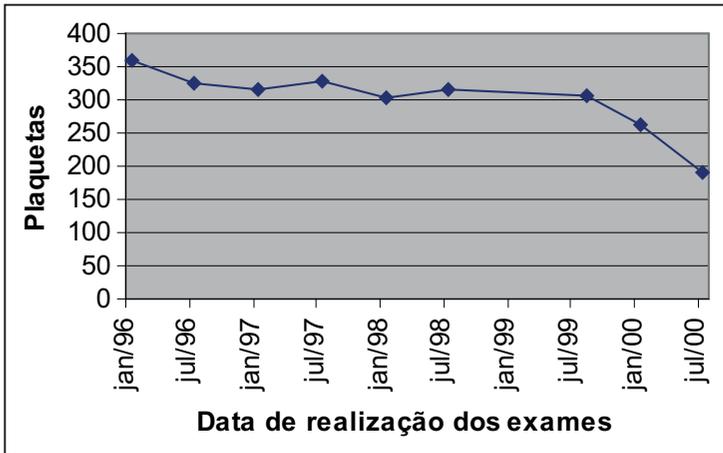
O que é série histórica e qual sua importância?

É o registro dos resultados dos hemogramas ao longo do tempo, permitindo a comparação sistemática e permanente dos dados e a análise de alterações eventuais ou persistentes.

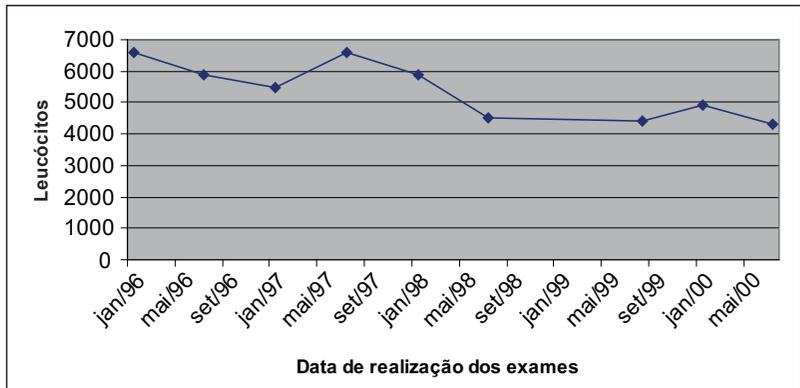
O quadro e os gráficos a seguir mostram uma série histórica de plaquetas e leucócitos:

**Tabela 1** Série histórica de plaquetas e leucócitos

<b>Nome da empresa:</b>		
<b>Nome do trabalhador:</b>		
<b>Mês/Ano</b>	<b>Plaquetas (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Leucócitos (mm<sup>3</sup>)</b>
jan/96	359	6600
jul/96	326	5900
jan/97	315	5500
jul/97	327	6600
jan/98	302	5900
jul/98	317	4500
ago/99	305	4400
jan/00	264	4900
jul/00	190	4300



**Gráfico 2** Série histórica de plaquetas



**Gráfico 3** Série histórica de leucócitos

Como podemos observar, houve um decréscimo importante e persistente na contagem das plaquetas e leucócitos. Isto indica que há necessidade de um aprofundamento das condições clínicas do trabalhador.

Segundo a Norma de vigilância à saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno, instituída pela Portaria nº 776 (BRASIL, 2004), devem ser alvo de investigação os trabalhadores que apresentarem:

1. Queda relevante e persistente da leucometria, constatada através de 3 (três) exames com intervalo de 15 (quinze) dias, com ou sem outras alterações associadas.

A portaria estabelece um índice arbitrário de 20% de redução da leucometria para ser considerado como queda significativa em relação aos critérios anteriores. Essa taxa poderá ser reavaliada, baseada em novos estudos. Quando o médico suspeitar de variações menores e da presença de outras alterações hematológicas, estas alterações devem ser consideradas para a indicação de exames complementares. Observação: na análise de séries históricas consolidadas com grandes períodos de acompanhamento, deve ser considerado o patamar pré-exposição ou o mais próximo possível desse período.

2. Presença de alterações hematológicas em hemogramas seriados, sem outros achados clínicos que as justifiquem, como:
  - aumento do volume corpuscular médio (macrocitose), diminuição do número absoluto de linfócitos (linfopenia ou linfocitopenia);
  - leucocitose persistente;
  - alterações neutrofilicas: pontilhado basófilo, hipossegmentação dos neutrófilos (pseudo Pelger);
  - presença de macroplaquetas;
  - leucopenia com associação de outras citopenias (plaquetopenia).

Quando o médico deve considerar um caso suspeito de benzenismo?

Ainda segundo a Portaria nº 776, considera-se *caso suspeito* de toxicidade crônica por benzeno a presença de alteração hematológica relevante e sustentada. A relevância foi definida nos critérios anteriores e a sustentabilidade considerada mínima é definida após a realização de 3 hemogramas com intervalos de 15 dias entre eles.

Nas situações em que persistem as alterações nesse tempo mínimo de 45 dias, considera-se o *caso suspeito*.

Deve ser iniciada investigação segundo o item 4.1.4 “Protocolo de Investigação de Caso Suspeito” da mesma norma.

Quando o médico deve considerar um caso confirmado de toxicidade crônica pelo benzeno?

Ao se realizar a avaliação clínico-laboratorial do caso suspeito e confirmar a ausência de enfermidades concomitantes que possam acarretar tais alterações além da exposição ao benzeno, fica estabelecido o diagnóstico de benzenismo.

## Leucopenia e benzenismo são as mesmas coisas?

Não. Leucopenia é a diminuição dos leucócitos que são, em parte, responsáveis pela defesa do organismo. Benzenismo é um conjunto de sinais, sintomas e complicações decorrentes da exposição aguda ou crônica ao benzeno. Um dos efeitos que podem ser observados no benzenismo é a leucopenia.

Deve-se salientar que todos os trabalhadores expostos ao benzeno, portadores de leucopenia isolada ou associada à outra alteração hematológica, são, em princípio, suspeitos de serem portadores de lesão da medula óssea provocada pelo benzeno. A partir desse ponto de vista, a leucopenia deve ser atribuída à toxicidade do benzeno, associada ou não a outra doença, ou seja, benzenismo.

Além do benzenismo, as principais causas de leucopenia estão listadas abaixo.

### Quadro 1 Principais causas de leucopenia

<i>Infeciosas</i>	Virais	Gripe, mononucleose, hepatite, CMV, sarampo, rubéola, dengue, HIV, febre amarela
	Bacterianas	Tuberculose, febre tifoide, septicemia brucelose.
	Outras	Histoplasmose, sífilis, rickettsioses, psitacose, malária, calazar
<i>Esplenomegalias</i>	Hepatopatia crônica, hepatopatia alcoólica, esquistosomose, esplenomegalia congestiva, doença de Gaucher, síndrome de Felty	
<i>Imunológicas</i>	LES, artrite reumatoide, periarterite nodosa, outras colagenoses, doença hemolítica autoimune e choque anafilático	
<i>Outras</i>	Pseudoneutropenia, desnutrição, hipervitaminose A, alcoolismo	
<i>Agentes leucopenizantes</i>	Regulares	Colchicina, irradiação, citostáticos e benzeno
	Ocasionais	Analgésicos, antibióticos anticonvulsivantes, sais de ouro, tranquilizantes, antitiroídianos, diuréticos, hipoglicemiantes, antimaláricos, anti-histamínicos, tuberculostáticos, sulfonamidas, barbitúricos.
<i>Alterações da medula óssea</i>	Infiltração	Metástase, linfoma e necrose MO
	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

Fonte: Portaria nº 776/GM (BRASIL, 2004)

Qual o tratamento de benzenismo? Ele deixa sequelas?

Não existe tratamento medicamentoso capaz de promover a cura e, uma vez afetada a medula óssea, esta lesão é permanente, ainda que o exame do sangue periférico tenha retornado à normalidade. Estudos realizados em medula óssea de trabalhadores acometidos identificaram o tempo médio de 5 anos para que o exame de sangue volte ao normal após o afastamento da exposição, *não significando estado de cura* (RUIZ, 1989; AUGUSTO, 1991).

O acompanhamento médico para os casos confirmados de intoxicação deve ser regular e em longo prazo.

Todas as pessoas expostas e que manifestaram alterações hematológicas devem ter acompanhamento médico, devendo seu posto de trabalho e suas atividades serem analisados no sentido de serem afastadas da exposição ocupacional ao benzeno.

A normalização ou a estabilidade dos valores hematimétricos do sangue periférico, após afastamento do ambiente de trabalho, não descaracteriza a intoxicação nem constitui critério para retorno a um ambiente ou função com risco de exposição.

Ela só poderá voltar ao trabalho em locais que obedecem aos critérios de retorno, estabelecidos pela Portaria nº 776. Tal procedimento deve ser assegurado pela empresa e aprovado pelo órgão competente da fiscalização do ambiente de trabalho: Ministério do Trabalho e Emprego/Superintendências Regionais do Trabalho (MTE/SRTE) e Sistema Único de Saúde (SUS). O Grupo de Representação dos Trabalhadores do Benzeno (GTB) deverá participar do processo de seleção das áreas/atividades para o retorno dos trabalhadores. Os casos de discordância deverão ser informados à Comissão Interna de Prevenção de Acidentes (CIPA), aos órgãos públicos competentes e ao sindicato da categoria (BRASIL, 2006).

**Importante destacar** que, mesmo após a remissão das alterações hematológicas periféricas ou de outras manifestações clínicas, os casos deverão ser acompanhados clínica e laboratorialmente de forma permanente, com periodicidade pelo menos anual, através da realização de exames complementares propostos em um protocolo de acompanhamento pelo órgão de referência do SUS.

Qual a forma de prevenção?

A única forma de prevenção é a não exposição, que pode ser: por substituição de benzeno por outros produtos ou pelo uso de tecnologia adequada para evitar a exposição.

As ações preventivas são importantes na proteção da saúde. Assim, o ambiente e o processo de trabalho devem assegurar sempre a menor exposição ocupacional possível. Medidas de proteção coletiva adotadas no processo de trabalho, minimizando a exposição ou eliminando o agente, e medidas de proteção individual contribuem decididamente na prevenção da intoxicação.

**Importante destacar:** Alguns estudos indicam que exposição intermitente ao benzeno é pior que a exposição contínua. Mesmo se a exposição ao benzeno for inferior, pode causar mais doenças, mais câncer. Assim, todas as atividades que envolvem benzeno devem ser controladas, mesmo aquelas de curta duração ou que sejam executadas apenas poucas vezes por semana ou mês.



# Indicador biológico de exposição

Como podemos saber se estamos expostos ao benzeno?

Através dos resultados das avaliações ambientais qualitativas ou quantitativas (quando necessárias) e do indicador biológico de exposição.

O que é indicador biológico de exposição ou biomarcador?

O conceito de biomarcadores tem sido desenvolvido para estimar a relação entre a exposição ambiental ou ocupacional e subseqüentes efeitos individuais e em grupo. Dessa forma, a pesquisa e a aplicação desses biomarcadores têm a finalidade de prevenir doenças por redução da exposição a agentes tóxicos através da identificação precoce de uma exposição excessiva ou perigosa.

Vários são os parâmetros biológicos que podem estar alterados como consequência da interação entre o agente químico e o organismo; entretanto, a determinação quantitativa destes parâmetros é usada como Indicador Biológico ou Biomarcador somente se existir a correlação com a intensidade da exposição e/ou o efeito biológico da substância. Desta forma, o biomarcador compreende toda substância ou seu produto de biotransformação, assim como qualquer alteração bioquímica precoce cuja determinação nos fluidos biológicos (sangue, urina), tecidos ou ar exalado, avalie a intensidade da exposição e o risco à saúde.

Qual é o indicador biológico de exposição (IBE) para o benzeno?

Segundo a legislação brasileira, Portaria do Ministério do Trabalho de 20 de dezembro de 2001, o indicador de exposição adotado no Brasil para o benzeno é o ácido trans, trans mucônico na urina (AttM-U).

Este indicador substituiu o antigo, que era o fenol urinário, em razão da baixa sensibilidade deste último em baixas concentrações de benzeno no ar. Se o VRT for reduzido, outro IBE deverá ser adotado.

Além do ácido trans, trans mucônico, existem vários outros indicadores biológicos de exposição ao benzeno. O mais utilizado é o ácido fenil mercaptúrico. Talvez este IBE também venha a ser proposto no Brasil.

Para que serve o indicador de exposição?

Os indicadores biológicos de exposição são ferramentas utilizadas na prática de higiene do trabalho e como instrumento auxiliar de vigilância à saúde. A importância do uso destes biomarcadores como parâmetros biológicos de exposição às substâncias químicas é devido ao fato de serem eles mais diretamente relacionados aos efeitos na saúde do que os parâmetros ambientais. Por isso, podem oferecer uma melhor estimativa do risco. A avaliação biológica leva em consideração a absorção por diferentes vias e rotas de exposição de um agente químico, permitindo avaliar a exposição global do indivíduo ou da população.

Poderá, portanto, ser utilizado para:

1. correlação com os resultados de avaliações da exposição ocupacional na zona respiratória do trabalhador, obtidas pela higiene ocupacional;
2. dedução, a partir dos resultados obtidos, da parcela de benzeno absorvida após exposição do trabalhador;
3. verificação de mudanças qualitativas do perfil de exposição do grupo homogêneo estudado (mudanças de processo, de procedimentos ou de equipamentos);
4. verificação de outras vias de penetração do benzeno no organismo, que não a inalatória, por exemplo, pela pele ou por ingestão; e
5. verificação indireta da eficácia dos dispositivos de proteção usados.

Como utilizar o indicador biológico de exposição?

O IBE só deve ser utilizado quando se tem bem definidos os objetivos de sua determinação e estabelecidos os critérios de interpretação dos resultados. Pode ter pouco significado a determinação do IBE em datas pré-agendadas, como nos exames periódicos, por exemplo, que podem coincidir com períodos em que o trabalhador não executou nenhuma atividade relacionada com o benzeno.

Quando se pretende atingir qualquer um dos três primeiros objetivos relacionados no item anterior, deve-se de preferência avaliar o IBE em grupos de no mínimo 20 trabalhadores (BUSCHINELLI; KATO, 1989) ou em

todo o grupo homogêneo de exposição, se este for em número menor do que 20, em conjunto com as avaliações da exposição ocupacional na zona respiratória do trabalhador.

Para os dois últimos objetivos, a análise deve ser realizada em grupos de quaisquer número de trabalhadores que estiveram em situações de exposição aguda e sujeitos a outras vias de penetração.

A interpretação dos resultados do grupo homogêneo de exposição deve ser feita levando-se em consideração os dados de todo o grupo avaliado, segundo Buschinelli e Kato (1989). Esta forma de interpretação permite avaliar o nível de exposição e fazer inferência do potencial de agravo à saúde ou eficácia dos dispositivos de proteção respiratória.

Resultados individuais do grupo homogêneo muito discrepantes do conjunto não devem ser tratados como provável dano à saúde e devem ser expurgados estatisticamente da análise grupal, procedimento de rotina em estudos estatísticos. Devem, no entanto, ser investigados visando desencadear ações corretivas de higiene industrial e de vigilância à saúde individual, específicas para a ocorrência. Um valor alterado individual pode ter sido ocasionado por um procedimento de trabalho inadequado, como a colocação do "paninho" usado por frentistas de postos de gasolina sobre o ombro ou o braço.

Em casos de investigação de exposições potencialmente excessivas ou não rotineiras, tais como emergências ou vazamentos, qualquer valor deve ser avaliado individualmente para verificação de possível sobre-exposição.

Existem valores limite para ácido trans, trans mucônico que não deverão ser ultrapassados?

Não. Não se estabelecem valores limite para IBEs de substâncias carcinogênicas ou mutagênicas. São apresentadas, no entanto, listas de concentrações dos IBEs em fluidos biológicos equivalentes a diferentes valores de concentração ambiental para que sirvam de guia na investigação da exposição do trabalhador a esses agentes. No caso de exposição ao benzeno, o ácido trans, trans mucônico na urina é relacionado às concentrações de benzeno no ar. O valor encontrado de ácido trans, trans mucônico acima do considerado de referência para uma população não exposta ocupacionalmente significa exposição a benzeno. Desta forma, deve-se investigar o local de trabalho e como estão sendo realizadas as tarefas para identificar as possíveis causas de sobre-exposição. Valores

acima dos correspondentes aos Valores de Referência Tecnológico (VRT) indicam que o ambiente de trabalho não está em conformidade com o preconizado no Anexo 13A.

Para se fazer as correlações dos resultados das análises de AttM-U com a concentração de benzeno no ar, poderão ser utilizados os valores de correlação a seguir.

**Tabela 2** Correlação das concentrações de AttM-U com benzeno no ar, obtidas a partir dos valores estabelecidos pelo DFG (1996), corrigidos para miligrama/grama de creatinina (admitida concentração média de 1,2 grama de creatinina por litro de urina)

<i>Benzeno no ar (ppm)</i>	<i>Benzeno no ar (mg/m<sup>3</sup>)</i>	<i>Ac. t,t mucônico (urina) (mg/l)</i>	<i>Ac. t,t mucônico (urina) (mg/ grama creatinina)</i>
0,3	1,0	-	-
0,6	2,0	1,6	1,3
0,9	3,0	-	-
1,0	3,3	2	1,6
2	6,5	3	2,5
4	13	5	4,2
6	19,5	7	5,8

Fonte: Portaria nº 34 (BRASIL, 2001)

Os resultados devem ser dados de preferência em miligrama de ácido trans, trans mucônico por grama de creatinina em vez de miligrama por litro de urina.

A creatinina é um produto do metabolismo muscular e é geralmente produzida em uma taxa praticamente constante pelo corpo. Já a quantidade de urina que uma pessoa pode produzir depende muito da quantidade de líquido que ela bebeu. Assim, para uma mesma exposição ocupacional ao benzeno, para um trabalhador que bebeu muita água, o resultado deve ser bem menor do que para aquele que bebeu pouco. Embora os dois possam ter ficado expostos à mesma quantidade de produto, os resultados podem ser bem diferentes. Mas se os resultados forem dados em mg/g de creatinina, eles devem ser bem mais parecidos. Convém ainda ressaltar que a quantidade de líquido bebido não é a única interferência que pode acontecer na eliminação do ácido trans, trans mucônico, mas é uma variável que deve ser levada em consideração.

Independentemente desta tabela, as empresas devem fazer suas próprias correlações entre a concentração de benzeno no ar e a eliminação de ácido trans, trans mucônico na urina de seus funcionários. Para isso,

devem programar as coletas de amostras de urina de todo o grupo homogêneo de exposição no mesmo dia em que for feita a avaliação ambiental.

O Grupo de Representação dos Trabalhadores do Benzeno (GTB) pode inclusive orientar os trabalhadores que eventualmente estiverem expostos ao benzeno a solicitarem da empresa a análise de sua urina.

Quais as características do ácido trans, trans mucônico urinário?

O AttM-U na urina representa uma média de 1,9% do benzeno absorvido, apresentando vantagens e desvantagens inerentes à sua utilização como indicador biológico de exposição ao benzeno. Dentre as maiores vantagens destacam-se a facilidade e a sensibilidade analítica de sua determinação urinária, além de apresentar uma boa correlação com os níveis de benzeno no ar. O AttM-U apresenta correlação com os níveis de benzeno no ar abaixo de 1,0 ppm, sendo um parâmetro adequado para estudos de avaliação da exposição ocupacional ao benzeno. É possível utilizar este indicador inclusive em estudos de populações não expostas ocupacionalmente ao benzeno. A maioria dos métodos de análise laboratorial possui limites de detecção apropriados para este estudo.

Quais são os valores encontrados em populações não expostas ocupacionalmente?

A Tabela 3 apresenta concentrações de AttM-U de populações não expostas ocupacionalmente.

Como podemos verificar, existe uma variabilidade muito grande nos valores de AttM-U tanto nas faixas de concentração, como entre autores e ou populações diferentes. É possível separar entre gênero, entre fumantes e não fumantes e, inclusive no trabalho de Aprea et al. (2008), aparecem diferenças entre cidades. Estes resultados permitem concluir que o AttM-U tem sensibilidade suficiente para se estudar populações não expostas ocupacionalmente.

**Tabela 3** Concentração de AttM-U de populações não expostas ocupacionalmente a benzeno

Concentração de AttM-U mg/g de creatinina				Referências
Não fumantes		Fumantes		
Homens	Mulheres	Homens	Mulheres	
0,0461±0,0371 0,007-0,291	0,0641±0,0824 0,008-0,774	0,0933±0,1002 0,0118-0,600	0,0934±0,0747 0,0169-0,445	Aprea et al., 2008
0,0092±0,0042 0,002-0,370	0,0254±0,005 0,004-1,0	0,029±0,0027 0,007-0,0085	0,0462±0,0057 0,0030-0,380	Cocco et al., 2005
0,025 (0,011-0,155)		0,075 (0,025-0,175)		Javalaud et al., 1998, apud Fundacentro, 2005
0,05		0,09		Ruppert et al., 1995, apud Fundacentro, 2005
0,14 (0,03-0,33)		0,19 (0,06-0,43)		Lee et al., 1993, apud, Fundacentro, 2005
0,067		0,207		Maestri et al., 1995
0,14		0,19		Ong et al., 1994

O ATTU-M pode ser utilizado em trabalhadores expostos a baixas concentrações de benzeno?

Sim, se podemos utilizar o AttM-U em populações não expostas ocupacionalmente a benzeno, também podemos utilizá-los em trabalhadores expostos a baixas concentrações de benzeno, como podemos observar nas Tabelas 4 e 5.

**Tabela 4** Concentração de AttM-U de trabalhadores expostos ocupacionalmente a baixas concentrações de benzeno em uma refinaria de Petróleo (BARBOSA, 1997)

Atividade/ocupação	Fumante + não fumante (mg/g creatinina)	Concentração de benzeno (ppm)
Todos os expostos	0,118-0,202	0,04-0,10
Todos não expostos	0,058-0,134	-----
Unidade de reforma catalítica	0,072-0,126	0,01-0,03
Sala de controle da unidade de reforma catalítica	0,041-0,096	0,008-0,02
Planta da unidade de reforma catalítica	0,108-0,172	0,02-0,07
Setor de qualidade	0,161-0,339	0,10-0,25
Setor de qualidade/rotina	0,043-0,188	0,01-0,12
Setor de qualidade/ turno	0,249-0,436	0,17-0,36

Barbosa (1997) constatou diferença significativa entre os resultados observados entre os expostos e não expostos (segundo o autor) na refinaria estudada. Observou que nos dois setores (unidade de reforma catalítica e setor de qualidade) houve significativa diferença em relação ao grau de exposição ocupacional ao benzeno.

**Tabela 5** Concentração de AttM-U de trabalhadores expostos ocupacionalmente a baixas concentrações de benzeno em outras ocupações em mg/g de creatinina (COSTA, 2001)

<i>Atividade/ocupação</i>	<i>Fumante (MG/DPG)</i>	<i>Não-Fumante (MG/DPG)*</i>
Frentistas/mecânicos	1,21/1,82	0,89/1,72
Escriturário	0,28/1,48	0,14/1,87
Vendedor	0,22/1,71	0,09/2,67

\*MG/DPG = média geométrica/desvio padrão geométrico

Quando se trabalha em baixas concentrações de benzeno no ar, o que implica em baixas concentrações de AttM-U, pode-se verificar diferenças significativas, desde que se trabalhe com grupos homogêneos de exposição. Porém, é necessário ficar atento para qualquer valor individual muito alterado, que deve ser investigado. Os valores alterados não devem ser simplesmente eliminados! Devem ser inclusive justificados e registrados.

Quais as interferências significativas na eliminação do AttM-U?

O AttM-U apresenta como desvantagem sofrer influência de alguns fatores que podem modificar sua concentração na urina, além de estar presente na urina de indivíduos não expostos ocupacionalmente ao benzeno. Devido à capacidade de metabolismo do benzeno a ácido trans, trans mucônico diferir significativamente entre indivíduos de uma população em geral, aqueles com maior taxa de metabolismo para formar AttM-U podem ser mais suscetível aos efeitos carcinogênicos do benzeno.

Dentre os fatores que podem influenciar a excreção urinária do AttM estão:

(1) a coexposição a outros produtos químicos, como, por exemplo, o tolueno, que pode inibir competitivamente a biotransformação do benzeno. A concentração de AttM-U chega a ser reduzida em 25% entre os expostos a benzeno quando ocorre coexposição a tolueno nas mesmas concentrações (INOUE et al., 1989; WHO, 1996, apud COSTA, 2001). Os pro-

cessos de biotransformação das substâncias tolueno e benzeno são semelhantes. Em exposições simultâneas dessas substâncias, o tolueno, quando presente em concentrações elevadas, pode influenciar no metabolismo do benzeno. Este fato, todavia, não é observado, quando os níveis de exposição ao tolueno são relativamente baixos (GOLDSTEIN; GREENBERG, 1997). A probabilidade de co-exposição a outras substâncias é muito grande em ambientes ocupacionais e acontece com frequência. Nas indústrias siderúrgicas, ocorre a presença da mistura BTX (benzeno, tolueno e xileno), sendo que o benzeno está em maior concentração; porém, nas empresas de exploração e refino do petróleo, é o tolueno que está em maior concentração (petróleo, naftas e gasolinas). O consumo de bebida alcoólica e a exposição aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAS) também podem ser fatores de confundimento nas avaliações biológicas através deste indicador.

(2) a dieta, uma vez que o AttM é formado na biotransformação do ácido sórbico ou sorbatos utilizados como aditivos alimentares em produtos industrializados, como bolos, geleias, chocolates, sucos, derivados de leite etc. Porém, alguns pesquisadores não observaram interferência significativa de produtos industrializados com relação às concentrações AttM-U. A ingestão de alimentos contendo níveis compreendidos entre 6 a 24 mg/dia de ácido sórbico resultou na eliminação de cerca de 0,01 a 0,04 mg/L de AttM-U, valores muito próximos ao limites de detecção das metodologias mais difundidas (DUCOS et al., 1990; RUPPERT et al., 1995).

(3) o tabagismo, pois o tabaco pode aumentar em até 8 vezes a concentração do AttM na urina de indivíduos fumantes quando comparados com indivíduos não fumantes. Alguns estudos, porém, constataram que a eliminação de AttM-U devido ao cigarro não era importante quando comparada às exposições ocupacionais (DUCOS et al., 1992; LEE et al., 1993).

Portanto, apesar dos vários tipos de interferência na avaliação do AttM-U, este pode ser utilizado para populações não expostas assim como para grupos homogêneos de exposição a baixas concentrações de benzeno.

### Quais os métodos de laboratório para fazer a análise do AttM-U?

Existem várias técnicas de análise para a determinação do AttM-U, sendo a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) a mais utilizada. Importante é a escolha de um método com limite de detecção suficiente para possibilitar análise de baixos teores deste indicador.

O que é limite de detecção (LD)?

Limite de detecção é a menor quantidade de uma substância possível de se detectar pelo instrumento utilizado para se fazer a análise.

Todos os laboratórios têm o mesmo valor de limite de detecção?

Não, os laboratórios podem utilizar métodos analíticos diferentes, o que leva a valores diferentes. Mesmo com métodos iguais, podem-se obter limites de detecções diferentes. Os limites dependem também da vida útil do detector do equipamento científico, da coluna cromatográfica ou mesmo de suas condições. Podem-se ter, para uma mesma metodologia, mesmo laboratório, mesmo técnico, mesmos equipamentos, limites de detecção diferentes devido à deterioração das condições, principalmente técnicas, com o passar dos dias, dos meses ou até dos anos. Por isso, o laboratório deve calcular frequentemente estes limites e apresentá-los em todo o resultado de análise.

Limites de detecção indicados como de uma instituição de referência do método analítico não são os do laboratório que está apresentando a análise. Servem somente como referência do método utilizado.

Devem sempre ser pedidos os dados e a metodologia para o cálculo do limite de detecção, a data em que ele foi realizado e a frequência com que o laboratório o calcula.

Qual o limite de detecção do AttM-U?

Existem diversas metodologias para análise do AttM-U. Os métodos são muito sensíveis e os limites de detecção destes métodos variam, na maioria deles, de  $3\mu\text{g}$  a  $100\mu\text{g}$  de AttM/litro de urina (COSTA, 2001; INOUE et al., 1989; DUCOS et al., 1990; BECHTOLD et al., 1991; LEE et al., 1993; Bartczak et al., 1994; RUPPERT et al., 1995; MAESTRI et al., 1995 apud COUNTRYM, 1998; YU; WEISEL, 1996; WEAVER et al., 1996; BURATTI et al., 1996; JAVELAUD et al., 1998), o que possibilita a utilização deste indicador biológico para baixas concentrações de benzeno no ar.



# Instrumentos legais para vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno

Existem vários instrumentos legais que devem ser seguidos com o objetivo de se realizar a vigilância da saúde dos trabalhadores expostos que também orientam ações de diagnóstico e encaminhamento de trabalhadores considerados contaminados. Entre estes se incluem a Instrução Normativa nº 2 de 20 de dezembro de 1995 (BRASIL, 1995), a Portaria nº 776/GM de 28 de abril de 2004 (BRASIL, 2004), o Protocolo de Complexidade Diferenciada, do Ministério da Saúde sobre Risco Químico – Atenção à Saúde dos Trabalhadores Expostos ao Benzeno, de 2006.

A *Instrução Normativa nº 2*, (IN2) de 20 de dezembro de 1995, aprova o texto que dispõe sobre a “Vigilância da saúde dos trabalhadores na prevenção da exposição ocupacional ao benzeno”, referente ao Anexo 13A da NR-15, Portaria nº 3214/78, SSST/MTb. Este foi o texto acordado pelo grupo que discutiu o acordo e a legislação sobre o benzeno em 1995.

Esta instrução normativa já trazia os instrumentos utilizados para o propósito de vigilância da saúde e indicava as ações e os procedimentos de vigilância da saúde que deveriam ser realizados para os trabalhadores das empresas abrangidas pelo item 7.4.1 da NR7 (Portaria nº 3.214 de 08/06/78, alterada pela Portaria nº 24 de 29/12/94).

No acidente com intoxicação aguda e nos casos de exposição crônica, a instrução normativa estabelecia que o médico deveria:

- Emitir Comunicação de Acidente do Trabalho (CAT), conforme NR7 e Portaria MS/SAS nº 119, de 09/09/93, vigente na época;
- Encaminhar ao Instituto Nacional de Seguro Nacional (INSS) para caracterização do acidente do trabalho e avaliação previdenciária;
- Encaminhar ao Sistema Único de Saúde (SUS) para investigação clínica e registro;
- Desencadear ações imediatas de correção, prevenção e controle no ambiente das condições e dos processos de trabalho.

O empregador deveria fornecer ao trabalhador as cópias dos resultados dos seus exames, laudos e pareceres.

Aos trabalhadores sob investigação para apuração da suspeita de que a alteração do seu estado de saúde possa ter origem etiológica ocupacional, a IN2 determinou que as empresas lhes garantam:

- Afastamento da exposição;
- Emissão da CAT;
- Custeio pleno de consultas, exames e pareceres necessários à elucidação diagnóstica de suspeita de danos à saúde provocados por benzeno;
- Custeio pleno de medicamentos, materiais médicos, internações hospitalares e procedimentos médicos de tratamento de dano à saúde provocado por benzeno ou suas sequelas e consequências.

Foram estabelecidos os sinais e os sintomas que deveriam ser valorizados para efeito de vigilância da saúde e que são os destacados acima como possíveis danos em decorrência da exposição ao benzeno.

Determinou que os prontuários médicos de trabalhadores e dos intoxicados deveriam ser mantidos à disposição daqueles, dos seus representantes legalmente constituídos e dos órgãos públicos por no mínimo 30 anos após o desligamento do trabalhador.

No item 7.4 da IN2 há o reconhecimento da necessidade de que fossem estabelecidos critérios adicionais a este texto legal.

Em consideração ao que foi determinado no Acordo do Benzeno como atribuição do Ministério da Saúde, foi publicada a *Portaria nº 776/GM em 28 de abril de 2004*, que institui as Normas de Vigilância à Saúde dos Trabalhadores expostos a este agente químico nos processos de trabalho que produzem, utilizam, transportam, armazenam ou manipulam benzeno e/ou suas misturas líquidas. Importante destacar que esta portaria se aplica a todas as situações em que pode ocorrer a presença de benzeno e não apenas àquelas em que ele estiver presente em misturas acima de 1%.

As diretrizes para o diagnóstico da intoxicação ocupacional pelo benzeno (quadro clínico e laboratorial), para o diagnóstico diferencial com outras causas de leucopenia e as orientações sobre a conduta dos casos suspeitos e confirmados são as que estão apresentados neste fascículo sobre os "Efeitos da exposição ao benzeno para a saúde".

É na Portaria nº 776/GM que aparece a necessidade de os serviços das empresas cadastradas no MTE encaminharem as informações a seguir aos serviços de saúde do trabalhador de sua área de abrangência. O encaminhamento deve ser anual, todo mês de março, por meio magnético pa-

dronizado ao SIMPEAQ (Sistema de Monitoramento de Populações Expostas a Agentes Químicos):

- Nome e registro de trabalhadores com data de nascimento, sexo, função, setor de atividade e empresa em que está prestando serviço no caso de terceiros, com ou sem sinais e sintomas de benzenismo, afastados ou não do trabalho, incluindo os demitidos a contar de um período de 20 anos passados.
- A série histórica de hemogramas realizados em exames admissional, periódicos e demissional, anualmente, no mês de março, em meio magnético padronizado pelo SIMPEAQ.
- Cópia dos resultados das alterações clínicas e dos exames de indicador biológico de exposição realizados em exames periódicos e demissional, bem como avaliações citotóxicas, imunológicas, citogenéticas, histológicas, neuropsicológicas e neuropsiquiátricas, realizadas em trabalhadores expostos ao benzeno, em meio magnético padronizado pelo SIMPEAQ.
- Dados de monitorização ambiental do benzeno (exposição individual e de área; média ponderada pelo tempo, curta duração, instantâneas de emergência ou não) realizada nos diversos setores da empresa, a cada semestre.
- As informações de acidentes com vazamentos, em 24 horas, e o registro permanente de modificações operacionais e estruturais das plantas.

Na portaria ainda estão destacadas as seguintes observações:

- É de responsabilidade solidária de contratantes e contratadas o envio e a padronização das informações.
- Os prontuários médicos dos trabalhadores e dos intoxicados devem ser mantidos à disposição daqueles, dos seus representantes legalmente constituídos e dos órgãos públicos por, no mínimo, 20 (vinte) anos após o desligamento do trabalhador.

Por fim, a portaria estabelece atribuições para as instâncias e os serviços que atuam na área de saúde do trabalhador, bem como os procedimentos de intervenção. Os serviços de saúde do trabalhador deverão realizar a vigilância dos ambientes e dos processos de trabalho, compreendendo a análise, a investigação, a orientação, a fiscalização e a aplicação de penalidades nas empresas, por meio de inspeções sanitárias.

Os serviços de saúde do trabalhador deverão privilegiar na intervenção nos ambientes de trabalho:

- Análise das informações existentes (atas de CIPA, ROAS, PPEOB, PPRA, PCMSO, programas de saúde, ambiente e segurança, informações de outras instituições).

- Análise e observação das situações potenciais de risco.
- Estabelecimento de propostas de eliminação, controle e redução de risco.
- Participação dos trabalhadores e seus representantes em todas as etapas da intervenção.
- Processos de discussão, negociação e formalização de acordos envolvendo empregadores, governo, trabalhadores e sociedade civil para estabelecimento de medidas de eliminação, controle e redução da exposição ao benzeno além do previsto na legislação.
- Ações de integração interinstitucionais com o Ministério do Trabalho e Emprego, Ministério da Previdência Social, os Ministérios Públicos, as Secretarias de Meio Ambiente, as Instituições de ensino e pesquisa, entre outras.

*O Protocolo de Complexidade Diferenciada, do Ministério da Saúde, sobre Risco Químico – Atenção à Saúde dos Trabalhadores Expostos ao Benzeno, de 2006, tem por objetivo oferecer recomendações para o diagnóstico e a vigilância do benzenismo de origem ocupacional. Foi fundamentado na Norma de Vigilância dos Trabalhadores Expostos ao Benzeno no Brasil, do Ministério da Saúde, publicada em abril de 2004. Trata-se de um documento produzido pela Comissão Permanente do Benzeno, em cerca de seis anos de discussões e de encontros científicos entre hematologistas, sanitaristas, médicos de empresas e trabalhadores.*

Destaca-se nesse texto o item 2.6 (BRASIL, 2006, p. 9), que define os grupos de população exposta e o fluxograma para acompanhamento de pacientes expostos ao benzeno ou apresentando sinais e sintomas sugestivos.

## *2.6 População-Alvo*

### *2.6.1 Atividades econômicas, ocupações e tarefas de risco de exposição ao benzeno*

*O Acordo Nacional do Benzeno se concentra em setores em que há atividades de risco com grandes concentrações de benzeno: indústrias siderúrgicas, químicas, petroquímicas e do petróleo que utilizam e produzem o benzeno e suas misturas ou correntes de produtos com mais de 1% de concentração por volume e que estão cadastradas no Ministério do Trabalho e Emprego.*

*Existe um grupo maior e que está exposto também em suas atividades laborais a correntes, em sua grande maioria com concentrações menores do que 1%, mas que também representam risco, pois este é estabelecido em situações de possibilidade de exposição aos agentes carcinogênicos. Deste grupo destacamos, entre outros: trabalhadores em postos de gasolina; oficinas mecânicas; indústria de produção e utilização de colas, solventes, tintas e removedores;*

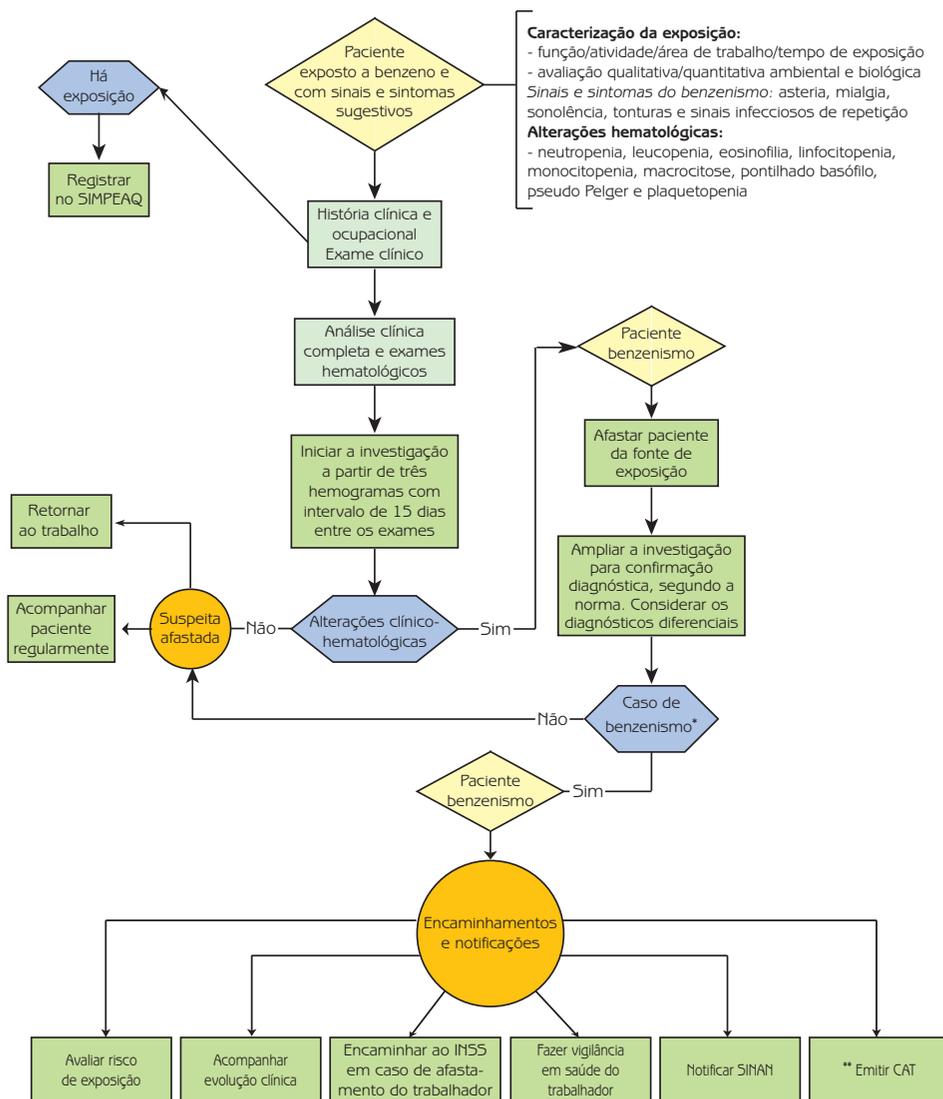
*indústria de borracha; indústria gráfica; prospecção, perfuração e produção de petróleo; transporte e armazenamento dos produtos citados acima; trabalhadores terceirizados das indústrias e atividades citadas acima.*

*Alguns exemplos específicos de atividades e ocupações de risco serão indicados a seguir:*

- *Paradas, emergências;*
- *Leitura de nível de tanque com trena (e temperatura);*
- *Drenagem de tanques e equipamentos;*
- *Transferências e carregamento de produtos;*
- *Atendimento de emergências, vazamentos, incêndios e comando de evasões;*
- *Coletas de amostras de produtos, insumos, matérias-primas etc., para fins de controle de qualidade de processo;*
- *Limpeza de equipamentos;*
- *Acompanhamento de serviços de manutenção ou de liberação de equipamentos;*
- *Atividade envolvendo outros mielotóxicos;*
- *Atividades na coqueria, carboquímicos;*
- *Atividades em setores que utilizam gás de coqueria como combustível;*
- *Atividades junto a torres de resfriamento;*
- *Tratamento de efluentes;*
- *Atividades em laboratórios;*
- *Frentistas;*
- *Ocupações que envolvem as atividades citadas anteriormente;*
- *Ocupações que envolvem manipulação ou exposição à gasolina, aos solventes, às colas, às tintas, aos vernizes, aos solventes de borracha, entre outros.*

O fluxograma para acompanhamento de pacientes expostos ao benzeno está representado a seguir.

## Exposição ao Benzeno (Benzenismo)



### Caracterização da exposição:

- função/atividade/área de trabalho/tempo de exposição
- avaliação qualitativa/quantitativa ambiental e biológica

### Sinais e sintomas do benzenismo:

- astenia, mialgia, sonolência, tonturas e sinais infecciosos de repetição

### Alterações hematológicas:

- neutropenia, leucopenia, eosinofilia, linfocitopenia, monocitopenia, macrocitose, pontilhado basófilo, pseudo Pelger e plaquetopenia

\* Serão considerados como casos de benzenismo aqueles com sinais, sintomas e complicações decorrentes da exposição ocupacional, aguda ou crônica, ao hidrocarboneto aromático benzeno, após investigação médica criteriosa. Definiu-se o período de 01 (um) ano como prazo máximo de investigação, devendo haver um posicionamento aos 06 (seis) meses através de parecer clínico-ocupacional à instância regional de acompanhamento do Acordo Nacional do Benzeno. Casos especiais que necessitem de um período de investigação superior a 01 (um) ano, incluindo aqueles casos considerados inconclusivos, devem ser discutidos nas instâncias regionais em busca de consenso técnico. A CNPBz atuará na busca do consenso com instância de apoio criando mecanismos de assessoramento.

\*\* A CAT deverá ser emitida ao final do processo de investigação a partir da conclusão.

## Melhores práticas de acompanhamento da saúde dos trabalhadores

No II Encontro de GTBs e das Comissões Regionais do Benzeno do Estado de São Paulo (CRBz), realizado em 2008, foram identificadas as melhores práticas para o acompanhamento da saúde dos trabalhadores. Elas estão inseridas neste fascículo para que possam servir de exemplo para o trabalho dos GTBs:

- Implantação de avaliação de saúde segundo a norma obrigatória constante na Portaria nº 776 de 28 de abril de 2004;
- Registro e acompanhamento da série hematológica dos contratados, realizado pela empresa contratante;
- Entrega da série histórica de hemogramas aos empregados (próprios e terceirizados) nos periódicos por escrito, de preferência com gráficos;
- Convite anual da empresa para ex-funcionários para realização de exames hematológicos.
- Envio, ao Sindicato e aos GTBs, de dados de relatório consolidado para análise epidemiológica dos resultados dos exames hematológicos dos seus empregados.
- Fornecimento de informações para o SIMPEAQ, que é obrigatório segundo Portaria nº 776
- Participação do trabalhador afastado, do GTB, da CRBz, dos sindicatos e das associações na validação das áreas, bem como das atividades para o retorno. É obrigatório segundo Portaria nº 776, mas nem sempre cumprido.



# Referências

AKSOY, M. et al. Chronic exposure to benzene as a possible contributory etiologic factor in Hodgkin's disease. *Annals of Hematology*, Berlin, v. 28, n. 4, p. 293-298, 1974.

APREA, C. et al. Reference values of urinary trans,trans-muconic acid: italian multicentric study. *Archives of Environmental Contaminants and Toxicology*, v. 55, p. 329-340, 2008.

ATSDR, Benzene Toxicity, Revision Date: June 2000. Disponível em: <<http://www.atsdr.cdc.gov/csem/benzene/docs/benzene.pdf>>. Acesso em: 19 ago. 2011.

ATSDR. Toxicological profile for benzene. Atlanta, 2007. Disponível em: <<http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>>. Acesso em: 14 mar. 2011.

AUGUSTO, L. G. da S. Estudo longitudinal e morfológico (medula óssea) em pacientes com neutropenia secundária à exposição ocupacional crônica ao benzeno. 1991. 171 f. Dissertação (Mestrado)-Universidade de Campinas, Campinas, 1991.

BARBOSA, E. M. Exposição Ocupacional ao Benzeno: o ácido trans-trans mucônico como indicador biológico de exposição na indústria de refino de petróleo. 1997. Dissertação (Mestrado). CESTEH, Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, 1997.

BARTCZAK, A. et al. Evaluation of assays for the identification and quantitation of muconic acid, a benzene metabolite in human urine. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, v. 42, p. 245-258, 1994.

BECHTOLD, W. E. et al. Muconic acid determinations in urine as a biological exposure index for workers occupationally exposed to benzene. *American Industrial Hygiene Association Journal*, v. 52, p.473-478, 1991.

BIGNI, R. Linfoma não Hodgkin. Rio de Janeiro: INCA, c2011. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=457](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=457)>. Acesso em: 09 fev. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 776/GM, em 24 de abril de 2004. Dispõe sobre a regulamentação dos procedimentos relativos à vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno e dá outras providências. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Portaria776.pdf>>. Acesso em: 17 mar. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Legislação em saúde: caderno de legislação em saúde do trabalhador, p. 54, Editora MS, 2005, 380 p. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno\\_legislacao\\_st1.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_legislacao_st1.pdf)>. Acesso em: 19 ago. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Risco químico: atenção à saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno. Brasília, 2006. (Saúde do trabalhador. Protocolos de complexidade diferenciada, 7). Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_risco\\_quim.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_risco_quim.pdf)>. Acesso em: 24 mar. 2009.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Secretaria de Segurança e Saúde no Trabalho. Portaria nº 14, de 20 de dezembro de 1995. In: ARCURI, A. S. A.; CARDOSO, L. M. N. (Coords.). Acordo e legislação sobre o benzeno: 10 anos. São Paulo: Fundacentro, 2005. p. 28-35. Disponível em: <[http://www.fundacentro.gov.br/ARQUIVOS/PUBLICACAO/I/Benzeno\\_10anos.pdf](http://www.fundacentro.gov.br/ARQUIVOS/PUBLICACAO/I/Benzeno_10anos.pdf)>. Acesso em: 24 abr. 2009.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Instrução Normativa nº 2 de 20 de dezembro de 1995. Dispõe sobre a vigilância da saúde dos trabalhadores na prevenção da exposição ocupacional ao benzeno. In: ARCURI, A. S. A.; CARDOSO, L. M. N. (Coords.). Acordo e legislação sobre o benzeno: 10 anos. São Paulo: Fundacentro, 2005. p. 55. Disponível em: <[http://www.fundacentro.gov.br/ARQUIVOS/PUBLICACAO/I/Benzeno\\_10anos.pdf](http://www.fundacentro.gov.br/ARQUIVOS/PUBLICACAO/I/Benzeno_10anos.pdf)>. Acesso em: 24 abr. 2009.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 34, de 20 de dezembro de 2001. Disponível em: <[http://www.mte.gov.br/legislacao/portarias/2001/p\\_20011220\\_34.asp](http://www.mte.gov.br/legislacao/portarias/2001/p_20011220_34.asp)>. Acesso em: 24 mar. 2009.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria GM nº 3.214, de 08 de junho de 1978. Disponível em: <[http://www.mte.gov.br/legislacao/normas\\_regulamentadoras/nr\\_07\\_at.pdf](http://www.mte.gov.br/legislacao/normas_regulamentadoras/nr_07_at.pdf)>. Acesso em: 16 mar. 2011.

BURATTI, M.; FUSTINONI, S.; COLOMBI, A. Fast liquid chromatography determination of urinary trans trans-muconic acid. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, v. 677, p. 257-263, 1996.

BUSCHINELLI, J. T. P.; KATO, M. Monitoramento biológico de exposição a agentes químicos. São Paulo, Fundacentro, 1989.

CCOHS. 2-health effects of benzene. Canada, 1997. Disponível em: <[http://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/chem\\_profiles/benzene/health\\_ben.html](http://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/chem_profiles/benzene/health_ben.html)>. Acesso em: 17 mar. 2009.

COCCO, P. et al. Trans, trans-Muconic acid excretion in relation to environmental exposure to benzene. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, v. 76, p. 456-460, 2003.

COLMAN, R.; COLEMAN, A. Unexpected cause of raised benzene absorption in coke oven by-product workers. *Occupational Medicine*, London, v. 56, n. 4, p. 269-271, jun. 2006.

COSTA, M. F. B. Estudo da Aplicabilidade do ácido trans,trans-mucônico urinário como Indicador Biológico de Exposição ao Benzeno, 2001. Tese (Doutorado), Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro, 2001.

COUTRIM, M. X. Desenvolvimento de metodologia analítica para a determinação de indicador biológico de exposição ao benzeno, Tese (Doutorado). Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 1998.

DUCOS, P. et al. Improvement in HPLC analysis of urinary trans transmuconic acid, a promising substitute for phenol in the assessment of benzene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, v. 62, nº 7, p. 529-534, 1990.

GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. G. As bases farmacológicas da terapêutica. 9. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana, 1996.

GRAY, J.; NUDELMAN, J.; ENGEL, C. State of the evidence: the connection between breast cancer and the environment. 6. ed. San Francisco: Breast Cancer Fund, c2010. Disponível em: <<http://www.breastcancerfund.org/assets/pdfs/publications/state-of-the-evidence-2010.pdf>>. Acesso em: 22 nov. 2010.

HANKE, J.; DUTKIEWICZ, T.; PIOTROWSKI, J. The absorption of benzene through human skin. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, Philadelphia, v. 6, n. 2, p. 104-111, Apr./Jun. 2000.

HODGSON, E.; LEVI, P. E. A textbook of modern toxicology. New York: Elsevier, c1987.

INOUE, O. et al. Urinary t,t-muconic acid as an indicator of exposure to benzene. *British Journal of Industrial Medicine*, v. 46, p. 122-127, 1989.

JAVELAUD, B. et al. Benzene exposure in car mechanics and road tanker drivers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, v. 71, p. 277-283, 1998.

LEE, B. et al. Urinary trans, trans-muconic acid determined by liquid chromatography: Application in biological monitoring of benzene exposure. *Clinical Chemistry*, v. 39, p. 1788-1792, 1993.

MAESTRI, L. et al. Il dosaggio dell'ácido trans, transmuconico urinario a basse concentrazioni. *Medicina del Lavoro*, Milano, v. 86, nº 1, p. 40-49, 1995.

NIOSH, Documentation for immediately dangerous to life or health concentrations (IDLHs) – Benzene. c1994. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/niosh/idlh/71432>. HTML> Acesso em: 19 ago. 2011

ONG, C. N.; LEE, B. L. Determination of benzene and its metabolites: Application in biological monitoring of environmental and occupational exposure to benzene. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, v. 660, n. 1, p. 1-22, 1994.

OSHA. Medical surveillance guidelines for Benzene. Disponível em: <[http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show\\_document?p\\_id=10045&p\\_table=STANDARDS](http://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_id=10045&p_table=STANDARDS)>. Acesso em: 19 ago. 2008.

RUIZ, M. A. Estudo morfológico da medula óssea em pacientes neutropênicos da indústria siderúrgica de Cubatão, Estado de São Paulo. 1989. 90 f. Tese (Doutorado em Medicina)-Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1989. Disponível em: <<http://cutter.unicamp.br/document/?code=000048249&fd=y>>. Acesso em: 14 mar 2011.

RUPPERT, T. et al. Determination of urinary trans,trans-muconic acid by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of chromatography - B - Biomedical applications*, v. 666, n. 1, p. 71-76, 1995.

SCHAD, H. et al. Determination of benzene metabolites in urine of mice by solid-phase extraction and high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, v. 593, p.147-151, 1992.

THURSTON, S. et al. Petrochemical exposure and menstrual disturbances. *American Journal of Industrial Medicine*, New York, v. 38, n. 5, p. 555-564, 2000.

UE, Directiva 2004/37/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 29 de Abril de 2004. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:229:0023:0034:PT:PDF>>. Acesso em: 19 ago. 2011

WEAVER, V. M. et al. Benzene exposure, assessed by urinary trans, trans-muconic acid, in urban children with elevated blood lead levels. *Environmental Health Perspectives*, v. 104, p. 318-323, 1996.

XU, X. et al. Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occupational and Environmental Medicine*, London, v. 55, n. 1, p. 31-36, Jan. 1998.

YU, R.; WEISEL, C. P. Measurement of the urinary benzene metabolite trans, trans-muconic acid from benzene exposure in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, v. 48, p. 453-477, 1996.

AMORIM, L. C. A. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, Rio de Janeiro, v. 6, nº 2, p. 158-170, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v6n2/09.pdf>>. Acesso em: 11 fev. 2011.

ARCURI, A. S. A.; CARDOSO, L. M. N. (Coords.). *Benzeno: experiências nacionais e internacionais*. São Paulo: Fundacentro, 2011. No prelo.

DUCOS P, et al. Improvement in HPLC analysis of urinary trans transmuconic acid, a promising substitute for phenol in the assessment of benzene exposure. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, v. 62, nº 7, p. 529-534, 1990.

GOBBA, F. et al. Inter-individual variability of benzene metabolism to trans,trans-muconic acid and its implications in the biological monitoring of occupational exposure. *The Science of Total Environment*, Amsterdam, v. 199, nº 1-2, p. 41-48, jun. 1997.

HPA. *HPA compendium of chemical hazards: benzene*. [London]: 2008. Disponível em: <[http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb\\_C/1194947376646](http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947376646)>. Acesso em: 16 mar. 2011.

IPCS. *Benzene*. Geneva, 1993a. (Environmental health criteria, 150). Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc150.htm>>. Acesso em 09 fev. 2010.

IPCS. *Biomarkers and risk assessment: concepts and principles*. Geneva, 1993b. (Environmental health criteria, 155). Disponível em: <<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc155.htm>>. Acesso em: 14 mar. 2011.

MENEZES, H. C.; AMORIM, L. C. A.; CARDEAL, Z. L. Sampling of benzene in environmental and exhaled air by solid-phase microextraction and analysis by gas chromatography-mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, Heidelberg, v. 395, nº 8, p. 2.583-2.589, Oct. 2009.

OCAW. Labor Institute. *Hazardous materials workbook*. 8th ed. New York: 1996.

PEZZAGNO, G.; MAESTRI, L.; M. L. FIORENTINO. Trans,trans-muconic acid, a biological indicator to low levels of environmental benzene: some aspects of

its specificity. American Journal of Industrial Medicine, New York, v. 35, n° 5, p. 511-518, May, 1999.

RUPPERT, T. et al. Determination of urinary trans,trans-muconic acid by gas chromatography-mass spectrometry. Journal of chromatography - B - Biomedical applications, v. 666, n° 1, p. 71-76, 1995.

WEAVER, V. M.; BUCKLEY, T.; GROOPMAN, J. D. Lack of specificity of trans,trans-muconic acid as a benzene biomarker after ingestion of sorbic acid-preserved foods. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, Philadelphia, v. 9, n° 7, p. 749-755, July 2000.



---

Sobre o livro

Composto em BenguiatGot Bk Bt 13 (título)

Benguiat Bk Bt 10 (texto)

em papel offset 90g/m<sup>2</sup> (miolo)

e couchê 150g/m<sup>2</sup> (capa)

no formato 16x23 cm

Impressão: Gráfica da Fundacentro

1ª edição: 2012

Tiragem: 3.000

---

**MINISTÉRIO**  
DO TRABALHO E EMPREGO



**FUNDACENTRO**  
FUNDAÇÃO JORGE DUPRAT FIGUEIREDO  
DE SEGURANÇA E MEDICINA DO TRABALHO

Rua Capote Valente, 710

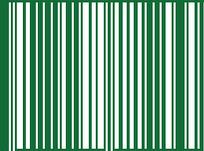
São Paulo - SP

05409-002

tel.: 3066-6000

[www.fundacentro.gov.br](http://www.fundacentro.gov.br)

ISBN 978-85-98117-53-9



9 788598 117539

