

TOXICIDADE DOS SOLVENTES EM CONTEXTO LABORAL

SOLVENTS TOXICITY IN OCCUPATIONAL CONTEXT

TIPO DE ARTIGO: Artigo de Revisão

AUTORES: Santos M¹, Almeida A², Lopes C³, Oliveira T⁴.

RESUMO

Introdução/ enquadramento/ objetivos

Os Solventes são usados com alguma frequência em determinados setores profissionais. A noção de que a generalidade destes apresenta danos para a saúde humana é muito prevalente; contudo, dados mais concretos que façam a interação entre alguns solventes em específico e os danos médicos associados, já não são tão fáceis de encontrar. Pretendeu-se com esta revisão elaborar um resumo do que mais pertinente e recente se publicou sobre o tema.

Metodologia

Trata-se de uma Revisão Bibliográfica Integrativa, iniciada através de uma pesquisa realizada em abril de 2019, nas bases de dados “CINALH plus with full text, Medline with full text, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Methodology Register, Nursing and Allied Health Collection: comprehensive, MedicLatina, Academic Search Ultimate, Science Direct, Web of Science, SCOPUS e RCAA”.

Conteúdo

Os diversos Solventes não estão estudados todos com a mesma profundidade; aqueles que apresentam mais estudos publicados inserem-se no grupo BTEX (benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno).

No global, estão descritos danos em diversas dimensões, nomeadamente a nível do Sistema Nervoso Central, bem como contexto mielodisplásico/ hematológico, oncológico, reprodutor/ obstétrico, hepático, renal, cutâneo, oftalmológico, otorrinolaringológico, endócrino, cardiovascular e respiratório.

Conclusões

Ainda que não seja difícil encontrar dados sobre a toxicidade geral dos solventes, a maioria dos documentos encontrados não é muito robusta metodologicamente; para além disso, ainda que alguns aspetos sofram falta de consenso ou até apresentem dados contraditórios, outros há que são genericamente aceites pela maioria dos investigadores.

Seria pertinente que o tema fosse melhor avaliado a nível nacional, por equipas de Saúde Ocupacional com recursos e competências para o fazer, de forma a não só melhorar as

¹ Mónica Santos

Licenciada em Medicina; Especialista em Medicina Geral e Familiar; Mestre em Ciências do Desporto; Especialista em Medicina do Trabalho e Doutoranda em Segurança e Saúde Ocupacionais, na Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto. Presentemente a exercer nas empresas Medicisforma, Servinecra, Securilabor, Medimarco e Tradsafety; Diretora Clínica da empresa Quercia; Diretora da Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online. Endereços para correspondência: Rua Agostinho Fernando Oliveira Guedes, 42, 4420-009 Gondomar. E-mail: s_monica_santos@hotmail.com. ORCID Nº 0000-0003-2516-7758

² Armando Almeida

Enfermeiro Especialista em Enfermagem Comunitária, com Competência Acrescida em Enfermagem do Trabalho. Doutorado em Enfermagem; Mestre em Enfermagem Avançada; Pós-graduado em Supervisão Clínica e em Sistemas de Informação em Enfermagem; Professor Auxiliar Convidado na Universidade Católica Portuguesa, Instituto da Ciências da Saúde - Escola de Enfermagem (Porto) onde Coordena a Pós-Graduação em Enfermagem do Trabalho; Diretor Adjunto da Revista Portuguesa de Saúde Ocupacional online. 4420-009 Gondomar. E-mail: aalmeida@porto.ucp.pt. ORCID Nº 0000-0002-5329-0625

³ Catarina Lopes

Licenciada em Enfermagem, desde 2010, pela Escola Superior de Saúde Vale do Ave. A exercer funções na área da Saúde Ocupacional desde 2011 como Enfermeira do trabalho autorizada pela Direção Geral de Saúde, tendo sido a responsável pela gestão do departamento de Saúde Ocupacional de uma empresa prestadora de serviços externos durante 7 anos. Atualmente acumula funções como Enfermeira de Saúde Ocupacional e exerce como Enfermeira Generalista na SNS24. Encontra-se a frequentar o curso Técnico Superior de Segurança do Trabalho. 4715-028. Braga. E-mail: catarinafflopes@gmail.com

⁴ Tiago Oliveira

Licenciado em Enfermagem pela Universidade Católica Portuguesa. Frequenta o curso de Técnico Superior de Segurança no Trabalho. Atualmente exerce a tempo inteiro como Enfermeiro do Trabalho. No âmbito desportivo desenvolveu competências no exercício de funções de Coordenador Comercial na empresa Academia Fitness Center, assim como de Enfermeiro pelo clube de futebol União Desportiva Valonguense. 4435-718 Baguim do Monte. E-mail: tiago_sc16@hotmail.com

condições de trabalho do local onde exercem funções, como aperfeiçoar a caracterização do panorama nacional a este nível e acrescentar algo, se adequado, ao que genericamente está publicado internacionalmente nesta área.

Palavras-chave: solventes, benzeno, tolueno, etilbenzeno, xileno, saúde ocupacional e medicina do trabalho.

ABSTRACT

Introduction / framework / objectives

Solvents are often used in certain professional sectors.

The notion that most of them present harm to human health is very prevalent; however, more concrete data between some specific solvents and certain medical damages is not so easy to find.

The aim of this review was to elaborate a summary of the most relevant and recent published data on this topic.

Methodology

This is an Integrative Bibliographic Review, initiated by a April 2019 search of the databases "CINALH plus with full text, Medline with full text, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Methodology Register, Nursing and Allied Health Collection: Comprehensive, MedicLatina, Academic Search Ultimate, Science Direct, Web of Science, SCOPUS and RCAAP".

Content

The various Solvents are not all studied to the same depth; those with the most published studies fall into the BTEX group (benzene, toluene, ethylbenzene and xylene).

Overall, damage is described at various levels, namely at the Central Nervous System, myelodysplastic/ hematological, oncologic, reproductive/ obstetric, hepatic, renal, cutaneous, ophthalmologic, otorrhyngologic, endocrine, cardiovascular and respiratory dimensions.

Conclusions

Although it is not difficult to find data on general solvent toxicity, most of the documents found are not very methodologically robust; moreover, while some aspects lack consensus or even present contradictory data, others are generally accepted by most researchers.

It would be pertinent for the issue to be better assessed at national level by occupational health teams with the resources and skills to do so, in order not only to improve the working conditions of the place where they are performing, but also to improve the characterization of the national landscape in this area, and even add something, if appropriate, to what is generally published internationally in this area.

Keywords: solvents, benzene, toluene, ethylbenzene, xylene, occupational health and occupational medicine.

INTRODUÇÃO

Os Solventes são usados com frequência em determinados setores profissionais.

A noção de que a generalidade destes apresenta danos para a saúde humana é muito prevalente; contudo, dados mais concretos que façam a interação entre alguns solventes em específico e determinados danos médicos, já não são tão fáceis de encontrar.

Pretendeu-se com esta revisão elaborar um resumo do que mais pertinente e recente se publicou sobre este tema.

METODOLOGIA

Pergunta protocolar: quais os principais danos médicos associados ao contato com Solventes?

Em função da metodologia **PICo**, foram considerados:

-P (population): trabalhadores com exposição a Solventes

-I (*interest*): reunir conhecimentos relevantes sobre a exposição a Solventes em contexto ocupacional

-C (*context*): saúde ocupacional nas empresas com postos de trabalho com exposição a Solventes.

Foi realizada uma pesquisa em abril de 2019 nas bases de dados “CINALH plus with full text, Medline with full text, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Methodology Register, Nursing and Allied Health Collection: comprehensive, MedicLatina, Academic Search Ultimate, Science Direct, Web of Science, SCOPUS e RCAAP”.

Contudo, como não se encontraram estudos relativos à realidade portuguesa nestas bases de dados indexadas, os autores procuraram trabalhos inseridos no RCAAP (Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal).

Nos quadros 1 e 2 podem ser consultadas as palavras/expressões chave utilizadas nas bases de dados e restantes procedimentos metodológicos.

Quadro 1- Pesquisa relativa aos danos médicos dos Solventes em geral

Motor de busca	Password 1	Password 2 e seguintes	CrITÉrios	Nº de documentos obtidos	Nº da pesquisa	Pesquisa efetuada
EBSCO (CINALH, Medline, Database of Abstracts and Reviews, Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Nursing & Allied Health Collection e MedicLatina)	<i>solvent</i>	<i>systematic review</i>	-2014 a 2019 -texto completo -pdf -humano	66	1	Sim
RCAAP	<i>solvente</i>	revisão sistemática	-título -pesquisa avançada	0	2	Não
SCOPUS	<i>solvent</i>	<i>systematic review</i>	-2014 a 2019 -texto completo -pdf -humano	143	3	Sim
Academic Search Ultimate				43	4	Sim
Science Direct		+ <i>review articles</i> ; revistas de química e de medicina		7426	5	Não
Web of Science		<i>systematic review</i>		217	6	Sim
				97	7	Sim

Quadro 2- Pesquisa relativa aos danos médicos pesquisando alguns Solventes em específico

Motor de busca (2019/04/06)	Password 1	Password 2 e seguintes	CrITÉrios	Nº de documentos obtidos	Nº da pesquisa	Pesquisa efetuada
EBSCO (CINALH, Medline, Database of Abstracts)	<i>Systematic Review</i>	<i>hexane</i>	-2014 a 2019 -texto completo -pdf	3	8	Sim
		<i>heptane</i>		0	9	Não
		<i>turpentine</i>		0	10	Não
		<i>benzene</i>		28	11	Sim
		<i>toluene</i>		8	12	Sim

<i>and Reviews, Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Nursing & Allied Health Collection e MedicLatina)</i>		<i>xylene</i>	-humano	5	13	Sim
		<i>dichloromethane</i>		2	14	Sim
		<i>chloroform</i>		6	15	Sim
		<i>carbon tetrachloride</i>		2	16	Sim
		<i>methanol</i>		9	17	Sim
		<i>ethanol</i>		272	18	Não
		<i>+ serum</i>		5	19	Sim
		<i>+ urine</i>		1	20	Sim
		<i>propanol</i>		2	21	Sim
		<i>phenol</i>		127	22	Sim
		<i>ethylene glycol</i>		7	23	Sim
		<i>diethyl ether</i>		0	24	Não
		<i>dioxane</i>		1	25	Sim
		<i>acetone</i>		2	26	Sim
		<i>methyl ethyl ketone</i>		0	27	Não
		<i>ethyl acetate</i>		2	28	Sim
		<i>butylamine</i>		0	29	Não
<i>pyridine</i>		150	30	Sim		
<i>dimethylformamide</i>		0	31	não		
RECAAP	Revisão sistemática	(sem aplicabilidade)	-título -pesquisa avançada		32	
SCOPUS	Systematic Review	<i>hexane</i>	-acesso a resumo -humano - publicação entre 2009 e 2019	10	33	Sim
		<i>heptane</i>		5	34	Sim
		<i>turpentine</i>		2	35	Sim
		<i>benzene</i>		59	36	Sim
		<i>toluene</i>		34	37	Sim
		<i>xylene</i>		21	38	Sim
		<i>dichloromethane</i>		4	39	Sim
		<i>chloroform</i>		19	40	Sim
		<i>carbon tetrachloride</i>		16	41	Sim
		<i>methanol</i>		30	42	Sim
		<i>ethanol</i>		243	43	Não
		<i>+ serum</i>		6	44	Sim
		<i>+ urine</i>		5	45	Sim
		<i>propanol</i>		39	46	Sim
		<i>phenol</i>		175	47	Sim
		<i>ethylene glycol</i>		15	48	Sim
		<i>diethyl ether</i>		2	49	Sim
<i>dioxane</i>	1	50	Sim			
<i>acetone</i>	22	51	Sim			
<i>ethyl methyl ketone</i>	2	52	Sim			
<i>ethyl acetate</i>	3	53	Sim			
<i>butylamine</i>	0	54	Não			
<i>pyridine</i>	171	55	Sim			
<i>dimethylformamide</i>	1	56	Sim			
Science Direct	Systematic Review	<i>hexane</i>	-acesso a resumo -humano - publicação entre 2009 e 2019	2.813	57	Não
		<i>heptane</i>		4.407	58	Não
		<i>turpentine</i>		234	59	Não
		<i>benzene</i>		7.204	60	Não
		<i>toluene</i>		5.826	61	Não
		<i>xylene</i>		2.897	62	Não
		<i>dichloromethane</i>		2.742	63	Não
		<i>chloroform</i>		4.883	64	Não
		<i>carbon tetrachloride</i>		1.211	65	Não
		<i>methanol</i>		13.109	66	Não
<i>ethanol</i>	20.798	67	Não			
<i>propanol</i>	10.626	68	Não			

		<i>phenol</i>		24.620	69	Não
		<i>ethylene glycol</i>		10.216	70	Não
		<i>diethyl ether</i>		164	71	Não
		<i>dioxane</i>		1.163	72	Não
		<i>acetone</i>		7.678	73	Não
		<i>methyl ethyl ketone</i>		5.760	74	Não
		<i>ethyl acetate</i>		4.768	75	Não
		<i>butylamine</i>		301	76	Não
		<i>pyridine</i>		4.293	77	Não
		<i>dimethylformamide</i>		1.477	78	Não

Web of Science	Systematic Review	<i>hexane</i>	-acesso a resumo -humano -publicação entre 2009 e 2019	7	79	Sim
		<i>heptane</i>		3	80	Sim
		<i>turpentine</i>		2	81	Sim
		<i>benzene</i>		45	82	Sim
		<i>toluene</i>		22	83	Sim
		<i>xylene</i>		13	84	Sim
		<i>dichloromethane</i>		2	85	Sim
		<i>chloroform</i>		8	86	Sim
		<i>carbon tetrachloride</i>		11	87	Sim
		<i>methanol</i>		39	88	Sim
		<i>ethanol</i>		254	89	Não
		<i>propanol</i>		6	90	Sim
		<i>phenol</i>		51	91	Sim
		<i>ethylene glycol</i>		17	92	Sim
		<i>diethyl ether</i>		2	93	Sim
		<i>dioxane</i>		0	94	Não
		<i>acetone</i>		10	95	Sim
		<i>methyl ethyl ketone</i>		1	96	Sim
		<i>ethyl acetate</i>		4	97	Sim
<i>butylamine</i>	0	98	Não			
<i>pyridine</i>	21	99	Sim			
<i>dimethylformamide</i>	0	100	Não			
Academic Search Ultimate	Systematic Review	<i>hexane</i>	-acesso a resumo -humano -publicação entre 2009 e 2019	8	101	Sim
		<i>heptane</i>		0	102	Não
		<i>turpentine</i>		0	103	Não
		<i>benzene</i>		19	104	Sim
		<i>toluene</i>		8	105	Sim
		<i>xylene</i>		6	106	Sim
		<i>dichloromethane</i>		0	107	Não
		<i>chloroform</i>		2	108	Sim
		<i>carbon tetrachloride</i>		12	109	Sim
		<i>methanol</i>		13	110	Sim
		<i>ethanol</i>		102	111	sim
		<i>propanol</i>		1	112	Sim
		<i>phenol</i>		87	113	Sim
		<i>ethylene glycol</i>		0	114	Não
		<i>diethyl ether</i>		0	115	Não
		<i>dioxane</i>		1	116	Sim
		<i>acetone</i>		6	117	Sim
		<i>ethyl methyl ketone</i>		0	118	Não
		<i>ethyl acetate</i>		10	119	Sim
<i>butylamine</i>	0	120	Não			
<i>pyridine</i>	28	121	Sim			
<i>dimethylformamide</i>	0	122	Não			

Os autores pesquisaram o tema dos Solventes baseando-se em duas dimensões: consequências médicas gerais e biomarcadores. Após a leitura de todos os artigos selecionados perceberam que estes pouco abordaram a questão da hipoacusia (quer pelo agente químico em si, quer associado ao ruído) e aí realizaram uma terceira pesquisa, com esse objetivo específico. Contudo, no final, constataram que existiam muitos documentos que, apesar de estarem direcionados para um destes subtemas, apresentavam dados relevantes para pelo menos um dos outros subtemas, pelo que também foram inseridos, dado prevalecer o objetivo de resumir os dados mais relevantes e recentes, para obter uma melhor ferramenta de apoio à prática do setor, ainda que se tenha tornado a metodologia menos linear.

CONTEÚDO

Benzeno

O benzeno é volátil, incolor, muito inflamável e com odor adocicado. Foi descoberto em 1825 por Faraday [1]. Ele entra para o organismo via inalatória, cutânea [2] [3] [4] ou oral [1] [4]. A absorção pela primeira via é rápida, sendo neste contexto excretado como fenol, óxido de benzeno, benzoquinona, muconaldeídos, hidroquinona e catecol urinário [2]; após absorção a distribuição é razoavelmente rápida [1]. Em contexto ocupacional, a principal via é a inalatória, ainda que a absorção diminua com o aumento da concentração ambiental, eventualmente devido a saturação [5]; outros, por sua vez, publicaram que as principais vias de contato laborais são a inalatória e a cutânea [6]. Independentemente do contexto laboral ou não, alguns investigadores defendem que a via inalatória é sempre a mais relevante [4].

Enquanto que em alta concentração a toxicidade está bem documentada, o risco para quantidades menores não é tão consensual [7].

Acredita-se que a toxicidade é justificada sobretudo pelos metabolitos [1] [2] [8]- nomeadamente a nível oncológico [9], com destaque para a benzoquinona e os muconaldeídos e que se baseie no stress oxidativo, danos do DNA, alteração do ciclo celular e da apoptose (morte celular programada) [2]. Podem-se gerar espécies reativas de oxigénio e causar danos genéticos (quebras, trocas e/ou alteração na capacidade de reparo do DNA)[10].

O benzeno não metabolizado é excretado na expiração e, em menor escala, também pela urina, sob o formato de fenol conjugado, hidroquinona, catecol e o trihidroxibenzeno. Contudo, à medida que a concentração ambiental aumenta, o sistema fica saturado e maiores quantidades de benzeno são expiradas [6].

A concentração de Benzeno na produção de tintas geralmente é inferior à dos setores em que se utilizam essas mesmas tintas, sobretudo se a ventilação não for a adequada. Por exemplo, dos quase 520.000 trabalhadores chineses estimados como expostos laboralmente ao benzeno, mais de metade pertencia ao setor da pintura. Não parecem existir diferenças significativas a nível de toxicidade entre os diferentes tipos de pintura [11].

A exposição mais intensa parece existir então na indústria da pintura [3] [5] [11]; também poderão ser relevantes o setor da produção de borracha [3][11], produtos de limpeza [1] [3] [5], colas, vernizes, produção de calçado e couro [1], lubrificantes e pesticidas [3].

É um dos constituintes da gasolina [2] [10] [12] [13]– como aditivo [5] [14] [15]; ou seja, é prevalente na indústria petroquímica [4] [10] [16][17]. Enquanto que noutros contextos o Benzeno foi parcialmente substituído por outras substâncias, nos produtos petrolíferos ele ainda continua muito presente [3] [13], ou seja, é o principal constituinte do petróleo [2]. Na Europa e nos EUA, os níveis máximos de benzeno na gasolina vão até 1% [4] [18]; em muitos países africanos este valor não existe como definição legal e pode atingir em alguns casos os 5% [18].

Pode estar ainda inserido nos cigarros [2] [9] [10] [13] [16] [17] [19] (pelo que os fumadores apresentam concentrações superiores [2], mesmo que passivos [17]).

Outros autores afirmam que os dois principais setores industriais associados são a produção de benzeno em si e o uso deste na origem de outros agentes químicos [2] [9] [14] [16].

Para além disso, também é razoavelmente prevalente nos setores da aviação, transporte de mercadorias [4] [6] [13], policiamento, taxistas, pesca e produção de calçado [6], bem como metalurgia/ siderurgia e atividades com proximidade a impressoras [16].

A gravidade das consequências médicas depende da duração/ frequência da exposição, bem como da dose, para além do estado de saúde global e características do indivíduo [18]. A toxicidade está ainda dependente da biotransformação e existe por isso intervariabilidade individual muito significativa [19].

Este agente tem vindo a ter limites de exposição progressivamente rebaixados ao longo dos anos [19], o que diminuiu muito o contato com esta substância [16]. Ou seja, ainda que existam exposições com elevadas concentrações a nível laboral (sobretudo em países não desenvolvidos), geralmente, a exposição mais frequente é em situações com baixas concentrações, até porque a concentração máxima permitida nos combustíveis baixou (como já se mencionou) e também surgiu legislação que proíbe o tabagismo em alguns locais [13].

A exposição aguda pode causar tontura [3] [16], euforia, irritação (respiratória, gastrointestinal, cutânea e ocular), edema pulmonar, convulsões e alterações motoras (paralisia) [3], bem como narcose, neurotoxicidade geral [6], cefaleia e náusea [16], depressão respiratória e eventual morte, ainda que o mecanismo de ação não seja compreendido na totalidade [6].

As principais alterações mielodisplásicas são:

- mieloma múltiplo [6] [20]
- leucemia linfocítica aguda [20]
- leucemia linfocítica crónica [20] [21]
- leucemia mieloide aguda- LMA [6] [21] [22] [23] [24]
- linfoma não Hodgkin [25], ainda que outros discordam [6] [24]
- anemia aplástica
- pancitopenia [2] [12]
- leucopenia [1] [5] [6] [12]
- agranulocitose [12]
- anemia [3] com macrocitose (para concentrações elevadas) [5]
- alterações na contagem de plaquetas [5], nomeadamente trombocitopenia
- eritrocitopenia [1] [6]

- aumento do volume corpuscular médio [6]
- neutropenia
- monocitose
- eosinófilia
- linfocitose [1].

A IARC classifica-o como cancerígeno grupo 1 (para humanos) [10] [12] [14] [16] [18] [24] [26] [27] [28] [29] desde 1982, baseando-se em casos de leucemia linfocítica aguda [20] e outros síndromes mielodisplásicas [16]. Contudo, existem estudos que proporcionaram resultados heterogêneos; no entanto, uma das meta-análises selecionadas concluiu que essa relação realmente existe e com um contexto de dose-resposta (sobretudo para a LMA e linfocítica crônica [21]); mas não leucemia mielóide crônica [22]. A IARC analisou mais de cem estudos sobre o tema e concluiu que há evidência suficiente para associar o benzeno à LMA, mas evidência limitada para outras alterações hematológicas (como a leucemia linfocítica aguda e crônica, mieloma múltiplo e linfoma não-Hodgking) [6]. O benzeno causa hematotoxicidade, ainda que o mecanismo exato não seja conhecido com clareza, apesar de se achar que tal está associado a espécies reativas de oxigênio e alterações cromossômicas [12].

Alguns investigadores publicaram que pode surgir anemia, mas para concentrações superiores a 10 ppm. As alterações nas outras linhagens celulares sanguíneas ocorrem acima de 8 ppm, contudo, o efeito final também depende da duração da exposição. Ou seja, se a exposição cessar numa fase inicial, poderá haver alguma reversibilidade dos danos [6].

Alguns investigadores consideram que a contagem de linfócitos é um dos parâmetros mais sensíveis para detetar a exposição ao benzeno [6]. Acredita-se que este agente consiga induzir quebras no seu DNA [6] [27] e que tal possa servir com um marcador de dano [27].

A anemia aplástica pode ser uma precursora da LMA, ou seja, proliferação descontrolada de células mieloides imaturas [6].

Para além destas questões hematológicas, o benzeno também se associa a:

- maior prevalência de parto pré-termo, bem como diminuição do diâmetro biparietal; ainda que tal não seja consensual [28]
- a evidência que associa a maior incidência ou aumento de gravidade da asma é de pouca qualidade e/ ou inconsistente [29]
- reações alérgicas [5]
- alterações neurológicas
- danos hepáticos [1] [2] [5] (que se refletem nas transaminases, sobretudo a partir de 10 ppm ainda que, para valores inferiores, os resultados tenham sido inconsistentes) [6]; o mecanismo pelo qual o benzeno altera a função hepática não é conhecido com clareza [2].
- perturbações imunológicas [30] [31]
- alterações renais [2] [5] [18] (que se manifestam na creatinina urinária)
- danos cutâneos (irritabilidade) [1]
- anormalidades cromossômicas e a nível dos micronúcleos, por exemplo nos linfócitos periféricos [32]

- perturbações visuais (em situações de exposição crónica) [3]
- alterações oncológicas no geral [2] [4] [7] [17] [18] [26]- nomeadamente a nível do pulmão, bexiga e pâncreas [10]
- danos reprodutivos (diminuição da fertilidade por alterações cromossómicas, aborto espontâneo, teratogenicidade e malformações, como a espinha bífida)
- anormalidades endócrinas [18]
- alterações cardiovascular e
- danos respiratórios [2] [18].

Tolueno

É um produto incolor, muito inflamável e volátil [18] [33], usado na produção de diversos agentes químicos [18] [24] [34], nomeadamente como constituinte de tintas [18] [24] [34] [35], diluentes [18] [36], perfumes [18], vernizes [18] [34] borracha [24], colas [24] [35], outros agentes de limpeza [35] [37], cosméticos [37] e como aditivo da gasolina [18] [37]. Contudo, globalmente é usado sobretudo como solvente [35] [37] [38]. Está classificado pela IARC como grupo 3. A absorção ocorre sobretudo via inalatória e cutânea [35].

Causa alterações a nível do SNC (Sistema Nervoso Central) [24] [34] [35] [38] [39], nomeadamente depressão do mesmo [18] [36] [39], ou seja, confusão [18], descoordenação motora [18] [36] [39], síncope [18] [36]; bem como alteração na perceção das cores [38] ou visuais em geral [36], diminuição do desempenho nos testes neurocomportamentais [38], alterações na memória [34], sonolência ou até morte [36]; por exemplo, segundo alguns investigadores, níveis na ordem das 200 ppm [18] por oito horas originam geralmente astenia, cefaleia [18] [36] [38] [39] e tontura [18] [38] [39].

Poderá estar associado a baixo peso ao nascer e a teratogenicidade/ alterações congénitas [29] [40] e aborto (acima de 100 ppm) [38]; tal como parto pré-termo e maior mortalidade infantil [40]. Contudo, as investigações não são consensuais, ainda que se saiba que atravessa rapidamente a placenta e deposita-se no tecido adiposo e cérebro do feto [29]. Apesar de ser considerado fetotóxico [38] [39] [41] (categoria 3, 2 CLP- Classificação de substâncias perigosas), alguns investigadores defendem que, abaixo dos níveis máximos permitidos, não é necessário trocar por outro agente químico equivalente [41]. Por sua vez, é classificado pela *European Chemical Agency* como tóxico em contexto de reprodução (categoria 2, ou seja, suspeito de perturbar a fertilidade ou induzir danos no feto) [34].

O nível de evidência que associa este agente a maior incidência ou aumento de gravidade da asma ou a outras alterações alérgicas é de pouca qualidade e/ ou inconsistente [29], como já se mencionou. É, contudo, irritante aos níveis orofaríngeo, cutâneo e ocular [18].

Está publicada a sua ototoxicidade direta, para além de que pode potenciar os danos no ruído, se existir exposição simultânea [34] [38]; tal como a sua genotoxicidade [10] [34], hepato e nefrotoxicidade [35] (sobretudo em quantidades muito elevadas) [38].

Estão também descritas alterações oftalmológicas e a nível de hipertensão arterial [39], em alguns dos documentos consultados.

Etilbenzeno

É facilmente absorvido pelas vias cutâneas, inalatória e gastrointestinal [18].

É uma substância inflamável, usada na produção do estireno e xilenos [18]. Ou seja, o xileno comercializado geralmente contém etilbenzeno [42].

Afeta o SNC de forma aguda [18] e crónica [18] [42], nomeadamente através de tontura, síncope, tremor e alterações respiratórias [18].

A IARC considera que a exposição crónica pode potenciar o risco de cancro [18]. Está inserido no grupo 2B (possivelmente carcinogénico) [42] [43]. Experiências em animais defendem que este agente pode originar cancro do rim, testículo, pulmão e fígado de ratos, via inalatória [42]. Contudo, segundo a Comissão Europeia, por exemplo, ele não é cancerígeno [44].

Tem ainda a capacidade de causar irritação ocular, cutânea e a nível das mucosas [42].

Xileno

Este agente é incolor e apresenta um odor doce, existindo nas formas líquida e gasosa; ocorre naturalmente no petróleo, carvão e alcatrão. É quase insolúvel na água [45]. Existem os isómeros orto, meta e para (o, m, p) [18] [45]. O xileno comercializado geralmente contém etilbenzeno [42]. A absorção ocorre vias inalatória e cutânea [35].

A maioria dos xilenos é usado na indústria dos revestimentos [18], como solvente industrial e na composição de tintas [35] [45], colas e agentes de limpeza [35]; bem como vernizes, desengordurantes, plásticos, diluentes, pesticidas, borracha e couro artificial. Em quantidades menores também pode ser encontrado nos combustíveis (de carro e avião) [45]- como aditivo [18], bem como nos cigarros [45].

É irritante a nível das mucosas [42], cutâneo [18] [42], orofaríngeo, bem como ocular; pode causar alterações respiratórias, gastrointestinais [18], renais, hepáticas [18] [35] e a nível do SNC [18] [35] [42] [46] (como depressor). Contudo, o risco de carcinogenicidade, mesmo com exposição crónica, não foi encontrado, em estudos com animais [18]. É classificado pela IARC como grupo 3 [35].

Um dos artigos selecionados especificou que, em relação a questões respiratórias, a evidência que associa este agente a maior incidência ou aumento de gravidade da asma ou outras alterações alérgicas é de pouca qualidade e/ ou inconsistente [29].

É possível que consiga danificar o DNA dos linfócitos periféricos, com destaque para os micronúcleos (podendo tal condição funcionar como biomarcador) [27].

Alguns estudos associam (ainda que não de forma consensual) a alterações do foro reprodutivo, como baixo peso nascer, parto pré-termo, alterações congénitas e posterior maior mortalidade infantil [40]; ou seja, poderá ser considerado genotóxico [10].

BTEX

O conjunto formado pelo benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno designa-se por BTEX [30].

Alguns estudos associam (ainda que não de forma totalmente consensual) a exposição aos agentes aqui inseridos a alterações do foro reprodutivo, como baixo peso nascer, parto pré-termo e maior mortalidade infantil [40]; bem como anormalidades na produção de esperma e gametas masculinos, irregularidades menstruais, aborto espontâneo [18], alterações congénitas e atraso no crescimento intrauterino [18] [40]. Ou seja, estes agentes aparentam ser genotóxicos [18].

A exposição crónica poderá causar danos hepáticos, renais, cardíacos, pulmonares, do SNC (em contexto cognitivo e/ ou comportamental) e a nível da medula óssea [18].

Um dos estudos selecionados avaliou, por exemplo, a qualidade do ar em Teerão e estimou que, entre os principais contaminantes, 31, 27, 23 e 19% correspondia a benzeno, o-xileno, etilbenzeno e tolueno, respetivamente. As concentrações de alguns destes atingiram o patamar no qual se considera que pode passar a existir risco oncológico. Por sua vez, no Gana, em postos de abastecimento de combustíveis, percebeu-se que estes profissionais apresentavam maior risco de desenvolver patologia oncológica pela exposição aos solventes BTEX [18].

Gasolina

A IARC classifica este produto como eventualmente carcinogénico para humanos (2B, 2013). Dentro dos componentes desta, realça-se o benzeno, inserido na categoria 1A [44], como aditivo [15] [46]. Contudo, a concentração do benzeno não pode ser superior a 1% em volume, na União Europeia, desde o ano 2000 [16], como já se mencionou anteriormente.

A principal consequência aguda da exposição à gasolina é a depressão do SNC. Podem surgir ataxia, vertigem, confusão, cefaleia, alterações da visão e discurso lentificado; para concentrações mais elevadas é possível que ocorra coma e até morte. Alterações hematopoiéticas a considerar serão a anemia e a hipocromia. Acredita-se que o consumo recreativo e crónico de gasolina possa causar alterações cardíacas [18].

Clorofórmio (ou triclorometano)

Trata-se de um líquido incolor, com aroma adocicado e volátil à temperatura ambiente. No passado foi usado como anestésico; presentemente é utilizado na produção de outros agentes químicos, a nível da refrigeração e revestimentos; participa também no processo de branqueamento de papel. O seu uso como desinfetante na água diminuiu a incidência de inúmeras infeções- daí que a exposição também possa ser oral, através da ingestão desta água ou por inalação (no banho, por exemplo) [47].

Demonstrou ser capaz de causar alterações durante a gravidez, em estudos com ratos, nomeadamente a nível do atraso na ossificação, baixo peso ao nascer, fenda palatina e aborto; contudo, outros autores não encontraram tal evidência em humanos (exceto um estudo que refere eventual maior risco para espinha bífida e alterações cardíacas) [47].

Isopropanolol (álcool isopropílico ou propanol)

Apresenta odor frutado e sabor amargo. Pode ser encontrado em produtos de limpeza/ desinfetantes, anticongelantes, cosméticos, tintas e fármacos [48].

É rapidamente absorvido após ingestão (sobretudo), tal como através da inalação, a nível cutâneo ou até retal [46]. A eliminação é maioritariamente por via renal, ainda que também possa ocorrer através do pulmão. A semivida varia de três a oito horas [48].

O mecanismo que justifica a toxicidade não está totalmente esclarecido, mas poderá passar pela depressão do tronco cerebral/ respiratória e até choque cardiovascular. A vasodilatação periférica pode levar a hipotensão e, por vezes, taquicardia compensatória e/ ou outras disritmias [48].

Acetona

A acetona também pode contribuir diretamente para a depressão do SNC, manifestada através de letargia, tontura, coma, hiporeflexia, hipotonia, ataxia, cefaleia, confusão, disartria, tremor, síncope, convulsão (esporadicamente), miose/ midríase e nistagmo. A depressão respiratória pode ser acompanhada por cianose, taquipneia e hipoxia; por vezes até ocorrem episódios de pneumonia de aspiração. Podem também surgir náusea, vômito e cólica abdominal; bem como gastrite hemorrágica e hematemese. Por vezes ocorrem rabdomiólise, hemólise, disfunção hepática e hepatomegalia; bem como oligúria, insuficiência renal aguda e necrose tubular renal aguda. Podem verificar-se cetonemia e cetonúria. O ar expirado pode ter um aroma frutado [48].

Se a via de contato tiver sido oral, poderá ser relevante proceder a uma lavagem gástrica/ aspiração nasogástrica (contudo, dada a absorção rápida, tal só é pertinente até trinta minutos após o contato inicial); contudo, também se pode potenciar o risco de vômito e aspiração pulmonar. A eficácia do carvão ativado parece ser baixa. Se a via de contato tiver sido a cutânea, poderá ser pertinente tentar lavar a pele com sabão e água [48].

Um dos artigos publicou que encontrou uma relação estatisticamente significativa entre a esclerose sistémica e a exposição a alguns solventes, nomeadamente um risco até quatro vezes superior para a acetona [49].

Estireno

É usado em contexto industrial, na produção de outros agentes químicos, com destaque para o setor do plástico endurecido. Alguns autores consideram que consegue produzir alterações cromossómicas, sobretudo a nível dos micronúcleos [50]. Pode também interagir com o metabolismo dos glucocorticoides, tiroideu, progestagénico e apresentar efeitos cancerígenos [40], segundo alguns autores.

Naftaleno

Também se acredita que esta substância possa ser carcinogénica [40] mas não surgiram mais detalhes entre os artigos selecionados.

Diclorometano ou cloreto de metileno

É um solvente orgânico, frequentemente usado na indústria, sobretudo a nível de limpeza de metais, bem como removedor de tinta/ colas e em materiais de construção e móveis. Dada a sua volatilidade, é geralmente encontrado na atmosfera [51].

Está associado a hepatotoxicidade em estudos com animais, quer por via oral, quer inalatória; alterações neurológicas também foram mencionadas. Está classificado como sendo provavelmente cancerígeno para humanos, sobretudo a nível hepático, pulmonar (dado proveniente de estudos em animais) e cerebral; bem como linfoma não-Hodgkin e mieloma múltiplo [51].

Tricloroetileno

A doença de Parkinson é uma patologia neurodegenerativa motora, atribuída à perda de neurónios dopaminérgicos da substância negra, sendo que alguns investigadores colocam a hipótese de existir uma etiologia toxicológica associada, por exemplo, a solventes e, dentro destes, o tricloroetileno- em estudos com animais alguns investigadores consideram que se comprovou isso, mas tal não é consensual [52].

Outro dos artigos consultados publicou uma relação estatisticamente significativa entre a esclerose sistémica e a exposição a alguns solventes, com um risco duas vezes superior para este agente em específico [49].

Hexano

Acredita-se que a exposição a n-hexano pode levar a danos neurológicos, nomeadamente neuropatia periférica. A 2,5-hexanodiona (principal metabolito) pode estar diretamente implicada na neurotoxicidade [53].

Outros dados não específicos para um solvente em particular

A exposição a solventes em geral, para doses baixas, pode levar a euforia [33] [36] ou até a atividade alucinatória. Com doses mais elevadas (e em contexto agudo) poderão justificar-se convulsões e/ ou coma [36]; bem como anestesia, alterações cardiovasculares, respiratórias ou até morte [33]. A longo prazo considera-se que há aumento do risco oncológico [36], bem como alterações cognitivas, emocionais ou até encefalopatia [33].

Encontrou-se uma relação estatisticamente significativa entre a exposição a solventes (no global) e alterações na visão a cores (discromatopsia) [54].

A perda de audição com exposição simultânea a ruído e a solventes é superior a cada um dos elementos, individualmente. Por sua vez, o risco verificado em misturas de agentes químicos também é diferente do somatório de cada um, individualmente [18].

DISCUSSÃO/ CONCLUSÃO

Ainda que não seja difícil encontrar dados sobre a toxicidade geral dos solventes, a maioria dos documentos encontrados não é muito robusta metodologicamente; para além disso, ainda que alguns aspetos sofram falta de consenso, outros há que são genericamente aceites pela maioria

dos investigadores, nomeadamente os danos a nível do SNC, no contexto oncológico e/ou obstétrico/ reprodutor, pelo menos para alguns dos solventes mais estudados (sendo que o Benzeno é o mais investigado).

Seria pertinente que o tema fosse melhor avaliado a nível nacional, por equipas de saúde ocupacional com recursos e competências para o fazer, de forma a não só melhorar as condições de trabalho do local onde exercem funções, como aperfeiçoar a caracterização do panorama nacional a este nível e acrescentar algo, se adequado, ao que genericamente está publicado nesta área.

CONFLITOS DE INTERESSE, QUESTÕES ÉTICAS E/OU LEGAIS

Nada a declarar.

AGRADECIMENTOS

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1-Ibrahim K, Amer N, El-Dossuky E, Emara A, El-Fattah A, Shahy E. Hematological Effect of benzene exposure with emphasis of muconic acid as a biomarker. *Toxicology and Industrial Health*. 2014, 30(5), 467-474. DOI: 10.1177/0748233712458141

2-Andrea M, Reddy G. Hematological and Hepatic alterations in non smoking residents exposed to benzeno following a flaring incident at the British Petroleum Plant in Texas City. *Environmental Health*. 2014, 13(115), sempáginas. DOI: 10.1186/1476-069X-13-115

3-Mohamed E, Khalil G, Abdel-Mageed S, Bayoumi A, Ramadan H, Kotb M. Electronic noses for monitoring benzene occupational exposure in biological samples of Egyptian Workers. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2013, 26(1), 165-172. DOI: 10.2478/s13382-013-0086-2

4-Hoet P, Smedt E, Ferrari M, Imbriani M, Maestri L, Negri S et al. Evaluation of urinary biomarkers of exposure to benzene: correlation with blood benzene and influence of confounding factors. *International Archives of Environmental Health*. 2009, 82, 985-995. DOI: 10.1007/s00420-008-0381-6

5-Bracconi G, Medina A, Blanco S, Winder A, Porras O, Espinoza J. Evaluación de la exposición a benceno em trabajadores de diferentes áreas laborales. *Salud Uninorte*. 2017, 33(3), 363-372.

6-Arnold S, Angerer J, Boogaard P, Hughes M, O'Lone R, Robison S et al. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. *Critical Reviews in Toxicology*. 2013, 43(2), 119-153. DOI: 10.3109/10408444.2012.756455

7-Ahmadkhaniha R, Rastkari N. Comparative evaluation of urinary biomarkers of exposure to benzene. *International Journal of Toxicological and Pharmacological Research*. 2015, 7(4), 232-236.

8-Gagné S. Determination of trans, trans- muconic acid in workers urine through ultra-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*. 2013, 27(5), 664-668. DOI: 10.1002/bmc.2844

9-Anand A, Agarwal R. Differentiation of immediate and delayed metabolic biomarkers: qualitative assessment of benzene exposure in cigarette smokers and petrol station workers. *Asian Journal of Chemistry*, 2018, 30(11), 2551-2556. DOI: 10.14233/ajchem.2018.21563

10-Villalba-Campos M, Chuaine-Noack L, Sánchez-Corredor M, Rondon-Lagos M. High chromosomal instability in workers occupationally exposed to solvents and paint removers. *Molecular cytogenetics*. 2016, 9(46), 1-9. DOI: 10.1186/s13039-016-0256-6

- 11-Liu H, Liang Y, Bowes S, Xu H, Zhou Y, Armstrong T et al. Benzene Exposure in Industries using or manufacturing paint in China- a literature review, 1956-2005. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2009, 6, 659-670. DOI: 10.1080/1549620903249646
- 12-Sun R, Zhang J, Xiong M, Chen Y, Yin L, Pu Y. Metabonomics Biomarkers for subacute toxicity screening for benzene exposure in mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2010, 15, 1163- 1173. DOI: 10. 1080/15281394.2012.699858
- 13-Weisel C. Benzene Exposure: an overview of monitoring methods and their findings. *Chemical-Biological Interactions*. 2010, 184 (1-2), 58-66. DOI: 10.1016/j.obi.2009.12.030
- 14-Fustinoni S, Campo L, Mercadante R, Consonni D, Mielzynska D, Bertazzi P. A quantitative approach to evaluate urinary benzene and S-phenyl mercapturic acid as biomarkers of low benzene exposure. *Biomarkers*. 2011, 16(4), 334- 345. DOI: 10.3109/1254750X.2011.561499
- 15-Campo L, Cattaneo A, Consonni D, Scibetta L, Costamagna P, Cavallo D et al. Urinary methyl tert-butyl ether and benzene as biomarkers of exposure to urban traffic. *Environment International*. 2011, 37(2), 404-411. DOI: 10.1016/j.envint.2010.11.002
- 16-Schettgen T, Ochsmann E, Alt A, Krauss T. A biomarker approach to estimate the daily intake of benzene in non-smoking and smoking individuals in Germany. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2016, 20, 427-433. DOI: 10.1038/jes.2009.32
- 17-Mirzai N, Naddafi K, Raminnabizadeh, Yaghmaeian K, Assanvand M, Maroufizadeh S et al. Urinary Benzene as a biomarker of environmental exposure to benzene in males in the general population. *Acta Medica Mediterranea*. 2016, 32(4), 1471-1475.
- 18-Kuranchie F, Anagnunavuri P, Attiogbe F, Nerquaye-Tetteh E. Occupational exposure of benzene, toluene, ethylbenzene and xylene (BTEX) to pump attendants in Ghana: implications for policy guidance. *Cogent Environmental Science*. 2019, 5, 1603418, 1-18. DOI: 10.1080/23311843.2019.1603418
- 19-De Palma G, Manno M. Metabolic polymorphisms and biomarkers of effect in the biomonitoring of occupational exposure to low levels of benzene: state of the art. *Toxicology Letters*. 2014, 231(2), 194-204. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.10.007
- 20-Vlaanderen J, Lan Q, Kromhout H, Rothman N, Vermeulen R. Occupational benzene exposure and the risk of lymphoma subtypes: a meta-analysis of cohort studies incorporating three study quality dimensions. *Environmental Health Perspectives*. 2011, 119, 159-167. DOI: 10.1289/ehp.1002318
- 21-Khalade A, Jaakkola M, Pukkala F, Jaakkola J. Exposure to benzene at work and the risk of leucemia: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Health*. 2010, 9(31), 1-8.
- 22-Lamm S, Engel A, Joshi K, Byrd D, Chen R. Chronic myelogenous leucemia and benzene exposure: a systematic review and metaanalysis of the case-control literature. *Chemico-Biological Interactions*. 2009, 182(2-3), 93-97. DOI: 10.1016/j.obi.2009.08.010
- 23-Seow W, Pesator A, Dimont E, Farmer P, Albeti B, Ettinger A et al. Urinary Benzene biomarkers and DNA methylation in Bulgarian Petrochemical workers: study findings and comparison of linear and beta regression models. *PLOS ONE*. 2012, 7(12), 35071, 1-8. DOI: 10.1371/journal.pone.0050471
- 24-Lovreglio P, Barbieri A, Carrieri M, Sabatini L, Fracasso M, Doria D et al. Validity of biomarkers of internal dose for use in the biological monitoring of occupational and environmental exposure to low concentrations of benzene and toluene. *International Archives of Occupational Health*. 2010, 83, 341-356. DOI: 10.1007/s00420-009-0469-7
- 25-Alexander D, Wagner M. Benzene exposure and non-Hodgkin Lymphoma: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Journal of Occupational & Environmental Medicine*. 2010, 169-189. DOI: 10.1087/JOM.0b013e3181cc9cf0
- 26-Zhang L, McHale C, Rothman N, Li G, Ji Z, Vermeulen R et al. Systems biology of human benzene exposure. *Chemico-Biological Interactions*. 2010, 184 (1-2), 86-93. DOI: 10.1016/j.obi.2009.12.011
- 27-Angelini S, Bermejo J, Ravegnini G, Sammarine G, Hrelia P. Application of the lymphocyte cytokinesis- block micronucleous assay to populations exposed to petroleum and its derivatives:

results from a systematic review and meta-analysis. *Mutation Research/ Reviews in Mutation Research*. 2016, 770(A), 58-72. DOI: 10.1016/J-mrrev. 2016.03.001

28-Baur X, Bakehe P, Vellguth H. Bronchial asthma and COPD due to irritants in the workplace-an evidence -based approach. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2012, 7(19), 1-31

29-Nurmatov U, Tagieva N, Semple S, Dvereux G, Sheikh A. Volatile organic compounds and risk of asthma and allergy: a systematic review. *European Respiratory Review*. 2015, 24, 92-101. DOI: 10.1183/09059180.00000714

30-Baghdady Y, Shug K. A novel diagnostic in situ derivatization kit for the simultaneous of 14 biomarkers of exposure to benzene and xylenes in human urine by isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry and kit optimization using response surface methodology. *Analytica Chimica Acta*. 2018, 1036, 195-203. DOI: 10.1016/j.aca.2018.06.064

31-Moro A, Brucker N, Charão M, Sauer E, Freitas F, Durgante J et al. Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed do benzene. *Environmental Research*. 2015, 137, 349-356. DOI: 10.1016/j.envres.2014.11.003

32-Lovreglio P, Maffei F, Carnieri M, D´Errico M, Drago I, Hrelia P et al. Evaluation of chromosome aberration and micronucleus frequencies in blood lymphocytes of workers exposed to low concentrations of benzene. 2014, 770, 55-60. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2014.04.022

33-Caro J, Gallego M. Environmental and biological monitoring of volatile organic compounds in workplace. *Chemosphere*. 2009, 77, 426-433. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2009.06.034

34-Cosnier F, Nunge M, Brochard C, Burgart M, Rémy A, Décret M et al. Impacto of coexposure on toluene biomarkers in rats. *Xenobiotica*. 2014, 44(3), 217-228. DOI: 10.3109/00498254.2013.830204

35-Hormozi M, Mirzaei R, Nakhaee A, Payandeh A, Iradi S, Haghigni J et al. Quantification of urinary metabolites of toluene and xylene isomers as biological indices of Occupational Exposure in Printing Industry workers. *Health Scope*. 2019, 8(1), e82962, 1-7. DOI: 10.5812/jhealthscope.82062

36-Pryia K, Yadav A, Kumar N, Gulati S, Aggarwal N, Gupta R. Association of polymorphisms of phase I metabolizing genes with sister chromatid exchanges in occupational workers exposed to toluene used in paint thinners. *Genetics Research International*. 2015, 630296, 1-5. DOI: 10.1155/2015/630296

37-Hymer C. Validation of na HPLC-MS-MS method for the determination of urinary s-benzylmercapturic acid and s-phenylmercapturic acid. *Journal of Chromatography Science*. 2011, 49, 547-553.

38-Cosnier F, Cossec B, Burgart M, Nunge H, Brochard C, Décret M et al. Biomarkers of toluene exposure in rats: mercapturic acids versus traditional indicators (urinary hippuric acid and o-cresol and blood toluene). *Xenobiotica*. 2013, 43(8), 651-660. DOI: 10.3109/00498254.2012.754114

39-Konjn Z, Azari M, Shekoohi Y, Rahimzadeh M, Seyedi M. Efficacy of urinary hippuric acid as a biomarker of low level of exposure to toluene in petroleum depot workers. *International Journal of Occupational Hygiene*. 2013, 5(3), 139-143.

40-Bolden A, Schultz K, Pelch K, Kwlatkowski C. Exploring the endocrine activity of air pollutants associated with unconventional oil and gas extraction. *Environmental Health*. 2018, 17(26), 1-17. DOI: 10-1186/s12940-018-0368-Z

41-Garnier R, Villa A, Chataigner D. Do the dangers of formaldehyde and toluene justify systematic substitution in hospitals and laboratories? *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*. 2011, 72(3), 252.255. DOI: 10.1016/j.admp.2011.04.013

42-Chang F, Mao I, Chen M, Cheng S. Urinary 8-Hydroxydeoxyguanosine as a biomarker od oxidative DNA damage in workers exposed to ethylbenzene. *Annals of Occupational Hygiene*. 2011, 55(5), 519-525. DOI: 10.1093/annhyg/mer010

43-Marchand A, Aranda-Rodriguez R, Tardif R, Nong A, Haddad S. Human inhalation exposures to toluene, ethylbenzene and m-xylene and physiologically based pharmacokinetic modeling of

- exposure biomarkers in exhaled air, blood and urine. *Toxicological Sciences*. 2015, 144(2), 414-424. DOI: 10.1093/toxsci/kfv009
- 44-Campos L, Rossella F, Mercadante R, Fustinoni S. Exposure to BTEX and Ethers in Petrol Station Attendants and proposal of biological exposure equivalents for urinary benzene and MTBE. *Annals of Occupational Hygiene*. 2016, 60(3), 318-33. DOI: 10.1093/annhyg/mev083
- 45-Pleban F, Shrestha L, Oketope O, Pleban S. Xylene exposure on auditory function among adults in selected occupational setting: a systematic review. *Taiwan Journal of Public Health*. 2017, 36(39), 204-214.
- 46-De Palma G, Poli D, Manini P, Andreoli R, Mozzoni P, Apostoli P et al. Biomarkers of exposure to aromatic hydrocarbons and methyl tert-butyl ether in petrol station workers. *Biomarkers*. 2012, 17(4), 343-351. DOI: 10.3109/1354750x.201.672459
- 47-Williams A, Bates C, Pace N, Leonhard M, Chang E, De Sesso J. Impact on chloroform exposures on reproductive and developmental outcomes: a systematic review of the scientific literature. *Birth Defect Disorders*. 2018, 110, 1267-1313.
- 48-Slaughter R, Mason R, Beasley D, Vale J, Schep L. Isopropanolol poisoning. *Clinical Toxicology*. 2014, 82, 470-478. DOI: 10.3109/155b3650.2014.914527.
- 49-Zhao J, Duan Y, Wang Y, Huang X, Yang G, Wang J. The influence of different solvents on systemic sclerosis: an updated meta-analysis of 14 case-control studies. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2016, 22(5), 253-259. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000354
- 50-Costa S, Ceppi M, Costa C, Silva S, Pereira C, Laffon B et al. The cytokinesis-block micronucleous (CBMN) assay in human populations exposed to styrene: a systematic review and meta-analysis. *Mutation Research/ Reviews in Mutation Research*. 2016, 777(A), 92-105. DOI:10.1016/j.mrrev.2016.06.003
- 51-Schlosser P, Bale A, Gibbons C, Wilkins A, Cooper G. Human Health Effects of Dichloromethane: key findings and scientific issues. *Environmental Health Perspectives*. 2015, 123, 114-119. DOI: 10.1289/ehp.1308030
- 52-Lock E, Zhang J, Checkoway H. Solvents and Parkinson disease: a systematic review of Toxicological and Epidemiological Evidence. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2013, 266, 345-355. DOI: 10.1016/j.taap.2012.11016
- 53-Jia X, Liu Q, Zhang Y, Dai Y, Duan H, Bin P et al. Myelin protein zero and its antibody in serum as biomarkers of n-hexane induced peripheral neuropathy and neurotoxicity effects. *Chinese Medical Journal*. 2014, 127(8), 1536-1540.
- 54-Betancur-Sánchez A, Vásquez-Trespalacios E, Sardi-Correa C. Impaired colour vision in workers exposed to organic solvents: a systematic review. *Archivos de la sociedade Espanhola de Oftalmologia*. 2017, 92(1), 12-18. DOI: 10.1016/j.ofal.2016.05.008
- 55-Hopf N, Kirkeleit J, Bratveit M, Succop P, Talaska G, Moen B. Evaluation of Exposure biomarkers of offshore workers exposed to low benzene and toluene concentrations. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2012, 85, 261-271. DOI: 10.1007/s00420-011-0664-1
- 56-Carlos-Wallace F, Zhang L, Smith M, Rader G, Steinmaus C. Parental, in utero and early-life exposure to benzene and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*. 2016, 183(1), 1-14. DOI:10.1093/aje/kww120

Data de recepção: 2019/10/01

Data de publicação:2019/10/05

