

BIOMONITORIZAÇÃO DE SOLVENTES

SOLVENTS BIOMONITORIZATION

TIPO DE ARTIGO: Artigo de Revisão

AUTORES: Santos M¹, Almeida A²,

RESUMO

Introdução/ enquadramento/ objetivos

Os Solventes são agentes tóxicos e omnipresentes em diversos setores profissionais, pelo que se torna relevante em alguns contextos inferir a respetiva dose interna. Para além dos doseamentos no ambiente de trabalho, poderão ser quantificados algumas substâncias em fluidos biológicos. Contudo, não existe literatura muito robusta acerca do tema.

O objetivo desta *revisão* foi resumir o que mais relevante e recente se publicou sobre esta área.

Metodologia

Trata-se de uma Revisão 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 RCAAP”.

Conteúdo

Os biomarcadores mais descritos para o Benzeno são o benzeno sérico e urinário, ácido s-fenilmercaptúrico (SPMA)/ ácido mercaptúrico, ácido trans, trans-mucónico(t,t-MA), éter metilerc-butílico urinário (MTBE) e o ácido hipúrico (HA).

Para o Tolueno geralmente são mencionados o tolueno urinário e sérico, t,t-MA, HA, orto-cresol, ácido toluilmercaptúrico (pTMA), ácido benzilmercaptúrico (SBMA) e o ácido fenilgloxílico (PGA). No caso do Xileno e do Etilbenzeno destacam-se os ácidos mandélico (MA), glioxílico e metilhipúrico (MHA).

Para a acetona um estudo mencionou o HA; o Hexano poderá ser avaliado pela 2,5-hexanodiona; o Estireno pelos PGA e MA; o Dicloropropano pelo 1,2-dicloropropano; o Etilenoglicol através do etilenoglicol monobutil éter e ácido butoxiacético; o Metanol pelo próprio metanol; o Heptano pela 2-heptanona e a Dimetilformamida pela N-metilformamida.

Discussão e Conclusões

Parte dos documentos selecionados baseou-se em estudos com amostras pequenas e com condições de exposição não homogêneas (e/ ou com diferente controlo de eventuais variáveis enviesadoras), questões estas que podem justificar a falta de consensos nos resultados e conclusões quanto à avaliação de qual o melhor. Para além disso, alguns biomarcadores já são usados há algum tempo, enquanto outros são mais recentes, geralmente com vantagens e desvantagens de ambos. Por sua vez, se alguns podem ser obtidos na generalidade dos laboratórios, outros exigem condições que poucas instituições e/ ou profissionais têm experiência.

Ainda assim, as Equipas de Saúde Ocupacional devem conhecer sumariamente as técnicas existentes, de forma a proporcionar aos trabalhadores e empregadores o melhor serviço possível. Seria também pertinente desenhar estudos robustos e que retratassem um pouco da realidade nacional.

¹Mónica Santos

Licenciada em Medicina; Especialista em Medicina Geral e Familiar; Mestre em Ciências do Desporto; Especialista em Medicina do Trabalho; Presentemente a exercer nas empresas Medicisforma, Servinecra, Serviço Intermédico, Securilabor, CSW e SBE; Diretora Clínica das empresas Quercia e Gliese; 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

²Armando 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

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

ABSTRACT

Introduction/ objectives

Solvents are toxic and omnipresent in several professional sectors, so it becomes relevant in some contexts to infer the respective internal dose. In addition to the work environment, some substances may be quantified in biological fluids. However, there is no abundant or robust literature on the subject.

The purpose of this paper was to summarize the most relevant and recent published data in this area.

Methodology

This is a Integrative Review, initiated through a survey conducted in April 2019, in 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 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 most well known biomarkers for Benzene are serum and urinary benzene, s-phenylmercapturic acid (SPMA)/ mercapturic acid, trans, trans-muconic acid (t, t-MA), urinary tert-butyl methyl ether (MTBE) and hippuric acid (HA).

For Toluene, urinary and serum toluene, t,t-MA, HA, ortho-cresol, toluylmercapturic acid (pTMA), benzylmercapturic acid (SBMA) and phenylglyoxylic acid (PGA) are commonly mentioned.

In the case of Xylene and Ethylbenzene, mandelic acid (MA), glyoxylic and methylhippuric acids (MHA) are sometimes used.

For acetone one study mentioned HA; Hexane may be evaluated by 2,5-hexanedione; Styrene by PGA and MA; Dichloropropane by 1,2-dichloropropane; Ethylene glycol via ethylene glycol monobutyl ether or butoxyacetic acid; Methanol by methanol itself; Heptane by 2-heptanone and Dimethylformamide by N-methylformamide.

Discussion and Conclusions

Some of the documents selected were based on studies with small samples and with non-homogeneous exposure conditions (and/ or different control of possible bias variables), which may justify a lack of consensus on the results and which is the best. In addition, some biomarkers have been used for some time, while others are newer, usually with advantages and disadvantages in both. If some can be obtained in most laboratories, others require particular conditions that few institutions and/ or professionals have experience.

Nevertheless, the Occupational Health Teams should know briefly the existing techniques, in order to give the workers and employers the best possible service. It would also be pertinent to draw up robust studies that portray a little of the national reality.

Keywords: solvents, biological monitoring, biomarker, benzene, toluene, xylene, ethylbenzene, occupational health, occupational medicine.

INTRODUÇÃO E OBJETIVO

Os solventes são agentes tóxicos e omnipresentes em diversos setores profissionais, pelo que se torna relevante em alguns contextos inferir a respetiva dose interna. Para além dos doseamentos no ambiente de trabalho, poderão ser quantificados algumas substâncias em fluidos biológicos (sobretudo urina e sangue), diretamente ou através de metabolitos entretanto produzidos. Contudo, não existe literatura muito robusta acerca do tema (sendo a exceção o Benzeno, ainda assim o melhor estudado entre todos).

O objetivo desta revisão foi resumir o que mais relevante e recente se publicou sobre esta área, de forma a proporcionar opções de avaliação biológica à equipa de Saúde Ocupacional, quando possível e adequado.

METODOLOGIA

Pergunta protocolar: Quais os Solventes que têm biomarcadores e quais as substâncias específicas que podem servir como tal?

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

-**P** (*population*): Trabalhadores expostos aos Solventes.

-**I** (*interest*): reunir conhecimentos relevantes sobre métodos de monitorização biológica de Solventes

-**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 também trabalhos inseridos no RCAAP (Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal).

No quadro 1 podem ser consultadas as palavras/ expressões-chave utilizadas nas bases de dados.

Quadro 1- Pesquisa efetuada

Motor de busca (2019/04/06)	Password 1	Password 2 e seguintes	Crítérios	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)	biomarker		-acesso a resumo humano -publicação entre 2009 e 2019	290.030	1	Não
		solvent		395	2	Não
		+ serum		68	3	Sim
		+ urine		109	4	Sim
		hexane		41	5	Sim
		heptane		14	6	Sim
		turpentine		0	7	Não
				342	8	Não
		+ serum		32	9	Sim
		+ urine		167	10	Sim
		toluene		119	11	Sim
		xylene		61	12	Sim
		dichloromethane		32	13	Sim
		chloroform		64	14	Sim
		carbon tetrachloride		86	15	Sim
		methanol		253	16	Não
		+ serum		51	17	Sim
		+ urine		64	18	Sim
		ethanol		829	19	Não
		+ serum		160	20	Sim
		+ urine		141	21	Sim
		propanol		17	22	Sim
		phenol		605	23	Não
		+ serum		84	24	Sim
		+ urine		248	25	Não
		ethylene glycol		161	26	Sim
		+ serum		29	27	Sim
		+ urine		10	28	Sim
		diethyl ether		26	29	Sim
		dioxane		2	30	Não
		acetone		209	31	Não
		+ serum		23	32	Sim
+ urine	49	33	Sim			
methyl ethyl ketone	9	34	Sim			
ethyl acetate	65	35	Sim			
butylamine	0	36	Não			
pyridine	810	37	Não			
+ serum	17	38	Sim			
+ urine	102	39	Sim			

		<i>dimethylformamide</i>		15	40	Sim
RECAAP	<i>biomarcador</i>	solvente	-título -pesquisa avançada	0	41	Não
SCOPUS	<i>biomarker</i>		-2009 a 2019 -acesso a resumo	283.843	42	Não
		<i>solvent</i>		1049	43	Não
		+ serum		131	44	Sim
		+ urine		171	45	Sim
		<i>hexane</i>		150	46	Sim
		<i>heptane</i>		60	47	Sim
		<i>turpentine</i>		6	48	Sim
		<i>benzene</i>		577	49	Não
		+ serum		41	50	Sim
		+ urine		178	51	Sim
		<i>toluene</i>		284	52	Não
		+ serum		19	53	Sim
		+ urine		80	54	Sim
		<i>xylene</i>		163	55	Sim
		+ serum		13	56	Sim
		+ urine		47	57	Sim
		<i>dichloromethane</i>		115	58	Sim
		<i>chloroform</i>		202	59	Não
		+ serum		26	60	Sim
		+ urine		22	61	Sim
		<i>carbon tetrachloride</i>		386	62	Não
		+ serum		190	63	Sim
		+ urine		17	64	Sim
		<i>methanol</i>		656	65	Não
		+ serum		120	66	Sim
		+ urine		90	67	Sim
		<i>ethanol</i>		1.147	68	Não
		+ serum		249	69	Não
		+ urine		139	70	Sim
		<i>propanol</i>		208	71	Não
		<i>phenol</i>		1340	72	Não
		+ serum		155	73	Não
		+ urine		257	74	Não
		<i>ethylene glycol</i>		0	75	Não
		<i>diethyl ether</i>		24	76	Sim
		<i>dioxane</i>		18	77	Sim
		<i>acetone</i>		501	78	Não
		+ serum		64	79	Sim
		+ urine		87	80	Sim
		<i>methyl ethyl ketone</i>		25	81	Sim
<i>ethyl acetate</i>	213	82	Não			
+ serum	28	83	Sim			
+ urine	30	84	Sim			
<i>butylamine</i>	0	85	Não			
<i>pyridine</i>	0	86	Não			
<i>dimethylformamide</i>	26	87	Sim			
Academic Search Ultimate	<i>biomarker</i>		-acesso a resumo -humano -publicação entre 2009 e 2019	120.127	88	Não
		<i>solvent</i>		466	89	Não
		+ serum		49	90	Sim
		+ urine		69	91	Sim
		<i>hexane</i>		68	92	Sim
		<i>heptane</i>		19	93	Sim
		<i>turpentine</i>		0	94	Não
		<i>benzene</i>		333	95	Não
		+ serum		25	96	Sim
		+ urine		102	97	Sim
		<i>toluene</i>		134	98	Sim
		<i>xylene</i>		69	99	Sim
		<i>dichloromethane</i>		60	100	Sim
		<i>chloroform</i>		99	101	Sim
		<i>carbon tetrachloride</i>		116	102	Sim
		<i>methanol</i>		283	103	Não
		+ serum		45	104	Sim
		+ urine		46	105	Sim
		<i>ethanol</i>		539	106	Não
		+ serum		109	107	Sim
		+ urine		69	108	Sim
		<i>propanol</i>		11	109	Sim
		<i>phenol</i>		578	110	Não
		+ serum		79	111	Sim
		+ urine		110	112	Sim
		<i>ethylene glycol</i>		117	113	Sim
		<i>diethyl ether</i>		14	114	Sim
		<i>dioxane</i>		5	115	Sim
		<i>acetone</i>		196	116	Sim
		+ serum		27	117	Sim
+ urine	27	118	Sim			

		<i>methyl ethyl ketone</i>		19	119	Sim
		<i>ethyl acetate</i>		69	120	Sim
		<i>butylamine</i>		2	121	Sim
		<i>pyridine</i>		131	122	Sim
		<i>dimethylformamide</i>		26	123	Sim
				252.421	124	Não
		<i>solvent</i>		22.150	125	Não
		<i>+ serum</i>		10.998	126	Não
		<i>+ urine</i>		3.317	127	Não
		<i>+ occupational</i>		573	128	Não
		<i>hexane</i>		6.399	129	Não
		<i>heptane</i>		872	130	Não
		<i>+ serum</i>		332	131	Não
		<i>+ urine</i>		204	132	Sim
		<i>turpentine</i>		145	133	Sim
		<i>benzene</i>		4.444	134	Não
		<i>+ serum</i>		1812	135	Não
		<i>+ urine</i>		1316	136	Não
		<i>xylene</i>		5.187	137	Não
		<i>+ serum</i>		3280	138	Não
		<i>+ urine</i>		680	139	Não
		<i>toluene</i>		3907	140	Não
		<i>+ serum</i>		1580	141	Não
		<i>+ urine</i>		993	142	Não
		<i>dichloromethane</i>		4459	143	Não
		<i>+ serum</i>		1360	144	Não
		<i>+ urine</i>		647	145	Não
		<i>chloroform</i>		7462	146	Não
		<i>+ serum</i>		3907	147	Não
		<i>+ urine</i>		1218	148	Não
		<i>carbon tetrachloride</i>		1.492	149	Não
		<i>+ serum</i>		1.154	150	Não
		<i>+ urine</i>		449	151	Não
		<i>methanol</i>		20.654	152	Não
		<i>+ serum</i>		11.342	153	Não
		<i>+ urine</i>	-acesso a resumo -humano -publicação entre 2009 e 2019	4.350	154	Não
		<i>ethanol</i>		25.453	155	Não
		<i>+ serum</i>		16.059	156	Não
		<i>+ urine</i>		4.129	157	Não
		<i>propanol</i>		1553	158	Não
		<i>+ serum</i>		767	159	Não
		<i>+ urine</i>		447	160	Não
		<i>phenol</i>		15.532	161	Não
		<i>+ serum</i>		6.941	162	Não
		<i>+ urine</i>		2.776	163	Não
		<i>ethylene glycol</i>		3.294	164	Não
		<i>diethyl ether</i>		1.763	165	Não
		<i>+ serum</i>		987	166	Não
		<i>+ urine</i>		435	167	Não
		<i>dioxane</i>		457	168	Não
		<i>+ serum</i>		213	169	Não
		<i>+ urine</i>		80	170	Sim
		<i>acetone</i>		8.716	171	Não
		<i>+ serum</i>		4.591	172	Não
		<i>+ urine</i>		1.796	173	Não
		<i>methyl ethyl ketone</i>		1005	174	Não
		<i>+ serum</i>		405	175	Não
		<i>+ urine</i>		317	176	Não
		<i>ethyl acetate</i>		5146	177	Não
		<i>+ serum</i>		2833	178	Não
		<i>+ urine</i>		1468	179	Não
		<i>butylamine</i>		130	180	Sim
		<i>pyridine</i>		3.462	181	Não
		<i>+ serum</i>		1.573	182	Não
		<i>+ urine</i>		758	183	Não
		<i>dimethylformamide</i>		1.220	184	Não
		<i>+ serum</i>		783	185	Não
		<i>+ urine</i>		249	186	Não
				124.756	187	Não
		<i>solvent</i>		625	188	Não
		<i>+ serum</i>	-acesso a resumo -humano -publicação entre 2009 e 2019	68	189	Sim
		<i>+ urine</i>		111	190	Sim
		<i>hexane</i>		61	191	Sim
		<i>heptane</i>		14	192	Sim
		<i>turpentine</i>		1	193	Sim
		<i>benzene</i>		213	194	Não
Science Direct	biomarker					
Web of Science	biomarker					

		+ serum	15	195	Sim
		+ urine	73	196	Sim
		toluene	126	197	Sim
		xylene	45	108	Sim
		dichloromethane	39	199	Sim
		chloroform	72	200	Sim
		carbon tetrachloride	84	201	Sim
		methanol	235	202	Não
		+ serum	49	203	Sim
		+ urine	41	204	Sim
		ethanol	439	205	Não
		+ serum	85	206	Sim
		+ urine	65	207	Sim
		propanol	32	208	Sim
		phenol	244	209	Não
		+ serum	30	210	Sim
		+ urine	66	211	Sim
		ethylene glycol	82	212	Sim
		diethyl ether	11	213	Sim
		dioxane	5	214	Sim
		acetone	184	215	Sim
		+ serum	25	216	Sim
		+ urine	24	217	Sim
		methyl ethyl ketone	4	218	Sim
		ethyl acetate	52	219	Sim
		butylamine	0	220	Não
		pyridine	90	221	Sim
		dimethylformamide	11	222	Sim

CONTEÚDO

Biomarcadores em Geral

A monitorização biológica, versus doseamento no posto de trabalho, apresenta a vantagem de refletir melhor a dose interna e o risco médico[1]. O uso de biomarcadores pode proporcionar uma deteção precoce e, por isso, uma diminuição da prevalência e gravidade das doenças profissionais[2]. Uma vez que os níveis de substâncias tóxicas estão a baixar em função das preocupações médicas, a necessidade de existirem marcadores fiáveis para baixas concentrações torna-se cada vez mais relevante[3].

Contudo, grande parte dos biomarcadores associados a Solventes pode ser influenciada pelo tabaco[4][5]-deve-se por isso recomendar uma abstinência pelo menos por duas horas antes da colheita de urina[8], sendo que outros autores levam em conta não só o tempo decorrido entre o último consumo e a recolha da amostra, como também o número de cigarros consumidos[8]; aliás, alguns investigadores consideram que este contributo pode ser equivalente ou superior ao contato ocupacional, em determinadas circunstâncias[5].

Para além disso, a biomonitorização não dá informação relativa a cada via de exposição, uma vez que retrata o valor global que existe a circular no organismo[9].

Geralmente as amostras são colhidas no final de um turno de trabalho, ainda que a cinética de eliminação não seja totalmente conhecida para muitas substâncias[10].

Biomarcadores para o Benzeno

O Benzeno é classificado pela IARC (*International Agency for Research on Cancer*) como cancerígeno (grupo 1); acredita-se que em altas concentrações cause, por exemplo, leucemia[11].

Ele é transformado no fígado, com participação das enzimas do citocromo P450, originando óxido de benzeno, fenol, t,t-MA (ácido trans, trans- mucónico) e o SPMA (ácido s-fenilmercaptúrico)[8]. Cerca de 4% do benzeno transforma-se em t,t-MA, o que deveria tornar este marcador específico; contudo, essa percentagem é muito influenciada por fatores individuais e inerentes à exposição. A transformação do ácido sórbico em t,t-MA andarà na ordem dos 0,05% a 0,51%. Apenas 25% do t,t-MA pode ser atribuído ao benzeno; daí que o SPMA e o benzeno urinário sejam considerados superiores. A conversão do benzeno em SPMA urinário é na ordem dos 0,005 e os 0,3%; contudo, não se conhece outra fonte de SPMA- daí a especificidade[12].

Dado a semivida do benzeno ser razoavelmente curta, a colheita da amostra deve ocorrer na proximidade da exposição. Para além disso, dada a omnipresença do mesmo, não é difícil que o equipamento utilizado nos doseamentos seja contaminado e tal altere os resultados de forma eventualmente significativa, sobretudo em contexto de baixas concentrações[12]. Para além disso, os fumadores estão mais expostos ao benzeno[9][13], como já se referiu.

Como metabólitos do benzeno e eventuais biomarcadores destacam-se os seguintes:

- benzeno sérico[2][9][14]
- benzeno urinário[2][4][5][9][10][11][15][16][17]
- benzeno no ar atmosférico (após expiração)[9][14]
- SPMA[4][5][8][9][10][15][16][17][18][19][20][21][22][23][24][25]/ácido mercaptúrico[26]
- t,t-MA [4][5] [8][9][11][14][15][16][19][20][22][25] [27][28][29][30]
- éter metilterc-butílico urinário (MTBE)[5][11]
- ácido hipúrico (HA)[28]
- hidroquinona[9][18]
- muconaldeído[9]
- catecol[9][18]
- fenol [8][9][14] [18] [19]
- trihidrobenzeno[18]
- óxido de benzeno[8][9]
- alterações hematológicas[2][21]
- ureia sérica[31]
- creatinina[10][31]
- fosfatase alcalina
- aspartato aminotransferase (aumentada)
- alanina aminotransferase (aumentada)
- ALA-D (desidratase delta aminolevolínica)[31]
- cotinina urinária[10][25]
- adutos das proteínas sanguíneas[19]/ adutos proteicos- proteomas[32]
- plasminogénio
- proteína básica plaquetária
- apolipoproteína B100[33]
- apolipoproteína A1

- α-1-antitripsina
- complemento C3[32]
- ácido nucleico 8-oxo-7,8-dihidro-2'-deoxiguanosina
- ácido nucleico 8-oxo-7,8-dihidro-deoxiguanosina
- ácido nucleico 8-oxo-7,8-dihidroguanina[15][25]
- CD80 e CD86 (em linfócitos e monócitos)
- IL-8[2] e
- hipoxantina, espermidina e ácido 4-aminohipúrico numa amostra de urina intermitente de trinta dias, em ratos [34].

Benzeno sérico

Genericamente considera-se que a concentração sérica de benzeno é fiável[9]. Alguns defendem que esta se demonstrou mais sensível que o SPMA[35]e o benzeno urinário[35][36] ou mais específica. Outros publicaram que o benzeno sérico se correlaciona bem com o urinário[12]; estimando que o benzeno sanguíneo oscile geralmente entre 0,04 e 1,29 µg/l[37](ainda que não tenham especificado contextos profissionais, domicílio e/ ou trabalho em locais urbanos versus rurais, hábitos tabágicos ou qualquer outro fator eventualmente enviesador).

Benzeno urinário

O benzeno urinário é um biomarcador sensível e específico[5][11][17][38], sobretudo em não fumadores[5][7][8][11][38]. Alguns sugerem um ponto de corte na ordem dos 1457 ng/l, para amostras colhidas no final do turno[5] (mas mais uma vez não especificando variáveis eventualmente influenciadoras).

Este é superior ao t,t-MA[16][36][39] e ao SPMA[7][16][36][39]segundo alguns investigadores; outros especificam que este é discretamente superior a nível de sensibilidade em relação ao SPMA[12]; mesmo para baixas[8][16][39][40] ou muito baixas concentrações[38] mas, na realidade, sem consensos[8][40]. Outros ainda mencionam que, para concentrações menores que 0,5, não deverá ser utilizado sem reservas[12]. Contudo, há quem defenda que este é fiável para todos os níveis de concentração, enquanto que o SPMA, por exemplo, apenas para concentrações médias e elevadas; ou seja, para valores próximos dos limites ocupacionais o SPMA é menos rigoroso[41]. Entre o benzeno urinário, t,t-MA e o SPMA, num estudo consultado, foi o primeiro o que mais se correlacionou com a concentração atmosférica de benzeno, ainda que influenciado pela exposição rodoviária[38].

Benzeno expirado

Alguns investigadores consideram este doseamento pouco fiável e/ ou representativo da dose de benzeno absorvida[9].

SPMA

O SPMA resulta da junção do óxido de benzeno com a glutatona e é considerado um biomarcador muito específico, ainda que constitua apenas 0,9% dos componentes urinários do benzeno. A sua semivida média é de nove a treze horas, por isso, só permite investigar exposições recentes- logo, para avaliações a médio e longo prazo, não é adequado. Para além disso, não se conhecem outras fontes endógenas de SPMA[9] e correlaciona-se bem com a concentração atmosférica de benzeno[7]. Consegue quantificar mesmo para baixas[8][9][20][26] ou muito baixas concentrações(150).

O biomarcador considerado mais fiável é, segundo alguns, o SPMA, mesmo comparando com o benzeno sérico[9]e urinário[8][9] (sobretudo para níveis entre 1 a 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)ou tt-MA[8][13]. Contudo, outros especificam que para concentrações menores que 0,5[12]ou 0,2 mg/ml a sua validade não é consensual[18]. Tecnicamente este também parece ser mais acessível que o benzeno urinário, por exemplo[8].

O SPMA parece ser influenciado pelo IMC, ou seja, uma vez que este agente é muito lipossolúvel, pode se depositar no tecido adiposo[8].

Contudo, a exposição simultânea ao tolueno parece inibir o metabolismo do benzeno, justificando uma menor produção de SPMA (mesmo que para baixas quantidades), o que poderá subestimar o risco do benzeno, se se usar este biomarcador[4].

Para além disso, o seu doseamento pode ser influenciado pelo tabaco[6][7][8][11][38][42] e pela exposição rodoviária[38].

A ACGIH (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*) recomenda o SPMA urinário, com amostras recolhidas após o término do dia de trabalho[5].

t,t-MA

Houve um estudo que comparou os doseamentos atmosféricos de benzeno com o t,t-MA urinário, em 669 pares de amostras de 474 trabalhadores da indústria petroquímica; concluiu-se que os valores obtidos foram similares[43].

A ACGIH também propôs o uso do t,t-MA como biomarcador do benzeno[5][7][38][44] (com amostras recolhidas após o dia de trabalho)[5], devido à sensibilidade, especificidade e por ser tecnicamente simples de dosear[8]. Ainda assim, é influenciado pelo tabaco[7][38][44] (mesmo que passivo), álcool e algumas bebidas[12][44] com conservantes, bem como exposição rodoviária[38], alguns alimentos, fármacos e cosméticos[12]. Ou seja, o ácido sórbico[17][44][45], existente em algumas bebidas, origina muconaldeído que, por sua vez, se transforma em t,t-MA[29]. A ingestão diária de ácido sórbico é de cerca de 25 mg nos EUA e Japão e de 2,63 mg/kg em França, por exemplo[12].

Ainda assim, este parece ser adequado mesmo numa fase precoce[30] e/ou para baixas concentrações[8]; no entanto, outros discordam[46]; aliás, alguns especificam que, para concentrações menores a sua validade não é consensual[12][46].

Num estudo, o t,t-MA demonstrou-se mais específico que o SPMA, para concentrações elevadas de benzeno [47]. Aliás, alguns autores defendem que este se demonstrou mais sensível que o SPMA e o benzeno urinário [35].

A concentração média nos não expostos ocupacionalmente oscila entre 30 e as 300 µg/g de creatinina. Os tabagistas apresentam valores 1,4 a 4,8 vezes superiores [9]. Ainda assim, em relação ao tabaco, está publicado que o benzeno sérico [12], urinário [8] [12] e o SPMA apresentam valores mais enviesados que o t,t-MA [12].

MTBE

O MTBE urinário demonstrou-se adequado para fumadores e não fumadores, com o *cut-off* recomendado de 22 µg/l, também em amostras colhidas no final da jornada laboral [5].

Fenol, Catecol e Hidroquinona

O fenol é o principal metabolito [9] [12] em termos quantitativos mas não é o mais adequado devido à sua baixa especificidade (pode originar-se por outras vias) [9]. É o principal metabolito na excreção urinária do benzeno (70 a 88%), que origina o catecol e a hidroquinona. A concentração urinária média varia de 3 a 16 mg/l na Europa e Ásia, por exemplo. O fenol [12], catecol e a hidroquinona estão inseridos em alguns alimentos e também podem surgir associados ao metabolismo de alguns aminoácidos. Para além disso, a hidroquinona existe em algumas plantas [9]. O fenol também existe no tabaco e alguns produtos das medicinas alternativas podem aumentar a sua excreção até quarenta vezes [12]. Outros investigadores especificam que o fenol não é útil para níveis inferiores a 5 ppm, sobretudo porque este é endogenamente produzido [12], como já se mencionou. Por isso, o fenol, a hidroquinona e o catecol não são os biomarcadores mais adequados [9].

Alterações hematológicas

Algumas alterações hematológicas também podem servir como biomarcadores para o Benzeno [2] [21], nomeadamente a nível de leucocitose e trombocitose, bem como alterações na hemoglobina e hematócrito [31]. Outras investigações, por sua vez, encontraram evidência de hematotoxicidade, mas através da diminuição das diversas linhagens celulares, mesmo para níveis de Benzeno inferiores a 1 ppm. Aliás, na medula óssea, verificou-se uma diminuição do número de colónias das células progenitoras, sendo estas mais sensíveis que as células mais diferenciadas [48].

Outros eventuais biomarcadores do Benzeno

Alguns estudos destacaram o plasminogénio como marcador da exposição/ intoxicação crónica por benzeno. Para além disso, também se percebeu que níveis elevados de plasminogénio estavam associados a alterações leucocitárias, mesmo com baixa dosagem de Benzeno [49]. Verificou-se num estudo o aumento do plasminogénio; já a proteína básica plaquetária e a apolipoproteína B100 estavam diminuídas nos expostos. As proteínas mencionadas estão associadas às atividades celulares de ligação, catálise, regulação enzimática, transporte, apoptose, bem como interação com o sistema imune e resposta a outros estímulos [33].

Biomarcadores para o Tolueno

O Tolueno é neurotóxico e, por isso, está regulado em muitos países; o *cut-off* recomendado foi no passado foi de 50 ppm (188 mg/m³) pela DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), SCOEL (*Scientific Committee on Occupational Exposure Level*) e JSOH (*Japanese Society of Occupational Health*); mas em 2007 passou para 20 ppm (75mg/m³), pela ACGIH (em função do risco relativo às alterações visuais e aborto)[50].

É transformado no fígado, com destaque para as enzimas do citocromo P450[8]. O metabolismo é semelhante entre humanos e ratos, por exemplo. No entanto, este pode ser alterado pelo álcool e tabaco[3].

Há que levar em conta eventuais contaminações e/ou evaporações[3]. Ou seja, como o tolueno é volátil, são necessários cuidados relativos à sua preservação na amostra[51]. Recomenda-se, por isso, a colheita após o final de um turno de trabalho[50] e após a exposição mínima de dois dias seguidos; o material onde se guardam as amostras deve ser adequado (por exemplo, polietileno) e refrigerado a 4°C, até ser analisado[52]. Dada a semivida, a biomonitorização só refletirá a exposição aguda[50].

Contudo, a presença destes compostos na urina não é prova inequívoca da exposição porque este pode surgir da alimentação (benzoatos e ácido benzoico de frutas, outros vegetais e conservantes)[3].

O Tolueno apresenta vários biomarcadores possíveis, entre os quais se destacam:

- tolueno urinário[5][8][17][53][54]
- tolueno sérico[50][51][54][55]
- tolueno (não metabolizado) salivar[3]
- tolueno expirado[54]
- t,t-MA[28]
- HA [8] [17][18] [28][50][55] [56] [57]
- o-cresol[5][8][17][50][53][54][58]
- ácido toluilmercaptúrico (pTMA)[8][54][55]
- ácido benzilmercapturico (SBMA)[8][18][54][55]
- ácido fenilglioxílico(PGA)[18].

Na generalidade da literatura consultada defende-se o conceito de que o tolueno urinário é melhor que sérico, que é melhor que o o-cresol, que é aproximadamente equivalente ao SBMA que, por sua vez, será melhor que o HA. Contudo, num dos estudos selecionados os autores concluíram que o tolueno sérico é melhor que o SBMA, que é aproximadamente equivalente ao oTMA, mTMA e pTMA, que por sua vez são superiores ao o-cresol que, por fim, é melhor que o HA (curiosamente o tolueno urinário não foi doseado nesta investigação por opção dos investigadores)[3]. Contudo, outros afirmam que o tolueno urinário é razoavelmente equivalente ao sérico[50]; ou seja, que as concentrações séricas e urinárias estão correlacionadas[52].

Alguns autores publicaram informação relativa ao facto do tolueno sérico, HA e o orto-cresol serem influenciados pela presença de outros solventes; os ácidos mercaptúricos podem por isso constituir uma alternativa aos biomarcadores tradicionais, secundários à glutatona[55].

Tolueno urinário

Este demonstrou-se mais específico que oSBMA, mesmo para baixas concentrações, sobretudo quando comparado com o marcador tradicional (HA)[8]. Alguns investigadores chegam mesmo a especificar que para concentrações menores que 10 ppm, a melhor possibilidade parece ser o tolueno urinário, até porque a colheita sanguínea é considerada invasiva[3], pela generalidade das pessoas[51]. Contudo, este pode ser influenciado pelo consumo de álcool e tabaco[8].

Recomenda-se que a colheita não ocorra mais que duas horas depois de terminar o último turno da semana [51].

A JSOH e a *Italian Society of Occupational Medicine and Industrial Hygiene* propuseram que o ponto de corte a aplicar neste contexto fosse de 60 e 73 µg/ml no final do turno de 3,5 a 4 horas e 7 a 8 horas, respetivamente[50]. Outros investigadores, por sua vez, sugerem 30 µg/l[5].

Tolueno sérico

Alguns investigadores defendem que a concentração de tolueno sérica é razoavelmente estável devido às propriedades hidrofóbicas, ou seja, o tolueno liga-se aos lípidos sanguíneos e, por isso, evapora-se menos durante o armazenamento da amostra. Também aqui se recomenda que a colheita não ocorra mais que duas horas depois de terminar o último turno da semana[51]. Ou seja, ainda que este biomarcador seja uma das melhores opções, geralmente é substituído pelo doseamento urinário (por ser considerado menos invasivo, como já se mencionou)[3][51], ainda que se deva ter na mesma algum cuidado com eventuais contaminação e/ ou evaporação[55]. É recomendado pela ACGIH e DFG, com *cut-off* proposto de 60 µg/l[50].

t,t-MA

O tabagismo influencia este biomarcador de forma estatisticamente muito significativa. Para além disso, o t,t-MA também se origina através do ácido sórbico (existente em alguns alimentos)[59], tal como já se descreveu em relação ao benzeno. Não é por isso um biomarcador muito específico, sobretudo para baixas concentrações[12].

HA, SBMA e pTMA

O Tolueno por oxidação origina o HA[53]. 80% do tolueno absorvido é transformado em ácido benzóico que, conjugado com a glicina, origina o ácido hipúrico (HA), posteriormente excretado via renal[60]. 83 a 94% dos metabólitos urinários produzidos constituem o HA- daí que este tenha vindo a ser o mais escolhido[3] e é recomendado como biomarcador do Tolueno pela ACGIH[60]. É considerado adequado para concentrações por volta do TLV (*Threshold Limit Value*); para concentrações menores que 37.5 (10 ppm) já não é muito pertinente[3][8]. Outros investigadores não especificam tanto e apenas defendem que para baixas quantidades o HA não é apropriado;

se mais elevadas a situação inverte-se[3][54]. O facto de também resultar da produção endógena, torna-o pouco sensível para baixas concentrações do solvente[55]. Para além disso, este metabólito não é exclusivo do Tolueno; a sua excreção não se demonstrou estável, oscilando muito entre controlos e expostos, versus concentração ambiental de tolueno[61].

A ingestão de ácido benzoico (presente em alguns alimentos[51][62]) e conservantes alimentares) altera a concentração urinária de HA[51], tal como o consumo de café e chá verde[51][62], vinho ou cidra[62]. Por isso, a JSOH, ACIH e a DFG, não recomendam o HA, ao contrário do tolueno sérico e do o-cresol urinário[51]. Outros investigadores salientam também a ingestão de alimentos como amoras, uvas, morangos e ameixas, que também contêm ácido benzoico. Um estudo com 245 pintores-auto, por exemplo, concluiu que os trabalhadores com consumos elevados de chá verde e café apresentavam valores superiores deste parâmetro, em relação aos que tinham um consumo moderado. A abstinência destes dois produtos diminuiu os falsos positivos de forma estatisticamente muito significativa, sobretudo em situações com baixa concentração de Tolueno[62].

Com a interação da glutatona, o HA é metabolizado para os ácidos benzilmercaptúrico e os ácidos o, m e p toluilmercaptúrico e verificou-se que estas quatro substâncias se correlacionam com a concentração sérica de Tolueno, ainda que tal se atenua para concentrações inferiores[3]. As concentrações dos ácidos mercaptúricos correlacionam-se com o tolueno sérico, sendo mais adequados que o HA e o c-cresol, segundo alguns investigadores. Contudo, os ácidos mercaptúricos são produzidos em maior quantidade pelo metabolismo dos ratos (versus humanos)[55].

Quanto ao tabaco e ao álcool, encontra-se literatura a defender que estes diminuem a concentração do HA, ainda que tal possa variar em função da concentração do tolueno[62].

No Japão o HA é um doseamento obrigatório entre os expostos a tolueno, desde 1989; o ponto de corte sugerido pela *Japanese Regulation on Prevention of Organic Solvent Poisoning* é de 1gr/l[62].

O-cresol

O tolueno por hidroxilação origina orto(o), meta(m) e para(p)-cresol [53]. O o-cresol demonstrou-se mais sensível e específico que o HA [61]. O m- e o p-cresol correspondem a menos de 5% dos metabolitos do tolueno, mas também são mais específicos que o HA, mesmo que em concentrações baixas, mas não muito baixas, como no patamar das 2 ppm, por exemplo [55]. Por sua vez, outros investigadores defendem que para concentrações elevadas, o o-cresol é equivalente ao HA; se menos que 50 ppm, o o-cresol parece ser melhor o HA [3].

Este biomarcador é recomendado pela ACGIH e DFG[50].

SPMA

A influência do tabagismo neste biomarcador é controversa entre diferentes investigações, mesmo que alguns autores defendam que este apresenta influência do álcool e do tabaco (e de forma estatisticamente significativa).

Ainda assim, considera-se que o SBMA é fiável, mesmo para baixas concentrações de Tolueno, sobretudo quando comparados com o HA. É considerado superior também ao PGA. Apresenta como limite de deteção 0,2 ng/ml.

Micronúcleos e outras alterações nucleares

As células do exsudado bucal podem ser analisadas em relação à incidência de micronúcleos e outras alterações nucleares; encontrou-se num dos estudos consultados uma correlação positiva entre estas anormalidades e a concentração de Tolueno. Esta análise revelou-se fácil, prática e económica, em contexto de avaliação de genotoxicidade. Noutros estudos foram procuradas alterações equivalentes a nível dos linfócitos. Alguns defendem que as alterações nas células da mucosa oral podem refletir exposições mais recentes, enquanto que nos linfócitos poderão ser representativas da exposição acumulada[63].

Biomarcadores para o Xileno e Etilbenzeno

Para o Xileno, pode usar-se o ácido mandélico (MA) e o PGA (com *cut-off* proposto de 0,7 g/g)[5][64], bem como o ácido metilhipúrico (MHA)[5][56][58]- isómeros o, m e p[52][53] (com ponto de corte proposto de 1,5g/g), recomendados pela ACGIH[5][64]. Aliás foi publicado que 64% do etilbenzeno é transformado em ácido MA e excretado via urinária[64].

O Xileno comercializado geralmente contém Etilbenzeno. Ambos, com exposição crónica, são neurotóxicos, para além de causarem irritação ocular, cutânea e a nível das mucosas [64], bem como eventual patologia oncológica [53].

Um estudo encontrou uma correlação significativa entre a concentração urinária de 8-hidroxideoxiguanosina e a exposição ao Etilbenzeno[64].

As amostras de urina devem ser colhidas no final de um turno, após a exposição mínima de dois dias seguidos aos agentes; o material onde se guardam as amostras deve ser adequado (por exemplo, polietileno) e refrigerado a 4°C, até ser analisado[52].

Numa das investigações consultadas foram avaliados 246 trabalhadores expostos ao Etilbenzeno (e 122 controlos), através do MA e do PGA, na urina pós-turno, por exemplo. Verificou-se que os níveis de ambos nos expostos eram estatisticamente superiores aos restantes. Os autores concluíram que estes podem ser utilizados como biomarcadores de dose interna, mesmo antes do início das alterações hematológicas[65].

Biomarcadores para BTEX

Em parques de estacionamento, sobretudo de grandes dimensões e/ou com vários pisos, já foram doseadas concentrações de Benzeno, Tolueno, Etilbenzeno e Xileno (BTEX) relevantes para a saúde humana. Num dos estudos analisados, foram colhidas amostras pré e pós-turno, para se dosearem o t,t-MA, HA e o MHA. Os níveis demonstraram-se mais relevantes durante a semana que fim-de-semana e, dentro da primeira, os valores das segundas eram inferiores aos de terças a sextas-feiras[65].

Biomarcadores para a Acetona

Para este solvente existiu apenas um estudo que recomendou o HA como biomarcador[66].

Biomarcadores para o Hexano

A 2,5-hexanodiona urinária pode ser utilizada como biomarcador, segundo a ACGIH, com valor de referência 0,4 mg/L. Contudo, o pré-tratamento necessário dar à amostra de urina é complexo, logo, torna-se pouco prática [1].

Alguns investigadores também propuseram que a proteína zero da mielina e o respetivo anticorpo possam funcionar como biomarcadores para a intoxicação de n-hexano. Os autores do estudo em causa concluíram que este procedimento poderá ter alguma utilidade numa fase inicial, ainda que os pontos de corte precisem de ser estabelecidos com mais rigor[67].

Biomarcadores para o Estireno

Neste contexto consideram-se o PGA e MA[24][53][66].

Biomarcadores para o Dicloropropano

Este agente está classificado pela IARC como pertencente ao grupo 1 (carcinógeno humano). O próprio 1,2-dicloropropano urinário não metabolizado pode servir como biomarcador[68].

Biomarcadores para o Etilenoglicol

O etilenoglicol monobutil éter (EGBE) é usado na indústria como solvente e agente de limpeza; é absorvido vias inalatória e cutânea, sendo posteriormente metabolizado a ácido butoxiacético (BAA), que poderá servir como biomarcador[69].

Biomarcadores para o Metanol

Para quantificar a exposição ao Metanol (em trabalhadores de laboratórios de anatomia patológica, por exemplo) foram colhidas amostras de urina antes e depois do turno de trabalho, tal como amostras para doseamento atmosférico. O próprio metanol foi detetado na urina de todos os funcionários, com concentrações vinte e cinco vezes superiores aos controlos e, em alguns casos, superior ao limite recomendado pela ACGHI de 15 mg/l[70].

Biomarcadores para o Heptano

Verificou-se que a 2-heptanona sérica poderia ser um biomarcador do heptano, sendo também possível dosear na urina e saliva[71].

Num estudo com voluntários expostos ao n-heptano, verificou-se que a excreção de heptanol estava moderadamente associada à exposição, mas apenas após o ajuste da creatinina. Por sua vez, a 4-heptanona não demonstrou associação e o 2 e 3-heptanol apresentaram sensibilidade com correção da creatinina[72].

Biomarcadores para a Dimetilformamida

N-metilformamida é o principal metabolito da dimetilformamida, podendo funcionar como biomarcador representativo de dose interna[73].

DISCUSSÃO/ CONCLUSÃO

Parte dos documentos selecionados baseou-se em estudos com amostras pequenas e com condições de exposição não homogêneas (ou diferente controle de eventuais variáveis enviesadoras), questões estas que podem justificar a falta de consensos nos resultados e conclusões apresentadas. Para além disso, alguns biomarcadores já são usados há algum tempo, enquanto outros são mais recentes, geralmente com vantagens e desvantagens de ambas as partes. Por sua vez, se alguns podem ser obtidos em qualquer laboratório, outros exigem condições particulares que poucas instituições e/ ou profissionais têm experiência e, por vezes, com um custo elevado.

Ainda assim, as Equipas de Saúde Ocupacional devem conhecer sumariamente as técnicas existentes, de forma a proporcionar aos trabalhadores e empregadores o melhor serviço possível. Seria também pertinente desenhar estudos robustos e que retratassem um pouco da realidade nacional.

CONFLITOS DE INTERESSE, QUESTÕES ÉTICAS E/OU LEGAIS

Nada a declarar.

AGRADECIMENTOS

Nada a declarar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Yin H, Zhang C, Guo Y, Shao X, Zeng T, Zhao X et al. Biological Exposure Indices of Pirrole Adducts in Serum and Urine for Hazard Assessment of n-Hexane Exposure. PLOS ONE. 2014, 9(1), e86108, 1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0086108
- 2-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
- 3-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
- 4.Carrieri M, Spatari G, Tranfo G, Sapienza D, Scapellato M, Bartolucci G et al. Biological monitoring of low level exposure to benzene in an oil refinery: effect of modulating factors. Toxicology Letters. 2018, 298, 70-75. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.08.001
- 5-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
- 6-Lovreglio P, Barbieri A, Carrieri M, Sabatini L, Fracasso M, Doria D et al. Lesser validity of urinary benzene than s- phenylmercapturic acid for measuring occupational and environmental exposure to very low concentrations of benzene. Giornale Italiano Di Medicina Del Lavoro ed Ergonomia. 2011, 33(2), 117-124.

- 7-Lovreglio P, Carrieri M, Barbieri A, Sabatini L, Fracasso M, Doria D et al. Applicability of urinary benzene to biological monitoring of occupational and environmental exposure to very low benzene concentrations. *Giornale Italiano Di Medicine Del Lavoro ed Ergonomia*. 2011, 33(1), 41-46.
- 8-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
- 9-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
- 10-Lovreglio P, De Palma G, Barbieri A, Andreoli R, Drago I, Greco L et al. Biological Monitoring of Exposure to low concentrations of benzene in workers at a metallurgical coke production plant: new insights into s- phenylmercapturic acid and urinary benzene. *Biomarkers*. 2017, 23(1), 70-77. DOI: 10.1080/1354750X.2017.1387535
- 11-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
- 12-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
- 13-Carrieri M, Bartolucci G, Seapellato M, Spatari G, Sapienza D, Soleo L et al. Influence of glutathione s-transferase polymorphisms on biological monitoring of exposure to low doses of benzene. *Toxicology Letters*. 2012, 213(1), 63-68. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.11.031
- 14-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
- 15-Andreoli R, Spatari G, PIGINI D, Poli D, Banda I, Goldoni M et al. Urinary biomarkers of exposure and of oxidative damage in children exposed to low airborne concentrations of benzene. *Environmental Research*. 2015, 142, 264-272. DOI: 10.1016/j.envres.2015.07.003
- 16-Tranfo G, Paci E, Fustinoni S, Barbieri A, Carrieri M. Methodological aspects in environmental and biological monitoring of exposure to low doses of benzene: problems and possible solutions. *Giornale Italiano di Medicine del Lavoro ed Ergonomia*. 2013, 35(4), 256-258.
- 17-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
- 18-Hymer C. Validation of an HPLC-MS-MS method for the determination of urinary s-benzylmercapturic acid and s-phenylmercapturic acid. *Journal of Chromatography Science*. 2011, 49, 547-553.
- 19-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.obl.2009.12.030
- 20-Mendes M, Silveira J, Andre L. An efficient analytical method for determination of s-phenylmercapturic acid in urine by HPLC fluorimetric detector to assessing benzene exposure. *Journal of Chromatography B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2017, 1063, 136-140. DOI: 10.1016/j.chromb.2017.07.039
- 21-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

- 22-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
- 23-Lv B, Song S, Zhang Z, Mey Y, Ye F. Urinary S-phenylmercapturic acid as a key biomarker for measuring occupational exposure to low concentrations of benzene in Chinese workers: a pilot study. DOI: 10.1097/JOM.000000000000098
- 24-Stragierowicz J, Mikolajewska K, Zawadzka-Stolarz M, Ligocka D. Biomarkers of Occupational and Environmental Exposure to benzene and styrene determined by LCV- MS/MS. *Medycyna Pracy*. 2012, 63(5), 565-572.
- 25-Manini P, De Palma G, Andreoli R, Mozzoni P, Poli D, Goldoni M et al. Occupational exposure to low levels of benzene: biomarkers of exposure and nucleic acid oxidation and their modulation by polymorphic xenobiotic metabolizing enzymes. *Toxicology Letters*. 2010, 193(3), 229-235. DOI: 10.1016/j.toxlet.2010.01.013
- 26-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
- 27-Campagna M, Satta G, Campo L, Flore V, Ibba A, Meloni M et al. Biological monitoring of low-level exposure to benzene. *La Medicina del Lavoro*. 2012, 103(5), 338-346.
- 28-Pruneda-Alvarez L, Ruíz-Vera T, Ochoa-Martínez A, Pérez-Maldonado I. Urinary trans-trans muconic acid (exposure biomarker to benzene) and hippuric acid (exposure biomarker to toluene) concentrations in Mexican women living in high-risk scenarios of air pollution. 2017, 72(6), 351-358. DOI:10.1080/19338244.2016.1272539
- 29-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.
- 30-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
- 31-Andrea M, Reddy G. Hematological and Hepatic alterations in nonsmoking residents exposed to benzene following a flaring incident at the British Petroleum Plant in Texas City. *Environmental Health*. 2014, 13(115). DOI: 10.1186/1476-069X-13-115
- 32-Zhang Z, Li P, Lin D, Wang D, Zhang Y. Proteome analysis of the potential serum markers for chronic benzene poisoning. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2018, 60, 157-164. DOI: 10.1016/j.etap.2018.04.017
- 33-Huang Z, Wang H, Huang H, Xia L, Chen C, Qiu X et al. ITRAC-based proteomic profiling of human serum reveals down-regulation of plaquelet basic protein and apolipoprotein B100 in patients with hematotoxicity induced by chronic occupational benzene exposure. *Toxicology*. 2012, 291(1-3), 56-64. DOI: 10.1016/j.tox.2011. 10.023
- 34-Sun R, Zhang J, Xiong M, Chen Y, Yin L, Pu Y. Metabonomics Biomarkers for sub-acute 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
- 35-Arayasiri M, Mahidol C, Navasumrit P, Autrup H, Ruchirawat M. Biomonitoring of benzene and 1,3-butadiene exposure and early biological effects in traffic policemen. *The Science of the Total Environment*. 2010, 408(20), 4855-4862. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2010.06.033
- 36-Taneepanichsku N, Loosamrongw W, Tungsaringkarn T, Gelaye B, Williams M. Occupational exposure to BTEX compounds among enclosed multi-storey car park workers in central Bangkok area. *Indoor and Build Environment*. 2018, 27(5), 622-629. DOI: 10.1177/1420326X16689408
- 37-Hays S, Pyatt D, Kirman C, Aylward L. Biomonitoring Equivalents for Benzene. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2012, 62(1), 62-73. DOI: 10.1016/j.yrtph.2011.12.001
- 38-Lovreglio P, D'Érrico M, Fustinoni S, Drago I, Barbieri A, Sabatini L et al. Biomarkers of internal dose for the assessment of environmental exposure to benzene. *Journal of Environmental Monitoring*. 2011, 13(10), 2921-2928.

- 39-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
- 40-Campagna M, Satta G, Flore V, Ibba A, Meloni M, Tocco M et al. Urinary benzene in biological monitoring of environmental exposure to low benzene concentrations. *Giornale Italiano Di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*. 2011, 33(3), 39-42.
- 41-Fustinoni S, Campo L, Mercadante R, Manini P. Methodological issues in the biological monitoring of urinary benzene and S-phenylmercapturic acid at low exposure levels. *Journal of Chromatography B Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2010, 878(27), 2534-2540. DOI: 10.1016/j.jchromb.2019.11.045
- 42-Jones K, McCallum J. Benzene exposure during tunneling- using biological monitoring to access control measures and working practice. *Annals of Occupational Hygiene*. 2011, 55(3), 248- 252. DOI: 10.1093/annhyg/mer001
- 43-Koh D, Lee M, Chung E, Jang J, Park D. Comparison of personal air benzene and urine t,t-muconic acid as a benzene exposure surrogate during turnaround maintenance in petrochemical plants. *Industrial Health*. 2018, 56(4), 346-355. DOI: 10.2486/indhealth.2017-0225
- 44-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
- 45-Mansi A, Bruni R, Capone P, Paci E, Pigni D, Simeoni C et al. Low occupational exposure to benzene in a petrochemical plant: modulating effect of genetic polymorphism and smoking habit on the urinary t,t-MA/SPMA ratio. *Toxicology Letters*. 2012, 213(1), 57-62. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.02.001
- 46-Jalai A, Ramezani Z, Ebrahim K. Urinary trans,trans-muconic acid is not a reliable biomarker for low level environmental and occupational benzene exposure. *Safety and health at work*. 2017, 8(2), 220-225. DOI: 10.1016/J.jshaw.2016.09.004
- 47-Zhang L, Ye F, Chen T, Mei Y, Song S. Trans,trans-muconic acid as a biomarker of occupational exposure to high-level benzene in China. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2011, 53(10), 1194-1198. DOI: 10.1097/JOM0b013e31833cfd36
- 48-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
- 49-Liang B, Zhang Y, Chen K, Zeng L, Li G, Zheng J et al. Serum plasminogen as a potential biomarker for the effects of low dose benzene exposure. *Toxicology*. 2018, 410, 59-64. DOI: 10.1016/j.tox.2018.09.004
- 50-Fustinoni S, Mercadante R, Campo L. Self-collected urine sampling to study the kinetics of urinary toluene (and o-cresol) and define the best sampling time for biomonitoring. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2009, 82, 703-713. DOI: 10.1007/s.00420-008-0393-2
- 51-Ogawa M, Sasahara T. A pilot study on the stability of toluene in blood from workers. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2012, 7(24), 1-5.
- 52-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/jhelathscope.82062
- 53-Lee C, Lee J, Lee J, Eom H, Kim M, Suh J et al. Rapid HPLC method for the simultaneous determination of eight urinary metabolites of toluene, xylene and styrene. *Rapid HPLC Method of Urinary Metabolites of Solvents*, 2009, 30(9), 2021-2027.
- 54-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.

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

56-Omidi F, Behbahani M, Khadem M, Golbabaee F, Shahtaheri J. Application of ultrasonication for facilitating the extraction of hippuric acid and methyl hippuric acid in real samples using Fe₃O₄@SiO₂@sodiumdodecylsulfate: experimental design methodology. *AnalyticalMethods*. 2018, 10(37), 4588-4595.

57-Cassini C, Calloni C, Bortolini G, Garcia S, Dornellos M, Henriques J et al. Occupational Risk Assessment of oxidative stress and genotoxicity in workers exposed to paints during a working week. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 2011, 24(3), 308-319. DOI: 10.2478/s13382-011-0030-2

58-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

59-Carrieri M, Tranfo G, Pigni D, Paci E, Salomon F, Scapellato M et al. Correlation between environmental and biological monitoring of exposure to benzene in petrochemical industry operators. *Toxicology letters*. 2010, 192, 17-21. DOI: 10.1016/j.toxlet.2009.07.015

60-Hu C, Yang Z, Yang F, Sun B. Extraction of the toluene exposure biomarkers hippuric acid and methylhippuric acid using a magnetic molecularly imprinted polymer and their quantification by LC-MS/MS. *Microchimica Acta*. 2019, 186, 1-9. DOI: 10.1007/s00604-019-3239-6

61-Escobar V, Silva A, Cavienes M. Comparison of urinary concentration of ortocresol and hippuric acid as biomarkers of occupational exposure to toluene. *Revista de Toxicologia*. 2016, 33(2), 98-102.

62-Munaka M, Katoh T, Kohshi K, Sasaki S. Influence of the tea and coffee on biomonitoring of toluene exposure. *Occupational Medicine*. 2009, 59, 397- 401. DOI: 10.1093/ocmed/kqp054

63-González-Yebra A, Kornhauser C, Barbosa-Sabanero G, Pérez- Luque E, Wrobel K, Wrobel K. Exposure to organic solvents and cytogenetic damage in exfoliated cells of the buccal mucosa from shoe workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 2009, 83, 373-380. DOI: 10.1007/s00420-008-0344-y

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

65-Wang Y, Yang M, Wang Q, Liu J. The changes of blood neurotransmitter levels in workers occupationally exposed to ethylbenzene. *Chinese Journal of Industrial Hygiene and Occupational Diseases*. 2011, 29(2), 125- 127.

66-Creta M, Moldavan H, Poels K, Voidazan S, Godderis L, Duca R et al. Integrated Evaluation of solvent exposure in an occupational setting: air, dermal and biomonitoring. *Toxicology Letters*. 2018, 298, 150-157. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.07.040

67-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.

68-Kawai T, Mitsuyoshi K, Ikeda M. Promising Biological monitoring for occupational 1,2-dichloropropane exposure by urinalysis for unmetabolized solvent. *Journal of Occupational Health*. 2015, 57, 197-199.

69-Sperlingová I, Dabrowska L, Shansky V, Dusková S, Kucera J, Nrdiková M et al. Determination of butoxyacetic acid (biomarker of ethylene glycol monobutyl ether exposure) in human urine candidate reference material. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2010, 397, 433-438. DOI: 10.1007/s00216-009-3148-3

70-Teixeira M, Rangel R, Teixeira A et al. Methanol urine as biomarkers of low level exposure in Pathological Anatomy Laboratory. *Occupational Safety and Hygiene- SHO*. 2013, 181-183.

71-Rossbach B, Kegel P, Letzel S. Application of headspace solid (HS-SPDE-GC/MS) for biomonitoring of n-heptane and its metabolites in blood. Toxicology Letters. 2012, 210(2), 232-239. DOI: 10.1016/j.toxlet.2011.07.033

72-Rossbach B, Kegel P, Letzel S. Urinary excretion of heptanes, heptanones and 2,5-heptanedione after controlled acute exposure of volunteers to n-heptane. Toxicology Letters. 2018, 298, 81-90. DOI: 10.1016/j.toxlet.2018.03.031

73-Nana S, Bing Y. Fluorescence detection of urinary n-methylformamide biomonitoring of human occupational exposure to n,n-dimethylformamide by EU (III) functionalized MOFs. Sensor's & Actuators B: Chemical. 2018, 261, 153-160. DOI: 10.1016/j.snb.2018.01.087.

Data de recepção: 2019/10/05

Data de publicação:2019/10/12



