

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DO BENZENO

DANIELA RODRIGUES TONHOLO¹

CARLA BONANATO DE AVELAR²

ANDERSON HOLLERBACH KLIER²

RESUMO: O benzeno é um composto orgânico utilizado com solvente em laboratórios e matéria prima nas indústrias químicas e na fabricação de diversos produtos. É encontrado nos parques petroquímicos, na gasolina e na fumaça do cigarro. Um poluente do ar cancerígeno confirmado, capaz de afetar o sistema hematológico e imunológico. No presente estudo objetivou-se realizar revisão bibliográfica sobre os aspectos toxicológicos do benzeno a partir de um levantamento bibliográfico em base de dados internacionais. Após a absorção dada principalmente pela via inalatória, o benzeno é metabolizado extensivamente pela enzima hepática CYP2E1, formando metabólitos que serão, mais tarde, metabolizados por mieloperoxidasas da medula óssea, produzindo metabólitos altamente tóxicos para a mesma. Esses atuam em conjunto, levando, principalmente a danos às proteínas do DNA e células progenitoras. A legislação brasileira estabelece para empresas limites de exposição para seus trabalhadores, bem como regulamenta a vigilância de saúde desses. Para as pessoas ocupacionalmente expostas ao benzeno, todas as alterações hematológicas devem ser valorizadas, investigadas e justificadas.

PALAVRAS-CHAVE: Benzeno. Toxicidade. Leucemia.

1 INTRODUÇÃO

O benzeno é um composto orgânico volátil constituinte do petróleo, que foi isolado por Michael Faraday em 1825 a partir de um gás utilizado naquela época em iluminação, originando uma nova classe de substâncias orgânicas, os *compostos aromáticos*. O mesmo tem sido objeto de estudos envolvendo grandes nomes da ciência, como por exemplo, August Kekulé, que demonstrou ser sua forma molecular, C_6H_6 , em 1865 (AMARANTE, 1998). É utilizado como solvente em laboratórios químicos (analíticos e de sínteses) e como matéria prima nas indústrias químicas e na fabricação de plásticos, resinas, fibras sintéticas, borrachas, lubrificantes, detergentes, pesticidas e medicamentos. É encontrado nos parques petroquímicos, na gasolina e na fumaça do cigarro, sendo esse último a maior fonte individual de exposição ao benzeno (COSTA; COSTA, 2002).

A potencial carcinogenicidade do benzeno para o homem, classificado no grupo A1 pela *International Agency for Research on Cancer*, IARC (Agência Internacional de Pesquisa do Câncer), aponta que não apenas os trabalhadores estão expostos ocupacionalmente, mas também, a população em geral está sujeita aos riscos da exposição a este agente químico (WHO, 2010).

A United States Pharmacopeia, USP (Farmacopeia dos Estados Unidos), classifica o benzeno como solvente residual classe 1 devido à sua toxicidade e efeitos ambientais deletérios. Também recomenda evitar seu uso na produção de ativos, excipientes ou medicamentos, mas reconhece que, se sua utilização, a fim de produzir um produto medicinal com avanço terapêutico significativo for inevitável, seus níveis devem ser limitados conforme concentração padronizada pela USP (USP, 2014).

As legislações específicas sobre o benzeno no Brasil são a Portaria do Ministério do Trabalho nº 14 de 20 de dezembro de 1995, Norma Regulamentadora - NR 15, anexo 13-A que dispõe sobre a proibição do uso do benzeno a partir de janeiro de 1997, para qualquer emprego, exceto nas indústrias e laboratórios que o produzem, o utilizem em síntese química, o empreguem em combustíveis derivados de petróleo, em análises ou investigações realizadas em laboratórios, quando não for possível sua substituição. Há ainda a Portaria do Ministério da Saúde nº 776 de 28 de abril de 2004 que dispõe sobre a regulamentação dos procedimentos relativos à vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno (BRASIL, 1995; BRASIL, 2004).

Os primeiros relatos a respeito da toxicidade do benzeno datam de 1897, quando estudos já alertavam que exposições repetidas levam, em longo prazo, a alterações na formação do sangue de trabalhadores expostos, nos quais se observou quadros de anemia e leucopenia. Em 1916, foi descrito o óbito de duas meninas expostas ocupacionalmente a altas concentrações de benzeno, durante quatro a cinco meses, que apresentaram drásticas reduções na contagem de glóbulos brancos e redução significativa no número de hemácias. Publicações da década de 30 citam um estudo que se tornou clássico: 84 trabalhadores expostos ao benzeno, em concentrações que variavam de 75 ppm (partes por milhão) a cerca de 1300 ppm, apresentaram alterações celulares como policitemia ou anemia, leucopenia ou leucocitose, sugestivas de leucemia em dois casos, além de presença de células sanguíneas imaturas (AMARANTE, 1998).

O *US Department of Health and Human Services*, DHHS (Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos) classifica o benzeno como substância tóxica capaz de afetar o sistema hematológico, imunológico, neurológico, sistema reprodutor em mulheres, além de ter propriedades cancerígenas conhecidas (ATSDR, 2007; IARC, 2005). Como confirmado em estudos citados, a exposição crônica ao benzeno pode reduzir a produção de células brancas (linfócitos B e T) e vermelhas do sangue resultando em anemia aplásica, além de se apresentado fetotóxico em camundongos e coelhos após exposição materna por inalação. Não é, no entanto, teratogênico em experimentos com animais, mesmo em doses tóxicas (WHO, 2010).

Esse composto aromático, de grande utilidade, principalmente em escala industrial despertou curiosidade de estudiosos ao longo dos anos, devido ao seu potencial toxicológico. A exposição ocupacional a esse solvente é tema de diversos estudos atualmente, dessa forma, a produção científica a respeito de sua toxicidade deve ser estimulada, a fim de se estabelecer limites efetivos de exposição ao benzeno.

Com o objetivo de realizar revisão bibliográfica sobre os aspectos toxicológicos do benzeno, foi feito um levantamento bibliográfico em bases de dados como Bireme, Scielo, PubMed, além de pesquisas em sites governamentais internacionais e livros relacionados ao tema. Foram utilizados os seguintes descritores: *benzene*, *toxicology benzene*, exposição ao benzeno, *leukemia*.

2 ASPECTOS QUÍMICOS DO BENZENO

O benzeno é uma substância líquida e praticamente incolor à temperatura ambiente, possui ponto de ebulição a 80,1 °C e densidade a 15 °C de 0,8787 g/cm³, ligeiramente solúvel em água, solúvel em etanol, clorofórmio, acetona, ácido acético glacial e altamente inflamável (ATSRD, 2007). Conforme a figura 1, sofre reações de substituição características dos compostos saturados e não de adição, como seria esperado. A única adição possível ao benzeno é a do hidrogênio na presença de níquel finamente dividido, mas somente em temperaturas e pressão elevadas (SOLOMONS, 2009).

2.1 Toxicocinética

2.1.1 ABSORÇÃO

A absorção do benzeno pode ocorrer pelas vias pulmonar, cutânea e oral, sendo esta última a menos comum. A via pulmonar é a maior via de exposição ao benzeno. Ocorre normalmente, pela inalação de vapores industriais. O pico de concentração máxima ocorre em alguns minutos. Estudos estimaram que a quantidade de benzeno absorvida por essa via foi de 48% a 52% (AMARANTE, 1998).

Na absorção aguda, o benzeno em altas concentrações é uma

substância bastante irritante para as mucosas (olhos, nariz, boca) e, quando aspirado, pode provocar edema (inflamação aguda) pulmonar e hemorragia nas áreas de contato. Também provoca efeitos tóxicos para o sistema nervoso central, causando, de acordo com a quantidade absorvida: períodos de sonolência e excitação, tontura, dor de cabeça, enjoo, náusea, taquicardia, dificuldade respiratória, tremores, convulsão, perda da consciência e morte (JÚNIOR, 2010).

Embora não haja muita informação a respeito da extensão de absorção oral de benzeno em soluções aquosas, é razoável supor que a absorção oral dessas soluções aquosas seria quase 100%. Estudos em ratos e camundongos mostraram que a absorção gastrointestinal foi superior a 97% em ambas espécies, quando administradas doses de 0,5 – 150 mg/kg/dia (ATSDR, 2007).

Na absorção cutânea, a passagem da substância através da pele para o sangue ocorre por difusão passiva. Um estudo investigava a absorção após a aplicação de 5, 120, 270, e 520 µL/cm² de benzeno na pele humana. A absorção total foi detectada a ser 0,01, 0,24, 0,56, e 0,9 µL/cm², respectivamente. Assim, a quantidade total absorvida parece aumentar linearmente com a dose. A percentagem da dose aplicada absorvida a cada concentração era constante a cerca de 0,2% (WHO, 2010).

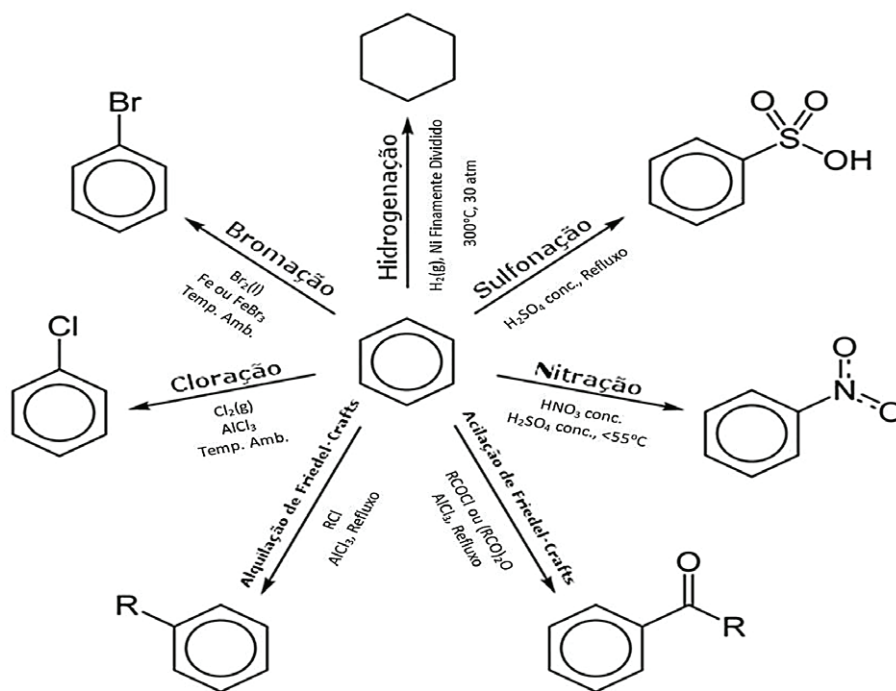


Figura 1- Reações sofridas pelo benzeno

Fonte: Adaptado de: <http://en.wikibooks.org>

2.1.2 DISTRIBUIÇÃO

Na intoxicação aguda, a maior parte é retida no sistema nervoso central, enquanto na intoxicação crônica, distribui-se na medula óssea (40%), tecido adiposo (10%) e fígado (43%) (AMARANTE, 1998). O benzeno atravessa a placenta humana e está presente no sangue do cordão umbilical, em quantidades iguais ou maiores do que aquelas no sangue materno (WHO, 2010).

Durante a exposição de ratos por inalação a 500 ppm, o nível de benzeno atingiu uma concentração no estado estacionário dentro de 4 horas no sangue, 6 horas em gordura, e menos de 2 horas na me-

dula óssea. O benzeno foi igualmente distribuído para o rim, pulmão, fígado, cérebro e baço. Metabólitos funcionalizados do tipo fenol, catecol e hidroquinona gerados a partir do benzeno, foram detectados no sangue e medula óssea após 6 horas de exposição ao benzeno, com concentrações na medula óssea que excedem as respectivas concentrações no sangue. Os níveis de fenol no sangue e medula óssea diminuíram muito mais rapidamente após cessada a exposição do que aqueles do catecol ou da hidroquinona, o que sugere a possibilidade de acumulação dos dois últimos compostos (ECHA, 2008).

Os processos envolvidos no transporte de metabólitos hepáti-

cos de benzeno para a medula óssea não são conhecidos, embora exista algum grau de ligação covalente de metabólitos reativos de benzeno com proteínas do sangue (NICNAS, 2001).

2.1.3 METABOLISMO

O metabolismo é predominantemente hepático, mas também ocorre a nível de medula óssea. É geralmente aceito que o benzeno provoca efeitos tóxicos através do metabolismo, o metabólito tóxico específico permanece indefinido. Há algumas indicações de que o metabolismo do benzeno catalisado por CYP2E1 também pode ocorrer na medula óssea, um importante tecido alvo da toxicidade do benzeno (SUNGKYOOG, 2006).

O benzeno é metabolizado por enzimas do citocromo P450 (principalmente CYP2E1). Compostos formados pela biotransformação como o óxido de benzeno, *trans,trans*-muconaldeído, 1,2-benzoquinona e 1,4-benzoquinona são capazes de se ligar a macromoléculas. Esse último tem sido mais frequentemente relacionado com os efeitos tóxicos observados em humanos e animais (SMITH, 1999). O primeiro passo é a oxidação realizada pelo citocromo P450 2E1 (CYP2E1) para formar o óxido de benzeno, este existe em equilíbrio com o seu tautô-

mero oxepino. A maior parte do óxido de benzeno rearranja para fenol de forma não enzimática. O fenol é oxidado a catecol ou hidroquinona em presença de CYP2E1, estes são oxidados em presença de mieloperoxidase (MPO) para os metabólitos reativos 1,2-benzoquinona e 1,4-benzoquinona. A reação inversa (redução de 1,2-benzoquinona a catecol e 1,4-benzoquinona a hidroquinona) é catalisada pela quinona oxirredutase (NQO1). Partindo do catecol ou hidroquinona, ainda é formado o metabólito 1,2,3-benzenotriol via catálise da CYP2E1. O óxido de benzeno restante pode ser submetido à conversão catalisada pela hidrolase epóxido para benzeno dihidrodil e subsequente conversão a catecol. Cada um dos metabólitos fenólicos do benzeno pode sofrer conjugação ao ácido glicurônico e sulfato. Outra via de metabolismo do óxido de benzeno inclui a reação com a glutatona (GSH) para formar ácido S-fenilmercaptúrico. O oxepino a partir de ação enzimática, abre o anel aromático, para se obter o muconaldeído reativo e ácido *trans,trans*-mucônico (Figura 2) (SUNGKYOOG, 2006). O óxido de benzeno, as benzoquinonas, muconaldeídos, e benzeno dihidrodil são eletrófilos que reagem prontamente com peptídeos, proteínas e DNA (IARC, 2005)

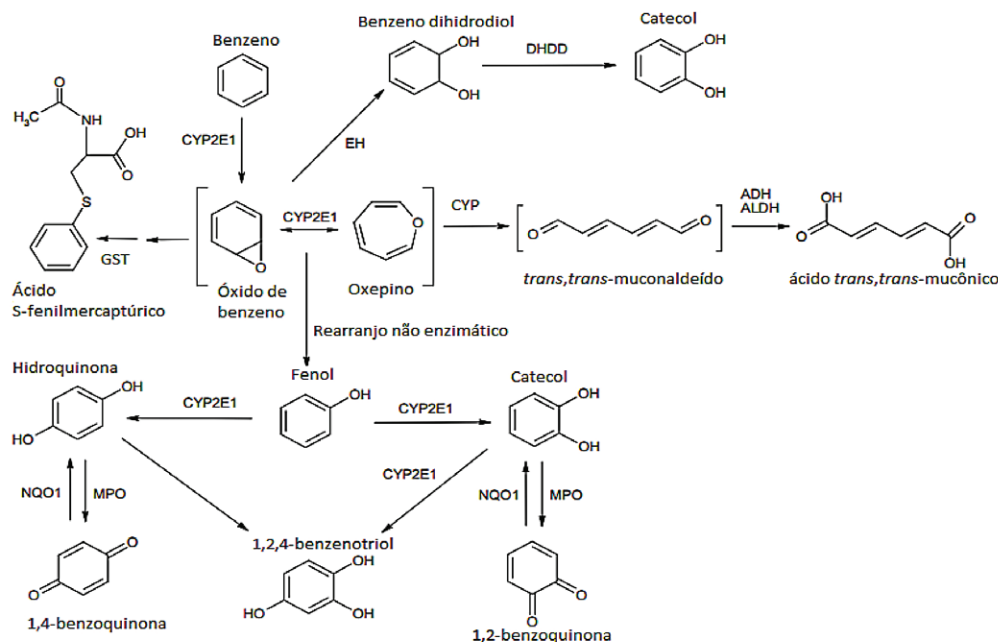


Figura 2 - Metabolismo do benzeno

ADH: álcool desidrogenase, ALDH: aldeído desidrogenase, CYP2E1: citocromo P-450 2E1, DHDD: dihidrodil desidrogenase, EH: epóxido hidrolase, GST: glutatona S-transferase, NQO1: quinona oxirredutase, MPO: mieloperoxidase.

Fonte: Adaptado de: <http://www.atsdr.cdc.gov>

Os dados em relação ao metabolismo de benzeno em humanos são provenientes principalmente de estudos usando exposição por inalação. Resultados de diversos estudos fornecem fortes evidências do envolvimento de CYP2E1 na oxidação do benzeno. Por exemplo, não há sinais de toxicidade induzida pelo benzeno quando observados em camundongos transgênicos que não expressam a atividade CYP2E1 hepática. Nesse estudo, os camundongos selvagens, com expressão de CYP2E1 expostos a vapores de benzeno, apresentaram citotoxicidade e genotoxicidade. (NICNAS, 2001).

Outro estudo que corrobora com o fato da toxicidade do benzeno estar ligada ao metabolismo foi realizado em 1997, que relata que trabalhadores ocupacionalmente expostos ao benzeno que possuem um fenótipo correspondente ao metabolismo rápido da enzi-

ma CYP2E1, eram mais suscetíveis à toxicidade do benzeno do que aqueles que expressam o metabolismo lento da CYP2E1 (ROTHMAN *et al.*, 1997).

A dose de metabólitos do benzeno no órgão alvo deve depender do nível da enzima responsável no fígado. Em um estudo realizado, a diferença interindividual na atividade da CYP2E1 variou de 13 vezes em amostras de fígado humano. A distribuição de polimorfismos genéticos era diferente entre as raças (SEATON *et al.*, 1994).

2.1.4 EXCREÇÃO

Dados humanos disponíveis indicam que, após exposição por inalação de benzeno, a principal via de eliminação de benzeno não metabolizado é via exalação. Depois de absorvido também é excreta-

do em seres humanos através do metabolismo de fenol e ácido mucônico, seguida de excreção urinária de derivados conjugados (sulfatos e glicuronídeos) (ATSDR, 2007).

Após exposição, observa-se a eliminação de cerca de 50% inalterado pelos pulmões, e 16%, também inalterado, pelo pulmão, após distribuição pelo organismo, conforme figura 3.

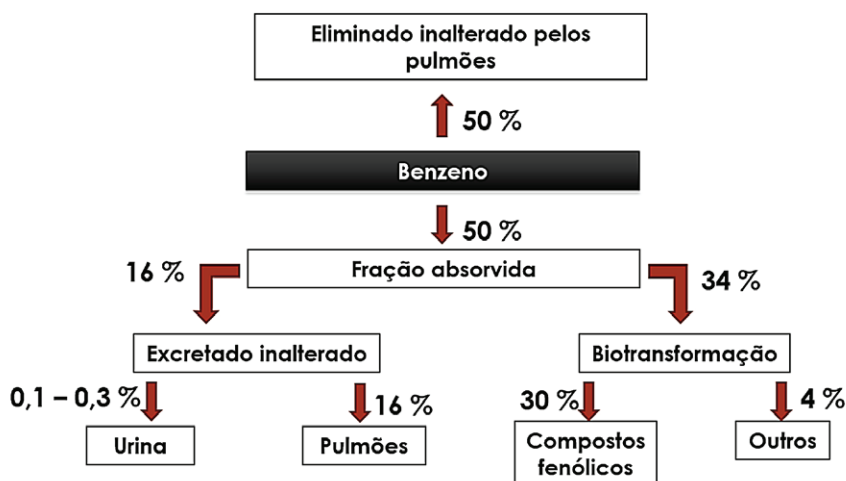


Figura 3 – Excreção do benzeno

Fonte: Adaptado de: AMARANTE, 1998.

A exposição humana ao benzeno no ar em concentrações entre 0,1 e 10 ppm, resulta em perfis de metabólitos urinários com 70-85% de fenol, 5-10% de cada hidroquinona, e, ácido *trans,trans*-mucônico e catecol, e menos do que 1% de ácido S-fenilmercaptopirico. Os conjugados de fenol e hidroquinona são os principais metabólitos urinários do benzeno (MIKOV *et al.*, 2012).

Em um estudo, observou-se que a excreção urinária de fenol foi inibida por uma dose de 1,5 g/kg de etanol em ratos tratados com benzeno (100 µL/kg). A hipótese dessa diminuição de fenol na urina é devido à competição pela enzima CYP2E1, enzima necessária tanto para o metabolismo do benzeno quanto para o etanol. Esse aspecto foi observado apenas para o uso agudo de etanol (MIKOV *et al.*, 2012).

2.2 Toxicodinâmica

Acredita-se geralmente que os metabólitos hepáticos reativos do benzeno são transportados para o alvo principal da toxicidade (medula óssea). Estudos indicam como prováveis mecanismos da mielotoxicidade do benzeno, aqueles relacionados com a maturação da célula primitiva multipotente e/ou de toda sua linhagem. É observado, algumas vezes, que a medula óssea de indivíduos expostos se apresenta normocelular ou hiperclular com pancitopenia periférica, demonstrando efeitos mais maturativos que proliferativos, o que concorda com as manifestações clínicas observadas, anemia aplásica e leucemia aguda. Esse quadro a princípio antagonístico deve ser compreendido sob a ótica da individualidade de cada ser biológico frente à susceptibilidade de resposta a uma determinada situação ou agressão. Por outro lado, a cada dia os estudiosos estão mais convencidos que um mesmo agente químico pode desencadear processos patológicos diferentes, dependendo da dose, frequência e duração da exposição (AMARANTE, 1998).

Metabólitos fenólicos (fenol, hidroquinona, catecol, 1,2,4-benzenotriol, 1,2- e 1,4-benzoquinona) desempenham um papel importante na toxicidade do benzeno. Smith (1999) observou que os metabólitos fenólicos podem ser metabolizados pelas peroxidases da medula óssea, tais como a mieloperoxidase (MPO), para radicais semiquinona e quinonas altamente reativas em razão da oxidação que converte oxigênio molecular em ânion superóxido, que é, em seguida, conver-

tido em peróxido de hidrogênio e no altamente reativo, radical hidroxila. Estes radicais agem sobre a camada fosfolipídica da membrana lesando a célula por uma reação auto catalítica. No núcleo causam danos irreversíveis ao material genético, levam a danos à tubulina, proteínas histonas, topoisomerase II e outras proteínas de DNA, e do próprio DNA (efeitos clastogênicos como quebra vertente, recombinação mitótica, translocações cromossômicas e aneuploidia), comprometem a fisiologia celular, por inativação enzimática, formando pontes dissulfídicas em ligações cruzadas nos aminoácidos (NICNAS, 2001). Também tem sido sugerido que o metabólito *trans,trans*-mucionaldeído pode ligar-se ao DNA pela formação de ligações cruzadas DNA-proteína (SUNGKYOOG, 2006). Esses eventos genotóxicos irão, por sua vez, causar a ativação de um proto-oncogene e inativação do gene supressor tumoral. Se isso ocorre nas células progenitoras iniciais, um clone leucêmico com vantagem de crescimento, poderá surgir (SMITH, 1996).

A exposição a concentrações excessivas de benzeno pode induzir depressão da medula óssea, o que leva a redução dos glóbulos e anemia aplásica. Outros mecanismos são por danos às células progenitoras, que podem ser expressos em efeitos hematopoiéticos e leucemogênicos, e inibição ou alteração de citocinas reguladoras produzidas pelas células da medula (ROTHMAN *et al.*, 1997). O macrófago que produz a interleucina-1-alfa (IL-1), uma citocina essencial para a hematopoese, é alvo da toxicidade do benzeno. Disfunção de macrófagos e diminuição da produção de IL-1- tem mostrado estar envolvido na anemia aplásica em seres humanos. Sabe-se que a hidroquinona inibe a conversão da pré-interleucina-1-alfa na citocina madura. Em pacientes expostos cronicamente ao benzeno, que apresentaram quadros graves de anemia aplásica, foi observado deficiência da produção de IL-1 por macrófagos. Para investigar o quadro, pesquisadores americanos trataram as células da medula de camundongos com benzeno. Verificou-se que estas células ainda eram capazes de produzir a pré-interleucina-1-alfa, após estímulo com endotoxinas, mas não houve a conversão deste precursor na citocina madura (AMARANTE, 1998)

O aumento da susceptibilidade à infecção, como resultado da supressão da leucopoiese é de grande importância e pode ser a cau-

sa principal de morte relacionada à exposição crônica ao benzeno. Esta exposição conduz a uma diminuição de linfócitos B e T *in vivo* e inibição da estimulação mitótica da proliferação de linfócitos (GILLIS *et al.*, 2007).

O benzeno apresenta, mesmo que raramente, ação sobre o sangue circulante, mais especificamente sobre as hemácias lisando-as, quando da intoxicação aguda. A hemólise, neste caso, deve-se as características de solvente orgânico apresentadas pelo benzeno, que é capaz de alterar a camada fosfolipídica dos eritrócitos (AMARANTE, 1998).

Vários estudos têm ligado a exposição ao benzeno a uma série de outros efeitos, incluindo distúrbios da menstruação, abortos espontâneos, melanoma e câncer de mama. No entanto, as relações causais entre a exposição e esses efeitos não foram estabelecidas devido a co-exposição a outros xenobióticos e resultados inconsistentes entre os estudos (ASTDR, 2007).

Sabe-se que após exposição ao benzeno foram observados efeitos que incluem narcose, hiperatividade, tremores, convulsões tônico-clônicas, e ligeira depressão do sistema nervoso. Embora haja dados suficientes para indicar que o sistema nervoso é um alvo da toxicidade do benzeno, a neurotoxicidade de benzeno não tem sido extensivamente estudada. Estudos adicionais em animais são necessários para identificar os limiares de neurotoxicidade (ASTDR, 2007).

Uma melhor compreensão mecanicista de como a exposição benzeno afeta a função das células do sistema imune humano, pode fornecer uma base para a melhoria do tratamento de condições clínicas decorrentes da exposição ao benzeno. Por conseguinte, uma metodologia para rastrear e identificar os efeitos prejudiciais do benzeno e metabólitos de benzeno não é apenas desejável, é crítico para identificar metodologias preventivas e terapêuticas adequadas (GILLIS *et al.*, 2007).

3 ASPECTOS OCUPACIONAIS

Estima-se que mundialmente cerca de dois milhões de trabalhadores estejam expostos ocupacionalmente ao benzeno a cada ano (COUTRIM; CARVALHO; ARCURI, 2000). Entende-se como exposição ocupacional ao benzeno, a exposição decorrente de atividades nos ambientes de trabalho, em concentrações no ar acima de níveis populacionais, ou seja, acima das concentrações a que pode estar exposta a população em geral (FUNDACENTRO, 2012).

No Brasil, o início das ações legais para diminuir a exposição ao benzeno ocorreu em 1982 quando foi proibido em todo o território nacional a fabricação de produtos tais como tintas, vernizes, colas, misturas de solventes que contivessem benzeno em sua composição em uma concentração superior a 1% em volume. Sabe-se, no entanto, que quando se trata de exposição às substâncias cancerígenas o ideal para a proteção da saúde do trabalhador é a proibição do uso do agente. Em razão da importância industrial do benzeno, esta condição não é viável. Em 1995, para garantir a diminuição da concentração de benzeno nos ambientes de trabalho foi instituído o Valor de Referência Tecnológico (VRT). O VRT é definido como a concentração de benzeno no ar considerada exequível do ponto de vista técnico; por exemplo, 2,5 ppm para as empresas siderúrgicas e 1,0 ppm para as demais empresas que produzem, transportam, armazenam, utilizam ou manipulam benzeno e suas misturas líquidas contendo 1% ou mais em volume (BRASIL, 1995; COUTRIM; CARVALHO; ARCURI, 2000).

Em pesquisa realizada entre trabalhadores de coqueria, verificou-se que a troca frequente dos uniformes de trabalho diminuía a absorção de benzeno pelo organismo. Assim, uma fonte de absorção deste agente pela pele é a roupa contaminada (FUNDACENTRO, 2012).

O *National Institute for Occupational Safety and Health*, NIOSH (Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional) estabelece

um IPVS (índice imediatamente perigoso à vida e à saúde) de 500 ppm para o benzeno (NIOSH, 1994). Os trabalhadores que apresentaram alterações hematológicas devido à exposição ao benzeno devem ser considerados suscetíveis ou hipersensibilizados, sendo maior o risco de agravamento do quadro, em especial o desenvolvimento de neoplasias. A reversão do quadro hematológico periférico é possível e pode ocorrer após um período longo do afastamento do risco (MOREIRA; GOMES, 2011). Em pessoas potencialmente expostas ao benzeno, todas as alterações hematológicas devem ser valorizadas, investigadas e justificadas (BRASIL, 2004).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É inerente ao efeito de substâncias carcinogênicas, como o benzeno, o aparecimento dos primeiros sintomas e sinais decorrentes da exposição ao agente tóxico ocorrer vários anos após o afastamento da fonte de exposição. Isto tem merecido, por parte das instituições de saúde pública cada vez mais atenção, no sentido de se estabelecer medidas de controle de riscos, como por exemplo, a avaliação ambiental e biológica (COSTA; COSTA, 2002).

Alguns estudos indicam que exposição intermitente ao benzeno é pior que a exposição contínua. Assim, todas as atividades que envolvem benzeno devem ser controladas, mesmo aquelas de curta duração ou que sejam executadas apenas poucas vezes por semana ou por mês (FUNDACENTRO, 2012).

Conhecidos os efeitos desse xenobiótico à saúde humana, capaz de provocar danos irreversíveis à mesma, faz-se necessário a redução da utilização desse solvente em todas as escalas possíveis. Quando não for possível, de fato, um intenso monitoramento da saúde dos trabalhadores expostos em suas atividades laborais é requerido. Para isso, faz-se essencial a adoção de medidas de proteção coletiva no processo de trabalho, minimizando a exposição ou eliminando o agente, e medidas de proteção individual que contribuem definitivamente na prevenção da intoxicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMARANTE, L.H. *Estudo da exposição ocupacional ao benzeno: Avaliação de sua hematotoxicidade*. 1998. 33f. Monografia (Especialização em Toxicologia Ocupacional) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1998.
- ATSDR. *Toxicological profile for benzene*. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, G.A, 2007. Disponível em: <www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>. Acesso em 20 mar. 2015.
- BRASIL. *Portaria n. 14*, de 20 de dezembro de 1995. Incluir na Norma Regulamentadora n.º 15 - ATIVIDADES E OPERAÇÕES INSALUBRES, o Anexo 13-A - Benzeno, Brasília, DF, dez. 1995. Disponível em: < <http://portal.mte.gov.br/>>. Acesso em 01 mar. 2015.
- BRASIL. *Portaria n. 776*, de 28 de abril de 2004. Brasília, DF, dez. 2004. Dispõe sobre a regulamentação dos procedimentos relativos à vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno, e dá outras providências. Disponível em: < <http://portal.mte.gov.br/>>. Acesso em 01 mar. 2015.
- COSTA, M. A. F.; COSTA, M. F. B. Benzeno: uma questão de Saúde Pública. *Interciência*. Rio de Janeiro, v.27, n. 4, p. 201-204, abr. 2002. Disponível em: <www.uff.br/toxicologiaclinica>. Acesso em: 20 mar. 2015.
- COUTRIM, M.X.; CARVALHO, R.L.F.; ARCURI, A.S.A. Avaliação dos métodos analíticos para a determinação de metabólitos do benzeno como potenciais biomarcadores de exposição humana ao benzeno no ar. *Química Nova*. São Paulo, v.23, n.5, p.653-663, 2000. Disponível em: <<http://www.scielo.br>>. Acesso em: 21 abr. 2015
- ECHA - European Chemicals Agency. European Union Risk Assessment Report: Benzene. Germany, 2008. Disponível em: <<http://echa.europa.eu>>. Acesso em: 21 abr. 2015

FUNDACENTRO. *Efeitos da exposição ao benzeno para a saúde*. Ministério do Trabalho e Emprego, 2012. Disponível em: < <http://www.br.com.br>>. Acesso em 21 abr. 2015.

GILLIS, B.; GAVIN, I.M.; ARBIEVA, Z.; KING, S.T.; JAYARAMAN, S.; PRABHAKAR, B.S. Identification of human cell responses to benzene and benzene metabolites. *Genomics*. Chicago, v.90, n.3, 324-333, set. 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER – IARC. *Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC Monographs*. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2005. Disponível em: <<http://www.iarc.fr/>>. Acesso em: 20 abr. 2015.

JUNIOR, W.F.M. *Eficiência e precaução na siderurgia a base de coque: A implementação de uma coqueria em Ipatinga/MG*. 2010.183f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) – Faculdade de Engenharia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, Minas Gerais, 2010. Disponível em: <<http://www.repositorio.ufop.br>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

LARINI, L., SALGADO, P.E.T. Compostos voláteis. In: LARINI, L. *Toxicologia*. São Paulo: Manole, 1993. P. 77-122.

MIKOV, I.; STANKOV, K.; VASOVIC, V.; MIKOV, A.; GOLOCORBIN-KON, S.; MIKOV, M. Effect of simultaneous exposure to benzene and ethanol on urinary thioether excretion. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics*. Novi Sad, 2012. Disponível em: <<http://archiwum.ciop.pl/50499>>. Acesso em: 20 abr. 2015.

MOREIRA, G. M.; GOMES, S. F. Intoxicação ocupacional pelo benzeno: um assunto de saúde ambiental. *Revista Brasileira de Odontologia*, Rio de Janeiro, v.68, n.2, p.171-174, 2011. Disponível em: <<http://revista.aborj.org.br>>. Acesso em: 25 abr. 2015.

NICNAS – National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme. *Benzene - Priority Existing Chemical Assessment Report Nº 21*, Australia, set. 2001. Disponível em: < <http://www.nicnas.gov.au>>. Acesso em 27 abr. 2015.

NIOSH - National Institute of Occupational Safety and Health. Documentation for immediately dangerous to life or health concentrations (IDLHs) – Benzene, 1994. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/niosh/topics/benzene/>>. Acesso em: 21 abr. 2015.

ROTHMAN, N.; SMITH, M.T.; HAYES, R. B.; TRAVER, R. D.; HOENER, B.; CAMPLEMAN, S.; LI, G. L.; DOSEMECI, M.; LINET, M.; ZHANG, L.; XI, L.; WACHOLDER, S.; LU, W.; MEYER, K. B.; TITENKO-HOLLAND, N.; STEWART, J. T.; YIN, S.; ROSS, D. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQ01 609C -T mutation and rapid fractional excretion of chlorthalidone. *Cancer Research*, California, 15 jul 1997. Disponível em: <<http://cancerres.aacrjournals.org>>. Acesso em: 27 abr. 2015.

SEATON, M.J.; SCHLOSSER, P.M.; BOND, J.A.; MEDINSKY, M.A. Benzene metabolism by human liver microsomes in relation to cytochrome P450 2E1 activity. *Carcinogenesis*. Triangle Park. 15 set 1994. Disponível em: <<http://carcin.oxfordjournals.org>>. Acesso em: 20 abr. 2015.

SMITH, M. T. Benzene, NQ01, and genetic susceptibility to cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. California, v.96, p. 7624-7626, jul. 1999. Disponível em: <<http://www.pnas.org>>. Acesso em: 30 mar. 2015.

SMITH, M. T. The Mechanism of Benzene-induced leukemia: A Hypothesis and Speculations on the Causes of Leukemia. *Environmental Health Perspectives*. California, v. 104, p.1220 – 1225, dez. 1996. Disponível em: <<http://ehpnet1.niehs.nih.gov/docs/1996/vol104/p1220-1225/smith.html>>. Acesso em: 01 mai. 2015.

SOLOMONS, T. W. G. *Química Orgânica*. 9 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2009.

SUNGKYOON, K. *Benzene Metabolism in Humans: Dose-dependent Metabolism and Interindividual Variability*. 2006. 131f. Dissertação (Pós-doutorado em Engenharia) – Universidade da Carolina do Norte. Chapel Hill, Carolina do Norte. 2006. Disponível em: <<https://cdr.lib.unc.edu>>. Acesso em: 30 mar. 2015.

USP - United States Pharmacopeia. 37.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2014. p.217-218.

WHO – World Health Organization. *Exposure to benzene*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2010. Disponível em: <www.who.int/ipcs/features/benzene.pdf?ua=1>. Acesso em 20 mar. 2015.