

AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE FRENTISTAS EXPOSTOS DIRETAMENTE A COMBUSTÍVEIS AUTOMOTIVOS DA CIDADE DE LAGOA DA PRATA – MG

Ana Cláudia Rabelo¹, Amanda Santos Carvalho¹, Gabriela Silva Castro¹, Sebastião Daniel Guarino Oliveira², Tales Renato Ferreira Carvalho¹, Gabriela Campos de Oliveira Filgueira^{1,3}

¹ Departamento de Farmácia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto São Francisco. Avenida Laerton Paulinelli 153, CEP 35595-000, Monsenhor Parreiras, Luz, Minas Gerais, Brasil.

² Departamento de Administração, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras do Alto São Francisco. Avenida Laerton Paulinelli 153, CEP 35595-000, Monsenhor Parreiras, Luz, Minas Gerais, Brasil.

³ Autor correspondente. E-mail: gfilgueira@fasf.edu.br

RESUMO

A exposição ocupacional a substâncias tóxicas é um assunto de extrema relevância, pois seu monitoramento pode evitar os males que esses toxicantes causam ao trabalhador. O objetivo desse estudo foi avaliar o nível de exposição ocupacional de frentistas ao benzeno e tolueno, componentes da gasolina. O presente estudo foi realizado no município de Lagoa da Prata-MG, no período de Maio a Agosto/2016, com frentistas de postos de combustíveis. Participaram da pesquisa cinco postos de combustíveis e quatorze frentistas foram selecionados. As amostras foram coletadas no final do terceiro dia de trabalho consecutivo, após seis horas de exposição no dia da coleta. As dosagens de ácido trans, trans-mucônico (ATTM) e ácido hipúrico (AH) foram realizadas por laboratório particular, pelo método Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (CLAE). Todos participantes eram do sexo masculino, 36% tinham entre 20 a 29 anos, 50% dos voluntários fumavam, mais de 70% consumiam bebidas alcóolicas e 64% dos entrevistados trabalhavam a menos de cinco anos como frentista. Todos os voluntários apresentaram níveis de ATTM e AH abaixo dos valores de referência para ambos. Os dados observados sugerem que cidades com menor fluxo de automóveis e, conseqüentemente, menor número de abastecimentos, há menor exposição aos toxicantes.

Palavras-chave: ácido trans, trans-mucônico, ácido hipúrico, toxicologia ocupacional, gasolina.

ABSTRACT

Occupational exposure to toxic substances is a matter of extreme relevance because monitoring them can help avoid the ill effects these toxicants can cause in workers. The objective of this study was to evaluate the level of occupational exposure of benzene and toluene, components in gasoline. The present study was carried out in the municipality of Lagoa da Prata, Minas Gerais, Brazil, from May to August 2016, with gas station attendants. Five gas stations participated in the survey, from which fourteen gas station attendants were selected. Samples were collected at the end of the third consecutive day of, after six hours of exposure on the day of collection. The dosages of trans, trans-muconic acid (TTMA) and hippuric acid (HA) were tested by a private laboratory, using the High Performance Liquid Chromatography method (HPLC). All participants were male. Thirty-six percent were between 20 and 29 years of age, 50% were tobacco smokers, more than 70% drank alcoholic beverages, and 64% had worked less than five years as a gas station attendant. All volunteers

had ATTM and AH levels below the reference values for both. The data suggest that in towns where there is a smaller number of fueling stops at the stations, there is less exposure to the toxicants.

Keywords: trans, trans-muconic acid, hippuric acid, occupational toxicology, gasoline.

INTRODUÇÃO

A exposição ocupacional a substâncias tóxicas é um assunto de extrema relevância. A preservação da saúde dos trabalhadores é uma exigência garantida por lei e cumprir essa determinação inclui monitorar e controlar o nível de exposição a estes toxicantes (INCA, 2012; D'ALASCIO et al., 2014). A Organização Internacional do Trabalho estimou, em 2004, 35 milhões de casos anuais de doenças associadas ao exercício laboral por exposição a substâncias químicas, resultando em 439.000 mortes por ano (KATO; GARCIA; WUNSCH FILHO, 2007; MARQUES, 2011).

Os combustíveis estão entre os agentes que apresentam elevada toxicidade e estão presentes em ambientes laborais. A gasolina é um dos combustíveis mais utilizados e é constituída, dentre outros elementos, por uma combinação de hidrocarbonetos aromáticos derivados do petróleo, como o benzeno, o tolueno, etilbenzeno e os isômeros de xileno (BTEX), todos conhecidos por seu potencial de acarretar danos ao organismo (GRENDELE; TEIXEIRA, 2009; SILVA et al., 2009; MARQUES, 2011; CAMPOS, 2013).

O benzeno e o tolueno apresentam-se como fluidos incolores, lipossolúveis, voláteis, inflamáveis e de odor característico (GRENDELE; TEIXEIRA, 2009; GUTERRES, 2010; CAMPOS, 2013; SAHRI; WIDAJATI, 2013). O tolueno, ou metilbenzeno, possui fórmula molecular $C_6H_5CH_3$, é absorvido essencialmente por via pulmonar e atua nocivamente no sistema nervoso central (GRENDELE; TEIXEIRA, 2009; GUTERRES, 2010). Em exposições crônicas resulta em hepatotoxicidade e a nefrotoxicidade (GUTERRES, 2010; GONZALES, 2010; MARQUES, 2011).

O benzeno, cuja fórmula molecular é C_6H_6 , é um derivado do petróleo utilizado como solvente e na síntese de outros compostos químicos. Está diretamente inserido na indústria e, em menores quantidades, onipresente no ambiente urbano. O benzeno penetra no corpo essencialmente por via aérea, mas, em casos raros, pode acidentalmente ser ingerido ou atravessar a pele na forma líquida (WEISEL, 2010; ARCURI et al., 2012; CAMPOS, 2013; CERQUEIRA et al., 2013; D'ALASCIO et al., 2014). Em exposições agudas, causa depressão do sistema nervoso central e, a longo prazo, origina alterações neurocomportamentais,

hematológicas, neoplásicas e mutagênicas (ARCURI et al., 2012; CAMPOS, 2013). Em 1983 a Agência Internacional de Estudos sobre o Câncer (IARC) instituiu o benzeno como um agente cancerígeno a humanos (MARTINS, 1999; CAMPOS, 2013; D'ALASCIO et al., 2014; MORO et al., 2015).

A toxicologia ocupacional auxilia na prevenção, diagnóstico e monitoramento destas intoxicações nos ambientes de trabalho, através da elaboração de biomarcadores ou Indicadores Biológicos de Exposição (IBEs) (CAMPOS, 2013). A identificação destes IBEs em fluidos biológicos (urina, sangue) ou tecidos indica a ocorrência ou não de exposição a um determinado tóxico. O IBE deve ser escolhido conforme sua especificidade e a correta relação entre sua dose no organismo e a dimensão da exposição (COUTRIM; CARVALHO; ARCURI, 2000). De acordo com esses critérios, são considerados ideais para benzeno e tolueno, respectivamente, os biomarcadores Ácido Trans, Trans-Mucônico (ATTM) e Ácido Hipúrico (AH) e a matriz biológica de escolha é a urina (COUTRIM; CARVALHO; ARCURI, 2000; SIQUEIRA; PAIVA, 2002; ARCURI et al., 2012; CAMPOS, 2013).

Considerando a relevância da correlação entre a exposição ocupacional e a saúde do trabalhador, propõe-se, através do presente estudo, avaliar o nível de exposição ocupacional de frentistas de postos de combustíveis ao benzeno e tolueno. Como o benzeno e tolueno podem provocar malefícios ao corpo humano, faz-se necessário monitorar sua exposição em frentistas que lidam diretamente com estes toxicantes. Além disso, não há na literatura dados sobre a exposição ocupacional de frentistas na região do centro-oeste mineiro.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo analítico observacional transversal e foi realizado no período de maio a agosto de 2016, cuja amostra correspondeu aos frentistas dos postos de revenda de combustíveis de Lagoa da Prata, cidade localizada na região centro-oeste de Minas Gerais com área territorial de 439,984 km² e população, em 2016, estimada em 50.700 habitantes (IBGE, 2016).

Todos os postos de combustíveis de Lagoa da Prata foram convidados a fazer parte do projeto, no entanto, apenas cinco estabelecimentos permitiram a realização da pesquisa com seus funcionários. Nos postos autorizados, os voluntários foram selecionados obedecendo aos seguintes critérios: exercera função de frentista há, no mínimo, seis meses; estar envolvido diretamente com o uso diário das bombas de combustíveis e atuar em jornada laboral de, pelo menos, três dias consecutivos de trabalho.

Foram selecionados 14 frentistas que corresponderam aos critérios de inclusão. Ao aceitarem participar do estudo, os voluntários foram informados da garantia da preservação de sua identidade e receberam explicações sobre os procedimentos aos quais seriam submetidos. Após concordarem com as condições, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO A) e preencheram um questionário (APÊNDICE A) fornecendo informações referentes a hábitos como uso de cigarro e consumo de bebidas alcoólicas, aspectos pessoais como idade e sexo, além de informações trabalhistas como horas trabalhadas e tempo de trabalho.

Para a realização dos exames de detecção de ATTMe AH, que objetivam mensurar a dosagem de benzeno e tolueno, respectivamente, foi solicitado que cada um dos frentistas fornecesse uma amostra de urina, proveniente de micção única e sem desprezar o primeiro jato. A amostra foi coletada ao término do terceiro dia de trabalho consecutivo, após seis horas de exposição no dia da coleta, conforme procedimentos indicados na portaria nº 34/2001 e na norma regulamentadora nº 07/1978 do Ministério do Trabalho e Emprego (BRASIL, 1978; BRASIL, 2001). As amostras foram mantidas em refrigeração (entre 2 e 8°C) e enviadas no dia seguinte ao laboratório de apoio na cidade de Cascavel-PR, para a realização dos exames.

Os exames foram realizados pelo método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), através dos aparelhos CLAE modelos 1260 e 1290 da Agilent Technologies. A técnica de CLAE tem como princípio a separação de componentes de uma substância por meio de afinidade seletiva dos elementos a uma das fases do conjunto cromatográfico. O procedimento consiste na migração da amostra, incorporada à fase móvel, através de uma coluna cromatográfica – fase estacionária – por ação de uma bomba de alta pressão. Enquanto a amostra percorre o complexo, os constituintes que apresentam maior interação com a fase estacionária são retidos por um tempo mais longo que os com maior afinidade pela fase móvel, possibilitando a separação e identificação, por meio de um cromatograma, dos diversos componentes da amostra (CHUST, 1990; MARTINS, 1999; MARTINS; SIQUEIRA, 2002; HONÓRIO, 2013; ARAÚJO, 2015; DOLENGA, 2016).

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software R (R Development Core Team, 2016). Os dados foram descritos como frequências absolutas e percentuais e por meio de medidas como média, desvio-padrão, mediana e percentis 25-75 (boxplots). As associações foram realizadas pelo teste de correlação linear de Pearson. Para todas as comparações adotou-se um nível de significância de 5%.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Todos os participantes da pesquisa (n=14) eram do sexo masculino, com idade média de $37,8 \pm 12,5$ anos. Metade dos voluntários fumava (n=7) e mais de 70% (n=10) consumiam bebidas alcoólicas. Quase 60% (n=8) trabalhavam mais de quarenta e quatro horas semanais e cerca de 65% (n=9) trabalhavam há menos de cinco anos como frentista.

A frequência dos dados referentes à idade, hábitos e informações trabalhistas é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Características dos voluntários investigados referentes a hábitos, idade e informações trabalhistas.

	Critérios	n. (%)
Idade (n=14)	20-29 anos	05 (36)
	30-39 anos	03 (21)
	40-49 anos	04 (29)
	50-59 anos	02 (14)
Tabagismo (n=14)	Não	07 (50)
	1-2 cigarros por dia	02 (14)
	3-10 cigarros por dia	01 (07)
	>10 cigarros por dia	04 (29)
Tempo de tabagismo (n=7)	< 05 anos	01 (14)
	06-10 anos	03 (43)
	> 10 anos	03 (43)
Consumo de bebida alcoólica (n=14)	Não	04 (29)
	Raramente	02 (14)
	1-2 vezes por semana	03 (21)
	3-5 vezes por semana	05 (36)
Tempo de consumo de bebida alcoólica (n=10)	< 05 anos	02 (20)
	06-10 anos	02 (20)
	> 10 anos	06 (60)
Horas trabalhadas por dia (n=14)	6-8 horas	12 (85)
	> 8 horas	02 (14)
Horas trabalhadas por semana (n=14)	< 40 horas	01 (07)
	40-44 horas	05 (36)
	> 44 horas	08 (57)
Tempo de trabalho (n=14)	< 05 anos	09 (64)
	06-10 anos	01 (07)
	> 10 anos	04 (29)

n: número de voluntários

Os resultados individuais da dosagem de ATTM e AH estão descritos na Figura 1. Todos os voluntários apresentaram níveis abaixo dos valores de referência para ATTM (até 0,5 mg/g de creatinina) e AH (até 1,5 g/g de creatinina), cujas médias foram, respectivamente, $0,06 \pm 0,05$ mg/g de creatinina e $0,08 \pm 0,05$ g/g de creatinina.

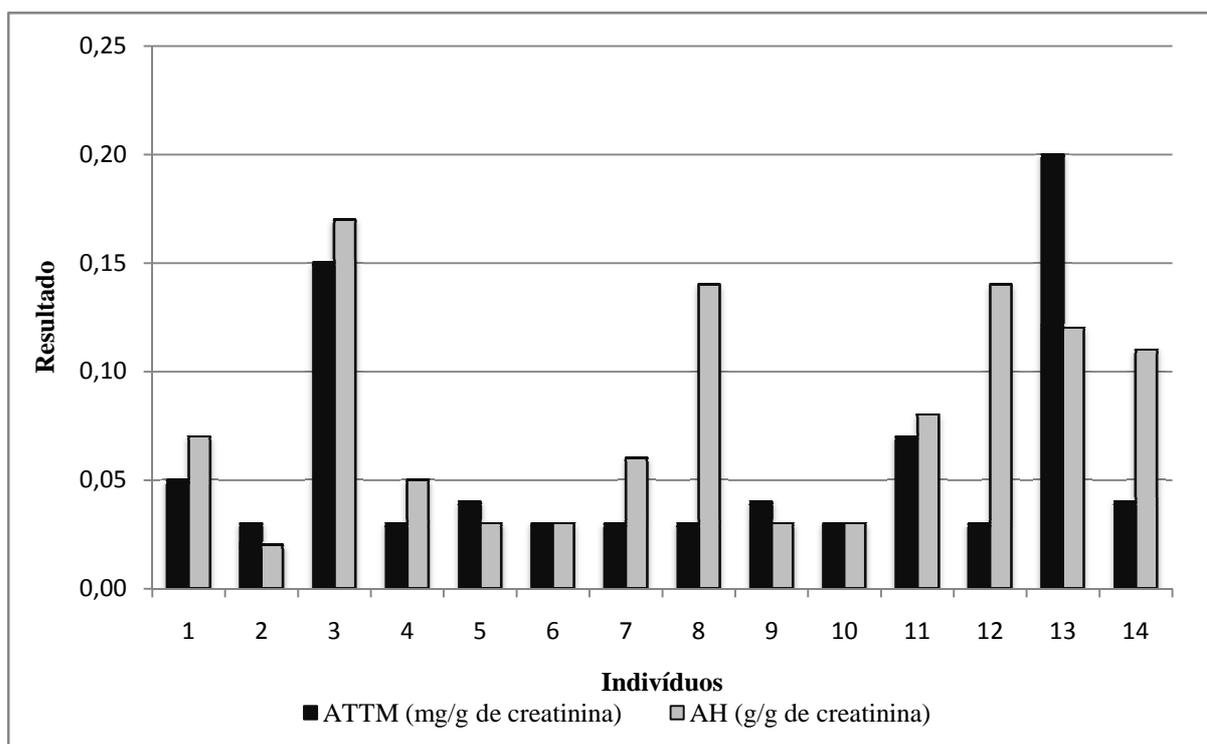


Figura 1 – Resultados individuais dos exames laboratoriais de ATTM e AH urinários

Uma das justificativas para os teores de ATTM urinário encontrados nos frentistas serem abaixo do valor de referência é a exposição concomitante aos vapores de tolueno e benzeno. Essas substâncias têm processos análogos de biotransformação, inibindo competitivamente o metabolismo do benzeno (INOUE et al., 1989; BRONDEAU et al., 1992; COSTA, 2001; SARCURI et al., 2012). Um estudo feito por Inoue et al. (1989) observou que os níveis de ATTM foram 25% mais baixos em trabalhadores expostos simultaneamente a benzeno e tolueno, do que aqueles que tinham contato somente com benzeno, em condições similares.

Outra explicação deve-se a proporção de 0,29 automóveis por habitantes no município de Lagoa da Prata, número bem menor que o de cidades com maior porte, como em Belo Horizonte – MG, cuja razão é de 0,47 automóveis para cada habitante (ANP, 2017; IBGE, 2017). No trabalho realizado por Campos (2013) com frentistas desse município, a média dos níveis de ATTM consistiu em $1,38 \pm 1,18$ mg/g de creatinina, resultados acima dos

encontrados no presente estudo. Esses dados sugerem que quanto maior a razão de veículos por habitante, maior a frequência de abastecimento e maior a exposição dos frentistas aos tóxicos.

A idade parece não exercer influência nos níveis de AH e ATTM (Figura 2), assim como observado nos estudos de Paula et al. (2003); Sahri e Widajati (2013) e Araújo (2015).

Os frentistas fumantes apresentaram valores de ATTM urinários mais elevados que os frentistas não fumantes (Figura 2), condizendo com diversos trabalhos (MELIKIAN; PRAHALAD; HOFFMANN, 1993; COUTRIM; CARVALHO; ARCURI, 2000; PAULA et al., 2003; MENEZES et al., 2008; CAMPOS, 2013; ARAÚJO, 2015).

Além disso, os níveis do ATTM são mais altos nos frentistas com maior tempo como fumante. Esses também são os frentistas que fumam mais cigarros por dia. No entanto, os níveis de AH não apresentaram associação com o hábito de fumar (Figura 2), corroborando os resultados obtidos por Siqueira e Paiva (2002) e Sahri e Widajati (2013).

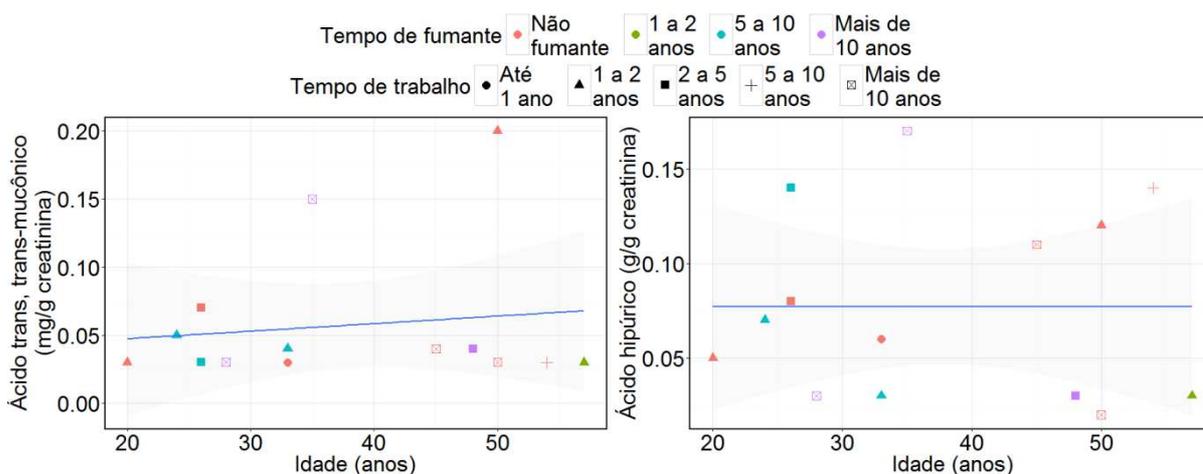


Figura 2 – Relação entre idade, tempo de fumante, tempo de trabalho e os biomarcadores ATTM e AH

O etilismo aparentemente não se correlaciona com os valores de AH ou ATTM (Figura 3), pois indivíduos que apresentaram os valores mais altos em ambos os exames possuem variado tempo de etilismo, corroborando os trabalhos de Siqueira e Paiva (2002) e Paula et al. (2003). No entanto, outros pesquisadores obtiveram resultados controversos, como Martins e Siqueira (2004), cujos níveis de ATTM foram mais baixos em indivíduos que ingeriam bebidas alcoólicas do que nos voluntários sem esse hábito, e Javelaud et al. (1998), no qual houve um aumento em mais de cinco vezes nos níveis de ATTM dos voluntários que consumiam bebidas alcoólicas.

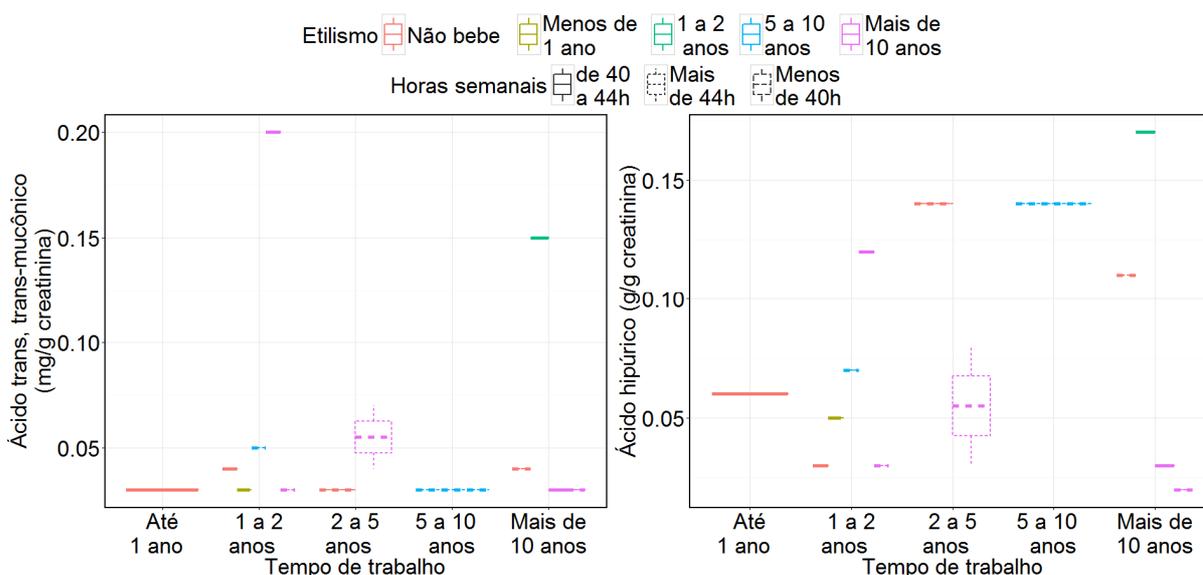


Figura 3 – Relação entre tempo de trabalho, tempo de etilismo, horas semanais trabalhadas e os biomarcadores ATTM e AH

O fumo aparentemente possui maior influência sobre os níveis de ATTM do que as horas de trabalho (Figura 4). Entretanto as horas de trabalho aparentemente influenciam mais os níveis do AH (Figura 5), discordando dos resultados encontrados por Sahri e Widajati (2013), em que não houve correlação entre as horas trabalhadas e o AH.

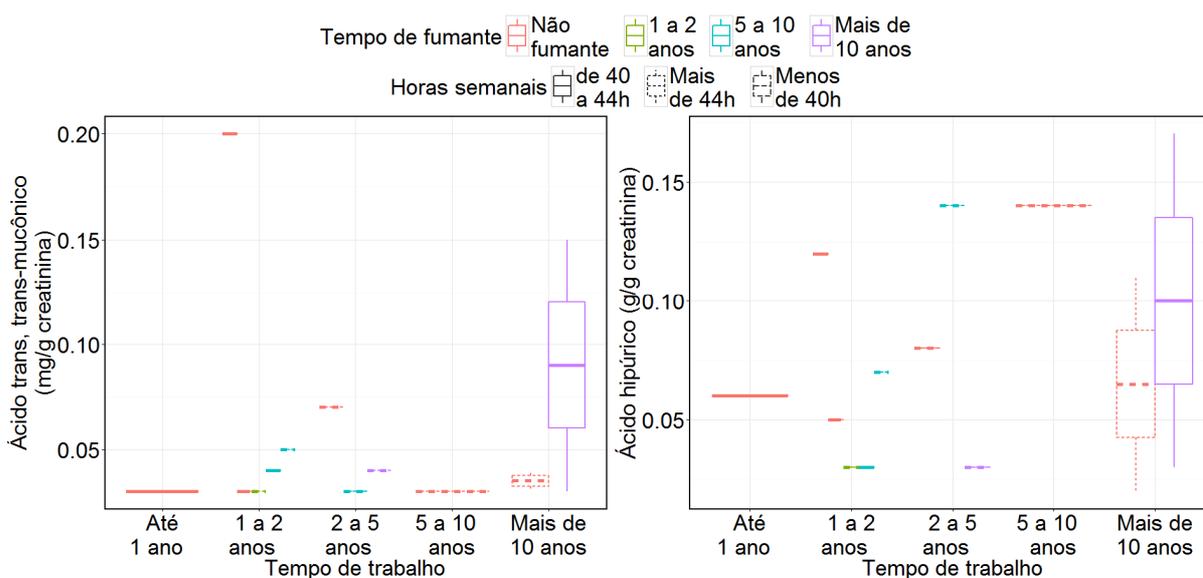


Figura 4 – Relação entre tempo de trabalho, tempo de fumante, horas semanais trabalhadas e os biomarcadores ATTM e AH

Diferente dos resultados obtidos por Grendele e Teixeira (2009), não foi encontrada diferença considerável nos níveis de ATTM urinário em função do tempo de trabalho, pois os resultados foram semelhantes para os frentistas que trabalharam de um a dois anos como para os frentistas que já trabalharam por mais de 10 anos (Figura 5).

No entanto, os níveis de AH tendem a ser mais altos e apresentar maior variabilidade nos indivíduos que trabalharam por mais de dois anos se comparado com os indivíduos que trabalharam por até dois anos (Figura 5).

Os frentistas que trabalham por mais de 44 horas semanais apresentaram níveis do ATTM mais baixos do que frentistas que trabalham por menos tempo semanalmente. Provavelmente, esse resultado foi decorrente da reduzida quantidade de indivíduos avaliados.

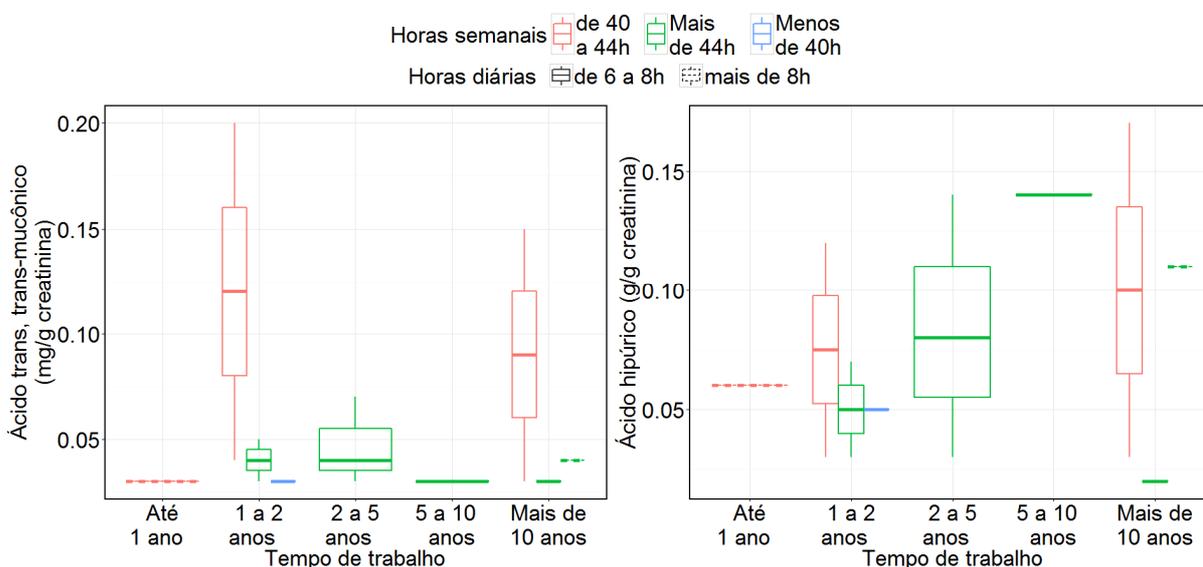


Figura 5 – Relação entre tempo de trabalho, horas semanais trabalhadas, horas diárias trabalhadas e os biomarcadores ATTM e AH

O baixo número de voluntários foi uma das limitações da pesquisa, e ocorreu devido à pequena quantidade de postos de combustíveis na cidade de Lagoa da Prata que autorizaram a participação dos seus funcionários.

Outro fator limitante foi a necessidade de retenção urinária de ao menos 4 horas antes da coleta (VIOLANTE et al.; 2003). Todos os frentistas foram orientados sobre essa exigência, entretanto essa é uma variável não controlada, pois depende da cooperação dos voluntários para o fornecimento de informações verídicas.

Apesar dos resultados dos exames de AH e ATTM estarem todos abaixo dos valores de referência, a necessidade de manter os devidos cuidados para evitar os danos causados pela

exposição ocupacional ao benzeno e tolueno não pode ser descartada, pois não há nível seguro de exposição a estes toxicantes. A adoção de medidas preventivas, como o uso dos Equipamentos de Proteção Individual (EPIs), é o principal meio para auxiliar na preservação da saúde dos frentistas e outros trabalhadores que atuam em contato direto com esses toxicantes.

CONCLUSÕES

O estudo mostrou-se importante para a região estudada, pois forneceu dados antes inexistentes acerca da exposição ocupacional ao benzeno e tolueno em Lagoa da Prata, Minas Gerais, bem como a relação dos níveis de toxicantes com hábitos de vida. Os dados observados sugerem uma menor exposição aos toxicantes em cidades com menor fluxo de automóveis e conseqüentemente menor número de abastecimentos em postos de combustível. O estudo também contribuirá para a elaboração de novos e amplos trabalhos na região, nos quais sugerimos a inclusão de um número maior de voluntários.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO, GÁS NATURAL E BIOCOMBUSTÍVEIS (ANP). Consultas: postos revendedores de combustíveis. Permite consultar a regularidade do estabelecimento. Também pode ser emitido o Certificado de Autorização de Posto Revendedor, o qual atesta sua situação perante terceiros. 2017.

ARAÚJO, E. C. Níveis de trans, trans-mucônico na urina como biomarcador de exposição ao benzeno e alterações hematológicas na população do bairro Piquiá de Cima, Açailândia – MA.2015. 89p. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2015.

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

BRASIL.Ministério do Trabalho e Emprego. NR 07 – Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional. Redação dada pela Portaria GM nº 3.214, de 08 de junho de 1978.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria n. 34, de 20 de dezembro de 2001. Dispõe sobre a regulamentação dos procedimentos relativos à vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 27dez. 2001. Seção 1, p. 206.

BRONDEAU, M. T. et al. Evaluation of the interaction of benzene and toluene

on the urinary excretion of t,t-muconic acid in rats. *Toxicology Letters*, v. 61, n. 1, p. 311-316, mar. 1992.

CAMPOS, M. A. A. Teste Cometa: validação do método e avaliação da exposição ocupacional ao benzeno presente na gasolina através dos biomarcadores de exposição e genotoxicidade. 2013. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

CERQUEIRA, G. S. et al. Exposição ocupacional a gasolina - um estudo transversal. *Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade*, v. 6, n. 1, p. 05-14, fev. 2013.

CHUST, R. B. Introdução à cromatografia de líquidos (HPLC). *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, v. 2, n. 39, p. 43-53, mar. 1990.

COSTA, M. de F. B. da. Estudo da aplicabilidade do ácido trans,trans-mucônico urinário como indicador biológico de exposição ao benzeno. 2001. 124 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2001.

COUtrim, M. X.; CARVALHO, L. R. F. de; 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. *Quím. Nova*, São Paulo, v. 23, n. 5, p. 653-663, out. 2000.

D'ALASCIO, R. G. et al. Sintomas relacionados à exposição ocupacional ao benzeno e hábitos ocupacionais em trabalhadores de postos de revenda de combustíveis a varejo na região sul de Santa Catarina. *Rev. Bras. Med. Trab.*, v. 12, n. 1, p. 21-29, mar. 2014.

DOLENGA, C.J. R. Determinação de toxinas urêmicas em amostras biológicas por Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC). 2016. 65 f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia, Parasitologia e Patologia) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

GONZALEZ, K. C. et al. Estudo retrospectivo dos níveis de ácido hipúrico urinário em exames de toxicologia ocupacional. *Ciênc. saúde coletiva*. Rio de Janeiro, v. 15, supl. 1, p. 1637-1641, jun. 2010.

GRENDELE, G. L.; TEIXEIRA, M. L. Avaliação de ácido hipúrico como biomarcador de exposição ocupacional em trabalhadores de postos de combustíveis. *Rev. Saúde e Pesquisa*. v. 2, n. 3, p. 319-324, set./dez. 2009.

GUTERRES, R. de F. F. Análise por Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE) de amostras urinárias de trabalhadores expostos ocupacionalmente a solventes orgânicos em uma indústria no município de Maravilha-SC, Brasil. 2010. 66 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Universidade Comunitária Regional de Chapecó, Chapecó, 2010.

HONÓRIO, T. C. de D. Validação analítica de método em HPLC-PDA para avaliação do perfil de exposição a solventes orgânicos aromáticos em comunidade universitária. 2013. 83 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2013.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA ESTATÍSTICA (IBGE). Cidades. Apresenta informações sobre todos os municípios do Brasil. 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho. Rio de Janeiro: INCA, 2012. 187p.

INOUE, O. et al. Urinary t,t-muconic acid as an indicator of exposure to benzene. *British Journal of Industrial Medicine*. v. 46, n.1, p. 122-127, fev. 1989.

JAVELAUD, B. et al. Benzene exposure in car mechanics and road tanker drivers. *Int arch occup environ health*. v. 71, n. 4, p.277-283, jun. 1998.

KATO, M.; GARCIA, E. G.; WUNSCH FILHO, V. Exposição a agentes químicos e a saúde do trabalhador. *Rev. bras. saúde ocup.*São Paulo, v. 32, n. 116, p. 06-10, dez. 2007.

MARQUES, T. B. Caracterização do risco ocupacional em frentistas da cidade de Campina Grande/PB. 2011. 17p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2011.

MARTINS, I. Determinação do ácido trans, trans-mucônico urinário por cromatografia líquida de alta eficiência visando a biomonitorização de trabalhadores expostos ao benzeno. 1999. 102p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.

MARTINS, I; SIQUEIRA, M. E. P. B. de. Determinação do ácido trans,trans-mucônico em urina: validação de um método analítico por cromatografia líquida de alta eficiência. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 38, n. 2, p. 205-213, abr./maio/jun. 2002.

MARTINS, I.; SIQUEIRA, M. E. P. B. de. Trans, trans-muconic acid in urine amples collected in three periods from benzene handling workers in a Brazilian refinery. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 40, n. 2, p. 197-201, jun. 2004.

MELIKIAN, A. A.; PRAHALAD, A. K.; HOFFMANN, D. Urinary trans,trans-muconic acid as an indicator of exposure to benzene. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention*, v. 2, n. 1, p. 47-51, jan./feb. 1993.

MENEZES, M de. et al. Influência do hábito de fumar na excreção urinária do ácido trans, trans-mucônico. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 459-464, jul./ago./set. 2008.

MORO, A. M. et al. Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. *Environmental Research*, v. 137, n. 1, p. 349-356, jan. 2015.

PAULA, F. C. S de. et al. Avaliação do ácido trans, trans-mucônico urinário como biomarcador de exposição ao benzeno. *Rev. Saúde Pública*, v. 37, n. 6, p. 780-785, dez. 2003.

R Development Core Team. R: a language and environment for statistical computing. Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2016.

SAHRI, M.; WIDAJATI, N. Evaluation of toluene exposure in workers at industrial area of Sidoarjo, Indonesia by measurement of urinary hippuric acid. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*. v. 2, n. 1, p. 145-149, dez. 2013.

SILVA, F. L. do N. et al. Determinação de benzeno, tolueno, etilbenzeno e xilenos em gasolina comercializada nos postos do estado do Piauí. *Quim. Nova*, São Paulo, v. 32, n. 1, p. 56-60, jan. 2009.

SIQUEIRA, M. E. P. B. de; PAIVA, M. J. N. Hippuric acid in urine: reference values. *Rev. Saúde Pública*, v. 36, n.6, p.723-727, dez. 2002.

VIOLANTE, F. S. et al. Lack of correlation between environmental or biological indicators of benzene exposure at parts per billion levels and micronuclei induction. *Environmental Research*, v. 91, n. 3, p. 135-142, mar. 2003.

WEISEL, C. P. Benzene exposure: An overview of monitoring methods and their findings. *Chemico-Biological Interactions*, v. 184, n. 1, p. 58-66, mar. 2010.