

ACADEMIA DE CIÊNCIA DE TECNOLOGIA - ACT

FERNANDA VALMORBIDA MOROSINI

**O RISCO DE MIELOTOXICIDADE ASSOCIADA AO BENZENO EM
TRABALHADORES DE POSTOS DE COMBUSTÍVEIS**

CASCADEL – PR

2025

FERNANDA VALMORBIDA MOROSINI

**O RISCO DE MIELOTOXICIDADE ASSOCIADA AO BENZENO EM
TRABALHADORES DE POSTOS DE COMBUSTÍVEIS**

Trabalho de Conclusão de Curso enviado à Banca Examinadora do Curso de especialização em Hematologia Clínica e Laboratorial, como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Hematologia.

RESUMO

Introdução: O presente trabalho refere-se sobre o risco de mielotoxicidade gerada pelo benzeno evoluir para doenças hematológicas durante a exposição ocupacional dos trabalhadores nos postos de combustíveis, em decorrência da violação da NR 20, a qual exige a utilização de EPI's, treinamento adequado e realização de exames periódicos. **Justificativa:** Devido a exposição constante dos funcionários ao benzeno, a avaliação da ameaça de toxicidade permite que medidas de prevenção sejam tomadas, para que tal risco seja reduzido e, por consequência, ocorra uma diminuição no número de enfermidades hematológicas nesses colaboradores. **Objetivo:** Avaliar o risco de mielotoxicidade gerada pelo benzeno nos trabalhadores dos postos de combustíveis **Materiais e Métodos:** O estudo foi realizado através de pesquisas de artigos publicados nas plataformas Scielo, Google Acadêmico e Pubmed. **Resultados:** Verificou-se que a maioria funcionários são homens, não fazem a utilização dos EPI's e apresentaram há ocorrência de acidentes envolvendo contato com o combustível em sua jornada de trabalho. **Conclusão:** Diante disso, constatou-se que o perigo do desenvolvimento de mielotoxicidade é grande, pois de forma majoritária os postos não seguem as orientações da NR 20. Sendo assim, para um melhor monitoramento da ameaça de intoxicação seria pertinente a inclusão da dosagem dos metabólitos do benzeno que são excretados pela urina como forma de diagnóstico precoce e, consequentemente, evitar o desenvolvimento de mielotoxicidade, proporcionando assim um ambiente mais seguro para tais funcionários.

Palavras-chaves: compostos tóxicos, toxicidade, doenças hematológicas, metabolização, NR 20.

1 INTRODUÇÃO

O benzeno é uma substância orgânica, estável do ponto de vista químico, incolor, solúvel em etanol e extremamente volátil, por essa razão é utilizada em diversos ramos da indústria, como na produção de pesticidas, borrachas, lubrificantes, corantes, detergentes e principalmente nas refinarias de petróleo para a produção de combustíveis como gasolina e diesel. Por estar localizado nesses diversos produtos, consequentemente as pessoas passaram a ter mais contato com o benzeno, o que com o decorrer do tempo, gerou aumento no número de casos de intoxicação. Esses casos impulsionaram estudos sobre os danos que o benzeno poderia causar ao organismo, principalmente a capacidade de gerar mielotoxicidade, ou seja, alterações genéticas na medula que podem causar leucemia e aplasia da medula óssea (ARAÚJO; 2015; MITRI *et al.*, 2015).

A adição do benzeno à gasolina tem por finalidade evitar a detonação do motor, mas além do benzeno, outros compostos ajudam nessa função e também são considerados tóxicos como, tolueno, etilbenzeno e xileno, formando o complexo chamado de BTEX. Estes compostos são, como o benzeno, igualmente lipossolúveis e voláteis, por essa razão os trabalhadores dos postos de combustíveis são os mais expostos e consequentemente correm mais risco de desenvolver mielotoxicidade. Dentre estes compostos, o de maior relevância para gerar quadros de toxicidade é o benzeno, o qual foi inserido e reconhecido na Agência Internacional de Pesquisa do Câncer, como um componente carcinogênico (SNYDER, 2012; SKAMVETSAKIS *et al.*, 2016; FIGUEIREDO *et al.*, 2021).

A mielotoxicidade ocorre quando o benzeno adentra a medula óssea e modifica as funções que desempenha, como a manutenção da produção de células sanguíneas, que fazem o transporte de oxigênio para os tecidos, como os eritrócitos; exercem a função de todo nosso sistema imunológico para combater patógenos e infecções do organismo, como os leucócitos; e fazem parte do processo de coagulação sanguínea, como as plaquetas. Se a produção das células tiver algum erro ou defeito, pode-se desenvolver neoplasias hematológicas (SNYDER, 2012).

A intoxicação dos trabalhadores dos postos de combustíveis pelo benzeno pode ocorrer por 3 diferentes vias: digestiva, por meio de ingestão de alimentos contaminados; cutânea, em decorrência do contato direto com o combustível e, principalmente, por via inalatória, por meio dos vapores de hidrocarbonetos aromáticos voláteis do benzeno, no momento do abastecimento dos veículos (MACIEL *et al.*, 2019).

O benzeno quando adentra organismo, por ser um composto lipossolúvel, é distribuído rapidamente no organismo e direciona-se aos órgãos com maior quantidade de lipídeos (baço, fígado, lipoproteínas presentes na circulação e na medula óssea), os quais desempenham o papel de reservatório para o benzeno. Apesar do mecanismo de toxicidade do benzeno não ser completamente elucidado, os estudos sugerem que a mielotoxicidade acontece por meio dos metabólitos oriundos da metabolização hepática do benzeno, como o fenol, hidroquinona, catecol, benzoquinona e 1,2,4-triidroxibenzeno, os quais tem a capacidade de se ligar as proteínas celulares, ao DNA e RNA e assim, danificar o processo de hematopoiese (ARAÚJO, 2015; TEKLU *et al.*, 2021)

A intoxicação por benzeno é denominada de benzenismo, e apresenta sinais e sintomas agudos e crônicos. Na intoxicação aguda os mais recorrentes são dor de cabeça, fadiga, insônia e irritação das mucosas. Já no quadro crônico, ocorre o desenvolvimento de doenças hematológicas como leucemia aguda ou crônica, mielodisplasia e aplasia da medula, além de desenvolver danos ao sistema endócrino, nervoso e imunológico (MONTEIRO; MARINHO, 2020).

A descoberta da associação entre o benzeno e o desenvolvimento de doenças hematológicas foi relatada em 1897, por Santersson, que observou trabalhadores que lidavam com pneus. Após esse relato, vários outros estudiosos comprovaram, no decorrer dos anos, através de diferentes estudos essa relação. Um destes trabalhos foi realizado por Snyder e colaboradores no ano de 1980, e evidenciou a falência da medula óssea e o desenvolvimento de neoplasias hematológicas, como a leucemia em camundongos expostos ao benzeno.

Para que a intoxicação por benzeno seja detectada de maneira precoce, é possível dosar este componente por meio da respiração, sangue e urina, mas pelo fato do benzeno permanecer no organismo por apenas alguns minutos ou horas, a detecção se torna muito difícil. Dessa forma, buscou-se uma maneira de dosar a presença no organismo, através dos metabólitos do benzeno, como o fenol, S-fenil-mercaptúrico (S-PMA) e o ácido trans, trans-mucônico (t-tMA), excretados através da urina. No entanto, o fenol sofre muitos interferentes provenientes da alimentação e uso de fármacos, sendo pouco utilizado. Já o S-PMA é considerado um ótimo biomarcador por ser sensível e específico, mas exige técnicas mais sofisticadas para ser mensurado, assim, a t-tMA é considerado o marcador mais promissor, por ser também sensível e específico, mas exige um método de detecção mais simples, como a cromatografia líquida, mais acessível para os laboratórios realizarem a dosagem (WEISEL, 2010; ARAÚJO, 2015; SANTOS *et al.*, 2017).

Além desses biomarcadores, existem os de efeito reversível e precoce, com intuito de identificar os danos causados pelo benzeno de forma precoce e reversível, para que assim a saúde dos trabalhadores seja reestabelecida, com tratamento e remissão de qualquer doença oriunda da exposição ao composto. Estes biomarcadores são: detecção de aberrações cromossômicas, formação de adutos de proteína e de micronúcleos. Para que o diagnóstico de intoxicação por benzeno seja estabelecido, é necessária uma junção das evidências clínicas e epidemiológicas do paciente, além dos sinais e sintomas clínicos apresentados e a utilização dos resultados dos exames laboratoriais (SANTOS *et al.*, 2017; SABBIONI; TURESKY, 2017; MONTEIRO; MARINHO, 2020).

Diante do risco do desenvolvimento de doenças associadas ao benzeno, foi elaborada a Norma Reguladora 20, que orienta e normatiza a conduta dos empregadores e empregados dos postos de gasolina, e os cuidados que devem ser tomados para evitar a exposição. Portanto, é relevante que estudos sejam realizados, visando avaliar se as condutas estão sendo cumpridas e, assim, analisar a existência do risco de intoxicação por benzeno nestes trabalhadores.

2 JUSTIFICATIVA

Em decorrência do alto número de trabalhadores de postos de combustíveis em todo o país (cerca de 184.733 distribuídos em 39.450 postos de revenda de combustível) segundo o censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e da Agência Nacional do Petróleo (ANP) de 2010, é de suma importância analisar os riscos que estes trabalhadores estão expostos, principalmente através do benzeno, substância presente na gasolina e no óleo diesel, o qual é considerada carcinogênica. Tal exposição, acontece principalmente no momento do abastecimento dos veículos, pois o benzeno é um composto volátil e lipofílico e se espalha facilmente pelo organismo gerando uma intoxicação (CORREA *et al.*, 2014; GERALDINO *et al.*, 2020).

As consequências decorrentes da intoxicação por benzeno são variadas, podendo causar danos ao sistema nervoso central, sistema hepático, renal, e principalmente ao sistema hematopoiético, gerando mielotocidade. A mielotoxicidade faz com que a hematopoiese seja prejudicada, induzindo, a formação de células cancerosas e/ou provocando redução no número de células, fazendo com que o indivíduo possa desenvolver anemia, síndrome mielodisplásica, leucemia e até mesmo aplasia da medula (ARNOLD *et al.*, 2013).

Dessa forma, avaliar o risco de toxicidade que estes trabalhadores estão expostos é de extrema relevância, pois através disso é possível adotar medidas de prevenção para que a exposição ao benzeno seja reduzida, e conseqüentemente, ocorra redução no número de trabalhadores com doenças hematológicas, garantindo maior qualidade e perspectiva de vida.

3 REFERÊNCIAL TEÓRICO

3.1 BENZENO, SUAS CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS, CAMPO DE APLICAÇÃO E SEUS EFEITOS TÓXICOS

O benzeno é uma substância química orgânica classificada como sendo um hidrocarboneto aromático que possui fórmula química (C_6H_6). Possui um mecanismo chamado de ressonância, onde a estrutura da molécula de benzeno pode assumir diferentes conformidades através das mudanças de posições das duplas ligações entre seus carbonos, essa propriedade lhe garante uma estabilidade da molécula e faz com que o benzeno seja uma substância pouco reativa (SOUZA, 2021).

Por se tratar de um composto orgânico, solúvel, leve e muito volátil é empregado em diversos ramos industriais como, laboratórios, indústrias químicas e farmacêuticas, para produção de borrachas, corantes, lubrificantes, pesticidas e detergentes, na produção do cigarro, plásticos, tintas, ceras, móveis e colas, nas companhias siderúrgicas e principalmente nas refinarias de petróleo (ARAÚJO, 2015).

Em razão de ser um composto onipresente, o benzeno, com o passar do tempo e aumento da industrialização, foi cada vez mais sendo utilizado e, conseqüentemente, as pessoas ficaram mais tempo expostas a este agente químico, o que gerou quadros de intoxicação. Sendo assim, foi verificado que o benzeno pode gerar diversos danos à saúde, sendo o principal deles o risco de desenvolvimento de distúrbios do sangue e medula óssea como, genotoxicidade e hematotoxicidade (MITRI *et al.*, 2015).

O benzeno e a gasolina são produtos derivados do petróleo, esses dois compostos são coletados se forma separada e depois são adicionadas pequenas quantidades de benzeno de volta na gasolina, com o objetivo de evitar a detonação do motor. Dessa forma, a população ficou exposta a esse agente tóxico através de emissões de vapores de gasolina nos postos de combustível, nos carros e nas garagens residenciais (SNYDER, 2012).

Diante disso, os trabalhadores dos postos de combustíveis estão dentre os mais afetados e expostos ao risco de intoxicação por benzeno, isso se deve pelo fato da gasolina e o óleo diesel serem compostos por uma mistura complexa de substâncias, dentre elas o benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno (BTEX), que são compostos tóxicos, lipossolúveis e tem como ação no organismo, deprimir o sistema nervoso central. Os BTEX são altamente voláteis e compartilham características em comum no que se refere as propriedades físico-químicas, como

solubilidade, volatilidade e dispersão no ambiente. Mas especificamente em relação as suas propriedades tóxicas, o benzeno pode ter efeito danoso sobre o sistema nervoso central, reprodutor e hematopoiético. O tolueno está relacionado também a danos no sistema reprodutor e hematopoiético, o etilbenzeno e xileno estão relacionados a danos no sistema respiratório e nervoso. Mas dentre estes compostos o que possui maior relevância por gerar danos mais acentuados e quadros de intoxicação é o benzeno, o qual está inserido na IARC- Agência Internacional de Pesquisa do Câncer, como um composto reconhecidamente carcinogênico (FIGUEIREDO *et al.*, 2021).

Apesar da redução da concentração de benzeno na gasolina ao longo dos anos, o benzeno pode-se apresentar em concentração de no máximo 1%, segundo o Ministério da Saúde e o Ministério do Trabalho, o que representa uma fonte importante de exposição ambiental e ocupacional. Durante o abastecimento de veículos, estes trabalhadores estão expostos a concentrações de benzeno no ar de 40 a 700 ppb (partes por bilhão). A literatura aborda que 1 ppm (parte por milhão) já pode desencadear a formação de metabólitos tóxicos que resultam na mielotoxicidade (SKAMVETSAKIS *et al.*, 2016).

3.2 MIELOTOXICIDADE

A mielotoxicidade provocada pelo benzeno se caracteriza quando este composto adentra a medula óssea, modificando suas funções e prejudicando o processo de hematopoiese. O processo de hematopoiese é complexo, depende de diversos fatores, como citocinas e fatores de crescimento de diversas classes que são disponibilizados pelas células da medula e de outras áreas do corpo, por exemplo, a eritropoietina, proveniente dos rins, que estimula a produção e maturação dos eritrócitos. Estes fatores, quando em estado de homeostasia garantem a produção do número adequado de células sanguíneas para o funcionamento do nosso organismo. O percentual de células sanguíneas funcionais que obtemos são mantidas através das células denominadas células tronco hematopoiéticas ou células pluripotentes as quais podem se diferenciar em todas as demais células como, eritrócitos, leucócitos ou plaquetas, qualquer defeito nesse processo pode acarretar, dentre vários distúrbios, neoplasias hematológicas (SNYDER, 2012).

Os trabalhadores dos postos de combustíveis podem se intoxicar com o benzeno por 3 diferentes vias: digestiva, ingerindo água ou alimentos contaminados; cutânea, através do contato direto com o combustível no momento da manipulação da bomba, causando urticária, irritação e queimaduras tóxicas; e, principalmente respiratória ou inalatória, por meio de

vapores de hidrocarbonetos aromáticos voláteis do benzeno, durante o abastecimento dos veículos, permitindo com que o benzeno seja absorvido mais facilmente pelo organismo e, portanto, tendo uma atuação mais sistêmica. A nível celular, os compostos tóxicos do BTEX têm facilidade de penetrar nas células, pois utilizam como intermediário as membranas celulares e nucleares, interagindo com as bases nitrogenadas do DNA, fazendo com que as ligações entre elas sejam fragilizadas, gerando mutações no genoma (MACIEL *et al.*, 2019).

3.3 TOXICOCINÉTICA E TOXICODINÂMICA DO BENZENO

No que se refere aos aspectos toxicocinéticos, como já mencionado, a principal via de entrada do benzeno no organismo é através da inalação, aproximadamente 50% da quantidade inalada é absorvida, os 50% restantes são eliminados de forma imediata pelos pulmões. Por se tratar de um composto lipossolúvel, o benzeno é distribuído rapidamente pelo organismo e se direciona para os órgãos com maior concentração de lipídeos como, fígado, lipoproteínas sanguíneas, baço e medula óssea, os quais atuam como reservatório desta substância. A concentração de benzeno absorvida pode oscilar entre 10 e 50%, tal variação está atrelada ao metabolismo, a dose e o percentual de gordura de cada indivíduo. Esse percentual que permanece no organismo, é metabolizado principalmente pelo fígado e medula óssea, gerando compostos fenólicos, e na urina é eliminado na forma de metabólitos, podendo estar livre ou combinado com ácido glicurônico ou sulfúrico (ARAÚJO, 2015).

Apesar do mecanismo de toxicidade não ser totalmente elucidado, os estudos realizados até hoje demonstram que o benzeno passa por diferentes tipos de metabolização, no fígado é transformado em óxido de benzeno, através do citocromo P450E1, gerando diferentes compostos lipossolúveis que serão eliminados pela urina, como por exemplo, o fenol. Este mesmo óxido de benzeno pode ser modificado por enzimas denominadas epóxido hidrolases, para que seja formado em dihidrodiol de benzeno e ser transformado em catecol ou ser conjugado a glutathione, e assim ser secretado como S-fenil-mecaptúrico. A estrutura química em anel do óxido de benzeno pode ser aberta e formar seis dienos de carbono, o mais reativo deles é chamado de trans-mucinaldeído, o qual é eliminado na urina na forma de transmucônico. Além disso, o benzeno pode ser hidroxilado e formar o catecol, hidroquinona e 1,2,4-tri-hidroxibenzeno, que também podem ser excretados como conjugados glicuronídeos na urina (ARAÚJO, 2015).

Em relação aos aspectos toxicodinâmicos, o sistema hematopoiético é o principal sistema em que o benzeno tem ação tóxica, devido a sua característica lipofílica. Esta toxicidade

medular ou mielotoxicidade, ocorre principalmente através dos seus metabólitos como, fenol, hidroquinona, catecol, benzoquinona e 1,2,4-triidroxibenzeno, os quais tem a capacidade de se ligar ao DNA, RNA e as proteínas das células, danificando a produção das mesmas, um exemplo disso é de quando a hidroquinona é levada até a medula óssea, onde é oxidada e transformada em benzoquinonas, que liberam espécies reativas de oxigênio, modificando e danificando as células hematopoiéticas. Além disso, a hidroquinona tem a capacidade de inibir a ativação da pré-interleucina-1 e a interleucina 1, elemento fundamental para o funcionamento das células medulares, em razão dela atuar sobre as células sinusóides do endotélio, fazendo com que os fatores GM-CSF e G-CSF sejam liberados e assim estimular a proliferação e diferenciação dos precursores dos neutrófilos e monócitos, além de auxiliar, junto com outros fatores e citocinas, a estimulação da proliferação das células medulares jovens, as *stem-cells*, podendo assim gerar alterações que levam a anemia aplástica (ARAÚJO, 2015; TEKLU *et al.*, 2021; LORENZI, 2015).

Essa inibição tem também por consequência, a alteração na diferenciação das linhagens mielóide e linfóide que poderão adquirir características neoplásicas durante seu processo maturativo e resultar em uma leucemia mieloide/linfóide aguda ou crônica. Dentre as principais ações deletérias do benzeno na medula temos, a destruição de células, inibição enzimática, fragmentação do DNA, mutações, apoptose e modificação do crescimento celular. Essa propriedade de ligação as proteínas e formação de compostos oxidativos, garante ao benzeno capacidade de, além da mielotoxicidade, causar hepatotoxicidade, neurotoxicidade e toxicidade renal (ARAÚJO, 2015; TEKLU *et al.*, 2021).

A capacidade do benzeno em causar toxicidade independe da via de absorção, qualquer porcentagem ou dose dessa substância é perigosa para o organismo. No entanto, existem fatores que auxiliam a determinar o risco de intoxicação como, a quantidade ou a dose de benzeno na qual o indivíduo foi exposto e a duração desta exposição (SANTOS *et al.*, 2017).

Diante disso, os principais agravos referentes a intoxicação do benzeno estão relacionados a genotoxicidade e hematotoxicidade provenientes da sua metabolização. Os mecanismos de ação do benzeno são complicados e não foram totalmente elucidados, mas os malefícios já conhecidos como, a hematotoxicidade se manifestam através da diminuição no número de células sanguíneas, podendo resultar em anemia, leucopenia e plaquetopenia, ou de todas as linhagens em conjunto, gerando um quadro denominado de pancitopenia. Estas alterações, quando relacionadas ao benzeno são classificadas como indicativo precoce de síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda (SMD e LMA), o quadro de pancitopenia

quando estabelecida de forma acentuada, pode representar um cenário grave, chamado de aplasia de medula ou anemia aplástica (COSTA; GOLDBAUM, 2017).

Os sinais e sintomas apresentados pela intoxicação por benzeno diferem em relação a exposição aguda e crônica. Na intoxicação aguda os principais sintomas são fadiga, dor de cabeça, insônia, irritação das mucosas, agitação, convulsões, excitação, mudanças de comportamento, problemas de memória, atenção, depressão e além disso, pode ocorrer o aparecimento de alterações dermatológicas como por exemplo, eritema e dermatite de contato (MONTEIRO; MARINHO, 2020).

Já os sintomas da intoxicação crônica são as alterações hematológicas anteriormente citadas, como desenvolvimento de síndrome mielodisplásica, leucemia, anemia aplásica, mieloma múltiplo, linfoma não-hodgkin e também se tem evidências de que a exposição de 8 a 9 horas diárias ao benzeno ao longo prazo, pode ocasionar infertilidade e má formação fetal, devido a danos provocados nos cromossomos. Além disso, o benzeno pode gerar danos ao sistema imunológico, nervoso central e endócrino. Devido a atuação sistêmica do benzeno no organismo, seu quadro de intoxicação foi denominado, benzenismo (MONTEIRO; MARINHO, 2020).

3.4 HISTÓRICO DA TOXICIDADE DO BENZENO

O primeiro relato que levou a uma associação entre a exposição crônica ao benzeno e o seu comprometimento hematopoiético foi no ano de 1897, através de um estudo realizado por Santersson, com trabalhadores que lidavam com pneus. No decorrer do tempo, vários outros estudos foram surgindo para corroborar com esse achado como, Delore e Borgomano, 1928; Selling, 1910; Le Noir e Claude, 1897; Smith, 1928 e Cabot, 1927. Estes pesquisadores descobriram que a exposição crônica ao benzeno não induzia apenas a falência da medula óssea ou anemia aplástica, mas também neoplasias hematopoiéticas, como a leucemia. Essa descoberta realizada por Snyder e colaboradores em 1980, o qual observou as primeiras neoplasias hematopoiéticas em camundongos, induzidos a exposição ao benzeno no decorrer da vida, a 300 ppm, por 6 h/dia e 5 dias/semana. Posteriormente, Cronkite *et al.*, no ano de 1982 a 1984, confirmou a ocorrência de neoplasias hematológicas por meio de um protocolo de exposição que realizava um parâmetro do número de células precursoras da hematopoiese, que foram observadas durante o decorrer do tratamento (KAWASAKI *et al.*, 2009).

Segundo uma pesquisa realizada por Teklu *et al.*, (2021), mais de 60% dos trabalhadores expostos ao benzeno apresentou contagem de eritrócitos, índice de hematócrito, hemoglobina

e contagem de plaquetas em níveis menores em comparação ao grupo controle. Já os índices de HCM e CHCM foram maiores nos indivíduos expostos. Além disso, foi constatado que com o aumento dos anos de exposição ocorreu uma diminuição ainda mais acentuada na porcentagem do hematócrito, hemoglobina, leucócitos, eritrócitos e plaquetas. No esfregaço sanguíneo, foi observado alterações eritrocitárias como presença de macrocitose e pontilhado basófilo com uma frequência de 9,3%. Essas observações corroboram com o potencial hematotóxico do benzeno, sendo necessário a implementação de medidas de proteção aos trabalhadores expostos.

Outro estudo realizado por Maciel *et al.*, colaboradores (2019), verificou a presença de micronúcleos nas células epiteliais da mucosa oral de frentistas, esse teste consiste na avaliação do aparecimento de micronúcleos durante o processo mitótico das células, este achado se apresenta no processo anterior de carcinogênese. Estes micronúcleos são caracterizados por fragmentos de cromatina, provenientes de mitoses aberrantes, que se localizam próximo ao núcleo celular, e sua frequência empregada para avaliação do grau de genotoxicidade da qual a célula está exposta. Obteve-se um aumento significativo ($p < 0,01$) da presença desta alteração nestes trabalhadores, em comparação ao grupo controle. Dentro desse mesmo grupo de trabalhadores, os que eram etilistas e faziam a utilização de antisséptico oral, tiveram um aumento ainda maior na presença de micronúcleos, confirmando a ação genotóxica do benzeno. Neste estudo, foi verificado que todos os trabalhadores entrevistados não faziam o uso frequente dos EPIs.

Tendo em vista as diversas consequências da intoxicação do benzeno no organismo, é imprescindível a realização de exames para monitoramento da saúde destes trabalhadores. O principal exame e mais acessível de se realizar é o hemograma, que poderá identificar o aparecimento de citopenias, macrocitose, leucopenia, pontilhado basófilo, eosinofilia, neutrófilos pseudo-Pelger (associados à displasia) e plaquetopenia, sendo que a eosinofilia e a leucopenia são considerados os primeiros achados que indicam uma intoxicação ou efeito mielotóxico, portanto, o hemograma deve ser realizado de forma periódica (MONTEIRO; MARINHO, 2020).

3.5 BIOMONITORAMENTO DO BENZENO

A detecção do benzeno no organismo pode ser feita através do sangue, urina e respiração. No entanto, a permanência do benzeno no organismo é de minutos a horas, por esse motivo a determinação da real exposição do indivíduo ao benzeno se torna difícil. A detecção

de benzeno pelo ar exalado é considerada um biomarcador sensível e específico em baixas concentrações, mas tem como desvantagem, o ar exalado ser uma amostra não homogênea. Já o benzeno urinário também é apontado como um marcador específico e sensível, mas é encontrado apenas em uma pequena fração inalterada na urina, cerca de 0,1 a 0,2% que foi absorvido, além disso apresenta um tempo de meia-vida que varia de 2 a 3 horas, exigindo metodologias onerosas para a sua análise (WEISEL, 2010; SANTOS *et al.*, 2017).

O benzeno presente no sangue, como as demais análises, é um marcador sensível e específico, mas em decorrência das baixas concentrações na corrente sanguínea e por se tratar de uma amostra heterogênea, sua determinação demanda de técnicas mais caras. O fenol, de forma quantitativa, é o principal metabólito do benzeno, e por um período foi conhecido como o principal biomarcador de exposição, mas esse conceito tornou-se inválido pelo fato de ser necessário exposições superiores a 5 ppm em um período de 8 horas para que sua detecção fosse possível. Além disso, a ingestão de determinados alimentos ou fármacos que geram metabólitos de fenol, acabam interferindo no resultado, levando a resultados semelhantes entre pessoas expostas e não expostas ao benzeno (WEISEL, 2010; SANTOS *et al.*, 2017).

Tendo em vista a dificuldade de se encontrar um biomarcador eficaz, buscou-se em outros metabólitos produzidos pelo benzeno uma maneira de detectar a intoxicação e não apenas dar ênfase na substância propriamente dita. Como o benzeno é metabolizado no fígado, através do citocromo P450E1, formando o óxido de benzeno, esse composto por meio das vias não enzimáticas e enzimáticas, forma além do fenol, os metabólitos denominados ácido S-fenil-mercaptúrico (S-PMA) ou ácido trans, trans-mucônico (t-tMA), os quais são considerados atualmente os melhores biomarcadores para exposição ao benzeno (ARAÚJO, 2015).

O valor máximo aceito no Brasil para o metabólito t-tMA, para trabalhadores expostos ao benzeno em níveis de 1 ppm é de 1,6 mg/g de creatinina e para a população sem exposição ocupacional, é estabelecido o valor de 0,5 mg/g. Segundo a Conferência Americana dos Higienistas Industriais Governamentais os marcadores S-PMA e o ácido t-tMA também são recomendados como metabólitos de biomonitoramento de exposição ao benzeno, tendo como valores de referência 25µg/g creatinina para S-PMA e de <500µg/g creatinina para t-Tma (ARAÚJO, 2015).

Mesmo o t-tMA ser considerado um bom marcador da exposição ao benzeno em níveis inferiores a 0,50 ppm, o sorbitol e o ácido sórbico presente em certos alimentos, podem gerar interferência nos níveis de benzeno do indivíduo. Em contrapartida, o método de mensuração deste metabólito é relativamente simples, a cromatografia líquida de alta eficiência, sendo assim mais acessível para os laboratórios realizarem e acabou se tornando o metabólito mais utilizado

para determinação de exposição ao benzeno. Em razão do t-tMA sofrer interferentes provindo de alimentos, alguns pesquisadores têm apontado o S-PMA como o melhor biomarcador, além de ser mais sensível e específico, porém exige técnicas mais sofisticadas para sua mensuração através de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa, tornando inviável a sua realização por grande parte dos laboratórios. Portanto, o t-tMA urinário tem-se mostrado como o biomarcador mais promissor para analisar a exposição ao benzeno, tendo boa correlação entre os níveis de benzeno ambiental e suas baixas concentrações (ARAÚJO, 2015).

Além do hemograma e dos biomarcadores t-tMA e S-PMA, é importante a utilização dos chamados biomarcadores de efeito precoce e reversível, como as mutações moleculares que podem gerar danos celulares, dentre elas estão: aberrações cromossômicas, formação de micronúcleos e formação de adutos de proteína, que são a junção de eletrólitos reativos provenientes dos metabólitos do benzeno, estes se ligam à proteínas e DNA, que poderão gerar efeitos tóxicos, alergênicos, formação de mutações e ao início de processos cancerígenos (SANTOS *et al.*, 2017).

Os métodos de mensuração desses adutos de proteína avançaram no final dos anos 1970 e 1980, quando foi empregado pelos laboratórios o uso de adutos para hemoglobina e albumina, por serem as proteínas mais abundantes no organismo, para avaliação a exposição de compostos carcinogênicos e continuam sendo utilizadas atualmente para avaliar, além da exposição a xenobióticos, medicamentos com potencial tóxico. Estes biomarcadores tem a função de identificar ou indicar o início do desenvolvimento de uma doença, com o intuito de permitir o reestabelecimento da saúde do trabalhador, através do afastamento do seu local de trabalho, para que assim seja realizado o monitoramento dos danos causados pela exposição, tratamento e remissão de quaisquer doenças provenientes da exposição ao benzeno (SANTOS *et al.*, 2017; SABBIONI; TURESKY, 2017.).

Portanto, para que seja possível concluir o diagnóstico do benzenismo por exposição ocupacional, é necessária ligação entre as evidências clínicas e epidemiológicas, sempre levando em consideração o histórico de exposição, a existência de sinais e sintomas clínicos e os resultados evidenciados nos exames laboratoriais (MONTEIRO; MARINHO, 2020).

3.6 REGULAMENTAÇÃO SOBRE A EXPOSIÇÃO AO BENZENO

É de extrema importância que os empregadores e empregados dos postos de revenda de combustíveis estejam cientes dos seus devidos papéis para prevenção desta exposição ao benzeno. De acordo com a Norma Regulamentadora nº 20 (NR 20), o empregador tem dever

de esclarecer os potenciais riscos provenientes do benzeno aos seus empregados, ofertar treinamento de no mínimo 4 horas sobre os riscos de exposição e vias de absorção, conhecimentos básicos sobre monitoramento biológico, ambiental e de saúde, quais os sinais e sintomas de intoxicação ocupacional pelo benzeno, procedimentos de emergência, medidas de prevenção, caracterização básica das instalações, pontos de risco de possíveis emissões de benzeno e dispositivos legais sobre o benzeno. Além disso, providenciar local apropriado para refeições, ofertar ao empregador, de forma gratuita, a vestimenta e calçados adequados aos riscos, sendo que estas vestimentas devem ser higienizadas pelo empregador, com frequência mínima semanal, sempre mantendo uma vestimenta reserva caso ocorra algum tipo de acidente ou contaminação com o combustível, para que o empregador realize a troca de forma imediata e deve orientar o empregado sobre a realização de exames periódicos ocupacionais, como hemograma completo e contagem de reticulócitos com frequência mínima semestral, para avaliação do risco de mielotoxicidade.

Em relação as obrigatoriedades dos empregados temos, zelar pela sua saúde e segurança, e de terceiros que possam ser afetados pela exposição ao benzeno, comunicar de forma imediata ao seu superior sobre situações que podem apresentar risco iminente e grave para sua saúde e segurança e também para terceiros, utilizar os EPI's e EPC's conforme orientado no treinamento e não utilizar estopa, flanela ou tecidos similares para contenção de extravasamentos e respingos de combustível.

Apesar da existência da NR 20, muitos estabelecimentos de revenda de combustível e seus empregados não seguem as devidas recomendações, isso pode ser evidenciado através do estudo realizado por Cezar-Vaz *et al.*, 2012, no qual 94,1% dos trabalhadores participantes da pesquisa relataram a ocorrência de acidentes de trabalho. Outro estudo, realizado por Maciel *et al.*, 2019, demonstrou que no período da atividade laboral, 100% dos frentistas entrevistados, não utilizava EPI's na sua prática cotidiana, demonstrando o quanto estes indivíduos estão expostos, correndo risco de mielotoxicidade e o desenvolvimento de alguma doença hematológica.

4 OBJETIVO

Avaliar o risco de mielotoxicidade gerada pelo benzeno nos trabalhadores dos postos de combustíveis.

5 METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido através da análise de dados e realizando comparações dos resultados obtidos com pesquisas semelhantes já realizadas, as quais foram encontradas por plataformas de buscas como Scielo, Google Acadêmico e Pubmed.

Os artigos selecionados foram publicados tanto na língua inglesa e portuguesa, sendo tanto teses como dissertações. Sendo necessário que fossem publicados nos últimos 10 anos.

As palavras chaves para pesquisa foram, benzeno, combustível, frentistas, intoxicação e doenças hematológicas.

6 RESULTADOS

6.1 PERFIL DOS TRABALHADORES

O estudo realizado por TEKLU e colaboradores, 2021, 65,1% (28) eram constituídos por pessoas do sexo masculino e 34,9% (15) do sexo feminino. No estudo realizado por ROCHA e colaboradores, 2014, a faixa etária foi muito semelhante, variando entre 19 e 64 anos, com uma média de 30 anos de idade, também com prevalência do sexo masculino.

6.2 JORNADA DE TRABALHO

Segundo ROCHA e colaboradores, 2014, o percentual de pessoas que trabalhavam menos de 1 ano em postos de combustíveis foi maior, com 30%, em contrapartida, entre 1 a 5 anos apresentou índices de 21,35%, e nos períodos de 5 a 10 anos e mais de 10 anos, com 13% e 16%, respectivamente.

No estudo realizado por TEKLU e colaboradores, 58,1% dos participantes da pesquisa relataram ter uma rotina de trabalho superior a 12 horas diariamente, resultando em uma exposição diária média, ao benzeno de 11,74 horas.

6.3 AVALIAÇÃO DO RISCO DE MIELOTOXICIDADE

A NR 20 foi criada para orientar e regulamentar os empregadores e empregados nos cuidados que devem ser realizados nos postos de combustíveis, para que ambos estejam amparados de forma legal e protegidos dos compostos tóxicos presentes nos combustíveis, principalmente o benzeno, cancerígeno e causador da mielotoxicidade. Dessa forma, pesquisamos algumas questões em estudos já realizados, quanto ao cumprimento dessa norma para os trabalhadores, com o intuito de elucidar se os mesmos apresentam risco de desenvolver a mielotoxicidade.

O estudo realizado por MACIEL e colaboradores, 2019, relatou que nenhum dos trabalhadores entrevistados utilizava EPI's, demonstrando falta de orientação e preocupação do estabelecimento em relação a seus colaboradores.

Em relação aos EPI's mais utilizados, em ROCHA e colaboradores, 2014, o percentual da utilização de botinas foi predominante (91,4%), seguido do avental (40.3%), conjunto de

segurança (8,5%) e creme para as mãos (4,07%), os quais são essenciais para proteção contra a intoxicação por benzeno.

Em relação aos indivíduos que não utilizavam EPI's na sua rotina de trabalho, segundo ROCHA e colaboradores, 2014, as duas principais razões foram a indisponibilidade dos EPI's (2,7%) e por serem considerados incômodos/desconfortáveis (0,9%).

O estudo realizado por CEZAR-VAZ, *et al.*, 2012, que relatou a ocorrência de acidentes com o combustível em 94,1% dos trabalhadores, corroborando sobre a falta de treinamento dos trabalhadores. Dentre esses acidentes, os principais foram o contato do combustível com a pele, em 91,4% dos indivíduos; inalação de combustível (77,8%), contato do combustível com os olhos (74,2%) e vazamento de combustível (73,8%).

7 CONCLUSÃO

Mediante os estudos anteriormente realizados, é evidente de que o benzeno, por ser um composto comprovadamente cancerígeno, independente da dose e tempo de exposição, pode gerar danos ao nosso organismo. Dessa forma, analisando os resultados obtidos nesse estudo, observa-se que a maioria dos funcionários dos postos de combustíveis são pertencentes ao sexo masculino, sendo os quais demonstraram ter uma carga de trabalho bastante elevada.

Dentre os trabalhadores estudados, o maior percentual deles relatou não utilizar os EPI's adequados para sua proteção, pela razão de serem incômodos ou por não serem fornecidos pelo contratante. Além disso, relataram já terem sofrido acidentes com o combustível, envolvendo contato direto com o organismo do trabalhador. Demonstrando que o risco desses trabalhadores adquirirem alguma doença hematológica decorrente da sua função é muito elevado.

Portanto, para que estes trabalhadores tenham melhor qualidade de vida e para que quadros de mielotoxicidade não acometam estes indivíduos, é imprescindível o cumprimento da NR 20, seguida de constantes orientações sobre o risco de intoxicação e também da fiscalização destes locais. Além disso, seria pertinente a implementação da obrigatoriedade da dosagem dos metabólitos do benzeno que são excretados pela urina, como o S-fenil-mercaptúrico (S-PMA) e o ácido trans, trans-mucônico (t-tMA), para um melhor biomonitoramento da intoxicação pelo benzeno, pois o hemograma, que já é obrigatório, revela alterações quando a mielotoxicidade já está causando danos. Os marcadores da intoxicação precoce, poderiam realizar um monitoramento mais completo e preciso, proporcionando um ambiente de trabalho mais seguro e com risco menor para o desenvolvimento de doenças hematológicas.

8 REFERÊNCIAS

ARAÚJO, C. E. 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. 89 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública e Meio Ambiente) - **Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, 2015.

ARNOLD, S. M; ANGERER, J; BOOGAARD, P. J; HUGHES, M; O'LONE, R. B; ROBISON, S. H. SCHNATTER, R. The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. **Critical reviews in toxicology**, v. 43, n. 2, 2013.

BRASIL. **Consolidação das Leis do trabalho**. Decreto-lei nº 5.452, de 1º de maio de 1943. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/Del5452.htm. Acesso: 14. nov.2022.

BRASIL. **NR 20 - Segurança E Saúde No Trabalho Com Inflamáveis E Combustíveis. Portaria Ministério do Trabalho e Previdência n.º 427**, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/trabalho-e-previdencia/pt-br/composicao/orgaos-especificos/secretaria-de-trabalho/inspecao/seguranca-e-saude-no-trabalho/normas-regulamentadoras/nr-20-atualizada-2021-com-prc-1.pdf>. Acesso em: 03.mar.2022.

CEZAR-VAZ, M. R; ROCHA, L. P; BONOW, C. A; SILVA, M. R. S; VAZ, J. C; CARDOSO, L. S. Percepção de risco e acidentes de trabalho: um estudo com trabalhadores de postos de gasolina no sul do Brasil. **Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública**, v. 9, n. 7, 2012.

CORREA, M. J. M; JACOBINA, A. J. R; SANTOS, S. A; PINHEIRO, R. D. C; MENEZES, M. A. C; TAVARES, A. M; PINTO, N. F. Exposição ao benzeno em postos de revenda de combustíveis no Brasil: Rede de Vigilância em Saúde do Trabalhador (VISAT). **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 19, n. 12, 2014.

COSTA, D. F.; GOLDBAUM, M. Contaminação química, precarização, adoecimento e morte no trabalho: benzeno no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2681-2692, 2017.

FIGUEIREDO, V. O; CARVALHO, L. V. B; BORGES, R. M; AMARAL, I. C. C; SANTOS, M. V. C; ROSA, A. C. S; MENEZES, M. A. C; MATTOS, R. C. O; SARCINELLI, P. N; ALVES, S. R; LARENTIS, A. L; GONÇALVES, E. S. Avaliação da exposição a BTEX em postos de revenda de combustíveis no Rio de Janeiro, Brasil, e os riscos à saúde do trabalhador. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 37, n. 11, 2021.

GERALDINO, B. R; NUNES, R. F. N; GOMES, J. B; GIARDINI, I; SILVA, P. V. B; CAMPOS, E; POÇA, K. S; OTERO, U. B; SARPA, M. Analysis of Benzene Exposure in Gas

Station Workers Using Trans,Trans-Muconic Acid. **International journal of environmental research and public health**, v. 17, n. 15, 2020.

KAWASAKI, Y; HIRABAYASHI, Y; KANEKO, T; KANNO, J; KODAMA, Y; MATSUSHIMA, Y; OGAWA, Y; SAITOH, M; SEKITA, K; UCHIDA, O; UMEMURA, T; YOON, B; INOUE, T. Benzene-Induced Hematopoietic Neoplasms Including Myeloid Leukemia in Trp53-Deficient C57BL/6 and C3H/He Mice. **Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology**, v. 110, n. 2, 2009.

LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia Propedêutica e Clínica**. 4º edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

MACIEL, L. A; FEITOSA, S. B; TROLLY, T. S; SOUSA, A. L. Avaliação dos efeitos genotóxicos da exposição ocupacional em frentistas atuantes em postos de gasolina no município de Santarém, Pará. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, v. 17, n. 2, 2019.

MITRI, S; FONCESA, A. S. A; OTERO, U. B; TABALIPA, M. M; MOREIRA, J. C; SARCINELLI, P. N. Metabolic Polymorphisms and Clinical Findings Related to Benzene Poisoning Detected in Exposed Brazilian Gas-Station Workers. **International journal of environmental research and public health**, v.12, n. 7, 2015.

MONTEIRO, L. C. D; MARINHO, D. A. C. Alterações biológicas em operadores de bomba de abastecimento expostos ao benzeno: uma revisão sistemática. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 53, n. 3, 2020.

ROCHA, L. P; CERZAR-VAZ, M. R; ALMEIDA, M. C. V; BONOW, C. A; SILVA, M. S; COSTA, V. Z. Utilização de Equipamentos de Proteção Individual por Frentistas de Postos de Combustíveis: Contribuição da Enfermagem. **Texto Contexto Enfermagem**, v. 23, n. 1, pg. 193-202, 2014.

SABBIONI, G; TURESKY, R. J. Biomonitoramento de adutos de albumina humana: o passado, o presente e o futuro. **Pesquisa química em toxicologia**, v. 30, n. 1, 2017.

SANTOS, M. V. C; FIGUEIREDO, V. O; ARCURI, A. S. A; AMARAL, I. C. C; GONÇALVES, E. S; LARENTIS, A. L. Aspectos toxicológicos do benzeno, biomarcadores de exposição e conflitos de interesses. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, v. 42, n. 1, 2017.

SANTOS, M. V. C; FIGUEIREDO, V. O; ARCURI, A. S. A; AMARAL, I. C. C; GONÇALVES, E. S; LARENTIS, A. L. COSTA, D. F; GOLDBAUM, M. Contaminação química, precarização, adoecimento e morte no trabalho: benzeno no Brasil. **Ciência e Saúde Coletiva**, 2017. Disponível em: <https://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/contaminacao-quimica-precariizacao-adoecimento-e-morte-no-trabalho-benzeno-no-brasil/16128?id=16128&id=16128>. Acesso em: 23. Mar. 2022.

SINDEPOSPETRO. **Sindicato dos Empregados em Postos de Serviços de Combustíveis, Derivados de Petróleo e de Lojas de Conveniências de Cascavel e Região.** Disponível em: <http://www.sindepospetro.com.br/#>. Acesso em: 20.mar.2022.

SKAMVETSAKIS, A; SANTI, R; ROCHA, L. H. P; BRETTAS, F. Z; FAGUNDES, P. S; CORREA, M. J. M. Exposição ao benzeno em postos de combustíveis: estratégia de ações integradas de Vigilância em Saúde do Trabalhador na região dos Vales/RS. **Revista Brasileira da Saúde Ocupacional**, v. 42, n. 12, 2016.

SNYDER, R. Leucemia e Benzeno. **Revista Internacional de Pesquisa Ambiental e Saúde Pública**, v. 9, n. 8, 2012.

SOUZA, R. H. F. Estudo Rovibracional de Complexos Benzeno-gases Nobres. **Universidade Estadual de Goiás – Programa de Pós-Graduação em Ciências Moleculares**, 2021. Disponível em: <<http://www.bdttd.ueg.br/handle/tede/915>>. Acesso em: 19. Mar.2022.

TEKLU, G. NEGASH, M. ASEFAW, T. TEFAY, F. GEBREMARIAM, G. TEKLEHAIMANOT, G. WOLDE, M. TSEGAYE, A. Effect of Gasoline Exposure on Hematological Parameters of Gas Station Workers in Mekelle City, Tigray Region, Northern Ethiopia. **Journal of blood medicine**, v.12, 839–847, 2021.

WEISEL, C. P. Benzene exposure: An overview of monitoring methods and their findings. **Chemico-biological interactions**, v. 184, n. 1-2, 2010.