



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TOXICIDADE DOS SOLVENTES ORGÂNICOS BTEX

Trabalho submetido por
Catarina Mateus Quintela Fernandes Pedro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TOXICIDADE DOS SOLVENTES ORGÂNICOS BTEX

Trabalho submetido por
Catarina Mateus Quintela Fernandes Pedro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof.^a Doutora Maria Edite da Silva Oliveira Torres

novembro de 2017

“Ever tried. Ever failed. No matter. Try again. Fail again. Fail better.”

(Samuel Beckett)

Aos meus pais

Ao avô Pedro

AGRADECIMENTOS

Ao longo destes 5 anos muitas pessoas contribuíram direta e indiretamente para a concretização deste sonho de criança. Este spacinho é vosso.

Um agradecimento especial à Professora Edite, a vida juntou-nos neste projeto e não podia ter pedido melhor orientadora. Sempre presente, sempre prestável, sempre com bons conselhos, opiniões e correções construtivas. Obrigada pelas palavras e principalmente pelo sorriso, sem si tinha sido muito mais difícil.

Ao meu querido Pai, pelos valores, pela educação, pelo exemplo, pela força e por me ter proporcionado tudo neste percurso de vida académica. Muito obrigada por sempre me ter transmitido a ambição de ser e fazer melhor. Sem si nada disto teria sido possível, 5 anos de muito esforço que culminam com o melhor de tudo, o seu abraço.

A ti Mãe, a minha melhor amiga, o meu maior apoio e refúgio. Muito obrigada por todas as palavras de encorajamento, sem ti não tinha conseguido. Obrigada por me fazeres parar só para te ouvir e por seres assim, imperfeitamente perfeita. Falhei melhor por ti, para que sintas tanto orgulho em mim como aquele que sinto por ti.

Aos meus velhotes favoritos Avó Quitéria, Avô Quintela, Avó Augusta e Avô Pedro. Uma palavra especial ao avô Pedro por ser o meu maior entusiasta, pela alegria em cada meta atingida, pelas palavras, conselhos e por toda a força. Consegui avô!

A ti André, o meu melhor companheiro de aventuras e maior confidente. Obrigada pelas palavras de incentivo em todos os momentos de cansaço e por me fazeres sorrir sempre. Que venham mais aventuras como esta, estaremos lá para as vivermos juntos.

Às minhas irmãs de faculdade, Carolina, Rita, Mafalda e Alexandra por todo o apoio, suor, sorrisos e lágrimas que partilhámos juntas ao longo destes 5 anos. Sem vocês por perto teria sido muito mais doloroso e muito menos saboroso. Conseguimos miúdas!

Aos meus pais de coração Fernanda e Zé Manuel. Obrigada por todo o amor, mimo e carinho que me deram aos longo destes anos.

Às minhas queridas Tia Cila e Tia Luz, ao Quim, ao meu irmão de coração Gonçalo, à Susana e ao resto da minha Família, não menos importante, um grande obrigada por me aturarem, por me transmitirem os valores que tenho e fazerem de mim aquilo que sou.

RESUMO

A preocupação com a saúde pública tem vindo a suscitar um interesse cada vez maior sobre os compostos químicos que nos rodeiam e aos quais nos encontramos expostos diariamente. Saber quais os compostos químicos a que estamos mais expostos, quais os riscos que corremos fruto dessa exposição e como nos podemos proteger são questões para as quais gostaríamos de ter uma resposta.

Por esse motivo, considerou-se que seria útil aprofundar o estudo sobre alguns dos solventes orgânicos mais presentes no nosso quotidiano, nomeadamente benzeno (B), tolueno (T), etilbenzeno (E) e xileno (X), conjuntamente designados por compostos BTEX já que os nossos hábitos, o local onde vivemos e o tipo de trabalho que realizamos encontram-se frequentemente relacionados com uma maior ou menor exposição a este tipo de substâncias. Adicionalmente, é fundamental a análise sobre a exposição a estes solventes como um todo, e não individualmente como até há data tem sido efetuado em inúmeras investigações.

O estudo da exposição a este tipo de solventes torna-se verdadeiramente interessante dada a sua relação com o desenvolvimento de certos tipos de toxicidade, tais como a genotoxicidade, hematotoxicidade, neurotoxicidade, o desenvolvimento de algumas patologias oncológicas e efeitos respiratórios indesejáveis. Um dos desafios relacionados com este trabalho, passa também por entender qual ou quais os mecanismos de toxicidade que contribuem para o aparecimento dos efeitos referidos anteriormente, sendo que o desenvolvimento de investigações nesta área tem vindo não só a permitir um maior conhecimento dos vários compostos, mas também o desenvolvimento e implementação de medidas de proteção específicas.

Pretende-se assim com esta monografia, distinguir as principais fontes de emissão e de exposição ocupacional e ambiental, compreender os principais efeitos tóxicos e os respetivos mecanismos de toxicidade e identificar medidas preventivas, que reduzam o impacto negativo da exposição aos solventes orgânicos BTEX.

Palavras-Chave: BTEX, Toxicidade, Exposição ocupacional, Exposição ambiental

ABSTRACT

Concern about public health has been raising an increasing interest in the study of chemical compounds to which we are exposed daily. Knowing which chemical compounds, we are most exposed to, the risks we face due to this exposure and how we can protect ourselves, are questions we would like to have answers to.

For this reason, it was considered that it would be useful to deepen the study on some of the organic solvents most present in our daily life such as the benzene (B), toluene (T), ethylbenzene (E) and xylene, jointly referred to as BTEX compounds since our way of life, the place where we live and the type of work we do, are often related to a greater or lesser exposure to this type of substances. Furthermore, it was considered useful that the study would focus on the exposure to these solvents, as a whole, and not individually as until now has been carried out in many investigations.

The study on the exposure to this type of solvents becomes quite interesting given their relationship with the development of certain types of toxicity, such as genotoxicity, hematotoxicity, neurotoxicity and the development of some cancer pathologies and respiratory diseases. One of the challenges related to this work is also to understand which mechanisms of toxicity contribute to the onset of the mentioned effects, having the development of investigations in this area been allowing not only a greater knowledge of the various compounds, but also the development and implementation of specific protection measures.

The aim of this monograph is therefore to distinguish the main sources of emission and occupational and environmental exposure, to understand the main toxic effects and their toxicity mechanisms and to identify preventive measures able to reduce the negative impact of the exposure to BTEX organic solvents.

Key words: BTEX, Toxicity, Occupational exposure, Environmental exposure

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	3
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	8
LISTA DE ABREVIATURAS.....	9
OBJETIVOS.....	11
INTRODUÇÃO.....	13
DESENVOLVIMENTO.....	17
1. Os compostos químicos Benzeno, Tolueno, Etilbenzeno e Xileno.....	17
1.1 Utilizações dos compostos BTEX	17
2. Caracterização dos compostos BTEX.....	19
2.1 Estrutura química e características químicas e físicas dos compostos BTEX .	19
2.2 Toxicocinética dos compostos BTEX.....	21
2.2.1 Absorção.....	21
2.2.2 Distribuição	23
2.2.3 Metabolização.....	24
2.2.4 Eliminação	27
2.3 Biomarcadores de exposição e efeito para os compostos BTEX.....	29
3 Exposição aos compostos BTEX	31
3.1 Exposição ocupacional a BTEX	31
3.2 BTEX no ambiente	34
3.2.1 Exposição “outdoor” a BTEX.....	36
3.2.2 Exposição “indoor” a BTEX.....	36
3.2.3 Fatores que afetam a exposição “indoor” e “outdoor” a BTEX.....	38

3.2.4	A poluição automóvel e a exposição a BTEX.....	39
3.2.5	O fumo do tabaco e a exposição a BTEX	40
4	Toxicidade dos compostos BTEX.....	43
4.1	Quais as consequências da exposição aos compostos BTEX?	44
4.1.1	Carcinogenicidade e genotoxicidade.....	44
4.1.2	Hematotoxicidade.....	47
4.1.3	Neurotoxicidade.....	48
4.1.4	Efeitos respiratórios	49
4.1.5	Outros efeitos associados à exposição a BTEX	51
4.2	Quais os possíveis mecanismos de toxicidade dos compostos BTEX?.....	53
4.2.1	Benzeno	53
4.2.2	Tolueno.....	54
4.2.3	Etilbenzeno	55
4.2.4	Xileno	55
5	Prevenção e controlo da exposição aos compostos BTEX	57
5.1	Como reduzir a exposição aos compostos BTEX?.....	57
5.2	Medidas implementadas para regulação da exposição a BTEX.....	59
5.2.1	Legislação nacional sobre a exposição profissional a BTEX.....	61
5.2.2	Orientações e legislação sobre qualidade do ar.....	63
	CONCLUSÃO.....	65
	BIBLIOGRAFIA.....	67
	ANEXOS	

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química dos compostos BTEX.....	19
Figura 2 – Esquema do processo de metabolização do benzeno.....	24
Figura 3 - Esquema do processo de metabolização do tolueno.....	25
Figura 4 - Esquema do processo de metabolização do etilbenzeno.	26
Figura 5 - Esquema do processo de metabolização do xileno.....	27
Figura 6 - Presença dos compostos BTEX no meio ambiente.	35
Figura 7 - Países da Europa que dispõem de ZER.	61
Figura 8 - Concentrações médias anuais de benzeno na Europa no ano de 2014 (dados em $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e com base no valor-limite de referência europeu de $5\mu\text{g}/\text{m}^3$).	64

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Principais características químicas e físicas dos compostos BTEX.	20
Tabela 2 - Tabela resumo da ADME para cada composto BTEX.	28
Tabela 3 - Biomarcadores de exposição para os compostos BTEX.	30
Tabela 4 - Biomarcadores de efeito para os compostos BTEX.	30
Tabela 5 - Estudos que relatam os locais e tipos de trabalho mais associados à exposição a BTEX.	33
Tabela 6 - Principais fontes de emissão de compostos BTEX em ambientes fechados.	37
Tabela 7 – Principais efeitos na saúde provocados pela exposição a BTEX.	44
Tabela 8 - Valores limite de exposição profissional atribuídos aos compostos BTEX com base na legislação portuguesa e disponível em Diário da República.	62

LISTA DE ABREVIATURAS

BTEX	Benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno
COV	Compostos orgânicos voláteis
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
WHO	World Health Organization
BTX	Benzeno, tolueno e xileno
IARC	International Agency for Research on Cancer
ADME	Absorção, distribuição, metabolização e eliminação
U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency
UE	União Europeia
EUA	Estados Unidos da América
SNC	Sistema Nervoso Central
BHE	Barreira hematoencefálica
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RNA	Ácido ribonucleico
APA	Agência Portuguesa do Ambiente
EEA	European Environment Agency
LAP	Fosfatase alcalina leucocitária
VEF	Volume expiratório forçado
FEF	Fluxo expiratório forçado
ZER	Zona de Emissões Reduzidas
LMA	Leucemia Mieloide Aguda
SMD	Síndrome Mielodisplásica
CID	PubChem Compound Identification
s.d	Sem data

OBJETIVOS

Hoje em dia, fruto da evolução do mundo em que vivemos, é de extrema importância que tenhamos consciência de que estamos diariamente expostos a uma quantidade elevada de substâncias potencialmente indesejáveis. As exposições contínuas e diárias a determinados compostos tóxicos no nosso quotidiano têm demonstrado evidências quanto à sua influência no aparecimento de certas patologias. Deste modo, considero ser importante e relevante abordar esta temática por forma a demonstrar o impacto que as utilizações de determinados produtos poderão ter na saúde pública.

Esta monografia de revisão pretende abordar de forma simples, mas ainda assim cuidadosa, 4 compostos químicos, benzeno (B), tolueno (T), etilbenzeno (E) e xileno (X), que em conjunto constituem a sigla BTEX.

Após a caracterização de cada um dos compostos referenciados, serão apresentadas algumas evidências quanto ao impacto da exposição ocupacional e ambiental deste tipo de substâncias ao nível da saúde.

Por último, focam-se algumas medidas que poderão minimizar o impacto da exposição diária a este tipo de compostos químicos, bem como a legislação associada a esta temática, deixando espaço para sugestões que considero serem pertinentes.

Assim, e resumidamente, esta revisão bibliográfica apresenta três objetivos principais:

- Explicar as principais características dos quatro compostos químicos em análise supra referenciados tendo presente a forma como são utilizados no nosso quotidiano;
- Descrever os tipos de exposição e toxicidade associadas às substâncias em estudo;
- Abordar a legislação existente e sugerir algumas soluções que permitam controlar e minimizar a exposição ocupacional e ambiental a estas substâncias.

INTRODUÇÃO

A crescente investigação na área da saúde, tem alertado cada vez mais a população para os perigos inerentes à exposição do ser humano a compostos potencialmente perigosos. A toxicidade associada a compostos químicos aos quais estamos expostos diariamente, em casa, na rua e mesmo no trabalho deve ser analisada ao pormenor, de modo a que se consigam desenvolver novos métodos/produtos que idealmente não afetem a saúde nem ponham em causa a estrutura ambiental.

Um exemplo relevante de exposição a componentes tóxicos inclui a inalação e contacto com os designados compostos orgânicos voláteis (COV), também denominados de solventes orgânicos. Estes compostos, resultantes de fontes naturais e antropogénicas, são muito comuns em ambientes urbanos, exteriores e interiores sendo que uma maior concentração destes solventes na atmosfera encontra-se muito associada a uma pior qualidade do ar (Lerner et al., 2014). Estes compostos são assim importantes quando se pretende analisar a qualidade do ar pois apresentam um papel ativo na formação de ozono e de aerossóis secundários na atmosfera (Amodio, Gennaro, Marzocca, Trizio, & Tutino, 2013). Os COV têm vindo a ser alvo de vários estudos e hoje em dia são considerados compostos químicos prejudiciais para a saúde, principalmente se falarmos em exposições de carácter crónico (Moolla, Curtis, & Knight, 2015b). Dentro deste grupo de compostos encontram-se 4 substâncias que assumem especial interesse para a elaboração desta monografia, designadamente o benzeno (B), o tolueno (T), o etilbenzeno (E) e o xileno (X).

Estes 4 compostos apresentam algumas características físicas e químicas semelhantes, nomeadamente a solubilidade e alta volatilidade (Esmaelnejad, Hajizadeh, Pourzamani, & Amin, 2015). A volatilidade elevada faz com que a via inalatória seja a via predominante para a exposição a estes compostos (Tsangari, Andrianou, Agapiou, Mochalski, & Makris, 2017), no entanto estas substâncias podem também ser absorvidas pelas vias gastrointestinal e dérmica (Agency for Toxic Substances and Disease Registry [ATSDR], 2004).

Ao longo desta monografia poderemos verificar que nos últimos anos, inúmeros estudos têm tentado associar os compostos BTEX a determinados usos e ambientes, tanto ocupacionais, como exteriores (“*outdoor*”) e interiores (“*indoor*”). A exposição a estes

compostos pode ser afetada por diversos fatores que serão também analisados no capítulo referente à exposição aos compostos BTEX.

Os ambientes ocupacionais fazem parte de um ramo importante da toxicologia, designado por toxicologia ocupacional, que estuda em pormenor a exposição dos indivíduos a compostos químicos encontrados em ambiente de trabalho (Katzung, Masters, & Trevor, 2012). Nesta monografia serão abordados os tipos de trabalho, as profissões e os ambientes mais associados à exposição ocupacional das substâncias BTEX. Para além disso, serão igualmente exploradas as situações mais comuns de exposição aos compostos BTEX no ambiente. Isto porque, as substâncias em estudo foram consideradas poluentes perigosos (Masih, Lall, Taneja, & Singhvi, 2016), tendo a capacidade de contaminar diretamente a atmosfera, a água e os solos (Duan & Li, 2017; Leusch & Bartkow, 2010).

Adicionalmente, serão identificadas as suas fontes de emissão, sendo que até hoje as duas principais fontes de emissão que têm estado associadas aos compostos BTEX são a poluição automóvel e o fumo do tabaco (Symanski, Stock, Tee, & Chan, 2009). No entanto, ao longo desta revisão bibliográfica aperceber-nos-emos que existem inúmeras outras fontes de emissão e que no nosso dia a dia contactamos diversas vezes com este tipo de substâncias.

Isoladamente, estas substâncias têm sido bastante analisadas quanto ao impacto que provocam na saúde dos indivíduos expostos. No entanto, o verdadeiro desafio relacionado com o estudo dos compostos BTEX está em entender como é que estes se comportam enquanto mistura de compostos, e quais os efeitos tóxicos que provocam na saúde (ATSDR, 2004).

Atualmente, tem sido crescente o número de estudos que abordam a exposição aos compostos BTEX, o que é explicado pela tomada de consciência de que a exposição a determinadas substâncias está intimamente relacionada com toxicidades que podem culminar em patologias graves. Os tipos de toxicidade e efeitos que têm sido mais associados à exposição aos compostos em análise englobam: a carcinogenicidade, genotoxicidade, hematotoxicidade, neurotoxicidade e efeitos ao nível do aparelho respiratório (Kayne, 2014; Masih et al., 2016; Torres et al., 2006). Estes efeitos serão também objeto de análise no capítulo 4 desta monografia de revisão. Importa salientar que o tipo de exposição a estes solventes depende, de entre outros fatores, do tempo de

exposição do indivíduo à substância, podendo assumir carácter agudo ou crónico. Segundo Hodgson (2004), a toxicidade aguda é definida como “a toxicidade induzida como resultado de uma exposição única”. O mesmo autor define toxicidade crónica como aquela que é induzida por longos períodos de tempo (Hodgson, 2004). As toxicidades associadas a estes tipos de exposição variam consoante o seu carácter, no entanto a toxicidade crónica tende a ser mais preocupante por normalmente resultar em patologias com maior gravidade instaladas no tempo.

Com o objetivo de controlar a exposição dos indivíduos a este tipo de substâncias químicas têm sido recomendadas e implementadas algumas medidas importantes. Estas medidas visam diminuir e controlar as fontes de emissão relacionadas com os COV, podendo também ser aplicadas diretamente aos compostos BTEX. De entre os inúmeros mecanismos de redução de poluentes no meio ambiente que têm sido implementados serão destacados alguns que se encontram diretamente relacionados com os solventes em análise. Adicionalmente, e com o objetivo de proteger os trabalhadores deste tipo de exposições, a Comissão Europeia tem vindo a criar legislação que visa estabelecer os requisitos mínimos de saúde e segurança, onde se incluem os designados “valores-limite de exposição profissional” (Ministério da Economia e do Emprego, 2012; Ministério do Trabalho e da Solidariedade, 2000). Este assunto será analisado mais pormenorizadamente no capítulo 5 desta monografia.

DESENVOLVIMENTO

1. Os compostos químicos Benzeno, Tolueno, Etilbenzeno e Xileno

Os hidrocarbonetos aromáticos benzeno, tolueno, etilbenzeno e 3 tipos de xileno, tais como o *o*-xileno, *m*-xileno e *p*-xileno são compostos químicos que adquiriram especial interesse nos últimos anos. Estes 4 poluentes compõem a conhecida sigla BTEX e de acordo com os estudos que têm vindo a ser realizados, evidenciam alguma predisposição para causar inúmeras alterações e patologias a nível da saúde dos indivíduos que contactam frequentemente com eles (Martins et al., 2016; Xiong et al., 2016). A exposição a este tipo de produtos químicos acontece maioritariamente por via inalatória como resultado da variedade de utilizações e locais onde estes compostos se encontram (Villalba-Campos, Chuair-Noack, Sánchez-Corredor, & Rondón-Lagos, 2016).

Em conjunto, e enquanto mistura, estes quatro hidrocarbonetos aromáticos estão predominantemente presentes em misturas de combustíveis, tanto no gasóleo como na gasolina, bem como em plásticos, colas, tintas, fumo de tabaco ou como mediadores de produção de outros compostos químicos (Mandiracioglu, Akgur, Kocabiyik, & Sener, 2011; Rekhadevi, Mahboob, Rahman, & Grover, 2011). Devido à sua volatilidade elevada, os compostos BTEX constituem umas das fontes de contaminação do ar, como resultado da poluição automóvel e industrial, nomeadamente por refinarias, locais de armazenamento de combustíveis e locais de utilização de solventes (Buczynska et al., 2009; Doherty et al., 2017).

1.1 Utilizações dos compostos BTEX

Isoladamente os compostos BTEX podem ser encontrados em diversos locais e encontram-se associados a inúmeras utilizações.

O hidrocarboneto aromático ao qual se dá mais relevância quando abordamos esta temática é a substância química benzeno. Amplamente estudado, este hidrocarboneto pode ser encontrado maioritariamente em países industrializados, tanto no ar, como nos solos e na água (Vulimiri, Pratt, Kulkarni, Beedanagari, & Mahadevan, 2011), encontrando-se presente na composição de combustíveis e no fumo do tabaco. É

principalmente utilizado para a síntese de outras substâncias químicas, e aplicado como solvente em diversas indústrias, nomeadamente em tintas, lacas, vernizes e peles (Khan, 2007).

Relativamente ao composto tolueno trata-se de um dos solventes mais utilizados a nível industrial. A sua produção a nível mundial ronda os 10 milhões de toneladas (World Health Organization [WHO], 2000b). É altamente volátil, encontrando-se bastante associado a questões de toxicodependência (Beckley & Woodward, 2013). Uma das principais razões desta associação está relacionada com o facto de ser extremamente barato e fácil de encontrar em produtos do quotidiano, nomeadamente em diluentes, adesivos, colas e produtos de limpeza (Çok, Şardaş, Kadioglu, & Ozcagli, 2004; Filley, 2013). O tolueno é bastante utilizado como matéria prima e, à semelhança do benzeno, como solvente em tintas, revestimentos têxteis e na indústria de impressão (Larsen, Farkas, & Boyd, 2016).

O terceiro composto químico em estudo, o etilbenzeno, é produzido pela alquilação do benzeno e é largamente utilizado para a produção de estireno (Yang, Wang, Sun, & Zhang, 2016). Assumiu alguma importância depois da International Agency for Research on Cancer (IARC) comprovar a sua potencialidade para provocar doenças do tipo oncológico (Henderson, Brusick, Ratpan, & Veenstra, 2007). É possível encontrar etilbenzeno a baixos níveis de concentração na composição dos combustíveis e consequentemente na poluição provocada por automóveis. Adicionalmente, pode ser encontrado em tintas, pesticidas, vernizes e produtos do tabaco (ATSDR, 2010; Pouyatos, Fechter, & Linda, 2010).

O xileno, o último dos 4 compostos em estudo, é uma mistura de 3 isómeros, *orto*, *meta* e *para* (figura 1) em diferentes proporções, nomeadamente, o *o*-xileno (20%), *m*-xileno (40-65%) e *p*-xileno (20%) (Kandyala, Raghavendra, & Rajasekharan, 2010; Langman, 1994; Rajan & Malathi, 2014). Este composto é bastante utilizado como solvente nas indústrias de tintas, impressões, borracha, fabrico de peles e em menor quantidade nas indústrias de plástico, química e fibras sintéticas (ATSDR, 2007b; Kandyala et al., 2010; Rajan & Malathi, 2014).

2. Caracterização dos compostos BTEX

Na base da estrutura química dos compostos BTEX encontra-se o anel benzénico característico do composto benzeno. Para que os compostos tolueno, etilbenzeno e os 3 tipos de xileno se formem dá-se a substituição de um hidrogénio do anel pelos grupos metil (-CH₃) e etil (-CH₂-CH₃), conforme é possível verificar através da figura 1 (Piceli, 2005).

Por forma a sintetizar a informação consultada disponibiliza-se infra a tabela 1, onde se identificam as principais características químicas e físicas dos compostos químicos em estudo.

2.1 Estrutura química e características químicas e físicas dos compostos BTEX

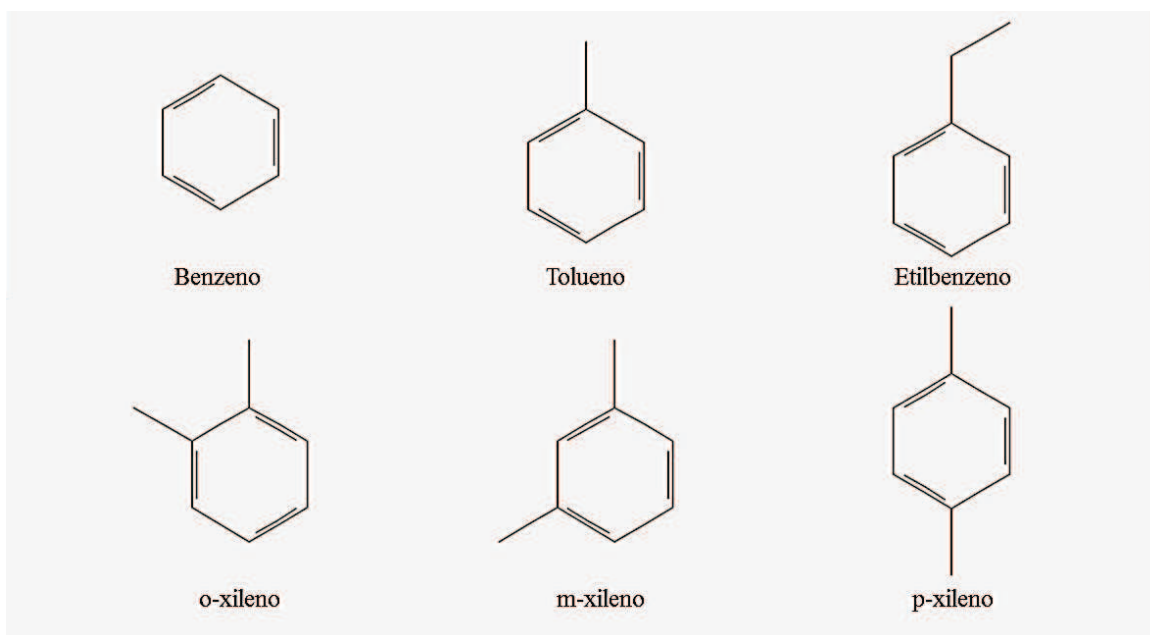


Figura 1 - Estrutura química dos compostos BTEX.

(Adaptado de PubChem Compound Database, s.d., s.d., s.d., s.d., s.d., s.d.)

Tabela 1 – Principais características químicas e físicas dos compostos BTEX.

(Adaptado de PubChem Compound Database, s.d., s.d., s.d., s.d., s.d., s.d.)

Compostos	Propriedades químicas	Propriedades físicas
Benzeno	Fórmula molecular: C ₆ H ₆ Peso molecular: 78.114 g/mol Ponto de ebulição: 80°C Ponto de fusão: 5.5°C Densidade: 0.8756 g/cm ³ a 20°C Solubilidade em água: 1.79 x10 ³ mg /L a 25°C	Cor/forma: líquido incolor Odor: aromático/petróleo Viscosidade: 0.604 mPa.s a 25°C
Tolueno	Fórmula molecular: C ₇ H ₈ ou C ₆ H ₅ CH ₃ Peso molecular: 92.141 g/mol Ponto de ebulição: 111°C Ponto de fusão: -95°C Densidade: 0.8623 g/cm ³ a 20°C Solubilidade em água: 526 mg /L a 25°C	Cor/forma: líquido incolor Odor: aromático, doce e pungente Viscosidade: 0.560 mPa.s a 25°C
Etilbenzeno	Fórmula molecular: C ₈ H ₁₀ ou C ₆ H ₅ C ₂ H ₅ Peso molecular: 106.188 g/mol Ponto de ebulição: 136°C Ponto de fusão: -95°C Densidade: 0.8626 g/cm ³ a 20°C Solubilidade em água: 170 mg /L a 25°C	Cor/forma: líquido incolor Odor: aromático, cheiro forte a gasolina Viscosidade: 0.64 mPa.s a 25°C
<i>o</i> - xileno	Fórmula molecular: C ₈ H ₁₀ ou C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂ Peso molecular: 106.188 g/mol Ponto de ebulição: 144 °C Ponto de fusão: -25°C Densidade: 0.880 g/cm ³ a 20°C Solubilidade em água: 180 mg /L a 25°C	Cor/forma: líquido incolor Odor: doce e aromático Viscosidade: 0.760 mPa.s a 25°C
<i>m</i> - xileno	Fórmula molecular: C ₈ H ₁₀ ou C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂ Peso molecular: 106.188 g/mol Ponto de ebulição: 139 °C Ponto de fusão: -48°C Densidade: 0.8698x10 ⁻⁷ g/cm ³ a 25°C Solubilidade em água: 160 mg /L a 25°C	Cor/forma: líquido incolor Odor: doce e aromático Viscosidade: 0.581 mPa.s a 25°C
<i>p</i> - xileno	Fórmula molecular: C ₈ H ₁₀ ou C ₆ H ₄ (CH ₃) ₂ Peso molecular: 106.188 g/mol Ponto de ebulição: 138 °C Ponto de fusão: 13°C Densidade: 0.880 g/cm ³ a 20°C Solubilidade em água: 165 mg /L a 25°C	Cor/forma: líquido incolor Odor: doce e aromático Viscosidade: 0.603 mPa.s a 25°C

2.2 Toxicocinética dos compostos BTEX

A toxicocinética é um ramo determinante da toxicologia que interpreta o comportamento, a dinâmica e a resposta do composto químico no organismo com base nos mecanismos de absorção, distribuição, metabolização e eliminação (ADME), através da qual é possível analisar-se a toxicidade da substância (Hodgson, 2004). A ATSDR (2004) entende que idealmente a informação referente à toxicidade dos compostos BTEX e as suas consequências deveria ser tratada e avaliada tendo como base uma mistura quaternária. Ou seja, que estes compostos deveriam ser avaliados como uma mistura de 4 substâncias dentro do organismo, de modo a se contabilizar e considerar todas as interações possíveis. Contudo, refere igualmente, que existem poucos estudos que confirmem especificamente um modelo quaternário base que se deveria seguir nas investigações. Como resultado, e por ser bastante mais simples, os mecanismos ADME dos compostos BTEX têm sido descritos e estudados individualmente, para cada um dos solventes. Deste modo, seguidamente, serão descritos segundo a ordem expressa na sigla BTEX, os mecanismos de biotransformação de cada um dos solventes em análise.

2.2.1 Absorção

Vários estudos evidenciam que o mecanismo de absorção do benzeno ocorre pelas vias inalatória, oral e dérmica (U.S. Environmental Protection Agency [U.S. EPA], 2002). Dos três tipos de absorção indicados a via respiratória constitui a principal via de exposição, devido principalmente à sua elevada volatilidade. Inúmeros estudos indicam que a percentagem média de absorção por esta via é de aproximadamente 50% em humanos (Khan, 2007; Lim et al., 2014). Por outro lado, e segundo a ATSDR (2004) não existe informação científica conclusiva referente à absorção do benzeno por via oral no ser humano. É importante, no entanto, considerar-se a existência de casos em que ocorreu toxicidade acidental ou mesmo propositada por via oral, e o facto de diversos estudos em animais demonstrarem ser extremamente eficaz a absorção por esta via, atingindo valores na ordem dos 90% (ATSDR, 2004, 2007a; Arnold et al., 2013). Não se excluindo a necessidade de serem realizados mais estudos sobre a absorção por via oral nos seres humanos, é possível extrapolar, que existe uma forte possibilidade de o benzeno ser absorvido facilmente por via gastrointestinal. Quanto à absorção do benzeno por via dérmica e com base nos estudos epidemiológicos existentes assim como nos realizados

em animais é possível afirmar que este composto químico é absorvido em pequenas quantidades (menos de 1%) pela pele (Adami et al., 2006; U.S. EPA, 2002).

Com o principal objetivo de conhecer o mecanismo de absorção do tolueno foram realizados inúmeros estudos em animais e humanos voluntários. Nestes foi possível entender que o tolueno é facilmente absorvido por via inalatória e em menor quantidade pela pele e pelo aparelho gastrointestinal (ATSDR, 2004; Yamamoto, Moraes, Silva, & Lepera, 2016). A absorção do tolueno por via respiratória encontra-se bem documentada e segundo a WHO (2000b), a percentagem de absorção que depende do tipo de exposição ao composto varia entre os 36% e 85%. Por outro lado, e apesar da via respiratória estar mais associada à exposição dos compostos em estudo, é necessário refletir-se sobre o risco de toxicidade ocupacional destes compostos em contacto com a pele. A absorção dérmica de tolueno é considerada em vários estudos um processo relativamente lento (U.S. EPA, 2005b; WHO, 2000b), todavia, não deixa de ser uma via de exposição potencialmente tóxica. Segundo Adami et al. (2006), os trabalhadores que contactam com combustíveis apresentam um grande potencial de exposição dérmica aos compostos em análise, sendo importante a criação de mecanismos de proteção eficazes durante o horário laboral, como a utilização de máscaras, roupas e luvas protetoras apropriadas. À semelhança do benzeno existem poucos estudos científicos que reflitam a taxa exata de absorção gastrointestinal do tolueno. A informação existente baseia-se em situações de toxicidade acidental ou intencional em humanos e em estudos efetuados em animais, sendo possível concluir, com base num relatório efetuado pela Agência Dinamarquesa de Proteção Ambiental, que o tolueno é absorvido quase completamente por via gastrointestinal (Larsen et al., 2016).

O etilbenzeno, terceiro composto em estudo, e tal como relativamente aos compostos anteriormente abordados, é facilmente absorvido pelos pulmões (via principal), pele e trato gastrointestinal (National Toxicology Program, 1999; Nong et al., 2007). Importa salientar que a absorção dérmica deste composto varia consoante a sua forma física. O etilbenzeno em vapor é pouco absorvido por via dérmica, ao contrário do etilbenzeno líquido (Federal Provincial Territorial Committee on Drinking Water, 2014).

A absorção por via respiratória, gastrointestinal e dérmica é também considerada no quarto e último composto em análise nesta monografia (Rajan & Malathi, 2014). A ATSDR (2007b) e a U.S. EPA (2005a) referem que aproximadamente 60% do xileno é

absorvido pela via respiratória e 90% pela via gastrointestinal. Relativamente à absorção pela pele esta ocorre numa dimensão menor do que através das vias anteriores.

2.2.2 Distribuição

Após ser absorvido através das vias anteriormente descritas, o benzeno, altamente lipofílico, distribui-se preferencialmente pelo tecido adiposo (ATSDR, 2007a). Adicionalmente, e dependente da taxa de perfusão dos tecidos pelo sangue distribui-se amplamente pelos tecidos corporais e tem a capacidade de atravessar a placenta (ATSDR, 2004; U.S. EPA, 2002).

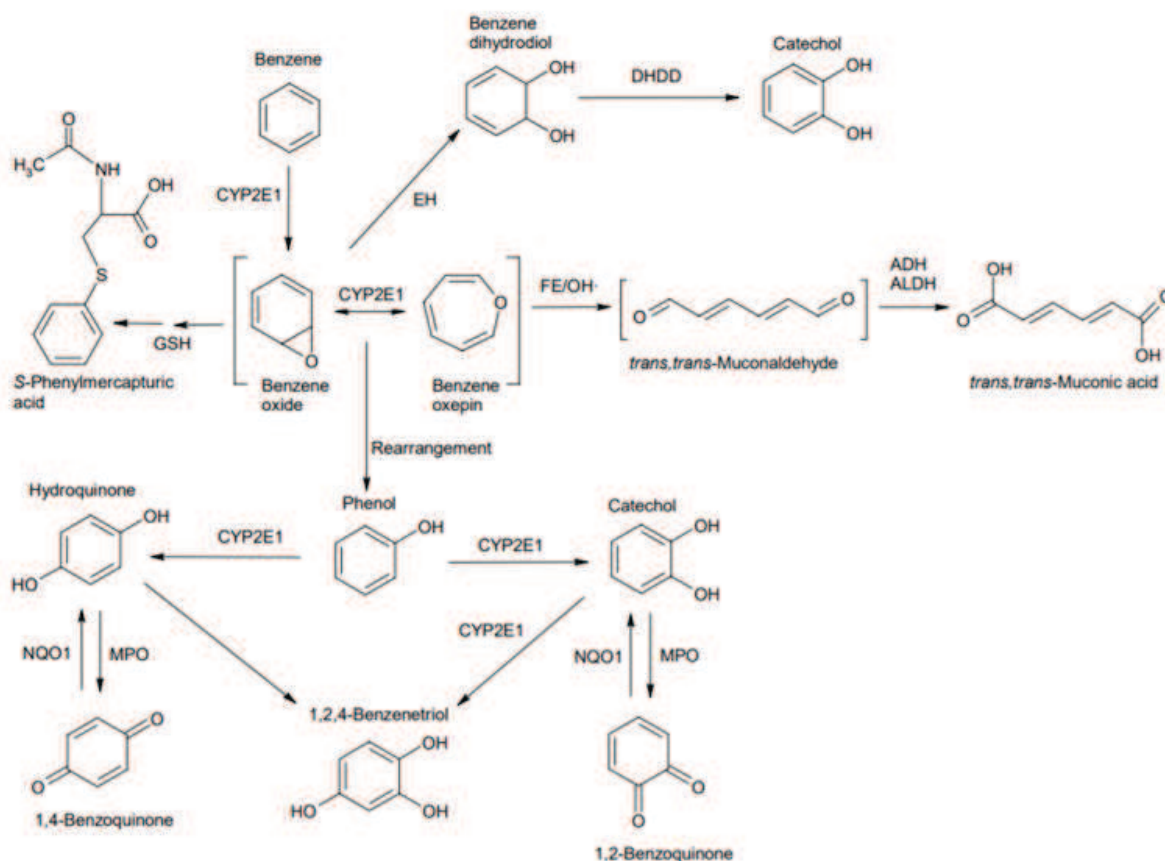
O tolueno consegue distribuir-se com facilidade pelo corpo devido à sua elevada afinidade com os componentes lipídicos e uma vez absorvido rapidamente transpõe a barreira hematoencefálica (BHE), placenta e tecidos corporais provocando os efeitos que serão objeto de análise no capítulo 4 desta monografia (Cruz, Rivera-García, & Woodward, 2014; Larsen et al., 2016). Segundo a U.S. EPA (2005b) o tipo de distribuição e acumulação de tolueno no corpo depende do tipo de exposição e consequentemente do tipo de absorção de tolueno. Esta organização sugere também que quando há inalação de tolueno este se deposita preferencialmente no cérebro e fígado. Porém, se a absorção for oral a acumulação de tolueno será maior no fígado.

A distribuição do etilbenzeno pelo organismo tem sido bem documentada nos últimos anos, existindo estudos epidemiológicos e toxicológicos que apontam para uma distribuição rápida do composto principalmente pelo tecido adiposo, placenta, rins, fígado e intestino (Federal Provincial Territorial Committee on Drinking Water, 2014; WHO, 2003a).

Conforme se refere supra, depois de absorvido o xileno liga-se rapidamente ao tecido adiposo e ao cérebro, atravessando também a placenta. De acordo com os dados disponibilizados pela ATSDR a percentagem de xileno absorvido por inalação que se acumula nos tecidos com alto teor em lípidos situa-se entre os 5%-10% (ATSDR, 2004; WHO, 2003b).

2.2.3 Metabolização

O composto químico benzeno, com auxílio de oxidases determinantes, sofre a sua metabolização no fígado através da família do citocromo P450 (ATSDR, 2004; Arnold et al., 2013). Para que a metabolização ocorra é necessária a participação de isoenzimas como é o exemplo da CYP2E1, considerada a isoenzima principal do mecanismo de metabolização do benzeno (Arnold et al., 2013; U.S. EPA, 2002). Para que se entenda a importância desta isoenzima, alguns investigadores, que abordaram o mecanismo de metabolização do benzeno e tolueno, demonstraram que o metabolismo do benzeno diminui devido à competição do tolueno pela CYP2E1 (Kulkarni, 2004).



ADH = álcool desidrogenase; ALDH = aldeído desidrogenase; CYP2E1 = isoenzima da família do citocromo P450; DHDD = dihidrodiool desidrogenase; EH = epóxido hidrolase; GSH = glutationa; MPO = enzima mieloperoxidase; NQO1 = NAD (P) H: quinona oxirredutase

Figura 2 – Esquema do processo de metabolização do benzeno.

(Adaptado de ATSDR, 2007a)

Para além disto, alguns estudos têm evidenciado que a existência da isoenzima CYP2E1 poderá ser uma condição para o desenvolvimento de citotoxicidade e genotoxicidade (Kulkarni, 2004; U.S. EPA, 2002). O primeiro passo da metabolização do benzeno dentro do organismo é a formação do designado óxido de benzeno, catalisado pela CYP2E1. O mecanismo de metabolização continua por diferentes vias até à formação de diversos metabolitos hepáticos como por exemplo, o fenol, a hidroquinona, ou o catecol que conjugados poderão depois ser facilmente excretados pela urina (figura 2). Estes e outros metabolitos poderão ser importantes biomarcadores de exposição como veremos ao longo desta monografia. (ATSDR, 2004; S. Kim, 2006; U.S. EPA, 2002).

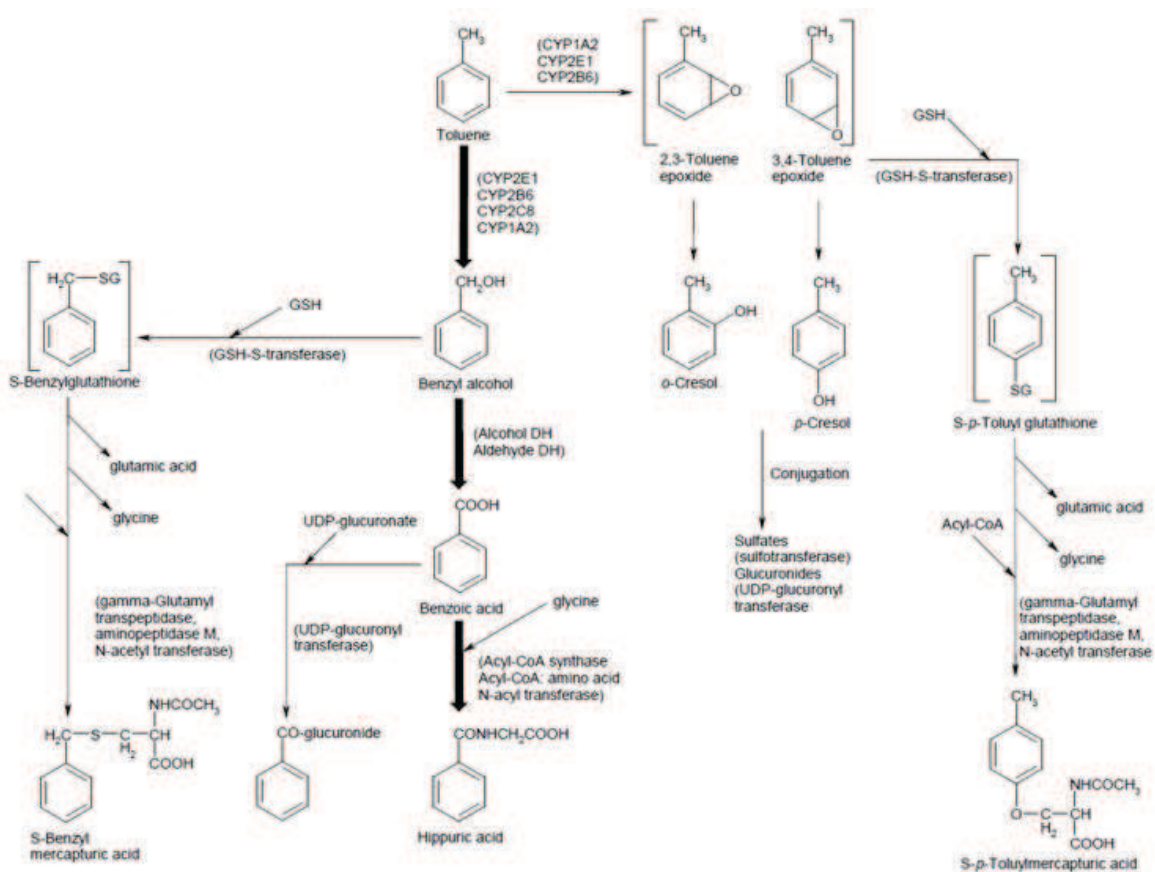


Figura 3 - Esquema do processo de metabolização do tolueno.

(Adaptado de ATSDR, 2017)

A metabolização do tolueno é efetuada com a ajuda da família do citocromo P450, por um conjunto de reações de oxidação, que conduzem à formação de ácido benzóico que uma vez conjugado com a substância glicina produz o principal metabolito urinário do tolueno, o ácido hipúrico (figura 3) (National Research Council (U.S.), 2003; U.S.

EPA, 2005b). Ao longo do processo de metabolização vão surgindo outros metabolitos com menores concentrações tais como, o *o*-cresol e o *p*-cresol importantes no caso de se querer avaliar a exposição ao tolueno (WHO, 2000b).

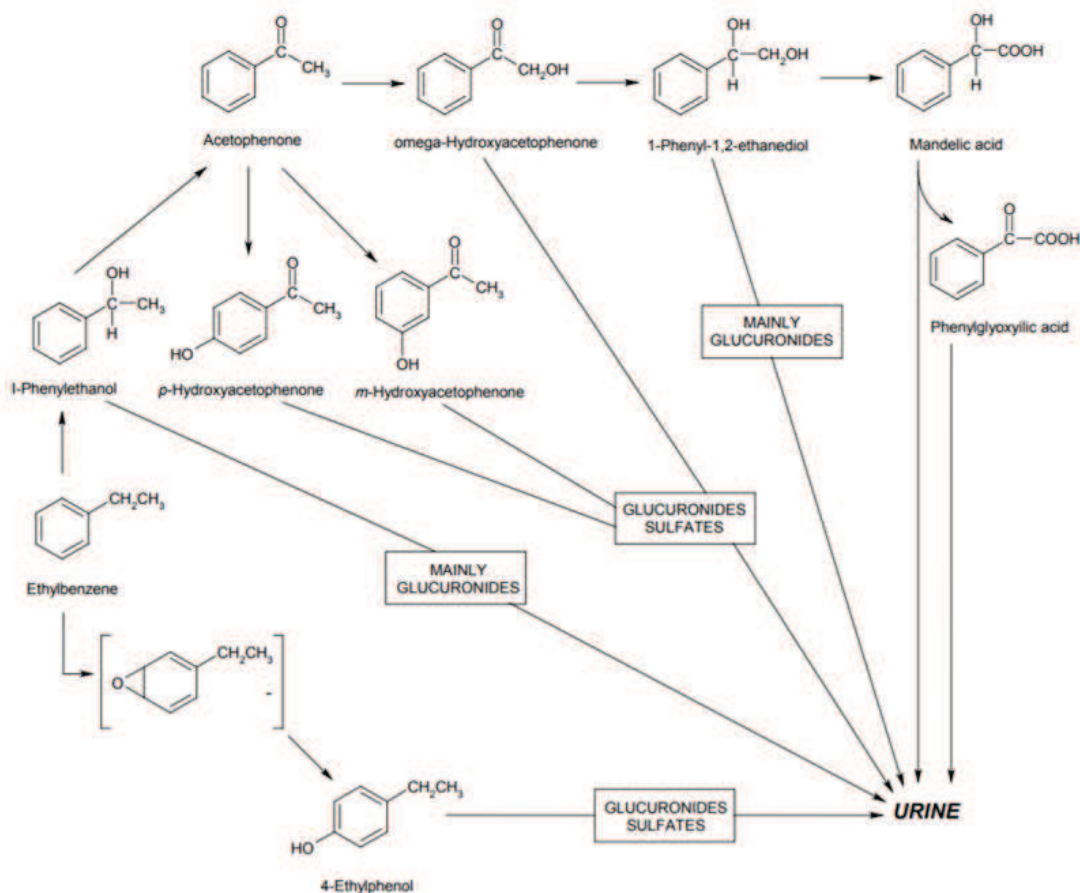


Figura 4 - Esquema do processo de metabolização do etilbenzeno.

(Adaptado de ATSDR, 2010)

A metabolização do etilbenzeno é efetuada principalmente no córtex adrenal e no fígado, através da família do citocromo P450 e das isoenzimas CYP2E1 e CYP1A2 (ATSDR, 2004; Alberta Environment, 2004; Environment and Climate Change Canada, 2016). Nos seres humanos expostos ao etilbenzeno por via inalatória, os principais metabolitos identificados foram o ácido mandélico (64%-71%) e o ácido fenilglicóico (19%-25%) (figura 4) (ATSDR, 2010). É de salientar a existência de evidências que refletem que os metabolitos variam em tipo e quantidade entre diferentes espécies (Federal Provincial Territorial Committee on Drinking Water, 2014).

O Mecanismo de metabolização do xileno encontra-se bem documentado. Aproximadamente 95% do xileno absorvido é facilmente metabolizado no fígado através do processo de desidroxilação da cadeia lateral dando origem ao metabolito principal designado ácido metilhipúrico (90% excretado na urina) (figura 5). Por outro lado, ocorre através da hidroxilação aromática do xileno e numa extensão limitada no ser humano, a formação de um outro metabolito denominado xilenol (<2% excretado na urina) (ATSDR, 2007b; Langman, 1994).

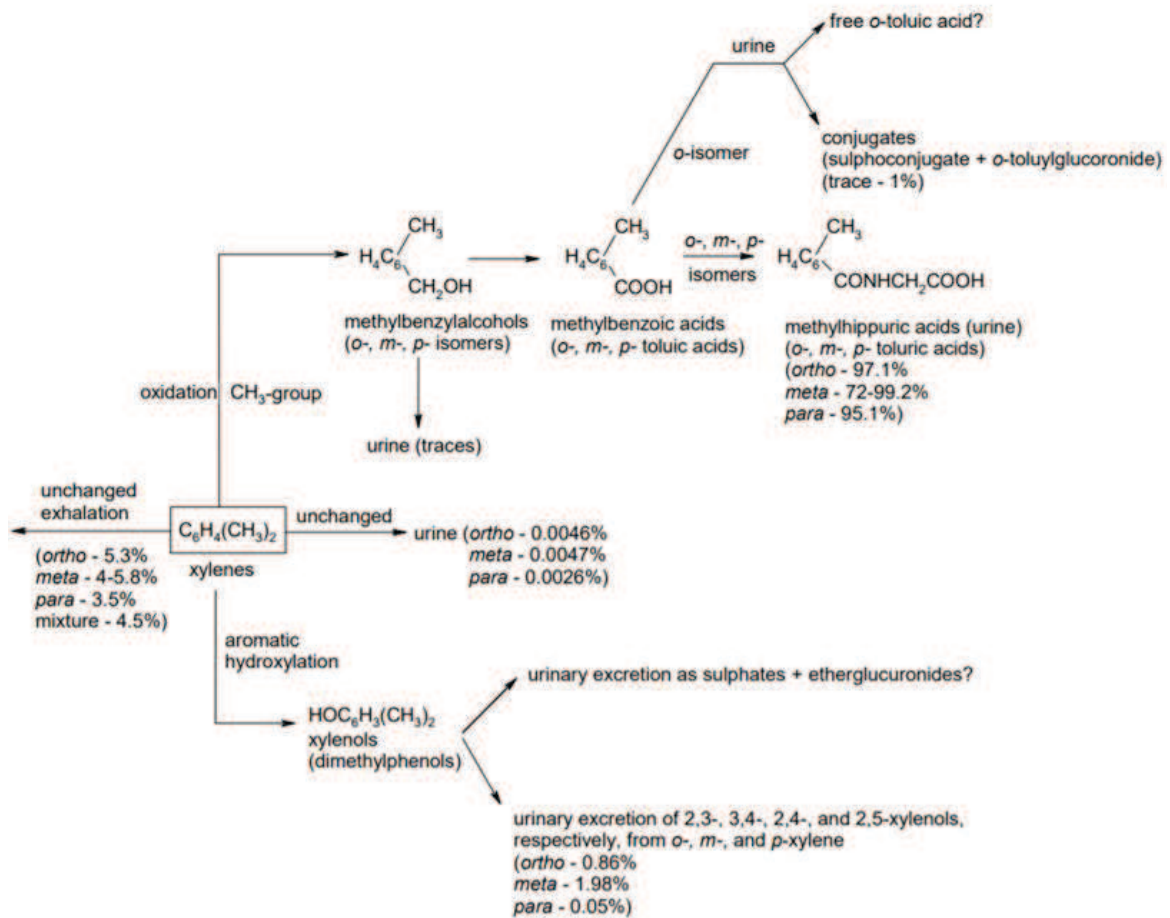


Figura 5 - Esquema do processo de metabolização do xileno.

(Adaptado de ATSDR, 2007b)

2.2.4 Eliminação

As principais vias de eliminação do benzeno e dos seus metabolitos são a expiração e a excreção urinária (Kulkarni, 2004).

À semelhança do processo de eliminação do benzeno, o tolueno é predominantemente excretado por via urinária e numa menor percentagem através do ar expirado pelos indivíduos a ele expostos (ATSDR, 2004).

A principal via de eliminação do etilbenzeno ocorre também através da excreção urinária. Os metabolitos excretados são praticamente todos eliminados ao fim de 24 horas (Alberta Environment, 2004; WHO, 2003a).

Relativamente ao xileno, após a sua metabolização cerca de 95% deste composto é excretado pela via urinária, como referido anteriormente, principalmente na forma de ácido metilhipúrico. Os restantes 5% de xileno são eliminados por via respiratória durante a expiração, na forma inalterada (ATSDR, 2007b).

Tabela 2 - Tabela resumo da ADME para cada composto BTEX.

(descritos no subcapítulo 2.2)

		COMPOSTOS			
		B	T	E	X
MECANISMOS TOXICOCINÉTICOS	A	Via inalatória (principal), oral e dérmica			
	D	Tecido adiposo			
		Tecidos corporais e placenta	Tecidos corporais, placenta e BHE	Placenta, rins, fígado e intestino	Cérebro e placenta
	M	Local: fígado (família do citocromo P450)		Local: córtex adrenal e fígado (família do citocromo P450)	Local: fígado
		Alguns metabolitos: fenol, hidroquinona e catecol	Alguns metabolitos: ácido hipúrico, <i>o</i> -cresol e <i>p</i> -cresol	Alguns metabolitos: ácido mandélico e ácido fenilgloxílico	Alguns metabolitos: ácido metilhipúrico e xilenol
	E	Excreção urinária			
Menor % por expiração		-*	Menor % por expiração		
* Informação não especificada					

2.3 Biomarcadores de exposição e efeito para os compostos BTEX

Os biomarcadores são essenciais para se conseguir retirar conclusões plausíveis sobre a exposição e efeitos na saúde provocados por determinada substância. Um biomarcador de exposição é por norma a substância ou metabolito(s) resultante(s) do processo de metabolização que podem ser medidos/quantificados no organismo (ATSDR, 2010). Estes biomarcadores são utilizados para retirar ilações sobre a exposição a determinado composto químico permitindo, neste caso, identificar e/ou quantificar a exposição a BTEX.

Por outro lado, os biomarcadores de efeito são definidos pela ATSDR (2017), como “qualquer alteração bioquímica, fisiológica, ou outra alteração mensurável dentro de um organismo, que dependendo da magnitude, pode ser reconhecido como uma doença de saúde estabelecida ou potencial”. Contudo, por vezes torna-se difícil atribuir um efeito específico a uma determinada substância, isto porque existem consequências gerais que poderão estar associadas à exposição a inúmeros compostos. Na tabela 3 e 4, e com base em estudos compilados pela ATSDR, são identificados possíveis biomarcadores de exposição e de efeito relativamente aos compostos BTEX. Apesar de ser desafiante, será importante a pesquisa e identificação de mais biomarcadores específicos de exposição e efeito para os compostos BTEX, enquanto mistura, por forma a facilitar investigações futuras nesta área.

Por vezes, quando se abordam os biomarcadores de exposição e efeito são também referidos os biomarcadores de suscetibilidade, que são definidos pela ATSDR (2017) como um indicador que é intrínseco à pessoa exposta e que faz com que este indivíduo apresente uma resposta diferente de outros à exposição a uma determinada substância. Relativamente aos compostos BTEX, algumas razões que poderão explicar a existência de uma população mais suscetível que outra a estes compostos são: diferenças genéticas, idade, saúde, estado nutricional e a exposição concomitante a outras substâncias tóxicas (ATSDR, 2007a, 2007b, 2010, 2017).

Tabela 3 - Biomarcadores de exposição para os compostos BTEX.

(Adaptado de ATSDR, 2007a, 2007b, 2010, 2017)

BIOMARCADORES DE EXPOSIÇÃO		
COMPOSTOS	B	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Níveis de benzeno não metabolizado no ar expirado e na urina (útil para exposições a baixos níveis deste composto); ➤ Níveis dos metabolitos: ácido trans, trans-mucónico, fenol, catecol, hidroquinona e ácido S-fenilmercaptúrico na urina;
	T	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Níveis de tolueno não metabolizado no sangue, urina e saliva; ➤ Níveis dos metabolitos: ácido hipúrico, <i>o</i>-cresol, álcool benzílico, ácido benzilmercaptúrico e ácido S-p-toluilmercaptúrico na urina; <p>(Recomendado utilizar três biomarcadores de exposição em ambientes ocupacionais)</p>
	E*	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Níveis de etilbenzeno não metabolizado no sangue, tecido e ar expirado; ➤ Níveis dos metabolitos: ácido mandélico e ácido fenilglioxílico na urina;
	X	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Níveis de xileno não metabolizado e do metabolito ácido metilhipúrico nos tecidos, sangue e urina.
* São necessários mais estudos		

Tabela 4 - Biomarcadores de efeito para os compostos BTEX.

(Adaptado de ATSDR, 2007a, 2007b, 2010, 2017)

BIOMARCADORES DE EFEITO		
COMPOSTOS	B	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diminuição de eritrócitos e leucócitos; ➤ Alterações dos itens nos testes hematológicos mensais (hemograma completo); ➤ Atividade aumentada da fosfatase alcalina leucocitária (LAP); ➤ Alterações cromossômicas nos linfócitos da medula óssea e do sangue periférico; ➤ Danos no ácido desoxirribonucleico (DNA) e monitorização de adutos de DNA;
	T	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Não existem biomarcadores específicos para a caracterização dos efeitos consequentes da exposição a estes dois compostos;
	E	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Atividade da família do citocromo P450;
	X*	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Comprometimento da memória e diminuição do tempo de reação em estudos comportamentais; ➤ Exposição dérmica: eritema na pele e aumento dos níveis de interleucina 1 – α (biomarcador de processos inflamatórios).
* São necessários mais estudos		

3 Exposição aos compostos BTEX

3.1 Exposição ocupacional a BTEX

Hoje em dia, no ambiente em que vivemos e trabalhamos, é indiscutível a existência de riscos para a saúde quando abordamos a temática da exposição aguda ou crónica a determinadas substâncias tóxicas. Os compostos BTEX têm vindo a ser estudados ao longo dos anos e os ambientes ocupacionais encontram-se entre os locais mais analisados. Como referido no capítulo introdutório, a toxicologia ocupacional estuda as condições e a exposição dos trabalhadores a substâncias potencialmente perigosas nos seus ambientes de trabalho (Katzung et al., 2012), motivo pelo qual certos locais de trabalho (empresas/fábricas) em que essa exposição tenha mais hipótese de ocorrer, devam ser fiscalizados por forma a garantir que são cumpridas e tomadas as medidas necessárias para a diminuição deste tipo de exposição.

Com base na informação referida no primeiro capítulo relacionada com a utilização e presença dos compostos em análise em determinados produtos e locais será relativamente fácil imaginar quais os ambientes ocupacionais mais analisados quanto a esta matéria. Sendo certo que as exposições ocupacionais estão associadas a ambientes de trabalho específicos, salientam-se, em seguida, alguns dos ambientes mais comuns onde foram relatados e efetuados estudos de exposição ocupacional aos compostos BTEX. A informação referida em seguida é sustentada pelos exemplos de estudos científicos apresentados na tabela 5 e a análise das patologias adquiridas devido a este tipo de exposição serão igualmente objeto de análise no capítulo 5 desta monografia.

Um dos principais exemplos da exposição ocupacional aguda e crónica aos compostos BTEX são os postos de abastecimento de combustíveis. Inúmeros estudos têm sido publicados que relatam uma maior predisposição destes trabalhadores à exposição aos solventes em análise (Rezazadeh Azari, Naghavi Konjin, Zayeri, Salehpour, & Seyedi, 2012; Sousa, 2011; Tunsaringkarn, Siriwong, Rungsiyothin, & Nopparatbundit, 2012).

Para além dos postos de abastecimento de combustíveis todos os trabalhadores de indústrias que se relacionem e/ou onde se trabalhe intimamente com gasolina ou gasóleo, ou que contactem em larga escala com as emissões/fumo de automóveis, como é o caso dos trabalhadores das portagens ou os polícias de trânsito, encontram-se mais predispostos à exposição dos compostos BTEX (Kanjanasiranont, Prueksasit, &

Morknoy, 2016; Neghab, Hosseinzadeh, & Hassanzadeh, 2015; Santaliestra, Haar, & Ruiz, 2015). Seria vantajoso a realização de mais estudos nesta área por forma a encontrar mais evidências, que permitam ajuizar sobre o impacto destes compostos neste tipo de profissões.

Por outro lado, existem também evidências quanto a uma maior predisposição à exposição dos compostos BTEX de trabalhadores do ramo das tintas e pinturas, nomeadamente na indústria de pintura de automóveis, na indústria de fabrico e remoção de tintas, em fábricas de vernizes, carpintaria e na indústria de diluentes (Farshad, Oliaei, Mirkazemi, & Bakand, 2013; Haro-García et al., 2012; Juárez-Pérez, Torres-Valenzuela, Haro-García, Borja-Aburto, & Aguilar-Madrid, 2014; Martins et al., 2016; Ngajilo & Ehrlich, 2017; Villalba-Campos et al., 2016).

Para além da exposição ocupacional aos solventes em análise se encontrar associada aos ambientes enumerados anteriormente, a função do trabalhador no local de trabalho pode também resultar numa maior exposição às substâncias em questão. Será natural que, dentro da mesma empresa, um trabalhador que contacte diariamente com combustíveis durante o abastecimento de automóveis esteja mais exposto aos compostos BTEX do que um trabalhador administrativo (Rattanajongjitrakorn & Prueksasit, 2014). Prova disto é que muitos dos estudos analisados sobre esta questão comparam a exposição a BTEX em trabalhadores de uma mesma empresa que realizem tarefas diferentes. Ao fazer-se a análise desta forma, foi possível sintetizar-se a informação encontrada sobre os locais de trabalho, mas também dentro da mesma organização, os tipos de trabalho que estão mais sujeitos à exposição aos componentes BTEX (disponível na tabela 5).

Com base nos estudos consultados e analisando a tabela 5 é possível verificar que a maior parte das investigações realizadas sobre a influência dos solventes BTEX em ambientes ocupacionais, incidem principalmente sobre postos de abastecimento de combustíveis e indústrias que trabalham amplamente com tintas. Esta questão consubstancia a informação já referida de que os compostos em análise são amplamente utilizados na formulação de combustíveis e como solventes de tintas e permite entender que estes tipos de trabalho estarão associados a uma maior exposição aos compostos BTEX.

Tabela 5 - Estudos que relatam os locais e tipos de trabalho mais associados à exposição a BTEX.

Local	População em estudo	Tipo de trabalho	Objetivo do estudo	Referência
Posto de combustível	Total = 179 (89 trabalhadores e 90 controles)	Atendimento em caixa vs. operadores de abastecimento	Avaliação da exposição aos compostos BTEX	(Campo, Rossella, Mercadante, & Fustinoni, 2016)
Posto de combustível	Total = 78 (46 trabalhadores e 32 controles)	Operadores de abastecimento vs. administrativos	Avaliação da exposição aos compostos BTEX	(Rezazadeh Azari et al., 2012)
Posto de combustível	Total = 97 trabalhadores	Operadores de abastecimento, lavagem vs. assistentes e administrativos	Avaliação de genotoxicidade	(Campos et al., 2017)
Posto de combustível	Total = 60 trabalhadores	_*	Avaliação de alterações citogenéticas	(Santiago et al., 2014)
Posto de combustível	Total = 252 trabalhadores	Operadores de abastecimento vs. administrativos	Deteção da concentração de BTEX no ar e análise da genotoxicidade e stress oxidativo	(Xiong et al., 2016)
Posto de combustível	Total = 113 trabalhadores	Operadores de abastecimento	Deteção de sintomas relacionados com a exposição a BTEX	(Alves et al., 2017)
Posto de combustível	Total = 400 (200 trabalhadores e 200 controles)	_*	Exposição a BTEX e deteção de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade	(Neghab et al., 2015)
Indústria petrolífera	Total = 50 trabalhadores	Operadores de carga, calibração de tanques, motoristas, bombeiros vs. administrativos	Avaliação da exposição aos compostos BTEX	(Heibati et al., 2017)
Indústria petrolífera	Total = 43 (25 trabalhadores e 18 controles)	Trabalhadores de tanques e operadores do processo vs. grupo controlo	Avaliação da exposição a baixas concentrações de benzeno e tolueno	(Hopf et al., 2012)
Indústria de fabrico de tintas	Total = 161 (77 trabalhadores e 84 controles)	Trabalhadores fábrica de tintas vs. grupo controlo	Ototoxicidade associada à exposição a solventes orgânicos	(Juárez-Pérez et al., 2014)
Indústria de fabrico de tintas	Total = 97 trabalhadores	Trabalhadores fábrica de tintas	Alterações hematológicas associadas à exposição a benzeno, tolueno e xileno (BTX)	(Haro-García et al., 2012)

Tabela 5 - Continuação

Local	População em estudo	Tipo de trabalho	Objetivo do estudo	Referência
Indústria de pintura de automóveis	Total = 90 questionários	.*	Avaliação da exposição aos compostos BTEX	(Farshad et al., 2013)
Indústria de pintura de automóveis	Total = 48 (24 trabalhadores e 24 controlos)	Trabalhadores de pintura de carros vs. grupo controlo	Avaliação de genotoxicidade associada aos compostos BTX	(Villalba-Campos et al., 2016)
Indústria de móveis	Total = 261 (questionários) 210 (amostras sangue)	Trabalhadores envolvidos em pinturas, envernizamento vs. assistentes	Avaliação da exposição aos compostos BTX	(Mandiracioglu et al., 2011)
Via rodoviária	Total = 12 pórticos analisados	Trabalhadores de portagens	Avaliação da exposição a hidrocarbonetos aromáticos, aldeídos e COV	(Santaliestra et al., 2015)
Via rodoviária	Total = 48 amostras de ar	Polícias de trânsito	Avaliação da exposição aos compostos BTEX	(Kanjanasiranont et al., 2016)
* O tipo de trabalho não se encontra especificado no artigo analisado				

3.2 BTEX no ambiente

O crescente aumento do mundo industrializado, da urbanização e da criação de grandes cidades a nível mundial fez disparar a preocupação com o meio ambiente e com os níveis de poluição a ele associados. Entre os poluentes mais analisados os COV têm sido alvo de inúmeros estudos devido ao impacto negativo que provocam na saúde pública e na contaminação do meio ambiente (Miri et al., 2016).

Apesar de se associar rapidamente a contaminação atmosférica aos compostos BTEX, a poluição causada por estas substâncias atinge também a água e os solos/sedimentos. Esta contaminação pode ocorrer por exemplo devido a derrames de produtos petrolíferos (C. S. Chen, Hseu, Liang, Kuo, & Chen, 2008; Duan & Li, 2017). Segundo Leusch & Bartkow (2010) a contaminação das águas pode ser uma consequência das atividades industriais e de acidentes com combustíveis. A presença dos compostos BTEX no meio ambiente pode ser melhor visualizada na figura 6, apresentada de seguida.

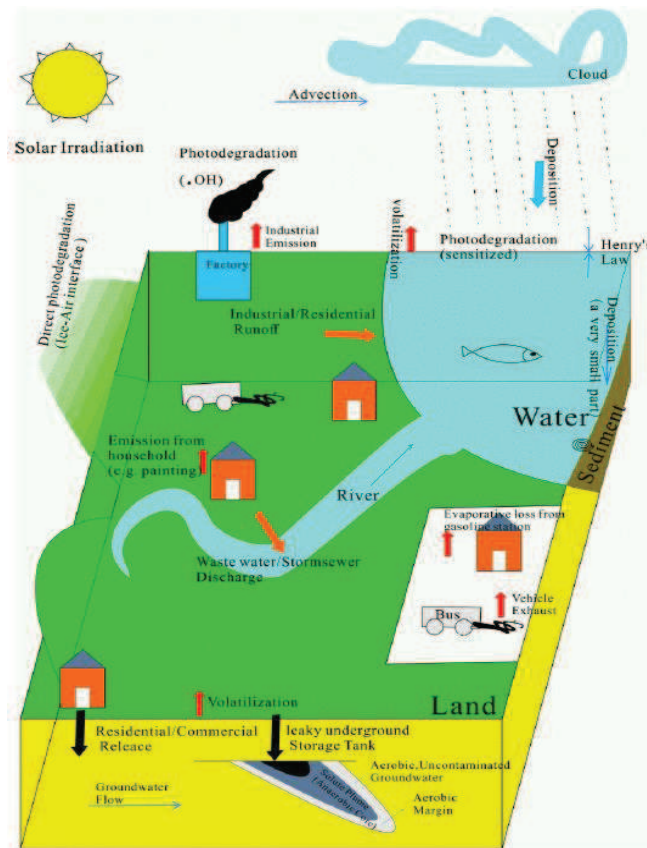


Figura 6 - Presença dos compostos BTEX no meio ambiente.

(Adaptado de Duan & Li, 2017)

De facto, o interesse no estudo destes poluentes é explicado não só pela influência no aparecimento de certas patologias, mas também pela participação dos COV, e consequentemente dos compostos BTEX, na formação de ozono (O_3) e de outros poluentes secundários na atmosfera (Lan & Minh, 2013; Masih et al., 2016; Miri et al., 2016). Assim sendo, não é de estranhar que a U.S. EPA inclua os compostos BTEX na lista de poluentes atmosféricos perigosos (Masih et al., 2016). A consciencialização quanto a este tema levou a que mais estudos fossem realizados para que se entendesse de que forma os poluentes e a poluição afetam a qualidade do ar, tanto dentro como fora de casa. A poluição atmosférica causada pelos compostos BTEX será aquela a que daremos maior importância nesta monografia por duas razões: devido à elevada volatilidade dos compostos em estudo e ao facto de a exposição a BTEX se dar maioritariamente por inalação (Tsangari et al., 2017). Importa referir que muitos dos estudos científicos analisados nesta revisão dividem a exposição ambiental em dois termos específicos na língua inglesa, “*outdoor*” (ao ar livre) e “*indoor*” (ambientes fechados).

3.2.1 Exposição “*outdoor*” a BTEX

A qualidade do ar “*outdoor*” tem sido amplamente analisada bem como a necessidade de identificação das principais fontes de exposição aos compostos BTEX. As fontes que têm sido apresentadas como as causas mais prováveis da exposição são: poluição automóvel, processos industriais, evaporação de combustíveis, utilização de solventes, processos que utilizam petróleo (refinação e armazenamento) e revestimento de superfícies (Buczynska et al., 2009; Jiang, Grosselin, Daële, Mellouki, & Mu, 2017; Lan & Minh, 2013; Miri et al., 2016; Tsangari et al., 2017). A identificação das fontes mais associadas à exposição permite que, por exemplo, se relacionem zonas com muito trânsito e engarrafamentos a uma maior probabilidade de concentrações elevadas de BTEX e conseqüentemente uma pior qualidade do ar (Lan & Minh, 2013; Miri et al., 2016). Hinwood et al. (2007), sugere que para além de ser importante conhecer os níveis de exposição a que os indivíduos estão expostos é também essencial a identificação das fontes, para que desta forma se consigam tomar as medidas necessárias para reduzir a exposição nos locais onde as concentrações se encontrem elevadas. Importa salientar que a medição das concentrações de BTEX em ambientes “*outdoor*” pode ser influenciada por diferentes fatores que serão apresentados no subcapítulo 3.2.3.

3.2.2 Exposição “*indoor*” a BTEX

Quanto à qualidade do ar “*indoor*” e refletindo um pouco quanto aos nossos hábitos diários apercebemo-nos que a maior parte do nosso quotidiano é passado dentro de edifícios, em casa, salas de aulas ou escritórios (Masih et al., 2017). Por outro lado e de acordo com alguns dos artigos analisados, consideram-se também como espaços “*indoor*” os transportes públicos (metropolitano e autocarros) e os parques de estacionamento subterrâneos (X. Chen, Zhang, Zhang, & Chen, 2011; Gong et al., 2017; Yan et al., 2017). Para se ter uma ideia mais concreta, cerca de 85% do nosso tempo é passado em casa ou no trabalho (Hinwood et al., 2007). O estudo dos compostos BTEX em ambientes “*indoor*” torna-se ainda mais importante e preocupante depois de instituições como a U.S. EPA estimarem que as concentrações de poluentes em ambientes fechados são duas a quatro vezes superiores aos níveis destes medidos ao ar livre (Q. Liu, Liu, & Zhang, 2013). Uma das possíveis razões que justifica esta diferença é avançada por Masih et al. (2017) que refere que em ambientes fechados, a inexistência de ventilação

e a presença de níveis elevados de humidade favorece o aumento da concentração de poluentes no ar. Deste modo, é importante que a preocupação com poluentes não passe apenas pelos espaços abertos, mas também pelos ambientes fechados. À semelhança da exposição “*outdoor*”, referida anteriormente, também aqui é importante conhecer as fontes de exposição mais associadas aos compostos em análise. Deste modo, elaborou-se a tabela 6 que destaca alguns dos estudos realizados sobre a temática e onde são identificadas algumas das principais fontes de emissão destes compostos em ambientes fechados.

Tabela 6 - Principais fontes de emissão de compostos BTEX em ambientes fechados.

Fontes de poluição “ <i>indoor</i> ”	Objetivo do estudo	Referência
Produtos domésticos: tintas, vernizes, adesivos, desengordurantes, diluentes, lacas e resinas	Estabelecer as concentrações de exposição pessoal e fontes que influenciam a exposição a BTEX	(Hinwood et al., 2007)
Materiais de construção (produtos de madeira), tapetes e tintas	Rever os dados sobre os níveis de COV em ambientes fechados	(Goodman et al., 2017)
Materiais de construção, móveis, tintas, colas, revestimento do chão e decoração	Compreender a concentração de COV em residências recentemente renovadas	(Dai et al., 2017)
Móveis, tintas, solventes, detergentes e produtos de limpeza	Avaliar a exposição pessoal a BTEX em residências	(Q. Liu et al., 2013)
Uso de impressoras, tabaco, limpeza e diferentes tipos de combustível para cozinhar	Determinar os níveis de BTEX em ambientes fechados e caracterizar as fontes de emissão	(Guo, Lee, Li, & Cao, 2003)
Gases provenientes do tubo de escape e evaporação de emissões de veículos	Avaliar os níveis de BTEX num parque de estacionamento subterrâneo	(Castro, Machado, Bauerfeldt, Fortes, & Martins, 2015)
Tabaco, combustíveis domésticos, materiais de construção, utensílios de cozinha, mobiliário, produtos de limpeza, tintas, vernizes, solventes e adesivos	Avaliar os níveis de BTEX no ar de residências	(Hazrati, Rostami, Farjaminezhad, & Fazlzadeh, 2016)
Tintas, adesivos, solventes, óleos, mobiliário, acabamentos de madeira, pavimentos, tapetes Atividades como: fumar, usar desodorizantes, purificadores de ar e repelentes de insetos	Estabelecer os níveis de exposição a BTEX em ambientes fechados e avaliar o risco para a saúde	(Masih et al., 2017)

Ao analisar a tabela 6, é possível identificar a existência de inúmeras fontes de emissão de compostos COV/BTEX em ambientes “*indoor*”. Muitas das fontes de contaminação do ar identificadas advêm de atividades comuns no nosso quotidiano, como sejam o ato de cozinhar (em fogões a gás), a utilização de tintas, vernizes ou diluentes, entre outros referidos. Assim sendo, e sabendo que é impossível deixar de utilizar e usufruir de produtos e atividades tão comuns no dia a dia, Masih et al. (2017) propõe a criação de “normas adequadas de ventilação para edifícios, a fim de melhorar a qualidade do ar interior”. Outro aspeto que tem sido analisado quando se aborda a qualidade do ar em ambientes fechados e as principais fontes de emissão dos compostos em estudo, é o facto de, em habitações ou locais recentemente renovados, os valores de COV se encontrarem especialmente elevados (Goodman et al., 2017). Esta situação é explicada pela maior emissão destes compostos voláteis pelos materiais e produtos de construção, onde se incluem em larga escala, tintas, colas de revestimento de chão e decoração (Dai et al., 2017). O mesmo autor refere ainda que os valores de COV se conservam elevados entre 1 a 5 anos após a renovação do local (Dai et al., 2017). Perante esta circunstância específica considera-se que seria vantajoso que, principalmente nestes ambientes renovados, se criassem mecanismos de renovação do ar, que podem passar pela utilização de ventoinhas ou sistemas de ventilação ou a simples abertura de janelas para fazer circular o ar.

Conscientes do problema que representa a poluição em ambientes fechados e com o objetivo de regulamentar a qualidade do ar interior, alguns países estabeleceram limites de exposição para os compostos BTEX. Contudo, e segundo Q. Liu et al. (2013) estes limites são significativamente diferentes entre os Estados Membros da União Europeia (UE), Estados Unidos da América (EUA) e a China. Considera-se assim que a uniformização dos limites de exposição e a partilha de informação relevante sobre estas matérias representariam um importante passo para a melhoria da qualidade do ar interior com impactos significativos na saúde pública.

3.2.3 Fatores que afetam a exposição “*indoor*” e “*outdoor*” a BTEX

Quando se aborda a presença dos compostos BTEX, tanto em ambientes abertos como fechados, muitas vezes são referidos alguns fatores que contribuem para a variação destes compostos no ar. Segundo Jiang et al. (2017) alguns fatores que influenciam a sua

presença nestes ambientes são por exemplo, as condições meteorológicas, os mecanismos de extração do ar, a evaporação dos solventes e a presença de grandes quantidades de fumo emitido por tubos de escape. Ainda sobre a mesma temática, Lim et al. (2014) refere que a qualidade do ar em ambientes fechados é afetada pelo número de fontes de COV existentes, pela taxa de libertação destes compostos, pela humidade e pela temperatura do ambiente.

De entre os fatores anteriormente enumerados as condições meteorológicas são sem dúvida um fator determinante quando se realizam estudos de medição dos compostos BTEX no ar. A variação sazonal das concentrações destes no ar tem sido referida e analisada em diferentes estudos e as conclusões nem sempre são consensuais. Se por um lado, alguns estudos realizados demonstram evidências de que as suas concentrações são mais altas no inverno do que no verão (Jiang et al., 2017; Lim et al., 2014; Masih et al., 2016, 2017), por outro lado, alguns resultados demonstram que as concentrações de BTEX são inferiores nos meses de inverno (Miri et al., 2016). Várias explicações são avançadas, desde o aumento de ventilação no verão que leva a uma maior dissipação do ar, ao facto de, com temperaturas mais baixas, a evaporação da gasolina diminuir, ou mesmo o impacto que a precipitação pode ter ao remover os compostos BTEX do ar para outros locais (Masih et al., 2017; Mullaugh et al., 2015; Yan et al., 2017). De modo a que se consigam retirar conclusões concretas sobre a presença e consequente exposição dos indivíduos a estes compostos, será necessário ter em consideração o máximo de fatores que possam influenciar as concentrações destes no ambiente. Fica a certeza de que será vantajoso que se realizem mais estudos sobre a contribuição da variação sazonal e de outros fatores, que resultem em diferentes concentrações de BTEX nos ambientes descritos.

3.2.4 A poluição automóvel e a exposição a BTEX

Nos últimos anos, e devido ao fenómeno do aquecimento global, tem-se dado especial atenção à poluição ambiental provocada por veículos. Usualmente quando pensamos em poluição automóvel associamos logo alguns poluentes específicos, como por exemplo o dióxido de carbono ou o monóxido de carbono (Kayne, 2014). No entanto, os COV não têm sido esquecidos por se encontrarem tão relacionados com efeitos negativos no ambiente e na saúde (Adamović, Dorić, & Vojinović-Miloradov, 2013). A

poluição provocada por automóveis tem sido considerada a maior fonte de poluição antropogénica de COV em áreas urbanas, e os compostos BTEX são dos compostos mais identificados neste tipo de emissões (Castro et al., 2015; Duan & Li, 2017). Será relativamente fácil de entender que, a exposição aos compostos BTEX tem sido muito associada a zonas com trânsito denso e engarrafamentos estando estes locais muito associados ao declínio da qualidade do ar (Lan & Minh, 2013).

A presença de BTEX proveniente das emissões dos veículos pode ser contornada com a introdução de medidas eficazes, como por exemplo a utilização de biocombustíveis substitutos dos combustíveis tradicionais (Duan & Li, 2017). Outras medidas importantes que poderão contribuir eficazmente para a diminuição desta fonte de poluição, poderão ser a introdução de carros elétricos por exemplo na rede de transportes públicos bem como a reorganização do trânsito nas grandes cidades. No capítulo 5 desta monografia serão abordadas mais pormenorizadamente outras formas de redução deste tipo de poluição.

Mas, se por um lado, este tipo de poluição se encontra muito associada à contaminação do ar “*outdoor*”, por outro, e se refletirmos um pouco veremos que existem locais “*indoor*”, como por exemplo os parques de estacionamento subterrâneos, que se encontram extremamente impactados por este tipo de poluentes provenientes dos automóveis. Este cenário piora se pensarmos que as emissões aumentam em situações de aceleração e desaceleração do veículo a motor (Santaliestra et al., 2015).

Perante os dados apresentados considera-se que a consciencialização da população para esta vertente da poluição é essencial para que a longo prazo seja possível reduzir de forma significativa a poluição automóvel e contribuir para a melhoria da qualidade do ar ambiente, tanto em locais “*indoor*” como “*outdoor*”.

3.2.5 O fumo do tabaco e a exposição a BTEX

Nos dias de hoje já não é uma novidade que o fumo do tabaco é bastante prejudicial e que se encontra associado ao aparecimento de patologias indesejáveis, tanto nos fumadores como nas pessoas que os rodeiam. A associação entre a exposição aos compostos BTEX e o fumo do tabaco também tem vindo a ser analisada.

Segundo Arnold et al. (2013), o ato de fumar encontra-se extremamente relacionado com uma maior exposição ao benzeno. Os autores referem que os níveis de

benzeno expirado são 10 a 20 vezes superiores em fumadores do que em não fumadores. De forma idêntica o tolueno é considerado pela WHO (2000b) como um dos principais constituintes do fumo do tabaco, e é encontrado em níveis superiores no sangue de fumadores do que de não fumadores. De igual forma a ATSDR (2010) refere a existência de estudos que confirmam a presença de etilbenzeno no fumo do tabaco e que comprovaram maiores níveis de etilbenzeno no ar expirado de fumadores do que em não fumadores. Quanto ao composto xileno a ATSDR (2007b) menciona que as concentrações deste composto, na expiração de fumadores, são o dobro comparativamente a não fumadores.

De acordo com informação disponibilizada por Brajenović, Karačonji, & Bulog (2015) o ato de fumar encontra-se fortemente relacionado com a exposição dos indivíduos a BTEX. Estes autores referem que os fumadores “inalam aproximadamente 360 µg de benzeno, 400 µg de tolueno, 10 µg de etilbenzeno e 40 µg de xilenos por cigarro” Estes números são ainda mais impressionantes se realizarmos uns cálculos simples que indiquem a quantidade de cada composto BTEX presente em 20 cigarros/1 maço.

$$360 \mu\text{g} \times 20 \text{ cigarros} = 7200 \mu\text{g} = 7.2 \text{ mg Benzeno}$$

$$400 \mu\text{g} \times 20 \text{ cigarros} = 8000 \mu\text{g} = 8 \text{ mg Tolueno}$$

$$10 \mu\text{g} \times 20 \text{ cigarros} = 200 \mu\text{g} = 0.2 \text{ mg Etilbenzeno}$$

$$40 \mu\text{g} \times 20 \text{ cigarros} = 800 \mu\text{g} = 0.8 \text{ mg Xileno}$$

Com base nos cálculos efetuados é possível perceber que os fumadores se encontram expostos a quantidades significativas destes compostos. O cenário piora se refletirmos que grande parte dos fumadores fuma bastante mais do que um maço de cigarros por mês.

A informação de que os solventes em análise estão associados ao fumo do tabaco é igualmente sustentada pelo estudo realizado por Chambers, Ocariz, McGuirk, & Blount (2011), que avaliou cerca de 1489 pessoas quanto à presença de COV no sangue, onde se incluíram os compostos BTEX. Com esta investigação os autores chegaram à conclusão de que o fumo de tabaco é uma importante fonte de emissão de COV na população americana.

Se por um lado os fumadores assumem especial interesse por serem fortemente afetados pela exposição aos compostos em análise, por outro Helen et al. (2014), referem

que os fumadores passivos também apresentam riscos quando expostos ao fumo de tabaco. Em suma, entende-se que a exposição a BTEX através do fumo de tabaco deve continuar a ser analisada, para que os riscos para a saúde sejam reduzidos e se criem mais mecanismos de controlo desta fonte de emissão tão significativa.

4 Toxicidade dos compostos BTEX

Como foi possível constatar pelos capítulos anteriores o estudo dos compostos BTEX e o impacto que estes provocam na saúde dos indivíduos tem sido alvo de inúmeros estudos. Futuramente, e com base na informação disponibilizada por F. F. Liu, Escher, Were, Duffy, & Ng (2014), seria vantajoso que as investigações conseguissem associar determinada dose e percentagem de BTEX a determinada consequência para a saúde. Quanto à avaliação da toxicidade dos compostos F. F. Liu et al. (2014), acrescentam que existem poucos estudos que avaliem as interações entre as 4 substâncias em análise. Esta questão da avaliação conjunta dos compostos BTEX é desenvolvida pela ATSDR (2004) que refere que “os riscos para a saúde pública decorrentes da exposição a BTEX podem ser melhor avaliados por uma abordagem que considere o mecanismo e as consequências tóxicas da ação conjunta de toda a mistura”.

A realidade é que a análise conjunta dos compostos BTEX torna-se mais exigente cientificamente de ser realizada, do que analisar o impacto individual de cada substância no organismo. Motivo pelo qual, existem bastantes mais estudos a avaliar o impacto tóxico de cada substância individualmente. No entanto, tem vindo a consolidar-se a ideia da necessidade de se avaliar e estudar melhor um modelo toxicocinético quaternário (4 compostos) que permita futuras investigações que ajuízem sobre os efeitos tóxicos da misturas de compostos BTEX.

Outro aspeto relevante quando se aborda a toxicidade relativa a compostos químicos é o de conhecer os mecanismos subjacentes ao aparecimento destes efeitos indesejados. Assim sendo, serão também explorados neste capítulo, alguns dos mecanismos de toxicidade relacionados com os compostos em estudo.

Quanto aos efeitos tóxicos descritos neste capítulo, é relevante salientar-se que os artigos científicos analisados tanto abordam isoladamente como em conjunto os compostos BTEX. Com a finalidade de se sintetizar alguma da informação consultada sobre os efeitos na saúde que têm sido mais associados à exposição aos compostos em análise formulou-se a tabela 7.

Tabela 7 – Principais efeitos na saúde provocados pela exposição a BTEX.

(Adaptado de ATSDR, 2004; Bolden, Kwiatkowski, & Colborn, 2015; Decharat, 2014; Goodman et al., 2017; Khan, 2007; F. F. Liu et al., 2014; Masih et al., 2016, 2017; Moolla, Curtis, & Knight, 2015a)

Compostos	Efeitos na saúde
Benzeno	Neurológicos: sonolência e tremores Sistema respiratório: exacerbação da asma Patologias oncológicas: leucemia Irritação das mucosas Hematológicos: alterações hematológicas, anemia aplástica
Tolueno	Neurológicos: sonolência, cefaleias, tonturas, perda de coordenação, mudanças visuais e espasmos musculares Gastrointestinais: náuseas Teratogénico
Etilbenzeno	Neurológicos: tonturas Irritação dos olhos e trato respiratório Desenvolvimento: baixo peso à nascença Sistema imunitário
Xileno	Neurológicos: afeta o Sistema Nervoso Central (SNC) Irritação dos olhos, nariz e garganta Sistema respiratório: dificuldade respiração e afeta os pulmões
BTEX	Neurológicos: cansaço, cefaleias, tonturas, perda de coordenação Irritação da pele, olhos e nariz Efeitos nos rins e fígado Sistema respiratório Hematológicos Desregulações endócrinas

4.1 Quais as consequências da exposição aos compostos BTEX?

Uma exposição mais prolongada aos compostos BTEX pode provocar diversos efeitos negativos para a saúde, alguns deles já identificados na tabela 7. Em seguida serão descritas, mais pormenorizadamente, evidências de patologias específicas que se podem relacionar com estes solventes orgânicos.

4.1.1 Carcinogenicidade e genotoxicidade

Ao longo dos últimos anos os compostos BTEX têm sido associados a diferentes efeitos negativos na saúde, no entanto tem-se dado especial enfoque quanto à

possibilidade de estes poderem estar na origem do aparecimento de doenças oncológicas. Dos 4 compostos o benzeno e o etilbenzeno têm sido mais associados a esta possibilidade. Estes dois compostos são classificados pela IARC quanto ao risco carcinogénico como composto “cancerígeno para humanos” (Grupo 1) e composto “possivelmente cancerígeno para humanos” (grupo 2B), respetivamente. Adicionalmente, os compostos tolueno e xileno são classificados pela mesma instituição como compostos “não classificáveis quanto à sua carcinogenicidade para humanos” (grupo 3) (“Agents Classified by the IARC Monographs,” 2017). A associação entre a exposição aos compostos BTEX e o desenvolvimento de cancro tem sido abordada e investigada de diferentes formas.

Apesar de, como referido anteriormente, o benzeno ser o único dos 4 compostos em análise considerado pela IARC como “cancerígeno para humanos” existem investigações que consideram que os resultados obtidos têm de ser atribuídos à mistura de compostos em estudo e não unicamente a uma única substância específica. Exemplo disto são os artigos referidos de seguida.

Assim, alguns estudos têm sido desenvolvidos tendo por base as evidências existentes de que os danos genéticos e as alterações cromossómicas estão relacionados com o aparecimento de patologias oncológicas (Santiago et al., 2014). Rekhadevi et al. (2011), referem mesmo que a “genotoxicidade está significativamente associada ao cancro”. Nesta linha de pensamento, foi realizada uma investigação na Colômbia, com a participação total de 48 pintores de automóveis. Este estudo pretendeu demonstrar a associação entre a exposição ocupacional aos compostos BTX e um maior risco de desenvolvimento de cancro, relacionado com a presença de danos genéticos. Villalba-Campos et al. (2016) concluíram que a exposição ocupacional se encontrava significativamente associada a danos nos cromossomas e no DNA, e consequentemente relacionada a um maior risco de desenvolvimento de patologias oncológicas. Do mesmo modo, foi realizado um estudo no norte de Portugal numa refinaria de petróleo, com o objetivo de avaliar a genotoxicidade associada à exposição ocupacional a BTX. Torres et al. (2006) contaram com a participação de um total de 78 trabalhadores. Neste estudo avaliou-se a existência de alterações cromossómicas e mediram-se as concentrações dos metabolitos relacionados com os compostos em estudo. Com os resultados obtidos, os autores concluíram que a exposição ocupacional pode ser indutora de genotoxicidade. Na mesma linha de pensamento, um estudo efetuado no Brasil pretendeu avaliar os danos

genéticos relacionados com a exposição aos compostos BTEX, utilizando uma amostra de 97 trabalhadores de 5 postos de abastecimento de combustível. Concluiu-se que a exposição a BTEX, e principalmente ao benzeno, contribuem para um maior risco de danos genéticos (Campos et al., 2017).

Outro fator que é analisado quando se pretende avaliar o risco para o desenvolvimento de doenças oncológicas é o stress oxidativo (Reuter, Gupta, Chaturvedi, & Aggarwal, 2010). Em 2011, uma investigação com uma amostra de 21 trabalhadores da construção naval expostos às substâncias em estudo teve por base a avaliação do efeito dos compostos BTEX no stress oxidativo e nas expressões genéticas. Os autores J. H. Kim, Moon, Park, Lee, & Hong (2011) consideraram as evidências existentes relacionadas com a influência do stress oxidativo na progressão do envelhecimento, patologias oncológicas e no aparecimento de doenças neurodegenerativas. Concluíram que os compostos BTEX e especificamente o tolueno têm capacidade de induzir o stress oxidativo e inúmeras variações na expressão genética, podendo assim estar associados ao aparecimento de patologias do foro oncológico. Na China, Xiong et al. (2016) também abordaram a temática e realizaram um estudo que teve como principais objetivos a deteção da concentração de BTEX no ar e a análise do stress oxidativo e de danos genéticos em 252 trabalhadores de postos de abastecimento de combustível. Os resultados demonstraram que a exposição crónica a baixos níveis de BTEX pode levar à diminuição da capacidade antioxidante e aumentar os riscos de danos genéticos.

Se por um lado existem investigações que analisam as misturas de compostos como um todo, existem outras que analisam os compostos individualmente. Hazrati et al. (2016) refere que da família de compostos BTEX o benzeno é considerado o mais tóxico. Diversos estudos referem que esta substância se encontra associada ao aparecimento de patologias oncológicas como a leucemia em crianças, leucemia mieloide aguda (LMA), síndrome mielodisplásica (SMD) e linfoma de não-Hodgkin (Gong et al., 2017; Kayne, 2014; Sha et al., 2014).

Por outro lado, têm sido efetuados alguns estudos com a finalidade de averiguar a potencialidade carcinogénica e genotóxica do composto etilbenzeno. Os estudos realizados têm apresentado resultados que não demonstraram evidências claras quanto ao impacto do etilbenzeno enquanto composto carcinogénico e genotóxico (Alberta Environment, 2004; Texas Commission on Environmental Quality, 2010). Não existindo

certezas quanto a estas associações, e tendo em conta a importância desta questão, considera-se essencial que se realizem mais ensaios em animais, assim como estudos epidemiológicos.

4.1.2 Hematotoxicidade

À semelhança das patologias oncológicas associadas à exposição aos compostos BTEX, também aqui o benzeno tem sido destacado quanto ao impacto que pode provocar no aparecimento de alterações hematológicas.

Segundo informação disponibilizada por Moro et al. (2015), os efeitos tóxicos do benzeno afetam o sistema hematopoiético, estão relacionados com a depressão da medula óssea e com o aparecimento de anemia aplástica, que resulta a longo prazo na diminuição dos eritrócitos, leucócitos e plaquetas, e que leva consequentemente a uma quebra do sistema imunitário. Estas circunstâncias são reforçadas por Arnold et al. (2013) e pela U.S. EPA (2002) que acrescenta ainda que a exposição crónica a esta substância também se encontra relacionada com outro tipo de alterações hematológicas, nomeadamente, a diminuição da resistência osmótica dos leucócitos e a diminuição da fagocitose realizada pelos neutrófilos.

Os estudos realizados sobre o impacto do conjunto dos compostos BTEX neste tipo de toxicidade são relativamente limitados, quem afirma é Doherty et al. (2017) num estudo recente sobre a temática. Neste estudo os autores declaram existirem poucas evidências sobre este assunto fora do ambiente ocupacional, com amostras significativas e igualmente quanto a outros COV, para além do benzeno. Assim sendo, os autores realizaram um estudo nos EUA com 406 participantes adultos, cujo objetivo foi o de investigar a associação entre a exposição ambiental a 5 COV, onde se incluíam os 4 compostos BTEX, e os parâmetros hematológicos destes indivíduos. Doherty et al. (2017) concluíram que a exposição aos compostos BTEX, e particularmente ao benzeno, se encontram associados a efeitos hematológicos como a diminuição da concentração de hemoglobina, a diminuição da hemoglobina corpuscular média e o aumento da distribuição de eritrócitos. De igual forma, no México Haro-García et al. (2012) realizaram uma investigação com a participação de 97 trabalhadores de uma fábrica de tintas expostos a BTX. Este estudo teve como principal objetivo a deteção da presença de alterações hematológicas nestes trabalhadores, de entre as quais se incluíam a

macrocitose, hipocromia, linfocitopenia, trombocitopenia e leucopenia. Estes autores comprovaram, ainda que em baixas percentagens, a presença de todas estas alterações hematológicas nestes trabalhadores, concluindo que a exposição crónica aos compostos BTX poderia ser uma explicação para os resultados obtidos.

Face à informação referida, e com base no facto de não existirem muitas investigações sobre esta questão, considera-se que será necessário realizarem-se mais estudos que comprovem a participação dos compostos BTEX, como mistura de compostos, quanto à hematotoxicidade.

4.1.3 Neurotoxicidade

Hodgson (2004), define neurotoxicidade como “a capacidade de um agente afetar adversamente a integridade estrutural ou funcional do sistema nervoso”, e refere que os efeitos provocados sobre o SNC podem ser transitórios ou imediatos. Em 2004, e segundo informação disponibilizada pela ATSDR (2004) não existiam, até à data, estudos que examinassem os efeitos dos compostos BTEX, como mistura, sobre o SNC. No entanto, já se sabia que a exposição individual a cada um dos compostos se encontrava relacionada com um comprometimento neurológico (ATSDR, 2004). Assim sendo, e com base em estudos farmacocinéticos, a ATSDR admitiu, na altura, ser aceitável considerar que a ação conjunta dos compostos BTEX pudesse provocar efeitos neurotóxicos.

A hipótese de que os compostos BTX podem estar associados a neurotoxicidade é confirmada por Mandiracioglu et al. (2011) que afirmam existirem estudos que comprovam que a exposição ocupacional a estes compostos se encontra relacionada com o aparecimento de perturbações psicológicas e neurológicas. Estes autores acrescentam também que os efeitos neurológicos transitórios estão relacionados com o aparecimento de euforia, cefaleias e vertigens, e que os efeitos imediatos parecem estar relacionados com déficits cognitivos e emocionais. Adicionalmente, Thetkathuek, Jaidee, Saowakhontha, & Ekburanawat (2015) afirmam que a exposição ao tolueno e xileno pode provocar sintomas neurológicos, onde incluem o aparecimento de: cefaleias, fadiga, distúrbios cognitivos, distúrbios emocionais, depressão, ansiedade e insónias. Apesar de nas investigações anteriormente referidas o etilbenzeno não ser incluído, este composto à semelhança dos outros, também tem sido associado a questões de neurotoxicidade tanto em humanos como em animais (ATSDR, 2010).

Dos 4 compostos em estudo o tolueno parece ser aquele para o qual se encontram mais evidências quanto à associação a este tipo de toxicidade. Esta questão poderá ser explicada pelo facto de o tolueno se encontrar associado a situações de toxicodependência. A associação entre o abuso do tolueno e o aparecimento de desregulações neurológicas esteve na base da revisão da literatura realizada por Yücel, Takagi, Walterfang, & Lubman (2008). Esta revisão considerou os estudos neuropsicológicos e de neuroimagem existentes relacionando-os com a exposição crónica (uso abusivo) ao composto tolueno. Os resultados obtidos comprovaram a existência de evidências relacionadas com o aparecimento de anomalias cerebrais, estruturais e funcionais e evidências limitadas sobre o aparecimento de deficiências neuropsicológicas em humanos. Estes resultados permitem refletir sobre o impacto das exposições crónicas a esta substância, servindo de alerta para a importância de proteger os trabalhadores que contactam diariamente com este composto.

As exposições ocupacionais relacionadas com o composto tolueno também têm sido alvo de investigações. Prova disto foi um estudo concretizado por Kang et al. (2005) que avaliou a exposição ao tolueno num total de 65 trabalhadores, 18 de uma empresa petrolífera, 28 de empresas de impressão e 19 de uma empresa de borrachas. Estes autores concluíram que a exposição a baixas concentrações de tolueno (100ppm) se encontra relacionada com o aparecimento de alterações neuro-comportamentais, sugerindo igualmente uma associação entre elevadas concentrações de tolueno e o aparecimento de manifestações de déficit de atenção, dificuldade de concentração e menor desempenho motor.

Apesar de já existirem algumas evidências quanto à associação entre a neurotoxicidade e os compostos em análise, julgo ser oportuno a realização de mais investigações que incluam dados relacionados com as consequências da exposição conjunta aos compostos BTEX.

4.1.4 Efeitos respiratórios

De entre as inúmeras investigações realizadas, algumas têm abordado os possíveis efeitos respiratórios no ser humano. Sendo a via inalatória uma das vias predominantes para a exposição aos solventes orgânicos em estudo, entende-se o porquê da associação

entre a exposição e o aparecimento de patologias e sintomatologia relacionada com o aparelho respiratório (Tsangari et al., 2017).

Uma revisão executada por Bolden et al. (2015), aborda alguns efeitos respiratórios como consequência da exposição aos compostos BTEX. Estes autores reviram diversos estudos relativamente a esta questão, tendo chegado a algumas conclusões sobre as consequências respiratórias relacionadas com a exposição individual e conjunta aos compostos em estudo. Desses estudos resultou que o composto benzeno tem sido associado a situações de asma, aumento da probabilidade de infeção pulmonar, perda da função respiratória e risco de bronquite. Adicionalmente, atribuem uma maior probabilidade de asma, inflamação pulmonar e falta de ar à exposição ao composto tolueno. Associam também o composto etilbenzeno à diminuição do volume expiratório forçado (VEF) e fluxo expiratório forçado (FEF), e atribuem ao quarto e último composto a diminuição da função pulmonar. Referem igualmente que a exposição ao conjunto de compostos BTEX aumenta a probabilidade de diagnóstico de asma em adultos (Bolden et al., 2015).

Relativamente à asma, esta é uma das patologias mais analisadas quando se relaciona a exposição aos compostos BTEX e o aparecimento de efeitos respiratórios adversos. A asma é uma patologia crónica bastante prevalente que afeta um grande número de crianças e adultos por todo o mundo (Hulin, Caillaud, & Annesi-Maesano, 2010). Os estudos que refletem a associação de BTEX e o aparecimento de asma, têm sido realizados tanto em idade adulta como infantil, ainda que se encontrem com maior facilidade artigos científicos que utilizam crianças como amostra populacional. Este interesse pode ser explicado pelo aumento da prevalência da asma e de patologias respiratórias adquiridas na infância nas últimas décadas (Wichmann et al., 2008).

Em França, e com uma amostra populacional de 114 crianças, Hulin et al. (2010), comprovam a associação entre a exposição aos compostos BTEX e o risco de adquirir asma infantil em ambientes “*indoor*” rurais e urbanos. Por outro lado, um estudo levado a cabo por Arif & Shah (2007) nos EUA, com uma amostra significativa total de 12.160 indivíduos adultos, conseguiu associar a exposição ambiental a BTEX a uma maior probabilidade de efeitos respiratórios adversos, onde se incluíam a asma e a respiração ruidosa.

Efetivamente, uma característica interessante dos estudos consultados sobre a temática é a associação de fontes de emissão dos COV/BTEX (referidas no subcapítulo 3.2.1, página 36), com o aparecimento de asma. Exemplo disto é o facto da elevada poluição automóvel, uma grande fonte de emissão de compostos BTEX, parecer estar relacionada com o aparecimento de asma em idades precoces. Quem conclui é McConnell et al. (2006), num estudo efetuado na Califórnia que contou com a participação de 5341 crianças. Estes autores entenderam que viver mais próximo de zonas com trânsito aumenta o risco de adquirir asma infantil. Na mesma linha de pensamento, Gordian, Haneuse, & Wakefield (2006), referem a existência de evidências quanto à prevalência de asma em crianças expostas a zonas com trânsito, dando importância à associação de COV com a asma infantil. De facto, nos últimos anos alguns estudos têm comprovado a associação de ambientes poluídos, onde se incluem os COV, com o aparecimento de efeitos adversos respiratórios como é o caso da asma infantil (Wichmann et al., 2008). Existe, no entanto, outra fonte de emissão de BTEX associada ao aparecimento desta patologia. Arif & Shah (2007), referem um estudo que associou uma maior probabilidade de adquirir asma a ambientes recentemente pintados, os quais apresentavam maiores concentrações de COV no ar.

Dos estudos realizados consegue-se inferir que a exposição aos compostos BTEX tem impacto negativo no aparelho respiratório. Contudo, os dados existentes não são conclusivos quanto a esta relação causa efeito, motivo pelo qual se mantém a necessidade de se entender o verdadeiro impacto destas substâncias a este nível. Apesar de serem relatados inúmeros estudos que avaliam o impacto dos COV, e consequentemente dos compostos BTEX, quanto à probabilidade aumentada de desenvolver ou exacerbar a asma, segundo a revisão bibliográfica de Nurmatov, Tagiyeva, Semple, Devereux, & Sheikh (2015), são necessários mais estudos que disponibilizem evidências significativas quanto a esta questão.

4.1.5 Outros efeitos associados à exposição a BTEX

Para além dos inúmeros efeitos já referidos, existem outras investigações que abordam outro tipo de sintomatologia e patologias, que considero importantes.

Em 2015, Bolden et al. (2015) publica uma revisão crítica bastante interessante sobre os compostos BTEX. Nesta são revistos os principais efeitos destes compostos na

saúde. Para além dos impactos negativos no aparelho respiratório já referidos, os autores analisaram inúmeras outras consequências. Salientaram, de entre estas, as doenças cardiovasculares e a diminuição do crescimento fetal. Adicionalmente, relatam a existência de resultados que indiciam que, mesmo dentro dos limites estabelecidos pela lei (baixas concentrações), os 4 compostos em análise causam desregulações endócrinas, nomeadamente alterações espermáticas e alterações na expressão de citocinas envolvidas na resposta imunitária (Bolden et al., 2015). Considera-se assim a necessidade de se confirmarem, através de investigações futuras, os efeitos aqui identificados.

A informação mencionada anteriormente de que os compostos BTEX podem ter influência no desenvolvimento do feto é extensível a outras investigações. Segundo a, WHO (2000b) a exposição ao tolueno tem sido associada a esta questão e à manifestação de efeitos teratogénicos e reprodutivos. Esta organização refere que a exposição ao tolueno (toxicodependência) durante a gestação se encontra associada ao aparecimento de anomalias congénitas, irregularidades no desenvolvimento de lactentes e situações de aborto espontâneo. A informação disponibilizada pela U.S. EPA (2005b) vai no mesmo sentido e menciona que a referida exposição ao tolueno por parte das mães pode resultar em defeitos congénitos à nascença. Esta temática também tem sido associada ao composto benzeno. No entanto os estudos realizados não são conclusivos quanto à influência deste composto nesta área (U.S. EPA, 2002). A informação disponibilizada no capítulo da descrição dos mecanismos toxicocinéticos de que todos os compostos em estudo têm a capacidade de atravessar a placenta, faz permanecer a dúvida quanto ao efeito que a mistura de compostos BTEX pode ter no desenvolvimento do ser humano.

Este tipo de exposição em análise também tem sido associada ao aparecimento de hepatotoxicidade e nefrotoxicidade. Importa referir que, principalmente em exposições agudas, o tolueno é o composto que tem sido mais relacionado com estes tipos de toxicidade. Prova disto é um estudo realizado por Cámara-Lemarroy, González-Moreno, Rodríguez-Gutierrez, & González-González (2012), que analisou 22 indivíduos com o objetivo de identificar alterações clínicas e metabólicas relacionadas com a toxicidade do tolueno. Estes autores identificaram alterações a nível renal e aumento da fosfatase alcalina, nos testes de função hepática. Em 2015, os mesmos autores Camara-Lemarroy et al. (2015), realizaram outro estudo, desta vez com 20 indivíduos, onde ficou comprovado que a exposição aguda ao tolueno afeta a função renal e hepática. Estes resultados reforçaram as evidências existentes quanto ao impacto que o tolueno exhibe

sobre o fígado e os rins. De outra forma, as toxicidades associadas a estes órgãos foram estudadas por Neghab et al. (2015). Estes autores desenvolveram um trabalho de campo que contou com a participação de 400 trabalhadores de postos de abastecimento de combustível. Neste analisou-se a hepatotoxicidade e nefrotoxicidade associadas à exposição a BTX, e conclui-se sobre a existência de disfunção precoce dos órgãos envolvidos nos indivíduos expostos às substâncias. Perante as evidências existentes, também aqui são necessários mais estudos que comprovem o impacto da mistura de compostos BTEX sobre o fígado e os rins.

4.2 Quais os possíveis mecanismos de toxicidade dos compostos BTEX?

Para se conseguir esclarecer os efeitos tóxicos produzidos pelos solventes orgânicos em estudo é necessário ter em consideração os mecanismos de ação que explicam o aparecimento da toxicidade. Apesar de alguns mecanismos não se encontrarem completamente esclarecidos considera-se importante referir alguma da informação analisada sobre a questão. Assim sendo, em seguida serão descritos, pela ordem da sigla BTEX, alguns mecanismos de ação que têm sido associados às substâncias em análise.

4.2.1 Benzeno

Como vimos anteriormente, o aparecimento de genotoxicidade é muitas das vezes associado à exposição ao benzeno. Com base em informação referida pela U.S. EPA (2002) alguns estudos sugerem que o benzeno pode ser considerado um clastogénico humano, ou seja uma substância capaz de provocar alterações genéticas. Esta agência acrescenta que o benzeno consegue afetar negativamente: o ciclo celular, a síntese de ácido ribonucleico (RNA) e DNA e a ligação ao DNA. Adicionalmente, a U.S. EPA refere a existência de estudos que consideram que os metabolitos do benzeno são os responsáveis por causar este tipo de toxicidade dentro do organismo.

Por outro lado, já vimos que o benzeno tem sido analisado pela sua potencialidade para provocar hematotoxicidade. A U.S. EPA (2002) sugere que a formação de adutos covalentes entre os metabolitos do benzeno e proteínas celulares e o DNA, pode ser uma explicação para o aparecimento de hematotoxicidade. Esta agência refere igualmente que,

o facto de a medula óssea ser o local de formação e multiplicação de células estaminais hematopoiéticas faz com esta seja um alvo possível da toxicidade provocada pelo benzeno. Num estudo realizado por Yoon et al. (2001), estes autores entenderam que um dos possíveis mecanismos de toxicidade do benzeno poderia estar relacionado com a supressão do ciclo de células estaminais hematopoiéticas. Este mecanismo seria mediado por um inibidor da quinase dependente de ciclina (proteínas que têm a capacidade de parar o ciclo celular), que estaria associado à supressão e mudança dinâmica da hematopoiese durante e após a exposição ao benzeno.

Uma outra explicação avançada por alguns estudos refere que os metabolitos reativos do benzeno atingem a medula óssea e são responsáveis pela toxicidade associada à exposição ao benzeno (ATSDR, 2007a). O conjunto de metabolitos associados a esta questão incluem: óxido de benzeno, catecol, hidroquinona e trans, trans-muconaldeído (representados na figura 2, página 24).

4.2.2 Tolueno

Os possíveis mecanismos de ação do tolueno também têm sido analisados, e segundo a U.S. EPA (2005b) estes não estão completamente esclarecidos. Esta agência refere ainda que existem evidências de que é o composto não metabolizado o responsável pelos efeitos tóxicos. Como discutido anteriormente, este composto encontra-se bastante associado ao aparecimento de situações neurotóxicas e por esta razão os mecanismos de ação do tolueno têm sido analisados maioritariamente no sistema nervoso (ATSDR, 2017).

De acordo com esta linha de pensamento, as investigações que têm por objetivo analisar os mecanismos de toxicidade desta substância incidem, muitas vezes, sobre o efeito do tolueno nos canais iónicos que regulam a excitabilidade neuronal (Cruz et al., 2014). Os resultados comprovam que o tolueno tem a capacidade de afetar estes canais em subunidades específicas, e que as diferenças anatómicas das subunidades são relevantes para a ação deste composto. Estes mesmos autores, relatam também estudos onde ficou comprovada a participação do tolueno no aumento de dopamina nos neurónios dopaminérgicos (Cruz et al., 2014). Relacionando ainda o tolueno e a neurotoxicidade, uma pequena revisão realizada por Win-Shwe & Fujimaki (2010), que teve por base a informação de que tolueno atravessa facilmente a BHE, identificou que o tolueno estaria

relacionado com a produção de mediadores inflamatórios que levavam ao desenvolvimento de inflamação no sistema neurológico. Por outro lado, o tolueno afetava também diretamente os neurotransmissores na fenda sináptica e levava assim a distúrbios neuro comportamentais. Este último mecanismo é explicado mais pormenorizadamente pela ATSDR (2017) que afirma que “ a interação repetida de tolueno com proteínas da membrana, em células cerebrais, pode alterar atividades de enzimas envolvidas na síntese e/ou degradação de neurotransmissores” levando assim ao aparecimento de efeitos neurológicos.

Fora do campo da neurotoxicidade, e apesar de existirem estudos limitados, o tolueno tem sido associado a outros mecanismos de ação que podem servir de base para a explicação de outros efeitos causados pelo composto. Como por exemplo, alteração das propriedades de membranas, apoptose, stress oxidativo e alterações genéticas (ATSDR, 2017).

4.2.3 Etilbenzeno

À semelhança do tolueno os possíveis mecanismos de toxicidade no etilbenzeno não estão completamente esclarecidos (ATSDR, 2004). No entanto, alguns estudos fornecem algumas informações sobre possíveis mecanismos de toxicidade deste composto (ATSDR, 2010). Quanto à associação do etilbenzeno com a carcinogenicidade, a mesma organização refere que a responsabilidade tanto pode ser atribuída ao composto não metabolizado como a alguns metabolitos reativos, nomeadamente, o 4-etilfenol e o 1-feniletanol (consultar a figura 4, página 26). Adicionalmente, alguns estudos *in vitro*, que incidiram sobre a influência do etilbenzeno no aparecimento de patologias neurológicas, sugerem que o etilbenzeno tem influência sobre a estrutura e integridade das membranas celulares, particularmente sobre os astrócitos (ATSDR, 2004).

4.2.4 Xileno

Os mecanismos que descrevem a toxicidade associada ao composto xileno e aos seus 3 isómeros não estão completamente definidos. Como vimos anteriormente, e sendo o xileno um dos 4 solventes em estudo, este também tem sido associado ao aparecimento de neurotoxicidade. A ATSDR (2007b) abordou esta questão e refere que a lipofilicidade

dos 3 isômeros do xileno é responsável por efeitos a nível neurológico, nomeadamente manifestações anestésicas e narcóticas. Segundo esta agência o xileno tem a capacidade de se intercalar nas membranas celulares neuronais afetando-as e perturbando os impulsos nervosos. Para além disso, alguns estudos relataram alterações ao nível dos neurotransmissores. Niaz, Bahadar, Maqbool, & Abdollahi (2015), referem que o isómero *m*-xileno pode estar relacionado com perturbações na coordenação devido ao aumento dos efeitos inibitórios do GABA.

Perante os mecanismos de toxicidade descritos quanto a cada composto BTEX fica a certeza de que é imprescindível, por um lado, averiguar se as hipóteses existentes são plausíveis e, por outro, entender novos mecanismos que expliquem e avaliem as toxicidades a estes associadas.

5 Prevenção e controlo da exposição aos compostos BTEX

5.1 Como reduzir a exposição aos compostos BTEX?

Com o objetivo de criar inovação e reduzir a exposição aos compostos BTEX, tanto as organizações ambientais como alguns investigadores na área têm apresentado algumas soluções interessantes. Estas propostas passam pela apresentação de medidas direcionadas para a redução dos níveis dos compostos BTEX em ambientes “*indoor*”, “*outdoor*” e em ambientes ocupacionais.

Segundo a ATSDR uma solução simples que permite reduzir os níveis dos compostos BTEX passa por utilizar ventilação adequada. A ventilação apropriada ajuda a minimizar a exposição aos vapores dos compostos em análise conhecidos pela sua elevada volatilidade. Outro conselho pertinente, que tem por base informação referida no subcapítulo 3.2.5 (página 40), é o de não fumar em ambientes fechados, quer em casa ou dentro do carro. Para além disto, a ATSDR propõe também que em casa produtos, tais como tintas, gasolina, vernizes ou outras fontes sejam adequadamente armazenadas dentro da embalagem original, bem seladas, corretamente rotuladas e fora do alcance das crianças (ATSDR, 2007a, 2007b, 2010, 2017). Para além das medidas anteriormente referidas, Myatt (2015), define mais algumas estratégias para a redução de COV “*indoor*”, tais como:

- Remover ou substituir o máximo de produtos que possam conter COV, evitando ao máximo a sua utilização;
- Armazenar, quando possível, produtos contendo COV fora de casa, por exemplo garagens ou arrecadações;
- Aumentar a ventilação dos espaços e utilizar idealmente um purificador de ar;
- Utilizar quando possível materiais e produtos com baixas concentrações ou mesmo livres de COV;
- Sempre que possível, realizar tarefas que impliquem utilização de produtos que contenham COV fora de casa, como por exemplo a pintura de móveis;
- Quando possível, abrir as janelas para promover a circulação de ar.

Por outro lado, e numa abordagem realizada sobre a presença de COV “*indoor*”, os autores Chin et al. (2014) propõem que se criem políticas de restrição de venda de produtos que possuam na sua constituição os compostos em análise. Estes autores acrescentam também, que seria vantajoso a melhoria da rotulagem destes produtos, a

existência de normas de ventilação e a consciencialização e educação do consumidor para a temática. Na verdade, considera-se fulcral a consciencialização dos consumidores para o risco que representam alguns destes produtos no seu quotidiano e para a utilização criteriosa dos mesmos, com a finalidade de reduzir efetivamente algumas exposições desnecessárias. Um indivíduo informado sobre as consequências da exposição aos compostos BTEX poderá fazer escolhas sensatas na forma como lida com estas substâncias. Ações simples de alerta junto da população como por exemplo: a utilização de luvas nos postos de abastecimento de combustível, a colocação de máscara de proteção respiratória na realização de pinturas em casa, aumentar a circulação de ar em residências recentemente renovadas e a opção, sempre que possível e exista essa disponibilidade por produtos livres destes compostos, será sempre uma mais valia no que se refere à redução da exposição a este tipo de solventes.

A promoção destas ações simples no quotidiano poderia partir, por exemplo, de organizações nacionais relacionadas com o meio ambiente, como é o caso da Agência Portuguesa do Ambiente (APA) ou mesmo dos grandes grupos de retalho que no âmbito das suas políticas de sustentabilidade introduzissem estas sugestões. A título de exemplo poderiam ser colocados nos postos de abastecimento de combustíveis sinais que alertassem para a necessidade de proteção das mãos e para a não inalação direta do combustível ou, em locais de venda de tintas, alertas relacionados com a importância da utilização de máscaras de proteção respiratória e ventilação adequada dos locais sujeitos a pintura.

Por outro lado, seria importante que se criassem e aplicassem métodos eficazes para minimizar a exposição dos trabalhadores aos compostos BTEX. Segundo Rattanajongjitrakorn & Prueksasit (2014) algumas soluções viáveis para trabalhadores de postos de abastecimento de combustível seria o uso de sistemas de recuperação de vapor, controlo das emissões da pistola de enchimento e a utilização de material de proteção pessoal. Na mesma linha de pensamento Farshad et al. (2013) propõem, num estudo efetuado numa indústria de pintura de automóveis, a necessidade da utilização de equipamento de proteção, como luvas, máscaras e roupas apropriadas. Depois dos resultados obtidos neste estudo confirmarem que 77.8% da exposição a BTEX acontece por inalação e através da pele, os autores acrescentam que a utilização deste equipamento é essencial em ambiente de trabalho. A necessidade da utilização de equipamento de proteção é reforçada por Alves et al. (2017). Estes autores afirmam também que os

trabalhadores devem ser treinados de modo a evitar exposições desnecessárias e que se deve realizar periodicamente a monitorização dos valores ambientais (Alves et al., 2017), e dos biomarcadores específicos relacionados com os compostos BTEX. Para além disto, outro aspeto importante que deve ser do conhecimento dos trabalhadores é saber como reagir em caso de exposição accidental (situação de emergência) (Rajan & Malathi, 2014). Veremos mais à frente que algumas destas medidas já se encontram previstas na legislação portuguesa.

Resulta do exposto que, e idealmente, devem ser tomadas todas as precauções necessárias para que haja redução efetiva da exposição aos compostos BTEX. Isto poderá ser alcançado através da maior consciencialização dos indivíduos para este tipo de perigos, tendo presentes as evidências existentes sobre as consequências da exposição aos compostos BTEX tanto em locais “*indoor*”, “*outdoor*”, como em ambientes ocupacionais. Essa consciencialização poderia ser alcançada, entre outras formas, através da disponibilização de avisos (por exemplo junto às fontes de emissão), formação específica, e com o auxílio dos profissionais de saúde nas consultas obrigatórias de Medicina no Trabalho a promoção de alguns cuidados a ter em ambientes ocupacionais específicos.

5.2 Medidas implementadas para regulação da exposição a BTEX

Os governos e as organizações reguladoras têm vindo a reunir esforços com a finalidade de baixar os níveis de poluição e assim melhorar a qualidade ar ambiente. Estas políticas são essenciais para assegurar uma redução do impacto negativo da exposição aos compostos BTEX. Das políticas mais importantes já implementadas destacam-se a imposição de limites de exposição profissional para cada um dos 4 compostos BTEX, que serão abordados no subcapítulo 5.2.1.

De entre outros esforços já efetuados, um bastante relevante está relacionado com a redução da exposição ao fumo do tabaco. A implementação de políticas de proibição de fumar em diversos locais públicos, permite a redução desta fonte de emissão tão significativa (Weisel, 2010). Esta medida específica permite a melhoria da qualidade do ar, protege os fumadores passivos (Helen et al., 2014), e faz diminuir, a longo prazo, as consequências relacionadas com a exposição a BTEX.

Na mesma linha de pensamento, Weisel (2010) afirma que a política de redução do teor de benzeno na gasolina tem sido significativamente importante para a redução da exposição da população a este constituinte específico. Esta informação é igualmente sustentada por Arnold et al. (2013), que acrescenta ainda que as agências governamentais e a indústria têm feito um esforço para reduzir tanto as emissões provocadas pelos automóveis, como a presença de benzeno nos produtos do quotidiano. Estas intervenções são absolutamente necessárias para que se consiga reduzir efetivamente a poluição e a exposição a estes compostos. Prova disto é a informação fornecida pela European Environment Agency (EEA, 2016) que afirma que desde a introdução da Diretiva da Qualidade do Combustível, em 2009, as emissões de benzeno diminuíram acentuadamente.

Por outro lado, outras medidas que contribuem positivamente para a melhoria da qualidade do ar nas grandes cidades, e conseqüentemente uma menor exposição aos compostos BTEX, compreendem a reorganização da circulação de automóveis, com a diminuição de tráfego, o reordenamento do espaço público e a construção de mais espaços verdes e passeios. Estas medidas assumem ainda maior relevância se pensarmos, como vimos anteriormente, que a poluição automóvel é a principal fonte de emissão de BTEX (Duan & Li, 2017). Um exemplo positivo da implementação deste tipo de medidas foi a criação do novo modelo de circulação na rotunda do Marquês de Pombal/Avenida da liberdade em Lisboa que segundo a Câmara Municipal de Lisboa (2012) permitiu, logo no primeiro mês de funcionamento, a diminuição do tráfego automóvel e a melhoria dos níveis de poluição atmosférica na zona.

Uma outra medida que pretende igualmente alcançar a longo prazo a redução significativa da poluição nos grandes centros urbanos contempla a implementação da designada zona de emissões reduzidas (ZER). Já em funcionamento na cidade de Lisboa a ZER é definida pela Deliberação n.º 246/CM/2011 da Câmara Municipal de Lisboa, (2011) como uma “área onde só podem circular veículos com determinadas características específicas no que diz respeito à emissão de poluentes”. Estas zonas delimitadas impedem que veículos antigos ligeiros e pesados, que não disponham de catalisador, e que por isso são mais poluentes, possam circular em determinados períodos em zonas definidas no centro de Lisboa (Deliberação n.º 105/CM/2012 da Câmara Municipal de Lisboa, 2012). Importa referir que esta realidade já se encontra em

funcionamento em diferentes países da Europa, como é possível verificar pela figura 7, apresentada de seguida.

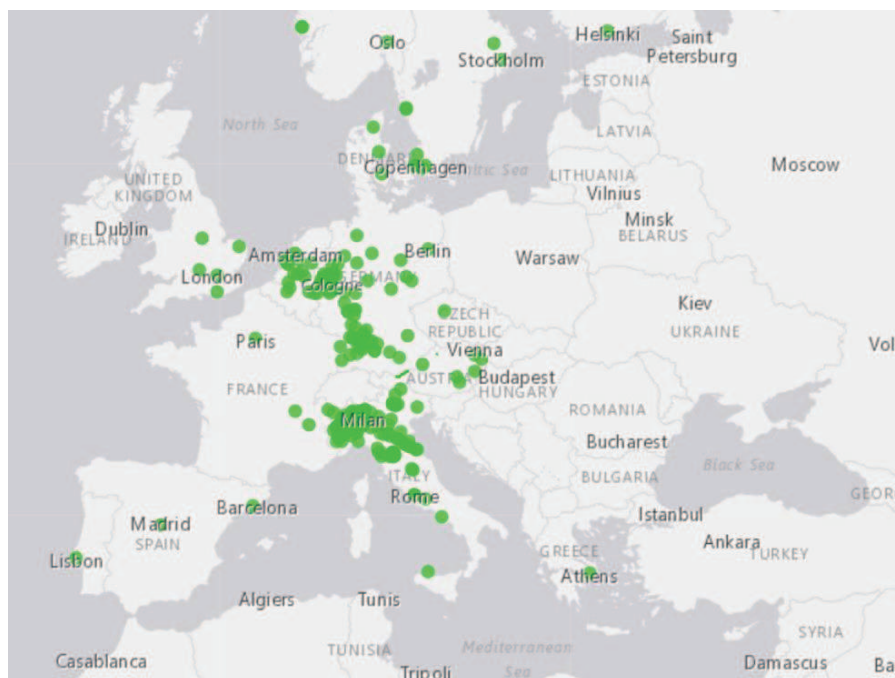


Figura 7 - Países da Europa que dispõem de ZER.

(Adaptado de European Commission, 2016)

5.2.1 Legislação nacional sobre a exposição profissional a BTEX

Como pudemos verificar nos capítulos anteriores, a exposição crónica encontra-se fortemente relacionada com o aparecimento de efeitos indesejáveis na saúde. Com a finalidade de se regular a exposição a agentes químicos no local de trabalho houve a necessidade de se criarem algumas medidas pertinentes.

Uma destas medidas passou pela estipulação de valores limite de exposição profissional para alguns compostos químicos, onde foram incluídas as substâncias BTEX, dispostas na tabela 8 desta monografia. É relevante salientar-se que, o composto benzeno é incluído num Decreto Lei diferente dos restantes compostos em estudo, por ser considerado um agente cancerígeno. Em Portugal os valores limite de exposição profissional para os compostos tolueno, etilbenzeno e xileno encontram-se dispostos no Decreto-Lei n.º 24/2012 de 6 de fevereiro na sua redação em vigor. De outra forma, o limite de exposição profissional relativo ao composto benzeno encontra-se disposto no Decreto-Lei n.º 301/2000 de 18 de novembro na sua redação em vigor. Estes valores de exposição profissional são, no caso dos compostos BTEX, limites de concentração média

ponderada de um agente químico ou cancerígeno, que são utilizados como valor de referência (Ministério da Economia e do Emprego, 2012; Ministério do Trabalho e da Solidariedade, 2000)

Para além destes limites de referência, os Decretos Lei anteriormente referidos, preveem outras medidas importantes que poderão ser úteis no caso de se manusearem substâncias químicas, como os compostos BTEX, em ambientes ocupacionais:

- Avaliar os riscos para a segurança e saúde dos trabalhadores;
- Tomar medidas de prevenção, de proteção, técnicas e organizativas;
- Saber atuar perante acidentes, incidentes e situações de emergência;
- Medir a exposição dos trabalhadores com base nos limites presentes na tabela 8;
- Realizar medidas de prevenção e proteção dos trabalhadores, onde se inclui a utilização de equipamento adequado de proteção;
- Prestar formação adequada aos indivíduos no local de trabalho.

Tabela 8 - Valores limite de exposição profissional atribuídos aos compostos BTEX com base na legislação portuguesa e disponível em Diário da República.

(Adaptado de Ministério da Economia e do Emprego, 2012; Ministério do Trabalho e da Solidariedade, 2000)

Compostos	N.º EINECS (a)	N.º CAS (b)	Valor limite			
			8 horas (c)		curta duração (d)	
			mg/m ³ (e)	ppm (f)	mg/m ³	ppm
Benzeno	200-753-7	71-43-2	3.25	1	-	-
Tolueno	203-625-9	108-88-3	192	50	384	100
Etilbenzeno	202-849-4	100-41-4	442	100	884	200
Xileno (mistura de isómeros)	215-535-7	1330-20-7	221	50	442	100
<i>m</i>-xileno	203-576-3	108-38-3	221	50	442	100
<i>o</i>-xileno	202-422-2	95-47-6	221	50	442	100
<i>p</i>-xileno	203-396-5	106-42-3	221	50	442	100

(a) EINECS: Número do Inventário Europeu das Substâncias Químicas Existentes (European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances)

(b) CAS: Número do banco de dados americano Chemical Abstract Service

(c) valores medidos ou calculados em relação a um período de referência de oito horas

(d) (VLE-CD) Valor limite de exposição de curta duração acima do qual não devem ocorrer exposições por referência a um período de 15 minutos, exceto quando houver especificação em contrário

(e) valores em mg/m³: miligramas por metro cúbico de ar a 20°C e 101,3 kPa

(f) valores em ppm: partes por milhão em volume no ar (ml/m³)

(-) limite não estabelecido

Impera aqui a necessidade de se averiguar, com fiscalizações periódicas, se os pontos aqui referidos e dispostos na legislação portuguesa são cumpridos. Sabendo que, se não existirem falhas, os trabalhadores estarão tanto quanto possível protegidos destes compostos químicos.

5.2.2 Orientações e legislação sobre qualidade do ar

Nas últimas décadas, a poluição do meio ambiente e a necessidade da melhoria da qualidade do ar têm sido verdadeiros desafios para as organizações europeias e internacionais. Ao longo dos últimos anos, a WHO, a EEA e outras organizações têm publicado algumas diretrizes sobre a qualidade do ar. Nestas são identificados diferentes poluentes importantes e são definidas algumas recomendações e orientações quanto a estes compostos (EEA, 2016; WHO, 2000a). Apesar de muitas destas diretrizes não abordarem especificamente os compostos BTEX como um todo, muitas delas identificam recomendações pertinentes sobre os COV, tanto em ambientes “*outdoor*” como “*indoor*”, que poderão ser utilizadas para os compostos em análise nesta monografia.

Dos 4 compostos em estudo, o benzeno é por norma aquele ao qual se dá maior importância, em grande parte por ser, como já referido, o mais tóxico dos compostos BTEX (Hazrati et al., 2016). Provavelmente por esta razão é o único dos 4 compostos em análise para o qual a União Europeia atribuiu um valor-limite para a proteção da saúde humana. Este valor é de $5\mu\text{g}/\text{m}^3$, definido como média anual (EEA, 2016). A atribuição de valores-limite permite uma monitorização mais eficiente das concentrações de determinado composto no meio ambiente, como é possível verificar pela figura 8. Futuramente, seria vantajoso que se conseguissem atribuir valores-limite para a proteção da saúde humana aos restantes compostos tolueno, etilbenzeno e xileno.

Em Portugal, considero que a APA possui um papel fundamental ao nível da promoção das boas práticas para a melhoria da qualidade do ar interior e exterior aconselhando e divulgando diretrizes com informação útil sobre todos os poluentes e mais especificamente sobre os compostos BTEX.

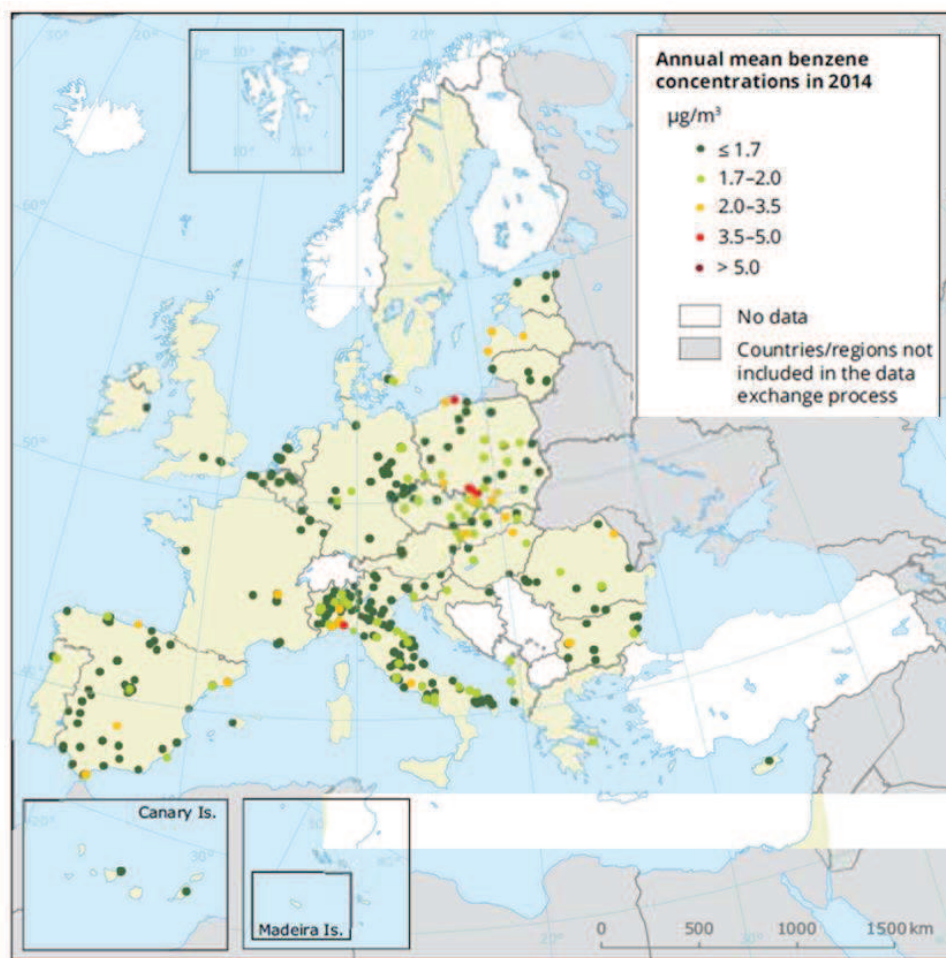


Figura 8 - Concentrações médias anuais de benzeno na Europa no ano de 2014 (dados em $\mu\text{g}/\text{m}^3$ e com base no valor-limite de referência europeu de $5\mu\text{g}/\text{m}^3$).

(Adaptado de EEA, 2016)

Relativamente à legislação existente sobre os compostos em análise é com alguma dificuldade que se encontra informação exclusiva sobre esta mistura de compostos. A maior parte da legislação existente ou se foca especificamente no composto benzeno, como vimos anteriormente, ou aborda os COV como um todo. No entanto, um documento nacional que se refere a estes 4 compostos é o Decreto Lei nº 47/2017, de 10 de maio na sua redação em vigor, que transpõe as diretivas europeias quanto à avaliação e gestão da qualidade do ar. Neste documento é referida uma lista de substâncias, onde se incluem os compostos BTEX, que devem ser medidas por serem consideradas precursoras do ozono. Estas medições pretendem: verificar a eficiência das estratégias implementadas para a redução das emissões, analisar a consistência dos inventários e ajudar a associar fontes às concentrações dos compostos sujeitos a medição (Ministério do Ambiente, 2017).

CONCLUSÃO

Os compostos BTEX, benzeno (B), tolueno (T), etilbenzeno (E) e xileno (X) fazem parte de um conjunto de substâncias, os compostos orgânicos voláteis (COV), que têm suscitado bastante interesse e conseqüentemente têm sido objeto de diversos estudos, nas últimas décadas. Esta monografia de revisão pretendeu sumarizar alguma da informação existente sobre a exposição aos compostos BTEX. Nesta revisão foram abordados diferentes tipos de exposição a estes compostos, nomeadamente a exposição ocupacional e a exposição ambiental “*outdoor*” e “*indoor*”.

Até aos dias de hoje, inúmeros estudos têm avaliado individualmente cada um dos compostos e os resultados comprovam a existência de efeitos bastante negativos para a saúde dos indivíduos. O estudo do conjunto de composto BTEX prende-se com o facto de, na maioria das vezes, estes compostos se apresentarem como mistura, e não isoladamente. Assim sendo, um dos maiores desafios quando se estuda a exposição e toxicidade a BTEX, está em entender o comportamento da mistura de substâncias no seu todo e qual ou quais os mecanismos de toxicidade que se traduzem no aparecimento de certas patologias. Com a evolução dos métodos de investigação alguns estudos têm tentado enriquecer as evidências existentes. A toxicidade que tem sido mais associada a estes compostos tem expressão no aparecimento de patologias oncológicas, genotoxicidade, hematotoxicidade, neurotoxicidade, problemas ao nível do aparelho respiratório, entre outros efeitos. Futuramente, e com o objetivo de reforçar os dados existentes, seria importante que se realizassem mais estudos sobre a exposição e toxicidade associadas aos compostos BTEX, enquanto mistura.

Para tentar controlar a exposição dos indivíduos a este tipo de substâncias têm sido sugeridas e implementadas algumas medidas importantes. Destas destacam-se a implementação de “valores-limite de exposição profissional”, a obrigação de utilização de equipamento protetor durante o horário laboral, a reorganização do tráfego e a proibição de fumar em locais públicos fechados. Considero, com base no levantamento que efetuei para a realização desta monografia, que seria importante proceder logo à partida a uma maior consciencialização dos indivíduos para esta temática, uma vez que sujeitos informados poderão atuar de forma mais cautelosa e consentânea com as normas em vigor perante as eventuais situações de exposição associada aos compostos BTEX com que venham a defrontar-se.

BIBLIOGRAFIA

- Adami, G., Larese, F., Venier, M., Barbieri, P., Lo Coco, F., & Reisenhofer, E. (2006). Penetration of benzene, toluene and xylenes contained in gasolines through human abdominal skin in vitro. *Toxicology in Vitro*, 20(8), 1321–1330. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.05.008>
- Adamović, D., Dorić, J., & Vojinović-Miloradov, M. (2013). BTEX in the exhaust emissions of motor vehicles. In *Causes, Impacts and Solutions to Global Warming* (pp. 333–342). Springer, New York, NY. <https://doi.org/10.1007/9781461475880>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2004). *Interaction profile for benzene , toluene , ethylbenzene , and xylenes (BTEX)*. Disponível em <https://www.atsdr.cdc.gov/interactionprofiles/IP-btex/ip05.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2007a). *Toxicological profile for benzene*. Atlanta, Georgia. Disponível em <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2007b). *Toxicological profile for xylene*. Atlanta, Georgia. Disponível em <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp71.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2010). *Toxicological profile for ethylbenzene*. Atlanta, Georgia. Disponível em <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp110.pdf>
- Agency for Toxic Substances and Disease Registry. (2017). *Toxicological profile for toluene*. Atlanta, Georgia. Disponível em <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp41.pdf>
- Agents Classified by the IARC Monographs. (2017). Retirado setembro 20, 2017, disponível em http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
- Alberta Environment. (2004). *Assessment report on ethylbenzene for developing ambient air quality*. Alberta, Canada. Disponível em <http://aep.alberta.ca/air/legislation/ambient-air-quality-objectives/documents/AssessmentReport-Ethylbenzene-Nov2004.pdf>

- Alves, L. P., Vieira, D. S. P., Nunes, L. S. S., Cruz, L. P. S., Reis, A. C. S., Gomes, Í. V. S., ... Esteves, M. B. (2017). Relationship between symptoms, use of PPE and habits related to occupational exposure to BTEX compounds in workers of gas stations in bahia, brazil. *Journal of Environmental Protection*, 8(5), 650–661. <https://doi.org/10.4236/jep.2017.85042>
- Amodio, M., Gennaro, G., Marzocca, A., Trizio, L., & Tutino, M. (2013). Assessment of impacts produced by anthropogenic sources in a little city near an important industrial area (modugno, southern italy). *The Scientific World Journal*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/150397>
- Arif, A. A., & Shah, S. M. (2007). Association between personal exposure to volatile organic compounds and asthma among us adult population. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 80(8), 711–719. <https://doi.org/10.1007/s00420-007-0183-2>
- Arnold, S. M., Angerer, J., Boogaard, P. J., Hughes, M. F., O’Lone, R. B., Robison, S. H., & Schnatter, A. R. (2013). The use of biomonitoring data in exposure and human health risk assessment: benzene case study. *Critical Reviews in Toxicology*, 43(2), 119–53. <https://doi.org/10.3109/10408444.2012.756455>
- Beckley, J. T., & Woodward, J. J. (2013). Volatile solvents as drugs of abuse: focus on the cortico-mesolimbic circuitry. *Neuropsychopharmacology*, 38(13), 2555–2567. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.206>
- Bolden, A. L., Kwiatkowski, C. F., & Colborn, T. (2015). New look at BTEX: are ambient levels a problem? *Environmental Science and Technology*, 49(9), 5261–5276. <https://doi.org/10.1021/es505316f>
- Brajenović, N., Karačonji, I. B., & Bulog, A. (2015). Evaluation of urinary BTEX, nicotine, and cotinine as biomarkers of airborne pollutants in nonsmokers and smokers. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 78(17), 1–4. <https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1066286>
- Buczynska, A. J., Krata, A., Stranger, M., Locateli Godoi, A. F., Kontozova-Deutsch, V., Bencs, L., ... Van Grieken, R. (2009). Atmospheric BTEX - concentrations in an area with intensive street traffic. *Atmospheric Environment*, 43(2), 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2008.09.071>

- Cámara-Lemarroy, C., González-Moreno, E., Rodríguez-Gutiérrez, R., & González-González, J. (2012). Clinical presentation and management in acute toluene intoxication: a case series. *Inhalation Toxicology*, *24*(7), 434–438. <https://doi.org/10.3109/08958378.2012.684364>
- Camara-Lemarroy, C., Rodríguez-Gutiérrez, R., Monreal-Robles, R., & González-González, J. (2015). Acute toluene intoxication-clinical presentation, management and prognosis: a prospective observational study. *BMC Emergency Medicine*, *15*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12873-015-0039-0>
- Câmara Municipal de Lisboa. (2012). Avaliação do modelo de circulação do Marquês de Pombal/Av. da Liberdade revela dados positivos. Disponível em <http://www.cm-lisboa.pt/noticias/detalhe/article/avaliacao-do-modelo-de-circulacao-do-marques-de-pombalav-da-liberdade-revela-dados-positivos>
- Campo, L., Rossella, F., Mercadante, R., & Fustinoni, S. (2016). Exposure to BTEX and ethers in petrol station attendants and proposal of biological exposure equivalents for urinary benzene and MTBE. *Annals of Occupational Hygiene*, *60*(3), 318–333. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mev083>
- Campos, I., Amaral, C., Vargas, L., Carvalho, B. De, Vieira, J. A., Castro, V. S. De, ... Costa-amaral, I. C. (2017). Avaliação ambiental de BTEX (benzeno, tolueno, etilbenzeno, xilenos) e biomarcadores de genotoxicidade em trabalhadores de postos de combustíveis. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, *42*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1590/2317-6369000124515>
- Castro, B. P., Machado, G., Bauerfeldt, G. F., Fortes, J. D., & Martins, E. M. (2015). Assessment of the BTEX concentrations and reactivity in a confined parking area in rio de janeiro, brazil. *Atmospheric Environment*, *104*, 22–26. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2015.01.013>
- Chambers, D. M., Ocariz, J. M., McGuirk, M. F., & Blount, B. C. (2011). Impact of cigarette smoking on volatile organic compound (VOC) blood levels in the u.s. population: NHANES 2003-2004. *Environment International*, *37*(8), 1321–1328. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.05.016>
- Chen, C. S., Hseu, Y. C., Liang, S. H., Kuo, J. Y., & Chen, S. C. (2008). Assessment of genotoxicity of methyl-tert-butyl ether, benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene

- to human lymphocytes using comet assay. *Journal of Hazardous Materials*, 153(1–2), 351–356. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.08.053>
- Chen, X., Zhang, G., Zhang, Q., & Chen, H. (2011). Mass concentrations of BTEX inside air environment of buses in changsha, china. *Building and Environment*, 46(2), 421–427. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2010.08.005>
- Chin, J.-Y., Godwin, C., Parker, E., Robins, T., Lewis, T., Harbin, P., & Batterman, S. (2014). Levels and sources of volatile organic compounds in homes of children with asthma. *Indoor Air*, 24(4), 403–415. <https://doi.org/10.1111/ina.12086>
- Çok, İ., Şardaş, S., Kadioglu, E., & Ozcagli, E. (2004). Assessment of DNA damage in glue sniffers by use of the alkaline comet assay. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 557(2), 131–136. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2003.10.009>
- Cruz, S. L., Rivera-García, M. T., & Woodward, J. J. (2014). Review of toluene actions: clinical evidence, animal studies, and molecular targets. *Journal of Drug and Alcohol Research*, 3, 1–8. <https://doi.org/10.4303/jdar/235840>
- Dai, H., Jing, S., Wang, H., Ma, Y., Li, L., Song, W., & Kan, H. (2017). VOC characteristics and inhalation health risks in newly renovated residences in shanghai, china. *Science of the Total Environment*, 577, 73–83. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.10.071>
- Decharat, S. (2014). Hippuric acid levels in paint workers at steel furniture manufacturers in thailand. *Safety and Health at Work*, 5(4), 227–233. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2014.07.006>
- Deliberação n.º 105/CM/2012 da Câmara Municipal de Lisboa, 380 § (2012).
- Deliberação n.º 246/CM/2011 da Câmara Municipal de Lisboa, 736 § (2011).
- Doherty, B. T., Kwok, R. K., Curry, M. D., Ekenga, C., Chambers, D., Sandler, D. P., & Engel, L. S. (2017). Associations between blood BTEXS concentrations and hematologic parameters among adult residents of the u.s. gulf states. *Environmental Research*, 156, 579–587. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.03.048>
- Duan, X., & Li, Y. (2017). Sources and fates of BTEX in the general environment and its distribution in coastal cities of china. *Journal of Environmental Science and Public*

- Health*, 1(2), 86–106. <https://doi.org/10.26502/JESPH.009>
- Environment and Climate Change Canada. (2016). *Screening assessment report ethylbenzene*. Canada. Disponível em <http://www.ec.gc.ca/ese-ees/default.asp?lang=En&n=FE722725-1>
- Esmaelnejad, F., Hajizadeh, Y., Pourzamani, H., & Amin, M. M. (2015). Monitoring of benzene, toluene, ethyl benzene, and xylene isomers emission from shahreza gas stations in 2013. *International Journal of Environmental Health Engineering*, 4(1), 1–7. <https://doi.org/10.4103/2277-9183.157716>
- European Commission. (2016). Urban access regulations in europe. Retirado Outubro 20, 2017, disponível em <http://urbanaccessregulations.eu/userhome/map>
- European Environment Agency. (2016). *Air quality in europe - 2016 report*. <https://doi.org/10.2800/80982>
- Farshad, A., Oliaei, H. K., Mirkazemi, R., & Bakand, S. (2013). Risk assessment of benzene , toluene , ethylbenzene , and xylenes (BTEX) in paint plants of two automotive industries in Iran by using the coshh guideline. *European Scientific Journal*, 3, 270–276. Disponível em <http://eujournal.org/index.php/esj/article/view/2435/2308>
- Federal Provincial Territorial Committee on Drinking Water. (2014). *Toluene, ethylbenzene and xylenes in drinking water*. Ontário, Canada. Disponível em http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/consult/_2014/tex/consultation-eng.php
- Filley, C. M. (2013). Toluene abuse and white matter: a model of toxic leukoencephalopathy. *Psychiatric Clinics of North America*, 36(2), 293–302. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2013.02.008>
- Gong, Y., Wei, Y., Cheng, J., Jiang, T., Chen, L., & Xu, B. (2017). Health risk assessment and personal exposure to volatile organic compounds (VOCs) in metro carriages - a case study in shanghai, china. *Science of the Total Environment*, 574, 1432–1438. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.08.072>
- Goodman, N. B., Steinemann, A., Wheeler, A. J., Paevere, P. J., Cheng, M., & Brown, S. K. (2017). Volatile organic compounds within indoor environments in australia. *Building and Environment*, 122, 116–125.

<https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2017.05.033>

- Gordian, M. E., Haneuse, S., & Wakefield, J. (2006). An investigation of the association between traffic exposure and the diagnosis of asthma in children. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 16(1), 49–55. <https://doi.org/10.1038/sj.jea.7500436>
- Guo, H., Lee, S. C., Li, W. M., & Cao, J. J. (2003). Source characterization of BTEX in indoor microenvironments in hong kong. *Atmospheric Environment*, 37(1), 73–82. [https://doi.org/10.1016/S1352-2310\(02\)00724-0](https://doi.org/10.1016/S1352-2310(02)00724-0)
- Haro-García, L., Vélez-Zamora, N., Aguilar-Madrid, G., Guerrero-Rivera, S., Sánchez-Escalante, V., Muñoz, S. R., ... Juárez-Pérez, C. (2012). Alteraciones hematológicas en trabajadores expuestos ocupacionalmente a mezcla de benceno- tolueno-xileno (BTX) en una fábrica de pinturas. *Revista Peruana de Medicina Experimental Y Salud Pública*, 29(2), 181–187. <https://doi.org/10.1590/S1726-46342012000200003>
- Hazrati, S., Rostami, R., Farjaminezhad, M., & Fazlzadeh, M. (2016). Preliminary assessment of BTEX concentrations in indoor air of residential buildings and atmospheric ambient air in ardabil, iran. *Atmospheric Environment*, 132, 91–97. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.02.042>
- Heibati, B., Pollitt, K. J. G., Karimi, A., Yazdani Charati, J., Ducatman, A., Shokrzadeh, M., & Mohammadyan, M. (2017). BTEX exposure assessment and quantitative risk assessment among petroleum product distributors. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 144, 445–449. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.06.055>
- Helen, G., Jacob, P., Peng, M., Dempsey, D. A., Hammond, S. K., & Benowitz, N. L. (2014). Intake of toxic and carcinogenic volatile organic compounds from secondhand smoke in motor vehicles. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 23(12), 2774–2782. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0548>
- Henderson, L., Brusick, D., Ratpan, F., & Veenstra, G. (2007). A review of the genotoxicity of ethylbenzene. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 635(2–3), 81–89. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2007.03.001>
- Hinwood, A. L., Rodriguez, C., Runnion, T., Farrar, D., Murray, F., Horton, A., ... Galbally, I. (2007). Risk factors for increased BTEX exposure in four australian cities. *Chemosphere*, 66(3), 533–541.

- <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.05.040>
- Hodgson, E. (2004). *A textbook of modern toxicology* (3ª edição). Hoboken, EUA: John Wiley & Sons, Inc. Disponível em <http://stacks.iop.org/1751-8121/44/i=8/a=085201?key=crossref.abc74c979a75846b3de48a5587bf708f>
- Hopf, N. B., Kirkeleit, J., Bråtveit, M., Succop, P., Talaska, G., & Moen, B. E. (2012). Evaluation of exposure biomarkers in offshore workers exposed to low benzene and toluene concentrations. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 85(3), 261–271. <https://doi.org/10.1007/s00420-011-0664-1>
- Hulin, M., Caillaud, D., & Annesi-Maesano, I. (2010). Indoor air pollution and childhood asthma: variations between urban and rural areas. *Indoor Air*, 20(6), 502–514. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0668.2010.00673.x>
- Jiang, Z., Grosselin, B., Daële, V., Mellouki, A., & Mu, Y. (2017). Seasonal and diurnal variations of BTEX compounds in the semi-urban environment of orleans, france. *Science of the Total Environment*, 574, 1659–1664. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.08.214>
- Juárez-Pérez, C. A., Torres-Valenzuela, A., Haro-García, L. C., Borja-Aburto, V. H., & Aguilar-Madrid, G. (2014). Ototoxicity effects of low exposure to solvent mixture among paint manufacturing workers. *International Journal of Audiology*, 53(6), 370–376. <https://doi.org/10.3109/14992027.2014.888597>
- Kandyala, R., Raghavendra, S. P. C., & Rajasekharan, S. T. (2010). Xylene: an overview of its health hazards and preventive measures. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 14(1), 1–5. <https://doi.org/10.4103/0973-029X.64299>
- Kang, S.-K., Rohlman, D. S., Lee, M.-Y., Lee, H.-S., Chung, S.-Y., & Anger, W. K. (2005). Neurobehavioral performance in workers exposed to toluene. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 19(3), 645–650. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2004.12.049>
- Kanjanasiranont, N., Prueksasit, T., & Morknoy, D. (2016). Inhalation exposure and health risk levels to BTEX and carbonyl compounds of traffic policeman working in the inner city of bangkok, thailand. *Atmospheric Environment*, 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.11.062>

- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. (2012). *Basic & clinical pharmacology 12th edition*. The McGraw-Hill Companies, Inc. Disponível em [http://file.zums.ac.ir/ebook/188-Basic and Clinical Pharmacology 12th Edition=Bertram Katzung Susan Masters Anthony Trevor=007.pdf](http://file.zums.ac.ir/ebook/188-Basic%20and%20Clinical%20Pharmacology%2012th%20Edition=Bertram%20Katzung%20Susan%20Masters%20Anthony%20Trevor=007.pdf)
- Kayne, A. (2014). *Quantifying commuter exposures to volatile organic compounds* (Dissertação de mestrado). Colorado State University, EUA. Disponível em https://dspace.library.colostate.edu/bitstream/handle/10217/82513/Kayne_colostate_0053N_12189.pdf?sequence=1
- Khan, H. (2007). Benzene's toxicity: a consolidated short review of human and animal studies. *Human & Experimental Toxicology*, 26(9), 677–685. <https://doi.org/10.1177/0960327107083974>
- Kim, J. H., Moon, J. Y., Park, E.-Y., Lee, K.-H., & Hong, Y.-C. (2011). Changes in oxidative stress biomarker and gene expression levels in workers exposed to volatile organic compounds. *Industrial Health*, 49(1), 8–14. <https://doi.org/10.2486/indhealth.MS1112>
- Kim, S. (2006). *Benzene metabolism in humans: dose-dependent metabolism and interindividual variability* (Tese de Doutorado). University of North Carolina, EUA. Disponível em <https://cdr.lib.unc.edu/indexablecontent/uuid:3372bca3-f963-4ab3-a5db-c65f08face56>
- Kulkarni, T. A. (2004). *Physiologically based toxicokinetic (PBTk) model for inhalation exposure to benzene and its engineering applications* (Tese de Doutorado). The Florida State University, EUA. Disponível em <https://fsu.digital.flvc.org/islandora/object/fsu:181184/datastream/PDF/view>
- Lan, T. T. N., & Minh, P. A. (2013). BTEX pollution caused by motorcycles in the megacity of hochiminh. *Journal of Environmental Sciences*, 25(2), 348–356. [https://doi.org/10.1016/S1001-0742\(12\)60045-X](https://doi.org/10.1016/S1001-0742(12)60045-X)
- Langman, J. M. (1994). Xylene: its toxicity, measurement of exposure levels, absorption, metabolism and clearance. *Pathology*, 26(3), 301–309. <https://doi.org/10.1080/00313029400169711>
- Larsen, P. B., Farkas, B., & Boyd, H. B. (2016). *Toluene*. Copenhagen, Denmark. Disponível em <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2016/07/978-87-93435->

93-3.pdf

- Lerner, J. E. C., Kohajda, T., Aguilar, M. E., Massolo, L. A., Sánchez, E. Y., Porta, A. A., ... Mueller, A. (2014). Improvement of health risk factors after reduction of VOC concentrations in industrial and urban areas. *Environmental Science and Pollution Research*, 21(16), 9676–9688. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2904-x>
- Leusch, F., & Bartkow, M. (2010). *A short primer on benzene, toluene, ethylbenzene and xylenes (BTEX) in the environment and in hydraulic fracturing fluids*. Griffith University - Smart Water Center. Disponível em <https://www.ehp.qld.gov.au/management/coal-seam-gas/pdf/btex-report.pdf>
- Lim, S. K., Shin, H. S., Yoon, K. S., Kwack, S. J., Um, Y. M., Hyeon, J. H., ... Lee, B.-M. (2014). Risk assessment of volatile organic compounds benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene (BTEX) in consumer products. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 77(22–24), 1502–1521. <https://doi.org/10.1080/15287394.2014.955905>
- Liu, F. F., Escher, B. I., Were, S., Duffy, L., & Ng, J. C. (2014). Mixture effects of benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes (BTEX) on lung carcinoma cells via a hanging drop air exposure system. *Chemical Research in Toxicology*, 27(6), 952–959. <https://doi.org/10.1021/tx5000552>
- Liu, Q., Liu, Y., & Zhang, M. (2013). Personal exposure and source characteristics of carbonyl compounds and BTEXs within homes in Beijing, China. *Building and Environment*, 61, 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.buildenv.2012.12.014>
- Mandiracioglu, A., Akgur, S., Kocabiyik, N., & Sener, U. (2011). Evaluation of neuropsychological symptoms and exposure to benzene, toluene and xylene among two different furniture worker groups in Izmir. *Toxicology and Industrial Health*, 27(9), 802–809. <https://doi.org/10.1177/0748233711399309>
- Martins, E. M., Borba, P. F. de S., dos Santos, N. E., dos Reis, P. T. B., Silveira, R. S., & Corrêa, S. M. (2016). The relationship between solvent use and BTEX concentrations in occupational environments. *Environmental Monitoring and Assessment*, 188(11), 608. <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5621-8>
- Masih, A., Lall, A. S., Taneja, A., & Singhvi, R. (2016). Inhalation exposure and related health risks of BTEX in ambient air at different microenvironments of a Terai zone

- in north india. *Atmospheric Environment*, 147, 55–66.
<https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.09.067>
- Masih, A., Lall, A. S., Taneja, A., & Singhvi, R. (2017). Exposure profiles, seasonal variation and health risk assessment of BTEX in indoor air of homes at different microenvironments of a terai province of northern india. *Chemosphere*, 176, 8–17.
<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.02.105>
- McConnell, R., Berhane, K., Yao, L., Jerrett, M., Lurmann, F., Gilliland, F., ... Peters, J. (2006). Traffic, susceptibility, and childhood asthma. *Environmental Health Perspectives*, 114(5), 766–772. <https://doi.org/10.1289/ehp.8594>
- Ministério da Economia e do Emprego. Decreto-Lei nº 24/2012 de 6 de fevereiro, Pub. L. No. Diário da República: I série, N°26, 580 (2012).
- Ministério do Ambiente. Decreto Lei nº 47/2017 de 10 de maio, Pub. L. No. Diário da República I série, N°90, 2229 (2017).
- Ministério do Trabalho e da Solidariedade. Decreto-Lei n.º 301/2000 de 18 de novembro, Pub. L. No. Diário da república: I série, N°267, 6588 (2000).
- Miri, M., Rostami Aghdam Shendi, M., Ghaffari, H. R., Ebrahimi Aval, H., Ahmadi, E., Taban, E., ... Azari, A. (2016). Investigation of outdoor BTEX: concentration, variations, sources, spatial distribution, and risk assessment. *Chemosphere*, 163, 601–609. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.07.088>
- Moolla, R., Curtis, C. J., & Knight, J. (2015a). Assessment of occupational exposure to BTEX compounds at a bus diesel-refueling bay: a case study in johannesburg, south africa. *Science of The Total Environment*, 537, 51–57.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.07.122>
- Moolla, R., Curtis, C., & Knight, J. (2015b). Occupational exposure of diesel station workers to BTEX compounds at a bus depot. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(4), 4101–4115.
<https://doi.org/10.3390/ijerph120404101>
- Moro, A., Brucker, N., Charão, M., Sauer, E., Freitas, F., Durgante, J., ... Garcia, S. (2015). Early hematological and immunological alterations in gasoline station attendants exposed to benzene. *Environmental Research*, 137, 349–356.

- <https://doi.org/10.1016/j.envres.2014.11.003>
- Mullaugh, K. M., Hamilton, J. M., Avery, G. B., Felix, J. D., Mead, R. N., Willey, J. D., & Kieber, R. J. (2015). Temporal and spatial variability of trace volatile organic compounds in rainwater. *Chemosphere*, *134*, 203–209. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.04.027>
- Myatt, T. (2015). *Volatile organic compounds in the home : sources, health implications, and solutions*. Disponível em https://www.honeywellpluggedin.com/sites/default/files/voc_in_home_white_paper.pdf
- National Research Council (U.S.). (2003). *Toxicologic assessment of jet-propulsion fuel 8*. Washington D.C, EUA: The National Academies Press. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK207629/>
- National Toxicology Program. (1999). *Toxicology and carcinogenesis studies of ethylbenzene*. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12579207>
- Neghab, M., Hosseinzadeh, K., & Hassanzadeh, J. (2015). Early liver and kidney dysfunction associated with occupational exposure to sub-threshold limit value levels of benzene, toluene, and xylenes in unleaded petrol. *Safety and Health at Work*, *6*(4), 312–316. <https://doi.org/10.1016/j.shaw.2015.07.008>
- Ngajilo, D., & Ehrlich, R. (2017). Rhabdomyolysis with acute tubular necrosis following occupational inhalation of thinners. *Occupational Medicine*, *67*(5), 401–403. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqx048>
- Niaz, K., Bahadar, H., Maqbool, F., & Abdollahi, M. (2015). A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI Journal*, *14*, 1167–86. <https://doi.org/10.17179/excli2015-623>
- Nong, A., Charest-Tardif, G., Tardif, R., Lewis, D. F. V., Sweeney, L. M., Gargas, M. L., & Krishnan, K. (2007). Physiologically based modeling of the inhalation pharmacokinetics of ethylbenzene in b6c3f1 mice. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, *70*(21), 1838–1848. <https://doi.org/10.1080/15287390701459239>
- Nurmatov, U. B., Tagiyeva, N., Semple, S., Devereux, G., & Sheikh, A. (2015). Volatile

- organic compounds and risk of asthma and allergy: a systematic review. *European Respiratory Review*, 24(135), 92–101. <https://doi.org/10.1183/09059180.00000714>
- Piceli, P. C. (2005). *Quantificação de benzeno, tolueno, etilbenzeno e xilenos no ar de ambientes ocupacionais* (Dissertação de mestrado). Universidade Federal de Santa Catarina, Brasil. Disponível em <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/102756/222152.pdf?sequence=1>
- Pouyatos, B., Fechter, L. D., & Linda, L. (2010). Auditory toxicology. In *Comprehensive Toxicology* (pp. 239–262). Disponível em https://www.researchgate.net/profile/Benoit_Pouyatos2/publication/215514543_Auditory_Toxicology/links/0f8cbb002125b62d79b3bec6/Auditory-Toxicology.pdf
- PubChem Compound Database. (n.d.-a). CID=1140. Retirado Agosto 16, 2017, disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/toluene#section=Top>
- PubChem Compound Database. (n.d.-b). CID=241. Retirado Agosto 7, 2017, disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/benzene>
- PubChem Compound Database. (n.d.-c). CID=7237. Retirado Agosto 16, 2017, disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/o-xylene#section=Top>
- PubChem Compound Database. (n.d.-d). CID=7500. Retirado Agosto 16, 2017, disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ethylbenzene#section=Top>
- PubChem Compound Database. (n.d.-e). CID=7809. Retirado Agosto 16, 2017, disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/p-xylene#section=Top>
- PubChem Compound Database. (n.d.-f). CID=7929. Retirado Agosto 16, 2017, disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/m-xylene#section=Top>
- Rajan, S. T., & Malathi, N. (2014). Health hazards of xylene: a literature review. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(2), 271–274. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/7544.4079>
- Rattanajongjitrakorn, P., & Prueksasit, T. (2014). Temporal variation of BTEX at the area of petrol station in bangkok, thailand. *APCBEE Procedia*, 10, 37–41. <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2014.10.011>

- Rekhadevi, P. V., Mahboob, M., Rahman, M. F., & Grover, P. (2011). Determination of genetic damage and urinary metabolites in fuel filling station attendants. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 52(4), 310–318. <https://doi.org/10.1002/em.20622>
- Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radical Biology & Medicine*, 49(11), 1603–1616. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006>
- Rezazadeh Azari, M., Naghavi Konjin, Z., Zayeri, F., Salehpour, S., & Seyedi, M. D. (2012). Occupational exposure of petroleum depot workers to BTEX compounds. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 3, 39–44. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022850>
- Santaliestra, M., Haar, R., & Ruiz, E. (2015). Occupational exposure assessment of highway toll station workers to vehicle engine exhaust. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 12(1), 51–61. <https://doi.org/10.1080/15459624.2014.935781>
- Santiago, F., Alves, G., Otero, U., Tabalipa, M., Scherrer, L., Kosyakova, N., ... Liehr, T. (2014). Monitoring of gas station attendants exposure to benzene, toluene, xylene (BTX) using three-color chromosome painting. *Molecular Cytogenetics*, 7(1), 15. <https://doi.org/10.1186/1755-8166-7-15>
- Sha, Y., Zhou, W., Yang, Z., Zhu, X., Xiang, Y., Li, T., ... Yang, X. (2014). Changes in poly (ADP-ribose)ylation patterns in workers exposed to BTX. *PLoS ONE*, 9(9), 1–7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106146>
- Sousa, F. W. de. (2011). *Estimativa da exposição e risco de câncer a compostos carbonílicos e btex em postos de gasolina na cidade de fortaleza-ce*. Universidade Federal do Ceará. Disponível em <http://www.repositorio.ufc.br/handle/riufc/2188>
- Symanski, E., Stock, T. H., Tee, P. G., & Chan, W. (2009). Demographic, residential, and behavioral determinants of elevated exposures to benzene, toluene, ethylbenzene, and xylenes among the u.s. population: results from 1999-2000 NHANES. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 72(14), 903–912. <https://doi.org/10.1080/15287390902959706>
- Texas Commission on Environmental Quality. (2010). *Ethylbenzene*. Disponível em

<http://www.tceq.texas.gov/assets/public/implementation/tox/dsd/final/ethylbenzene.pdf>

- Thetkathuek, A., Jaidee, W., Saowakhontha, S., & Ekburanawat, W. (2015). Neuropsychological symptoms among workers exposed to toluene and xylene in two paint manufacturing factories in eastern thailand. *Advances in Preventive Medicine*, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2015/183728>
- Torres, J., Teixeira, J. P., Silva, S., Laffon, B., Cunha, L. M., Méndez, J., & Mayan, O. (2006). Evaluation of genotoxicity in a group of workers from a petroleum refinery aromatics plant. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 604(1–2), 19–27. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.12.005>
- Tsangari, X., Andrianou, X. D., Agapiou, A., Mochalski, P., & Makris, K. C. (2017). Spatial characteristics of urinary BTEX concentrations in the general population. *Chemosphere*, 173, 261–266. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.01.043>
- Tunsaringkarn, T., Siriwong, W., Rungsiyothin, A., & Nopparatbundit, S. (2012). Occupational exposure of gasoline station workers to BTEX compounds in bangkok, thailand. *The International Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 3, 117–125. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23022861>
- U.S. Environmental Protection Agency. (2002). *Toxicological review of benzene*. Washington D.C, EUA. Disponível em https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0276tr.pdf
- U.S. Environmental Protection Agency. (2005a). *Inert Reassessment - Xylene*. Washington D.C. Disponível em <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-04/documents/xylene.pdf>
- U.S. Environmental Protection Agency. (2005b). *Toxicological review of toluene*. Washington D.C, EUA. Disponível em https://www.epa.gov/sites/production/files/2014-03/documents/toluene_toxicology_review_0118tr_3v.pdf
- Villalba-Campos, M., Chuaire-Noack, L., Sánchez-Corredor, M. C., & Rondón-Lagos, M. (2016). High chromosomal instability in workers occupationally exposed to solvents and paint removers. *Molecular Cytogenetics*, 9, 46. <https://doi.org/10.1186/s13039-016-0256-6>

- Vulimiri, S. V., Pratt, M. M., Kulkarni, S., Beedanagari, S., & Mahadevan, B. (2011). Reproductive and developmental toxicology: toxic solvents and gases. In *Reproductive and Developmental Toxicology* (pp. 303–315). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-382032-7.10023-2>
- Weisel, C. P. (2010). Benzene exposure: an overview of monitoring methods and their findings. *Chemico-Biological Interactions*, *184*(0), 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2009.12.030>
- Wichmann, F. A., Müller, A., Busi, L. E., Cianni, N., Massolo, L., Schlink, U., ... Sly, P. D. (2008). Increased asthma and respiratory symptoms in children exposed to petrochemical pollution. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *123*(3), 632–638. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.09.052>
- Win-Shwe, T.-T., & Fujimaki, H. (2010). Neurotoxicity of toluene. *Toxicology Letters*, *198*(2), 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.06.022>
- World Health Organization. (2000a). *Air quality guidelines for Europe* (2^a edição, Vol. 91). Copenhagen, Denmark. Disponível em http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf?ua=1
- World Health Organization. (2000b). Toluene. In *Air Quality Guidelines - Second Edition* (Vol. 2, pp. 1–20). Copenhagen, Denmark. Disponível em http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/123068/AQG2ndEd_5_14Toluene.PDF
- World Health Organization. (2003a). *Ethylbenzene in drinking-water*. Geneva, Switzerland. Disponível em http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/ethylbenzene.pdf
- World Health Organization. (2003b). *Xylenes in drinking-water*. Geneva, Switzerland. Disponível em http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/xylenes.pdf
- Xiong, F., Li, Q., Zhou, B., Huang, J., Liang, G., Zhang, L., ... Zou, Y. (2016). Oxidative stress and genotoxicity of long-term occupational exposure to low levels of BTEX in gas station workers. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *13*(12), 1212. <https://doi.org/10.3390/ijerph13121212>

- Yamamoto, P., Moraes, N., Silva, V., & Lepera, J. (2016). Análise simultânea dos indicadores biológicos de exposição aos solventes etilbenzeno, estireno, tolueno e xileno na urina por CLAE-UV. *Química Nova*, 39(9), 1131–1135. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20160128>
- Yan, Y., He, Q., Song, Q., Guo, L., He, Q., & Wang, X. (2017). Exposure to hazardous air pollutants in underground car parks in guangzhou, china. *Air Quality, Atmosphere & Health*, 10(5), 555–563. <https://doi.org/10.1007/s11869-016-0450-z>
- Yang, W., Wang, Z., Sun, H., & Zhang, B. (2016). Advances in development and industrial applications of ethylbenzene processes. *Chinese Journal of Catalysis*, 37(1), 16–26. [https://doi.org/10.1016/S1872-2067\(15\)60965-2](https://doi.org/10.1016/S1872-2067(15)60965-2)
- Yoon, B. I., Hirabayashi, Y., Kawasaki, Y., Kodama, Y., Kaneko, T., Kim, D. Y., & Inoue, T. (2001). Mechanism of action of benzene toxicity: cell cycle suppression in hemopoietic progenitor cells (CFU-GM). *Experimental Hematology*, 29(3), 278–285. [https://doi.org/10.1016/S0301-472X\(00\)00671-8](https://doi.org/10.1016/S0301-472X(00)00671-8)
- Yücel, M., Takagi, M., Walterfang, M., & Lubman, D. I. (2008). Toluene misuse and long-term harms: a systematic review of the neuropsychological and neuroimaging literature. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(5), 910–926. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.01.006>

ANEXOS

METODOLOGIA DE PESQUISA

A pesquisa bibliográfica efetuada para a realização desta monografia de revisão teve por base a utilização principal de 2 plataformas de acesso a artigos científicos, designadamente Pubmed e ScienceDirect. A pesquisa foi realizada sem restrições de data até ao ano 2017, maioritariamente na língua inglesa para alcançar o máximo de artigos existentes sobre a temática em estudo. No entanto, não foram rejeitados 2 artigos encontrados na língua portuguesa e 1 em castelhano por serem um contributo positivo para a realização desta monografia.

Torna-se relevante salientar que a pesquisa dos relatórios disponibilizados por agências como a United States Environmental Protection Agency e Agency for Toxic Substances and Disease Registry e outra agências certificadas, foram recolhidos com base numa pesquisa efetuada no motor de pesquisa google. De igual forma foram pesquisados os livros, as dissertações e os relatórios de organizações como a World Health Organization e a European Environment Agency compreendidos nesta monografia. Quanto à legislação incluída e por forma a contextualizar as Diretivas Europeias e os Decretos Lei nas suas redações em vigor salienta-se a utilização de duas bases de dados, nomeadamente a EUR-Lex e JusNet.