

# Exposição ambiental ao benzeno, parâmetros hematológicos e níveis urinários de ácido trans, trans-mucônico em uma comunidade da região Nordeste do Brasil

## *Environmental exposure to benzene, hematological parameters, and urinary levels of trans,trans-muconic acid in a community in the Northeast region of Brazil*

Eliane Cardoso Araújo<sup>1</sup>, Carmen Freire Warden<sup>2</sup> , Delmo de Carvalho Alencar<sup>3</sup> ,  
Carlos Costa Cardoso<sup>1</sup> , Suzenilde Costa Maciel<sup>1</sup> , Marcia Teles de Oliveira Gouveia<sup>4</sup> 

<sup>1</sup>Instituto Federal do Maranhão (IFMA) - Açailândia (MA), Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

<sup>3</sup>Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) - Teresina (PI), Brasil.

<sup>4</sup>Programa de Pós-graduação em Enfermagem, Universidade Federal do Piauí (UFPI) - Teresina (PI), Brasil.

**Como citar:** Araújo EC, Warden CF, Alencar DC, Cardoso CC, Maciel SC, Gouveia MTO. Exposição ambiental ao benzeno, parâmetros hematológicos e níveis urinários de ácido trans, trans-mucônico em uma comunidade da região Nordeste do Brasil. *Cad Saúde Colet*, 2023; 31 (3):e31030549. <https://doi.org/10.1590/1414-462X202331030549>

### Resumo

**Introdução:** O metabólito do benzeno ácido trans, trans-mucônico (t, t-MA) urinário é considerado bom bioindicador de exposição a níveis de benzeno no ar superiores a 0,50 ppm. **Objetivo:** Determinar níveis urinários de ácido trans, trans-mucônico (t, t-MA) e investigar relação com potenciais fontes de exposição ao benzeno e associação com parâmetros hematológicos. **Método:** Estudo seccional, com 150 moradores de Açailândia, Maranhão, Brasil. Utilizou-se questionário estruturado para caracterização sociodemográfica, ocupacional, dentre outras. Coletaram-se amostras de urina e sangue para determinar níveis de t, t-MA e realização de hemograma. As associações foram exploradas mediante regressão logística e linear múltipla. **Resultados:** O t, t-MA foi detectado em 27% dos participantes, sendo a média da concentração 0,15 mg/g de creatinina. As alterações hematológicas mais frequentes foram bastonetes baixos (41%), eosinofilia (33%) e níveis reduzidos de hemoglobina (19%). Não encontrou-se correlação estatisticamente significativa entre t, t-MA e parâmetros do hemograma. Os fatores que influenciaram de forma significativa a excreção de t, t-MA foram cor da pele, prática regular de atividades de lazer com exposição a solventes orgânicos e consumo de refrigerante e refresco nas últimas 24 horas. **Conclusão:** A população parece não estar exposta a concentrações elevadas de benzeno. Entretanto, o perfil hematológico revelou presença de alterações bioquímicas compatíveis com anemia e comprometimento imunológico.

**Palavras-chave:** benzeno; ácido trans, trans-mucônico; biomonitoramento; alterações hematológicas.

### Abstract

**Background:** The urine benzene metabolite trans,trans-muconic (t,t-MA) is considered a good bioindicator of exposure to benzene levels in the air above 0.50 ppm. **Objective:** Determine urinary levels of trans, trans-muconic acid (t,t-MA) and investigate the relationship with potential sources of exposure to benzene and its association with hematological parameters. **Method:** A sectional study was carried out with 150 residents of Açailândia, Maranhão, Brazil. A structured questionnaire was used for sociodemographic and occupational characterization, among others. Urine and blood samples were collected to determine

Trabalho realizado no município de Açailândia (MA), Brasil.

Correspondência: Delmo de Carvalho Alencar. E-mail: delmo-carvalho@hotmail.com

Fonte de financiamento: nenhuma.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Recebido em: Nov. 15, 2018. Aprovado em: Maio 30, 2021



Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

t,t-MA levels and blood counts. Associations were explored using multiple linear and logistic regressions. **Results:** The t,t-MA was detected in 27% of the participants, with an average concentration of 0.15 mg/g creatinine. The most frequent hematological changes were low rods (41%), eosinophilia (33%), and reduced hemoglobin levels (19%). No statistically significant correlation was found between t,t-MA and blood count parameters. The factors that significantly influenced the excretion of t, t-MA were skin color, regular practice of leisure activities with exposure to organic solvents, and consumption of soda and soft drinks in the last 24 hours. **Conclusion:** The population does not appear to be exposed to high concentrations of benzene. However, the hematological profile revealed the presence of biochemical changes compatible with anemia and immunological impairment.

**Keywords:** benzene; trans, trans-muconic acid; biomonitoring; hematological disorders.

## INTRODUÇÃO

O benzeno é um composto orgânico volátil produzido, principalmente, pela destilação do petróleo ou na siderurgia, como subproduto do coque, constituindo-se como matéria-prima de larga utilização industrial, tornando-o um importante tema de debate no âmbito ocupacional e ambiental, em decorrência de suas características de toxicidade, que o colocam como contaminante universal quando comparado com outros hidrocarbonetos<sup>1</sup>. Suas principais fontes de produção são provenientes das indústrias petroquímicas e refinarias de petróleo, onde é largamente utilizado, graças à aplicabilidade na produção de colas e à propriedade como solvente de tintas, vernizes, borrachas, resinas e gorduras<sup>2</sup>.

Em geral, a população está exposta ao benzeno pela inalação de ar contaminado. Seus efeitos tóxicos sobre o organismo fizeram com que sua concentração no ar de ambientes de trabalho, ou mesmo na atmosfera, viesse a se tornar regulada em diversos países, na tentativa de minimizar sua exposição crônica<sup>3</sup>. O tabagismo é uma das principais fontes não ocupacionais de exposição a esse hidrocarboneto<sup>4</sup>.

Em relação à exposição ocupacional, as principais atividades com risco de exposição ao benzeno são as associadas com a sua produção e síntese, além de trabalhadores de postos de gasolina e de produção de calçados, motoristas e policiais. A prática de atividades que envolvem o uso de produtos que contêm benzeno, incluindo colas, tintas, detergentes e cera de mobiliário, também pode contribuir para sua exposição<sup>5</sup>.

O benzeno apresenta propriedades mielotóxicas e genotóxicas, sendo classificado pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC) como cancerígeno para os seres humanos (grupo 1)<sup>6</sup>. Os produtos de sua biotransformação agem sobre a medula óssea, acarretando diminuição da quantidade de células sanguíneas e efeitos imunológicos, podendo levar à ocorrência de anemia aplástica e ao desenvolvimento de vários tipos de neoplasias, principalmente leucemia. Também apresenta toxicidade hepática, renal e no sistema nervoso central, porém os efeitos hematológicos são os mais frequentemente relacionados com exposição ao benzeno<sup>7</sup>.

Devido à presença do benzeno na gasolina e sua liberação por diversas atividades industriais decorrente dos processos de combustão, esse composto é um poluente ambiental generalizado. Nos países em desenvolvimento, há um crescente reconhecimento dos perigos para a saúde pública da exposição a esse hidrocarboneto, mas relativamente poucos desses países têm políticas, regulamentos e programas para combater o problema. Por conta de seu efeito hematotóxico e de sua classificação como um carcinógeno humano, torna-se extremamente importante monitorar e controlar a exposição humana ao benzeno, assim como implementar ações de vigilância em saúde de populações expostas.

O desenvolvimento de métodos mais precisos para determinar a exposição humana a poluentes atmosféricos tem sido uma área de pesquisa de muito interesse nos últimos anos. A concentração de ácido trans, trans-mucônico (t, t-MA) urinário, metabólito do benzeno, parece o bioindicador mais promissor para avaliar sua exposição em estudos epidemiológicos, dado que, apesar de não ser específico, apresenta boa correlação com os níveis de benzeno ambiental<sup>8-13</sup>. Contudo, os estudos publicados até hoje demonstram uma lacuna no que tange aos efeitos da exposição ambiental, não ocupacional, desta substância<sup>14-16</sup>.

No bairro Piquiá de Cima, no município de Açailândia, cidade do sudoeste maranhense, a instalação de cinco usinas siderúrgicas e o pátio da ferrovia Carajás-Itaqui, resultantes do

processo de industrialização que se iniciou na década de 1980, bem como a localização do bairro às margens da rodovia federal BR-222, transformou de modo significativo e num curto espaço de tempo, a vida de seus moradores.

Devido à atividade siderúrgica e ao intenso fluxo de veículos através da queima de combustíveis estarem entre as principais fontes de emissão de benzeno para a atmosfera, observa-se a importância e a necessidade de realização de estudos de biomonitoramento na população residente no bairro Piquiá de Cima, na tentativa de avaliar a exposição dos seus moradores ao benzeno e detectar possíveis alterações na saúde.

Diante disso, o estudo teve como objetivo determinar as concentrações de ácido trans, trans-mucônico na urina de população adulta moradora do Piquiá de Cima, Açailândia-MA, e sua possível associação com alterações hematológicas.

## MÉTODO

### Área de estudo

No final da década de 1970, foi construído no município de Açailândia, o bairro do Piquiá, que deram lugar, em seguida, às indústrias de ferro-gusa, ali instaladas, no final da década de 1980. O bairro Piquiá começou a identificar-se com as primeiras siderúrgicas que nele se instalaram e consolidou-se como local de residência da maior parte dos trabalhadores ligados às atividades minero-metalúrgicas. O bairro foi dividido em duas zonas: o Piquiá de Cima e o Piquiá de Baixo. O Piquiá de Cima encontra-se na margem esquerda da BR-222, onde está localizada uma das siderúrgicas, e nele moram aproximadamente 602 famílias, de acordo com a contagem do setor de tributos da cidade de Açailândia.

### Delineamento e população do estudo

Foi realizado um estudo observacional, do tipo seccional, em população adulta residente no bairro Piquiá de Cima, no Distrito Industrial da cidade de Açailândia, Maranhão. A população do estudo foi selecionada de acordo com os critérios de inclusão: indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, residentes no bairro há pelo menos um ano. No momento de realização do estudo, o bairro contava com 2.353 moradores, dos quais 1.480 tinham mais de 18 anos de idade. Por amostra de conveniência, foram selecionados 150 indivíduos (10% da população elegível), sendo excluídos indivíduos com diagnóstico prévio de doenças hepáticas, metabólicas, malária e neoplasias hematológicas (leucemia e linfoma).

### Coleta de dados

#### Questionário

Durante a entrevista com os participantes, foi realizado um questionário estruturado especificamente para esse estudo, com uma duração média de aplicação de 30 minutos. Foi realizado pré-teste para a correção de possíveis deficiências na elaboração do protocolo. O questionário incluía informações sociodemográficas (sexo, idade, naturalidade, etnia, escolaridade, renda, ocupação, estado civil), histórico ocupacional, atividades com risco de exposição a solventes orgânicos, hábitos de fumar e beber, fumo e consumo de bebida alcoólica nas últimas 24 horas e consumo nas últimas 24 horas de alimentos que poderiam apresentar ácido sórbico como conservante. As entrevistas foram realizadas pela pesquisadora principal do estudo, com a colaboração dos agentes de saúde, técnicos em enfermagem e enfermeiros do posto de saúde do bairro, devidamente treinados para tal fim.

#### Análises laboratoriais

Após a realização da entrevista, dois profissionais da área da saúde (enfermeiro e técnico de laboratório) aproveitaram a presença dos participantes e fizeram a coleta de sangue e urina,

no período da manhã, das 7h às 10h, devido à necessidade de os entrevistados estarem em jejum. Os frascos contendo as amostras biológicas foram cuidadosa e hermeticamente fechados, rotulados e acondicionados em recipiente de isopor vedado, contendo gelo reciclável em seu interior. As amostras foram transportadas e acondicionadas em freezer (4°C e 24 horas) até serem posteriormente enviadas para o laboratório de análise Climed de Açailândia, que encaminhou as amostras de urina para o laboratório Hermes Pardini, em Belo Horizonte, laboratório que trabalha em parceria com a Climed na execução de análises cromatográficas para a determinação do ácido t, t-MA.

Realizou-se coleta de 50 mL de urina em frascos de 100 mL de plástico, com tampa de rosca, para análise do t, t-MA. A determinação das concentrações do metabólito foi estabelecida por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC). Para tal, 0,5 mL de urina foram misturados com 2 mL de solução tampão. Essa mistura foi percolada através de uma coluna de permuta iônica pré-condicionada (Dowex I, com 100-200 mesh, 1 cm de diâmetro, 10 cm de altura). Depois a coluna foi lavada com solução de ácido fosfórico, tampão de acetato e água desionizada, o analito foi eluído em 2 mL de uma solução compreendendo volumes iguais de solução de cloreto de sódio 1,5 M e metanol. Deste, 10 µL foram injetados numa coluna de HPLC (Lichrocart 125x4mm 100RP-18 5UM). O limite mínimo de detecção de t, t-MA foi de 0,003 mg/mL. Também foram determinadas na urina as concentrações de creatinina para correção dos níveis do metabólito pela diluição da urina. Valores abaixo de 0,2 g/L e acima de 3,0 g/L foram considerados alterados para correção.

As amostras de sangue de 5 mL foram coletadas por meio de punção venosa, utilizando seringa de 10 mL descartável de plástico, sendo acondicionadas em tubos de potássio com anticoagulante EDTA e conservadas em caixa térmica, sendo realizado hemograma completo com determinação de todos os parâmetros hematológicos.

### **Análise estatística**

Realizou-se análise descritiva das seguintes variáveis: características sociodemográficas da população do estudo, hábito de fumar e beber, ocupação e exposição a solventes orgânicos e consumo de alimentos no dia anterior à coleta, por meio da sua distribuição de frequências. O nível urinário de t, t-MA foi categorizado em três grupos: níveis não detectados, níveis detectados inferiores ou iguais a 0,5 mg/g (valor de referência do MTE) e níveis acima de 0,5 mg/g. As concentrações do metabólito foram descritas por sua distribuição de frequências, usando tais pontos de corte, e por meio do cálculo da média, mediana, percentis 25 e 75 e valores mínimo e máximo das concentrações detectadas. Foi calculada a frequência de alterações hematológicas, na população total e em homens e mulheres, usando como pontos de corte os valores de referência do laboratório.

A normalidade das variáveis contínuas foi testada usando o teste Kolmogorov-Smirnov. Foram realizadas análises bivariadas entre as características da população, níveis de t, t-MA categorizados e presença de alterações hematológicas mediante os testes de qui-quadrado de Pearson e exato de Fisher, para comparação da distribuição de frequências, entre os grupos. Para comparar a distribuição dos valores do hemograma entre as categorias de t, t-MA para parâmetros com distribuição não normal foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, e para variáveis com distribuição normal o teste paramétrico de comparação de médias One-Way ANOVA. Realizou-se análise de correlação entre os valores do hemograma e concentrações detectadas de t, t-MA utilizando o teste de Spearman.

Para identificação de fatores associados aos níveis de t, t-MA na urina, executou-se análise de regressão logística múltipla, sendo a variável dependente a presença ou ausência de níveis detectados do metabólito. Selecionou-se o modelo com o maior valor de R<sup>2</sup> (coeficiente de determinação), introduzindo aquelas variáveis associadas a t, t-MA com um nível de significância de p-valor < 0,20 na bivariada e sendo mantidas as variáveis significativas no modelo (p-valor < 0,05).

A magnitude de associação entre o nível de t, t-MA e parâmetros do hemograma foi estimada mediante regressão linear. Para cada parâmetro, foi calculado o coeficiente de

regressão e seu respectivo intervalo de confiança de 95%, sendo ajustado pelo sexo, idade e cor da pele, variáveis identificadas na literatura como potenciais confundidores.

O nível de significância adotado foi igual a 5%. Foi utilizado o programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows, versão 20, em todas as análises estatísticas.

### Aspectos éticos

Após esclarecimentos dos objetivos do estudo, em visitas às residências dos moradores foram agendadas as entrevistas e a coleta de material biológico com a prévia leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz, sob parecer n° 727.371, CAAE 32335014.1.0000.5240.

### RESULTADOS

A maioria dos entrevistados era do sexo feminino e metade dos homens e mulheres tinha idade entre 30 e 49 anos, com idade média de 39 anos, sendo a idade mínima de 18 e máxima de 73 anos. A maioria dos indivíduos se autodeclarou parda ou indígena e afirmou ser oriunda de outro município. Mais da metade da população estudada apresentava apenas o ensino fundamental e possuía renda média entre 1.000 e 1.500 reais. Houve um alto percentual de moradores casados e sem emprego, parte da população residia no bairro há pelo menos cinco anos. As características sociodemográficas da população do estudo estão descritas na Tabela 1.

Com relação à frequência do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas na população, 11% dos entrevistados eram fumantes e 20% ex-fumantes. Entre os não fumantes, a maioria afirmou não ser fumante passivo. Quanto à ingestão de bebidas alcoólicas, 27% da população declararam ter hábito de beber e quatro indivíduos ingeriram álcool nas 24 horas que antecederam a coleta da urina para a determinação do t, t-MA.

Em relação à atividade ocupacional, 7% da população do estudo tinham profissão com risco de exposição a solventes orgânicos. Dentre aqueles que manipularam solventes antes ou durante a jornada de trabalho, 14 foram expostos mediante a utilização de produtos de limpeza. Aproximadamente um terço dos entrevistados declarou ter andado de carro ou ônibus nas últimas 24 horas, e entre os que o fizeram 10% permaneceram no interior do veículo mais de 30 minutos. Quanto à prática de atividade de lazer com risco de exposição a solventes orgânicos, a maioria não realizou essa atividade. Entre os indivíduos que as realizaram, a maioria praticava pintura ou artesanato. Quanto à ingestão de alimentos industrializados nas últimas 24 horas, destaque para a margarina (33%), seguida de refresco (26%), refrigerante (23%), queijo (15%) e tempero para salada (12%).

Na Tabela 2, observa-se que a frequência de detecção de t, t-MA na urina foi relativamente baixa (27%). Entre os moradores com níveis acima do limite de detecção, apenas 3% apresentaram concentração superior a 0,5 mg/g.

Na análise bivariada, evidenciou-se maior frequência de detecção de t, t-MA nos indivíduos brancos (p-valor = 0,03), que fumaram entre um e nove cigarros nas últimas 24 horas (p-valor = 0,05), que praticavam atividades de lazer com exposição a solventes orgânicos (p-valor = 0,006) e que beberam refrigerante no dia precedente (p-valor = 0,05) (Tabelas 3 e 4).

Na análise multivariada, os fatores associados significativamente com a detecção do biomarcador foram cor da pele, prática regular de atividade de lazer com risco de exposição a solventes orgânicos e consumo de refresco no dia anterior ( $R^2 = 25\%$ ). Assim, moradores com t, t-MA na urina tinham menor chance de serem negros (OR = 0,52; IC95% = 0,26-0,99) e de praticar atividade com exposição a solventes orgânicos (OR = 0,21; IC95% = 0,07-0,60), quando comparado com aqueles que não tiveram t, t-MA detectado. No entanto, a chance de ingerir refresco foi 6,2 (IC95% = 1,9-20,0) vezes maior nos indivíduos com t, t-MA detectado (Tabela 5).

A alteração hematológica mais frequente foi a presença de bastonetes baixos (41%), seguida de eosinofilia (33%), níveis reduzidos de hemoglobina (19%), segmentados baixos (19%), hematócrito reduzido (11%) e linfocitose (10%). A frequência de segmentados baixos

**Tabela 1.** Características da população de estudo, Piquiá de Cima, Açailândia-MA (N = 150)

Variáveis	HOMENS	MULHERES
<b>N (%)</b>	27 (18)	123 (82)
<b>Idade (anos)</b>		
<b>18-29</b>	4 (15)	36 (29)
<b>30-49</b>	13 (48)	61 (50)
<b>≥ 50</b>	10 (37)	25 (21)
<b>Cor da pele</b>		
<b>Branco</b>	5 (19)	27 (22)
<b>Negro</b>	3 (12)	12 (10)
<b>Pardo ou índio</b>	15 (56)	64 (52)
<b>Naturalidade</b>		
<b>Açailândia</b>	1 (4)	23 (20)
<b>Outros</b>	26 (96)	98 (80)
<b>Escolaridade</b>		
<b>Superior completo</b>	1 (4)	2 (2)
<b>Médio completo</b>	4 (15)	49 (40)
<b>Fundamental</b>	20 (74)	69 (56)
<b>Estado civil</b>		
<b>Solteiro</b>	7 (26)	29 (24)
<b>Casado</b>	18 (67)	77 (63)
<b>Viúvo ou separado</b>	1 (4)	10 (8)
<b>Renda familiar (reais)</b>		
<b>Até 500</b>	1 (4)	2 (2)
<b>501 a 1.000</b>	4 (15)	50 (41)
<b>1.001 a 1.500</b>	20 (74)	68 (55)
<b>Ocupação atual</b>		
<b>Empregado</b>	12 (44)	36 (29)
<b>Não trabalha</b>	15 (55)	87 (71)
<b>Número de pessoas que convive</b>		
<b>Até 2</b>	13 (48)	67 (54)
<b>3</b>	7 (26)	26 (21)
<b>4 ou mais</b>	5 (18)	19 (15)
<b>Tempo de residência no Pequiá</b>		
<b>Até 2 anos</b>	7 (26)	29 (23)
<b>3-4 anos</b>	12 (44)	56 (45)
<b>5 ou mais anos</b>	8 (29)	38 (31)

Local: Açailândia-MA, Bairro Piquiá. Data da coleta: 14 e 15 de janeiro de 2015

**Tabela 2.** Distribuição dos níveis urinários de ácido trans, trans-mucônico

	N (%)
< LD	109 (73)
LD-0,5 mg/g*	37 (24)
> 0,5 mg/g*	4 (3)
mg/g de creatinina**	
Média	0,15
Mediana	0,10
Percentil 25	0,05
Percentil 75	0,16
Min-máx	0,01-0,78

LD: limite de detecção (0,003 mg/mL ou 0,05 mg/g); \*Valor de referência estabelecido pela portaria 34/2001 do MTE para população não exposta ocupacionalmente ao benzeno; \*\*Estatística descritiva dos níveis > LD; Local: Açailândia-MA, bairro Piquiá. Data da coleta: 14 e 15 de janeiro de 2015

foi maior em mulheres ( $p$ -valor = 0,08), enquanto homens tiveram maior frequência de valores baixos do hematócrito ( $p$ -valor = 0,04) e de eritrócitos ( $p$ -valor = 0,004).

Não foi encontrada nenhuma correlação estatisticamente significativa entre a concentração urinária de t, t-MA e os parâmetros do hemograma para os 41 moradores com níveis detectados do metabólito. Na análise de regressão linear múltipla, observou-se que indivíduos que tiveram o metabólito detectado apresentavam valores de HCM 0,65 pg menor (IC95% = -1,26; -0,03) e de CHCM 0,87 g/dL menor (IC95% = -1,15; -0,58) quando comparados com indivíduos que não tiveram t, t-MA detectado, independentemente da idade, sexo e cor da pele (Tabelas 6 e 7).

## DISCUSSÃO

Os níveis urinários de t, t-MA, produto da biotransformação do benzeno, encontrados na população adulta moradora do bairro Piquiá de Cima foram relativamente baixos e condizentes com a literatura. A frequência de detecção de t, t-MA foi de 27%, e 3% apresentaram concentrações acima de 0,5 mg/g de creatinina, valor de referência estabelecido pela Portaria 34/2001 do Ministério de Trabalho e Emprego (MTE) para população sem exposição ocupacional ao benzeno. O valor médio de concentração do metabólito foi de 0,15 mg/g, nível semelhante aos encontrados em indivíduos sem exposição ocupacional de diferentes locais<sup>8,9,13,15,17,18</sup>.

Assim, o nível médio de t, t-MA em residentes da área metropolitana de Belo Horizonte-MG foi 0,10 mg/g<sup>8</sup>. Em crianças mexicanas moradoras de áreas próximas a indústrias, com intensa poluição ambiental, foi encontrada concentração média de 0,37 mg/g<sup>15</sup>. Em vendedores ambulantes de roupas, vendedores de grelhados e escolares da área urbana de Bangkok, na Tailândia, a concentração média de t, t-MA na urina foi 0,12; 0,11 e 0,17 mg/g, respectivamente<sup>18</sup>. Em outros estudos asiáticos, com adultos sem exposição ocupacional ao benzeno foram descritas concentrações médias variando de 0,12 a 0,31 mg/g<sup>9,13,17</sup>.

Em contrapartida, o nível médio de t, t-MA na população adulta do Piquiá foi maior do que o descrito em população de outros países não exposta ocupacionalmente ao benzeno. Assim, o nível médio de t, t-MA na urina de 376 residentes de áreas urbanas na Itália foi de 0,045 mg/g em mulheres e 0,037 mg/g em homens<sup>4</sup>. Também na Itália, o valor médio de concentração do metabólito na urina de 249 trabalhadores de áreas urbanas e rurais foi 0,09 mg/g em fumantes e 0,05 mg/g em não fumantes<sup>19</sup>.

Maiores concentrações de t, t-MA em trabalhadores com exposição ocupacional ao benzeno eram esperadas<sup>6,9,13,14,17,20</sup>. Apenas um estudo em população sem exposição

**Tabela 3.** Distribuição de frequência (%) dos níveis urinários de ácido trans, trans- mucônico em função das características sociodemográficas da população

Variáveis	t, t-MA			p-valor*
	<LD	LD-0,5 mg/g	>0,5 mg/g	
<b>Sexo</b>				
Masculino	74,1	25,9	0	0,63
Feminino	72,4	24,4	3,3	
<b>Idade</b>				
18-29	70,0	30,0	0	0,74
30-49	75,7	26,1	2,7	
≥ 50	71,4	25,7	2,9	
<b>Cor da pele</b>				
Branco	59,4	40,6	0	0,03
Negro	100	0	0	
Pardo ou índio	71,0	25,3	4,0	
<b>Naturalidade</b>				
Açailândia	75,0	25,0	0	0,74
Outros	72,6	25,0	2,4	
<b>Escolaridade</b>				
Superior	66,7	33,3	0	0,31
Médio completo	67,9	32,1	0	
Fundamental	75,3	20,2	4,5	
<b>Estado civil</b>				
Solteiro	75,0	25,0	0	0,59
Casado	71,6	25,3	3,2	
Viúvo/separado	63,6	27,3	9,1	
<b>Renda familiar (reais)</b>				
Até 500	66,7	33,3	0	0,33
501 a 1.000	68,5	31,5	0	
1.001 a 1.500	75,0	20,5	4,5	
<b>Número de pessoas que convive</b>				
Até 2	71,2	26,2	2,5	0,86
3	75,8	21,2	3,0	
4 ou mais	62,5	33,3	4,2	
<b>Tempo de residência no bairro</b>				
Até 2 anos	66,7	30,6	2,8	0,56
3-4 anos	73,5	22,1	4,4	
5 ou mais anos	76,1	23,9	0	

LD: limite de detecção; \*Teste de chi-quadrado de Pearson



**Tabela 4.** Níveis de ácido trans, trans-mucônico e consumo de alimentos industrializados

Variáveis	t, t-MA			p-valor*
	< LD	LD-0,5 mg/g	> 0,5 mg/g	
<b>Queijo</b>				
Não	73,4	24,2	2,3	0,78
Sim	68,2	27,3	4,5	
<b>Margarina</b>				
Não	76,2	20,8	3,0	0,28
Sim	65,3	32,7	2,0	
<b>Castanha</b>				
Não	72,5	24,8	2,7	0,83
Sim	100,0	0	0	
<b>Peixe defumado</b>				
Não	72,6	24,7	2,7	0,94
Sim	75,0	25,0	0	
<b>Tempero para salada</b>				
Não	71,2	25,8	3,0	0,50
Sim	83,3	16,7	0	
<b>Refrigerante</b>				
Não	77,4	20,0	2,6	0,05
Sim	57,1	40,0	2,9	
<b>Refresco</b>				
Não	66,7	29,7	3,6	0,02
Sim	89,7	10,3	0	
<b>Vinho</b>				
Não	74,0	23,3	2,7	0,06
Sim	25,0	75,0	0	
<b>Verdura em conserva</b>				
Não	73,2	23,9	2,9	0,67
Sim	66,7	33,3	0	

LD: limite de detecção; \*Teste de qui-quadrado de Pearson; Local: Açailândia-MA, Bairro Piquiá. Data da coleta: 14 e 15 de janeiro de 2015

ocupacional ao benzeno relatou níveis mais elevados do metabólito: 21 escolares franceses de 2-3 anos de idade e seus pais apresentaram média geométrica de 0,85 mg/g e 0,73 mg/g, respectivamente<sup>21</sup>.

A baixa frequência de detecção do ácido trans, trans-mucônico na população estudada sugere que a população adulta do bairro Piquiá de Cima não está exposta a concentrações elevadas de benzeno no ar e que outros fatores, como o tabagismo e a ingestão de alimentos

**Tabela 5.** Fatores associados à detecção de ácido *trans, trans*-mucônico na urina

<b>t, t-MA &gt;LD (R<sup>2</sup>=25%)</b>			
<b>Variáveis explicativas</b>	<b>OR</b>	<b>p-valor (Wald)</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Constante</b>	1,71	-	-
<b>Cor da pele (ref=branco)</b>			
<b>Negro</b>	0,52	0,05	0,26 - 1,00
<b>Pardo</b>	1,85	0,09	0,91 - 3,80
<b>Atividade de lazer com exposição a solventes orgânicos</b>	0,21	0,003	0,07 - 0,60
<b>Consumo refrigerante 24 horas</b>	0,28	0,007	0,11 - 0,70
<b>Consumo refresco 24 horas</b>	6,17	0,002	1,90 - 20,0

LD: limite de detecção; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; R<sup>2</sup>: coeficiente de determinação**Tabela 6.** Regressão linear múltipla para os níveis de *trans, trans*-mucônico (variável dicotômica) e os parâmetros hematológicos\*

<b>t, t-MA &gt;LD</b>			
<b>Parâmetros do hemograma</b>	<b>β</b>	<b>p-valor</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Hematócrito (%)</b>	0,36	0,47	- 0,64; 1,37
<b>VCM (fL)<sup>1</sup></b>	0,50	0,59	-1,35; 2,35
<b>HCM (pg)<sup>2</sup></b>	-0,65	<b>0,04</b>	-1,26; -0,03
<b>CHCM (g/dL)<sup>3</sup></b>	-0,87	<b>0,001</b>	-1,15; -0,58
<b>RDW (%)<sup>4</sup></b>	-0,22	0,21	-0,56; 0,12
<b>Leucócitos (mil/mm<sup>3</sup>)</b>	-565,6	0,08	-1194; 62,9
<b>Segmentados (%)</b>	-0,13	0,94	-3,41; 3,15
<b>Monócitos (%)</b>	0,02	0,21	-0,56; 0,12
<b>Eosinófilos (%)</b>	0,41	0,33	-0,41; 1,23
<b>Plaquetas (mil/mm<sup>3</sup>)</b>	8,60	0,38	-10,8; 28,0

\*Modelos ajustados pela idade, sexo e cor da pele; β: coeficiente de regressão linear; IC: intervalo de confiança; <sup>1</sup>Volume Corpuscular Médio; <sup>2</sup>Hemoglobina Corpuscular Média; <sup>3</sup>Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média; <sup>4</sup>Índice Geral de Anisocitose**Tabela 7.** Regressão logística múltipla para detecção de ácido *trans, trans*-mucônico na urina e alterações hematológicas\*

<b>Alterações hematológicas</b>	<b>t, t-MA &gt;LD</b>		
	<b>OR</b>	<b>p-valor (Wald)</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Eritrócitos baixos<sup>a</sup></b>	0,30	0,16	0,06; 1,58
<b>Hematócrito baixo<sup>b</sup></b>	1,05	0,93	0,32; 3,45
<b>Hemoglobina baixa<sup>c</sup></b>	1,67	0,26	0,69; 4,07
<b>Bastonetes &lt; 1%</b>	0,73	0,43	0,34; 1,59
<b>Segmentados &lt; 50%</b>	0,92	0,87	0,35; 2,43
<b>Eosinopenia (eosinófilos &lt; 1%)</b>	-	-	-
<b>Eosinofilia (eosinófilos &gt; 4%)</b>	1,14	0,74	0,52; 2,53

\*Modelos ajustados por idade, sexo e cor da pele; <sup>a</sup>< 4,5 milhões/mm<sup>3</sup> em homens e < 4,0 milhões/mm<sup>3</sup> mulheres; <sup>b</sup>< 41,0% em homens e < 36,0% em mulheres; <sup>c</sup>< 13,5 g/dL em homens e < 12,0 g/dL em mulheres; LD: limite de detecção; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança

industrializados que apresentam ácido sórbico na sua constituição, contribuem para a excreção do metabólito. Apesar de não ser um metabólito específico, o ácido sórbico e o sorbitol presentes em determinados alimentos podem interferir nos níveis de t, t-MA, assim como vários estudos têm evidenciado a relação entre o nível excretado de t, t-MA e exposição ocupacional ao benzeno e tabagismo<sup>5-12</sup>.

Especificamente, os fatores que influenciaram significativamente nos níveis de t, t-MA foram a cor da pele, prática regular de atividade de lazer com exposição a solventes orgânicos e consumo de refrigerantes e refresco no dia prévio à coleta de urina. O metabólito do benzeno (t, t-MA) urinário pode não ser um biomarcador confiável para monitorar exposições a baixo nível de benzeno (abaixo de 0,5 ppm) e passa a sofrer maior influência do tabagismo e da alimentação<sup>22</sup>.

A associação inversa entre prática regular de atividade com risco de exposição a solventes orgânicos e consumo de refrigerante nas últimas 24 horas e detecção de t, t-MA na urina poderia ser devida à relação dessas variáveis com alguma característica não contemplada no estudo relacionada à exposição ao benzeno ou ainda à ingestão de ácido sórbico através de outros alimentos industrializados. Em relação à prática regular de atividade de lazer, essa variável não é indicadora da exposição recente a solventes orgânicos, o que sim poderia ter influência direta no nível do biomarcador na urina.

A ingestão de refresco nas 24 horas que antecederam a coleta de urina foi positivamente associada com a detecção do metabólito, o que era esperado. Sabe-se que alguns conservantes químicos alimentares, tais como o ácido sórbico e seus sais de sódio, cálcio e potássio, têm influência nos níveis excretados de t, t-MA na urina<sup>23</sup>. Em concordância com nosso achado, Hoet et al.<sup>24</sup> encontraram que a variação de níveis de t, t-MA na urina de 110 trabalhadores da indústria petroquímica era explicada pela ingestão de ácido sórbico proveniente do consumo de alimentos industrializados. Por sua vez, Fracasso et al.<sup>25</sup> observaram que a exposição individual ao benzeno nos controles foi influenciada significativamente pelo tabagismo e a ingestão de ácido sórbico.

Em relação ao fumo, a concentração de t, t-MA em fumantes dobrou em comparação a de não fumantes em vários estudos<sup>4,5,8,19</sup>. Em estudo brasileiro com indivíduos sem exposição ocupacional ao benzeno, foram observados valores de t, t-MA na faixa de 0,14-0,61 mg/g em fumantes e 0,05-0,21 mg/g em não fumantes<sup>16</sup>. Na população adulta do Piquiá, embora a concentração de t, t-MA tenha sido maior nos indivíduos que fumaram até 10 cigarros nas últimas 24 horas, na análise multivariada, o tabagismo não se mostrou significativo, sugerindo novamente que outros fatores, principalmente a ingestão de alimentos industrializados, tenham maior influência na excreção de t, t-MA.

As alterações hematológicas observadas apontam para a possível presença de quadros característicos de anemia ferropriva, particularmente na população masculina. Por outro lado, o aumento significativo e duradouro dos eosinófilos em circulação é geralmente devido às doenças parasitárias, alérgicas e inflamatórias<sup>26</sup>. Dessa forma, níveis elevados de eosinófilos poderiam indicar comprometimento do sistema imunológico, relacionado com a defesa do organismo contra infecções parasitárias e com alteração da resposta imunológica associada com doenças alérgicas<sup>26</sup>. O bairro Piquiá de Cima, assim como os demais bairros do município de Açailândia, não possui sistema de tratamento de esgoto doméstico adequado, a cidade como um todo é desprovida desse serviço, favorecendo assim a ocorrência de doenças parasitárias, o que poderia explicar a frequência de eosinofilia encontrada nessa população.

Na análise multivariada, a presença de t, t-MA na urina se associou com redução da concentração de hemoglobina corpuscular média (HCM), compatível com características de anemia. Em concordância com nosso achado, alguns estudos epidemiológicos publicados nos últimos anos têm evidenciado alterações hematológicas em populações expostas a diferentes níveis de benzeno, particularmente redução da contagem de hemácias e da concentração de hemoglobina. Em estudo com 102 trabalhadores de postos de gasolina da cidade de Bangkok, foi observada correlação negativa significativa entre a concentração urinária de t, t-MA e os valores de hemoglobina e hematócrito<sup>14</sup>. No Egito, trabalhadores de uma fábrica de cerâmica com exposição ocupacional ao benzeno apresentaram valores significativamente menores

de eritrócitos, hematócrito, leucócitos e plaquetas, comparado com um grupo de indivíduos não expostos<sup>12</sup>. A concentração de t, t-MA na urina de crianças mexicanas de áreas industriais mostrou correlação negativa com o nível de hemoglobina, o hematócrito e a contagem de eritrócitos<sup>15</sup>. Da mesma forma, em estudo conduzido na Índia, foi observado menor nível de hemoglobina em indivíduos expostos ocupacionalmente quando comparados com indivíduos não expostos ao benzeno<sup>20</sup>.

Entre as potencialidades da pesquisa, cabe destacar que são limitados os estudos dessa natureza, realizados no Brasil, particularmente na região Nordeste. São aspectos positivos do estudo: a utilização de um biomarcador amplamente usado para avaliação da exposição ambiental ao benzeno; o uso de um questionário que coletou diversas informações relevantes para a avaliação da exposição ao benzeno, incluindo dados de ocupação, tabagismo e exposição a solventes orgânicos; a realização de análises multivariadas, que permitiu explorar associações, controlando potenciais fatores de confundimento.

Dentre as limitações do estudo, têm-se o tamanho da amostra, o que tem limitado o poder estatístico para detectar associações entre algumas das variáveis de estudo; a estratégia utilizada para selecionar a população, pois, em princípio, os indivíduos que participaram do estudo não poderiam ser considerados como representativos da população adulta residente no Piquiá de Cima, o que compromete a generalização dos dados para a população alvo do estudo.

No entanto, torna-se interessante ressaltar que o grupo de indivíduos selecionados eram em sua maioria mulheres, que ficavam em casa boa parte do dia, caracterizando dessa forma uma população exposta a níveis ambientalmente relevantes. Por outro lado, o biomarcador t, t-MA urinário é válido como indicador da exposição recente ao benzeno, o que limita a capacidade de estabelecer qualquer relação causa-efeito para desfechos ou efeitos tóxicos crônicos. Adicionalmente, o limite de detecção do t, t-MA (0,05 mg/g) não foi suficientemente baixo para quantificar concentrações pequenas do metabólito, não sendo possível observar a variabilidade dos níveis de exposição no conjunto da amostra. Dessa forma, a frequência de detecção relativamente baixa comprometeu mais ainda as análises estatísticas realizadas com os valores de t, t-MA de forma contínua.

Finalmente, a avaliação da ingestão recente de alimentos industrializados deve ser considerada como uma força do estudo, já que para avaliar a exposição ao benzeno com a utilização desse biomarcador, torna-se necessária a investigação do consumo de ácido sórbico do indivíduo durante a véspera da coleta de urina.

## CONCLUSÃO

De acordo com os resultados encontrados no presente estudo, não há evidências que sugiram que a população adulta residente no bairro Piquiá de Cima, em Açailândia-MA, esteja exposta a concentrações elevadas de benzeno, porém está exposta a concentrações ambientalmente relevantes, como sugerem os níveis do biomarcador t, t-MA encontrados na urina.

Os indivíduos com presença de níveis superiores a 0,05 mg/g de t, t-MA apresentaram menor concentração de HCM, além de o perfil hematológico dos participantes apontar a presença de alterações compatíveis com anemia e comprometimento imunológico.

Biomarcadores de exposição a poluentes ambientais e indicadores de alterações bioquímicas precoces devem ser usados como medidas de vigilância ambiental e vigilância em saúde em grupos populacionais vulneráveis, como o da comunidade do Piquiá, residente nas proximidades de áreas industriais e com condições precárias de moradia e saneamento.

## REFERÊNCIAS

1. Moura-Correa MJ, Larentis AL. Exposição ao benzeno no trabalho e seus efeitos à saúde. Rev Bras Saúde Ocup. 2017;42(Supl. 1):e14s. <http://dx.doi.org/10.1590/2317-6369ed0000117>.
2. Correia S. Benzeno: riscos, exposição e formas de prevenção em trabalhadores da indústria transformadora em Portugal. Rev Port Saude Ocup. 2018;5:28-35. <http://dx.doi.org/10.31252/RPSO.01.02.2018>.

3. Barata-Silva C, Mitri S, Pavesi T, Saggiaro E, Moreira JC. Benzeno: reflexos sobre a saúde pública, presença ambiental e indicadores biológicos utilizados para a determinação da exposição. *Cad Saude Colet*. 2014;22(4):329-42. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-462X201400040006>.
4. Aprea C, Sciarra G, Bozzi N, Pagliantini M, Perico A, Bavazzano P, et al. Reference values of urinary trans,trans-muconic acid: Italian multicentric study. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2008;55(2):329-40. <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-007-9119-9>. PMID:18214577.
5. Cocco P, Tocco MG, Ibba A, Scano L, Ennas MG, Flore C, et al. *trans,trans*-Muconic acid excretion in relation to environmental exposure to benzene. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76(6):456-60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-002-0413-6>. PMID:12684810.
6. Wiwanitkit V, Suwansaksri J, Soogarun S. The urine *trans, trans* muconic acid biomarker and platelet count in a sample of subjects with benzene exposure. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10(1):73-6. <http://dx.doi.org/10.1177/107602960401000113>. PMID:14979410.
7. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. Lyon: IARC; 1987. (IARC Monographs Supplement; 7).
8. Paula FCS, Silveira JN, Junqueira RG, Leite EMA. Avaliação do ácido trans, trans-mucônico urinário como biomarcador de exposição ao benzeno. *Rev Saude Publica*. 2003;37(6):780-5. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102003000600014>. PMID:14666309.
9. Wiwanitkit V, Suwansaksri J, Nasuan P. Urine trans, trans-muconic acid as a biomarker for benzene exposure in gas station attendants in Bangkok, Thailand. *Ann Clin Lab Sci*. 2001;31(4):399-401. PMID:1168852.
10. Costa DF, Goldbaum M. Contaminação química, precarização, adoecimento e morte no trabalho: benzeno no Brasil. *Cien Saude Colet*. 2017;22(8):2681-92. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017228.31042016>. PMID:28793082.
11. Duarte-Davidson R, Courage C, Rushton L, Levy L. Benzene in the environment: an assessment of the potential risks to the health of the population. *Occup Environ Med*. 2001;58(1):2-13. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.58.1.2>. PMID:11119628.
12. Ibrahim KS, Amer NM, El-dossuky EA, Emara AM, El-Fattah A-S, Shahy EM. Hematological effect of benzene exposure with emphasis of muconic acid as a biomarker. *Toxicol Ind Health*. 2014;30(5):467-74. <http://dx.doi.org/10.1177/0748233712458141>. PMID:22933555.
13. Qu Q, Cohen BS, Shore R, Chen LC, Li G, Jin X, et al. Benzene exposure measurement in shoe and glue manufacturing: a study to validate biomarkers. *Appl Occup Environ Hyg*. 2003;18(12):988-98. <http://dx.doi.org/10.1080/714044188>. PMID:14612295.
14. Tunsaringkarn T, Soogarun S, Palasuwan A. Occupational exposure to benzene and changes in hematological parameters and urinary *trans, trans*- muconic acid. *Int J Occup Environ Med*. 2013;4(1):45-9. PMID:23279797.
15. Pelallo-Martínez NA, Batres-Esquivel L, Carrizales-Yañez L, Díaz-Barriga FM. Genotoxic and hematological effects in children exposed to a chemical mixture in a petrochemical area in Mexico. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2014;67(1):1-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00244-014-9999-4>. PMID:24473790.
16. Menezes M, Balbão MS, Siqueira MEPB, Martins I. Influência do hábito de fumar na excreção urinária do ácido trans, trans-mucônico. *RBCF Rev Bras Cienc Farm*. 2008;44(3):459-64. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-93322008000300016>.
17. Melikian AA, Qu Q, Shore R, Li G, Li H, Jin X, et al. Personal exposure to different levels of benzene and its relationships to the urinary metabolites S-phenylmercapturic acid and *trans,trans*-muconic acid. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002;778(1-2):211-21. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347\(01\)00454-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-4347(01)00454-6). PMID:12376128.
18. Navasumrit P, Chanvaivit S, Intarasunanont P, Arayasiri M, Lauhareungpanya N, Parnlob V, et al. Environmental and occupational exposure to benzene in Thailand. *Chem Biol Interact*. 2005;153-154:75-83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2005.03.010>. PMID:15935802.
19. Ciarrocca M, Tomei F, Caciari T, Capozzella A, Scimitto L, Nardone N, et al. Environmental and biological monitoring of benzene in traffic policemen, police drivers and rural outdoor male workers. *J Environ Monit*. 2012;14(6):1542-50. <http://dx.doi.org/10.1039/c2em30120b>. PMID:22555192.
20. Ray MR, Roychoudhury S, Mukherjee S, Lahiri T. Occupational benzene exposure from vehicular sources in India and its effect on hematology, lymphocyte subsets and platelet P-selectin expression. *Toxicol Ind Health*. 2007;23(3):167-75. <http://dx.doi.org/10.1177/0748233707080907>. PMID:18220159.
21. Kouniali A, Cicolella A, Gonzalez-Flesca N, Dujardin R, Gehanno JF, Bois FY. Environmental benzene exposure assessment for parent-child pairs in Rouen, France. *Sci Total Environ*. 2003;308(1-3):73-82. [http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697\(02\)00631-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0048-9697(02)00631-9). PMID:12738202.

22. Jalai A, Ramezani Z, Ebrahim K. Urinary trans, trans-muconic acid is not a reliable biomarker for low-level environmental and occupational benzene exposures. *Saf Health Work*. 2017;8(2):220-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.shaw.2016.09.004>. PMID:28593080.
23. Pezzagno G, Maestri L, Fiorentino ML. trans-muconic acid, a biological indicator to low levels of environmental benzene: some aspects of its specificity. *Am J Ind Med*. 1999;35(5):511-8. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199905\)35:5<511::AID-AJIM8>3.0.CO;2-Y](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199905)35:5<511::AID-AJIM8>3.0.CO;2-Y). PMID:10212704.
24. Hoet P, Smedt E, Ferrari M, Imbriani M, Maestri L, Negri S, et al. Evaluation of urinary biomarkers of exposure to benzene: correlation with blood benzene and influence of confounding factors. *Int Arch Occup Environ Health*. 2009;82(8):985-95. <http://dx.doi.org/10.1007/s00420-008-0381-6>. PMID:19009306.
25. Fracasso ME, Doria D, Bartolucci GB, Carrieri M, Lovreglio P, Ballini A, et al. Low air levels of benzene: correlation between biomarkers of exposure and genotoxic effects. *Toxicol Lett*. 2010;192(1):22-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.04.028>. PMID:19427373.
26. Furuta GT, Atkins FD, Lee NA, Lee JJ. Changing roles of eosinophils in health and disease. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113(1):3-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2014.04.002>. PMID:24795292.