

Aplicação da biomonitorização humana para avaliação da exposição ocupacional a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos na Europa: uma revisão da literatura

Application of human biomonitoring to assess occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in Europe: a literature review

Henriqueta Louro^{1,2}, Bruno Costa Gomes^{1,2}, Anne Thoustrup Saber³, Anna Laura Iamiceli⁴, Thomas Göen⁵, Kate Jones⁶, Andromachi Katsonouri⁷, Christiana Neophytou^{7,8}, Ulla Vogel^{3,8}, Célia Ventura^{1,2}, Axel Oberemm⁹, Radu Corneliu Duca^{10,11}, Mariana F. Fernandez¹²⁻¹⁴, Nicolas Olea^{12,13}, Tiina Santonen¹⁵, Susana Viegas^{16,17}, Maria João Silva^{1,2}

henriqueta.louro@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(2) Centro de Toxicogenómica e Saúde Humana. NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

(3) National Research Centre for the Working Environment, Copenhagen, Denmark

(4) Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy

(5) Institute and Outpatient Clinic of Occupational, Social and Environmental Medicine, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Germany

(6) Health and Safety Executive, Harpur Hill, United Kingdom

(7) Cyprus State General Laboratory, Ministry of Health, Cyprus

(8) DTU National Food Institute, Denmark

(9) German Federal Institute for Risk Assessment, Berlin, Germany

(10) Unit Environmental Hygiene and Human Biological Monitoring. Department of Health Protection, Laboratoire National de Santé, Dudelange, Luxembourg

(11) Centre for Environment and Health. Department of Public Health and Primary Care, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium

(12) Centre of Biomedical Research. University of Granada, Granada, Spain

(13) Biosanitary Research Institute of Granada, Granada, Spain

(14) Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública, Madrid, Spain

(15) Finnish Institute of Occupational Health, Työterveyslaitos, Finland

(16) Centro de investigação em Saúde Pública. Escola Nacional de saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

(17) Comprehensive Health Research Center, Lisboa, Portugal

_Resumo

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) são produtos químicos com impacto em saúde ocupacional, pelo que a avaliação da exposição humana através de estudos de biomonitorização tem aumentado nos últimos anos. No entanto, os dados obtidos são ainda insuficientes para os reguladores e decisores políticos. Este trabalho, no contexto da Iniciativa Europeia em Biomonitorização Humana (HBM4EU), descreve uma revisão da literatura sobre a exposição ocupacional aos HAPs na Europa, entre 2008 e 2022, com o objetivo de identificar as vantagens e limitações dos vários biomarcadores de exposição e/ou de efeito, bem como o conhecimento em falta para melhorar a regulamentação. Os resultados da análise dos 42 artigos elegíveis para inclusão nesta revisão demonstram que o biomarcador de exposição mais utilizado é o 1-hidroxipireno urinário, sendo os biomarcadores de efeito mais comuns, biomarcadores de stresse oxidativo e genotoxicidade. Globalmente, verificou-se a necessidade de desenvolver novas abordagens de recolha de dados e amostras, bem como a seleção apropriada de biomarcadores de forma a obter dados fiáveis e comparáveis em diferentes setores industriais. Além disso, a aplicação de biomarcadores de efeito contribui para a identificação de ambientes de trabalho ou atividades de alto risco, possibilitando medidas de mitigação e gestão de risco.

_Abstract

Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are chemicals with impact on occupational health, therefore the assessment of human exposure using biomonitoring has increased in recent years. However, the data obtained are still insufficient to be useful to regulators and policy makers. This work, in the context of the Human Biomonitoring for Europe Initiative (HBM4EU), describes a review of the literature on occupational exposure to PAHs in Europe, between 2008 and 2022, with the aim of identifying the advantages and limitations of the various biomarkers of exposure and/or effect, as well as the missing knowledge to improve regulation in occupational settings. The results of the analysis of the 42 articles eligible for inclusion in this review demonstrate that the most used biomarker of exposure is urinary 1-hydroxypyrene, with the most common biomarkers of effect being the measurement of oxidative stress and genotoxicity. Overall, it was noted the need to develop new approaches to samples and data collection, as well as the appropriate selection of biomarkers in order to obtain reliable and comparable data in different industrial sectors. In addition, the application of effect biomarkers contributes to the identification of high-risk work environments or activities, enabling measures of risk mitigation and management.



_Introdução

A exposição ocupacional aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) ocorre principalmente em setores industriais como indústria do carvão, impregnação, processos com alcatrão, creosoto e betume, produção e fundição de alumínio, indústria de asfalto, mineração, metalurgia, refinação de petróleo e também em setores não industriais como o combate a incêndios (1). Os trabalhadores encontram-se expostos aos HAPs por inalação, ingestão e absorção dérmica (2), sendo a inalação e o contato dérmico as principais vias de exposição (3,4).

De um modo geral, os HAPs são reconhecidamente perigosos para a saúde humana, sendo o seu principal efeito o cancro do pulmão e da pele e, em menor grau, a toxicidade cardiovascular (5-7) e dérmica (8). Podem também atuar como desreguladores endócrinos (9).

A monitorização dos HAPs é geralmente realizada por meio de amostragem de ar no local de trabalho, o que permite caracterizar a exposição externa e estimar a exposição dos trabalhadores por inalação. Por outro lado, os biomarcadores de exposição aos HAPs, medidos na urina ou no sangue, permitem a avaliação do nível de exposição interna, resultado da exposição que ocorre por via inalatória, dérmica e ingestão. Os métodos disponíveis para monitorização do ar permitem a medição dos 16 HAPs prioritários. O Comité Científico sobre Exposição Ocupacional Limites (SCOEL, na sigla em inglês) concluiu, que o 1-hidroxipireno (1-OH-PYR) representa o principal metabolito do pireno em mamíferos, sendo aceite como um marcador de exposição a HAPs para o qual estão disponíveis métodos analíticos confiáveis e robustos (5).

_Objetivos

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática da literatura publicada entre 2008 e 2022 sobre a exposição ocupacional a hidrocarbonetos aromáticos policíclicos na Europa, com utilização de biomarcadores de exposição e/ou efeito. Adicionalmente, identificaram-se possíveis lacunas no conhecimento sobre a utilização de biomonitorização humana em contexto ocupacional e analisaram-se quais os biomarcadores de exposição e de efeito mais comuns e adequados para avaliar os efeitos biológicos precoces.

_Material e métodos

Foi conduzida uma pesquisa da literatura sobre o uso de biomonitorização humana na exposição ocupacional aos HAPs, conforme apresentado na [tabela 1](#) (10), recorrendo à metodologia PRISMA (11).

Após a eliminação de duplicados, os títulos e resumos foram selecionados de forma independente por quatro membros da equipa, utilizando critérios de inclusão previamente estabelecidos: i) data de publicação entre janeiro de 2008 e março de 2022; ii) inglês; iii) dados europeus; iv) estudos com dados quantitativos de exposição ocupacional a HAPs. Os artigos que não cumpriam os critérios de inclusão foram excluídos das análises posteriores ([figura 1](#)). Os dados sobre os biomarcadores de efeito usados, bem como os resultados obtidos, foram igualmente recolhidos na pesquisa.

Tabela 1: Termos utilizados para a pesquisa bibliográfica.

Fonte	Palavras-chave	Filtros
<i>Pubmed</i>	HAPs; hidrocarbonetos aromáticos policíclicos; monitorização ambiental; biomonitorização; exposição ocupacional	Texto integral; 01/2008 a 03/2022; inglês; humanos
<i>Web of Science</i>	HAPs; hidrocarbonetos aromáticos policíclicos; biomonitorização; exposição ocupacional	Todas as bases de dados; 01/2008 a 03/2022; inglês
<i>Scopus</i>	hidrocarbonetos aromáticos policíclicos; biomonitorização; exposição ocupacional	Todas as bases de dados; 01/2008 a 03/2022; inglês



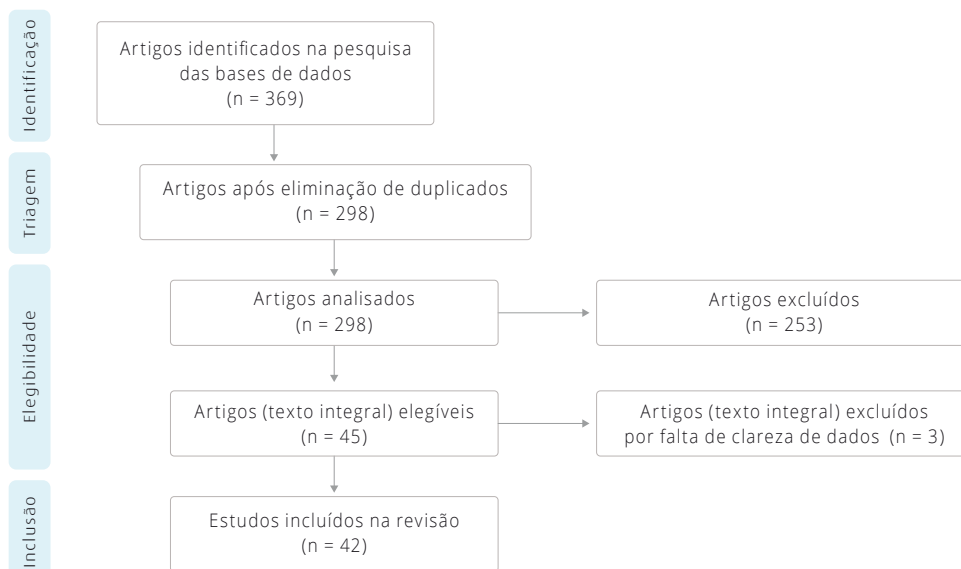
_Resultados e discussão

Foram identificados inicialmente 369 artigos (10). Entre esses, 42 foram considerados elegíveis de acordo com os critérios de inclusão (figura 1).

Entre os 42 artigos elegíveis neste estudo, as principais atividades ocupacionais descritas foram combate a incêndios, indústria de carvão, asfalto/betume/pavimentação, indústrias metalúrgicas e de elétrodos, produção de alumínio, incineração de resíduos, trabalhadores de restaurantes, polícias, motoristas, e enfermeiros envolvidos na aplicação tópica de pomada de alcatrão (11). Adicionalmente, trabalhadores da força aérea, de espaços verdes e telhados, trabalhadores da marinha, bem como profissionais de saúde, foram também referidos. Os biomarcadores mais utilizados foram o 1-OH-PYR(32/42 estudos), seguido do 3-hidroxibenzo-(a)-pireno(3-OH-BaP) (7/42 estudos). Além disso, outros biomarcadores têm sido usados, como 1-hidroxinaftaleno(1-naftol,1-OH-NAP), 2-hidroxinaftaleno, 2-hidroxifluoreno, 9-hidroxifluoreno(9-OH-FLU), 1-hidroxifenantreno(1-OH-PHE), 2-hidroxifenantreno(2-OH-PHE), 3-hidroxifenantreno(3-OH-PHE), 4-hidroxifenantreno(4-OH-PHE), 9-hidroxifenantreno(9-OH-PHE) e 6-hidroxicriseno (6-OH-CHR).

Em relação à exposição externa, os níveis individuais de exposição a HAPs presentes no ar variam de acordo com o setor da indústria, sendo que nem todos os estudos elegíveis para esta revisão analisaram as possíveis associações entre medições no ar e biomarcadores de exposição. Os HAPs mais detetados nas indústrias metalúrgicas francesas foram Pyr, BaP, Nap, Flu e Phe (12,13). Nesses estudos, o 1-OH-PYR correlacionou-se com o pireno gasoso ou em partícula, enquanto o 3-OH-BaP não se correlacionou com os níveis de BaP medidos no ar (12,13). Noutro estudo, os mesmos autores relataram uma fraca correlação de 1-OH-NAP, 2-OH-NAP, 1-OH-PHE e 3-OH-PHE com os níveis medidos no local de trabalho dos HAPs e uma forte correlação de 2-OH-FLU, 3-OH-FLU e 2-OH-PHE com níveis de ar dos HAPs (13). Adicionalmente, três estudos mostraram uma correlação entre os HAPs presente em amostras de ar e os seus metabolitos na urina (15-16). Em relação às indústrias de asfalto, a maioria dos estudos que usam a concentração de HAPs no ar e biomarcadores foram realizados na Alemanha (17-19) e mediram os 16 HAPs considerados prioritários e, como biomarcadores de exposição, os autores utilizaram 1-OH-PYR, Σ OH-PHE e Σ OH-NAP. Os autores não observaram correlação entre as concentra-

Figura 1: Diagrama apresentando as várias fases da seleção de estudos de biomonitorização humana, de acordo com a metodologia PRISMA.





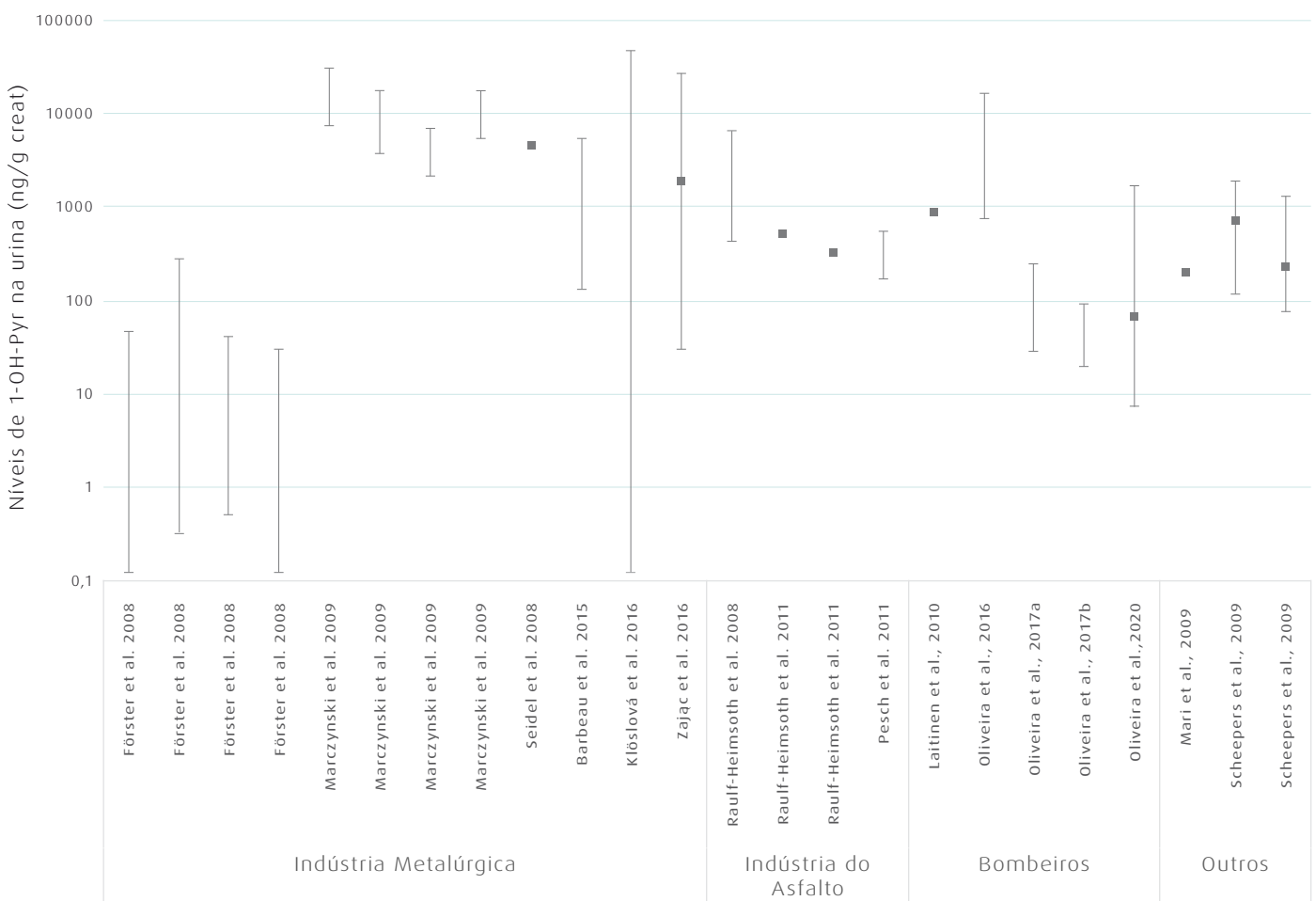
ções no ar e os biomarcadores urinários. Noutras indústrias, como fornos de carvão (20) e produção de alumínio (21) os marcadores de HAPs usados para monitorização do ar foram Σ HAPs e BaP. Um grupo demonstrou a correlação entre 1-OH-PYR, Σ HAPs e BaP, podendo o 1-OH-PYR ser um substituto para BaP e HAPs (58). Além disso, os níveis de 1-OH-PYR medidos na urina apresentaram uma distribuição alargada nos diferentes estudos (gráfico 1), refletindo amplas variações de exposição.

Este facto pode estar relacionado com a exposição ter sido por via inalatória ou por outras vias, como por absorção dérmica, sugerindo que a internalização de HAPs pela via dérmica pode ser significativa. Por esse motivo, o uso de

dados de biomonitorização para a avaliação da exposição de trabalhadores é importante.

Entre os 42 estudos selecionados para a presente revisão, onze relataram o uso de biomarcadores de efeito na avaliação da exposição ocupacional aos HAPs (4,22,18,23-24,25-31). Estes incluem principalmente marcadores de genotoxicidade/stresse oxidativo (nove estudos) e efeitos cardiovasculares (seis estudos). Nove estudos focaram-se em lesões no DNA: lesão oxidativa do DNA ou RNA, quebras de cadeias de DNA e/ou micronúcleos. Por exemplo, foram descritos níveis aumentados de 8-oxo-dG e quebras na cadeia de DNA em trabalhadores de fornos de carvão, fornos refratários, elétrodo de grafite e trabalhadores do

Gráfico 1 Distribuição dos níveis de 1-OH-PYR urinários nas várias indústrias encontradas na literatura.



Creat = creatinina. São apresentados os valores mínimo e máximo juntamente com a mediana/média (quadrado branco), quando disponível.



conversor (22) e de 8-oxo-dGua e quebras no DNA em trabalhadores da construção expostos ao betume (24), bem como em trabalhadores portugueses de restaurantes expostos ao fumo de tabaco ambiental (31), não sendo observada nenhuma associação clara entre a exposição ocupacional ao fumo passivo e a indução de genotoxicidade. No entanto, os leucócitos dos indivíduos expostos apresentavam níveis mais baixos de lesões *ex vivo* em resposta a um desafio genotóxico, em comparação com os não expostos, sugerindo uma possível resposta adaptativa (32). Seis estudos também incluíram biomarcadores de efeitos cardiovasculares.

Conclusões

Esta revisão de literatura revelou que a maioria dos estudos utiliza o BaP como marcador para exposição geral ao HAP no ar, justificado principalmente por razões práticas (33). No entanto, para alguns ambientes ocupacionais, o BaP pode não ser o indicador apropriado de exposição. Além disso, existem cenários ocupacionais em que a exposição a HAPs de menor número de anéis, como naftaleno, antraceno, e fenantreno é predominante (34). Seria, portanto, preferível monitorizar um amplo espectro de metabolitos ou, pelo menos, a exposição total de HAPs, uma vez que a abundância relativa de outros HAPs com efeitos adversos na saúde humana pode variar dependendo do ambiente ocupacional. Quando o conteúdo da mistura de HAPs é desconhecido, deve avaliar-se a exposição aos 16 HAPs prioritários.

Conclui-se que é fundamental desenvolver novos estudos ocupacionais com abordagens harmonizadas, aplicando um conjunto de biomarcadores de exposição relacionáveis com a mistura de HAPs presente no cenário estudado, ao invés de focar apenas no BaP. O desenvolvimento futuro de uma proposta de estratégia de biomonitorização humana da exposição a HAPs em contextos ocupacionais, incluindo um fluxograma específico que considere a especificidade dos cenários de exposição, pode ser definida com base no conhecimento aqui reunido. A abordagem harmonizada proposta em artigos anteriores para outros produtos químicos de interesse (35-37) são bons exemplos a ser considerados

para a biomonitorização de HAPs. Conclui-se também que os biomarcadores de efeito, por exemplo, indicadores de efeitos genotóxicos e carcinogénicos ou cardiovasculares, podem ajudar a identificar alterações biológicas precoces e, portanto, contribuir para a prevenção de doença através de medidas de mitigação e de gestão de risco, protegendo a saúde dos trabalhadores.

Financiamento:

Este estudo recebeu financiamento do programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia sob o acordo de subvenção n.º 733032 e recebeu cofinanciamento das organizações dos autores.

Referências bibliográficas:

- (1) Kamal A, Cincinelli A, Martellini T, et al. A review of PAH exposure from the combustion of biomass fuel and their less surveyed effect on the blood parameters. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2015;22(6):4076-98. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3748-0>
- (2) Hartwig, A. Polycyclic aromatic hydrocarbons, carcinogenic (PAH) [MAK Value Documentation, 2012]. In: *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety*; Wiley-VCH: Hoboken, NJ, USA, 2013. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0223orge0027b>
- (3) Jongeneelen, FJ. A guidance value of 1-hydroxypyrene in urine in view of acceptable occupational exposure to poly-cyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Lett.* 2014;231(2):239-48. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.05.001>
- (4) Andersen MHG, Saber AT, Pedersen JE, et al. Assessment of polycyclic aromatic hydrocarbon exposure, lung function, systemic inflammation, and genotoxicity in peripheral blood mononuclear cells from firefighters before and after a work shift. *Environ Mol Mutagen.* 2018;59(6):539-48. <https://doi.org/10.1002/em.22193>
- (5) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chemical agents and related occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt F). <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100F.pdf>
- (6) Alhamedow A, Lindh C, Albin M, et al. Early markers of cardiovascular disease are associated with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Sci Rep.* 2017;7(1):9426. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09956-x>
- (7) Alshaarawy O, Zhu M, Ducatman A, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers and serum markers of inflammation. A positive association that is more evident in men. *Environ Res.* 2013;126:98-104. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.07.006>
- (8) Elovaara E, Heikkilä P, Pyy L, et al. Significance of dermal and respiratory uptake in creosote workers: exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and urinary excretion of 1-hydroxypyrene. *Occup Environ Med.* 1995;52(3):196-203. <https://doi.org/10.1136/oem.52.3.196>
- (9) Lee S, Hong S, Liu X, et al. Endocrine disrupting potential of PAHs and their alkylated analogues associated with oil spills. *Environ Sci Process Impacts.* 2017;19(9):1117-25. <https://doi.org/10.1039/c7em00125h>
- (10) Louro H, Gomes BC, Saber AT, et al. The Use of Human Biomonitoring to Assess Occupational Exposure to PAHs in Europe: A Comprehensive Review. *Toxics.* 2022;10(8):480. <https://doi.org/10.3390/toxics10080480>
- (11) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>



- (12) Barbeau D, Lutier S, Choisnard L, et al. Urinary trans-anti-7,8,9,10-tetrahydroxy-7,8,9,10-tetrahydrobenzo(a)pyrene as the most relevant biomarker for assessing carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons exposure. *Environ Int.* 2018;112:147-55. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.12.012>
- (13) Barbeau D, Lutier S, Marques M, et al. Comparison of gaseous polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: A nationwide study in Germany. *Arch Toxicol.* 2009 Oct;83(10):947-57. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0444-9>
- (14) Förster K, Preuss R, Rossbach B, et al. 3-Hydroxybenzo[a]pyrene in the urine of workers with occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons in different industries. *Occup Environ Med.* 2008;65(4):224-29. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.030809>
- (15) Marczyński B, Pesch B, Wilhelm M, et al. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and DNA damage by industry: A nationwide study in Germany. *Arch Toxicol.* 2009 Oct;83(10):947-57. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0444-9>
- (16) Seidel A, Spickenheuer A, Straif K, et al. New biomarkers of occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71(11-12):734-45. <https://doi.org/10.1080/15287390801985265>
- (17) Raulf-Heimsoth M, Angerer J, Pesch B, et al. Biological monitoring as a useful tool for the detection of a coal-tar contamination in bitumen-exposed workers. *J Toxicol Environ Health A.* 2008;71(11-12):746-50. <https://doi.org/10.1080/15287390801985315>
- (18) Raulf-Heimsoth M, Marczyński B, Spickenheuer A, et al. Bitumen workers handling mastic versus rolled asphalt in a tunnel: assessment of exposure and bi-omarkers of irritation and genotoxicity. *Arch Toxicol.* 2011 Jun;85 Suppl 1:S81-7. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0685-2>
- (19) Pesch B, Spickenheuer A, Kendzia B, et al. Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen. *Arch Toxicol.* 2011 Jun;85 Suppl 1:S29-39. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0680-7>
- (20) Zajęc J, Gomółka E, Maziarz B, et al. Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Polish Coke Plant Workers. *Ann Occup Hyg.* 2016 Nov;60(9):1062-1071. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mew049>
- (21) Klöšlová, Z., Drímal, M., Balog, K., Koppová, K., and Dubajová, J. (2016). The Relations between Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Exposure and 1-OH-PYR Levels as a Biomarker of the Exposure. *Cent. Eur. J. Public Health* 24, 302-307. DOI: 10.21101/cejph.a4179
- (22) Shimada T. Xenobiotic-metabolizing enzymes involved in activation and detoxification of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006 Aug;21(4):257-76. <https://doi.org/10.2133/dmpk.21.257>
- (23) Rihs H-P, Spickenheuer A, Heinze E, et al. Modulation of urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites by enzyme polymorphisms in workers of the German Human Bitumen Study. *Arch Toxicol.* 2011 Jun;85 Suppl 1:S73-9. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0684-3>
- (24) Marczyński B, Raulf-Heimsoth M, Spickenheuer A, et al. DNA adducts and strand breaks in workers exposed to vapours and aerosols of bitumen: Associations between exposure and effect. *Arch Toxicol.* 2011 Jun;85 Suppl 1:S53-64. <https://doi.org/10.1007/s00204-011-0682-5>
- (25) Andersen MHG, Saber AT, Pedersen PB, et al. Cardiovascular health effects following exposure of human volunteers during fire extinction exercises. *Environ Health.* 2017;16(1):96. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0303-8>
- (26) Andersen MHG, Saber AT, Clausen PA, et al. Association between polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and peripheral blood mononuclear cell DNA damage in human volunteers during fire extinction exercises. *Mutagenesis.* 2018;33(1):105-15. <https://doi.org/10.1093/mutage/gex021>
- (27) Sancini A, Caciari T, Sinibaldi F, et al. Blood pressure changes and polycyclic aromatic hydrocarbons in outdoor workers. *Clin Ter.* 2014;165(4):e295-303. <https://doi.org/10.7417/CT.2014.1746>
- (28) Rossner P, Svecova V, Milcova A, et al. Seasonal variability of oxidative stress markers in city bus drivers. Part I. Oxidative damage to DNA. *Mutat Res.* 2008 Jul 3;642(1-2):14-20. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2008.03.003
- (29) Andersen MHG, Saber AT, Frederiksen M, et al. Occupational exposure and markers of genetic damage, systemic inflammation and lung function: a Danish cross-sectional study among air force personnel. *Sci Rep.* 2021 Sep 9;11(1):17998. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-97382-5>
- (30) Guilbert A, De Cremer K, Heene B, et al. Personal exposure to traffic-related air pollutants and relationships with respiratory symptoms and oxidative stress: A pilot cross-sectional study among urban green space workers. *Sci Total Environ.* 2019 Feb 1;649:620-28. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.08.338>
- (31) Pacheco SA, Torres VM, Louro H, et al. Effects of occupational exposure to tobacco smoke: Is there a link between environmental exposure and disease? *J Toxicol Environ Health A.* 2013;76(4-5):311-27. <https://doi.org/10.1080/15287394.2013.757269>
- (32) Vital N, Antunes S, Louro H, et al. Environmental Tobacco Smoke in Occupational Settings: Effect and Susceptibility Biomarkers in Workers From Lisbon Restaurants and Bars. *Front Public Health.* 2021 Jun 4;9:674142. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.674142>
- (33) European Commission. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. SCOEL/REC/404 Polycyclic Aromatic Hydrocarbon mixtures containing benzo[a]pyrene (PAH): Recommendation. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. <https://op.europa.eu/pt/publication-detail/-/publication/cfde0907-c67f-11e6-a6d-b-01aa75ed71a1>
- (34) Petit P, Bicout DJ, Persoons R, et al. Constructing a Database of Similar Exposure Groups: The Application of the Exporisq-HAP Database from 1995 to 2015. *Ann Work Expo Health.* 2017;61(4):440-56. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxx017>
- (35) Santonen T, Alimonti A, Bocca B, et al. Setting up a collaborative European human biological monitoring study on occupational exposure to hexavalent chromium. *Environ Res.* 2019 Oct;177:108583. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108583>
- (36) Scheepers PTJ, Duca RC, Galea KS, et al. ; Hbm Eu E-Waste Study Team. HBM4EU Occupational Biomonitoring Study on e-Waste-Study Protocol. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 9;18(24):12987. <https://doi.org/10.3390/ijerph182412987>
- (37) Jones K, Galea KS, Scholten B, et al. ; Hbm Eu Diisocyanates Study Team. HBM4EU Diisocyanates Study-Research Protocol for a Collaborative European Human Biological Monitoring Study on Occupational Exposure. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jul 20;19(14):8811. <https://doi.org/10.3390/ijerph19148811>