

Conceitos em toxicologia ocupacional

III

Petrobrás
Rio de Janeiro

Prof. Elizabeth Nascimento
FCF/USP

esnasci@usp.br

Saúde ocupacional

Equipe de saúde ocupacional: profissionais de medicina ocupacional; higiene industrial; toxicologia

Toxicologia Ocupacional

- área da toxicologia aplicada aos princípios e métodos para identificação, gestão e controle dos compostos químicos no ambiente de trabalho, visando o uso adequado e seguro de agentes químicos, que ofereça um ambiente salubre ao trabalhador.

Toxicologia Ocupacional

- tem por objeto de estudo o trabalhador, enquanto a
- **Higiene Ocupacional**, com a qual se complementa, estuda os ambientes ocupacionais

Toxicologia Ocupacional

- Para efeitos legais, considera-se doença profissional aquela "inerente ou peculiar a determinado ramo de atividade" por estar intimamente ligada à natureza da profissão do indivíduo.
- Relação de causa efeito: trabalhador de pedreira ou jateamento de areia e desenvolve silicose; Trabalhador exposto a chumbo ou benzeno desenvolve saturnismo ou benzolismo, respectivamente.
- Para fins de prevenção e retorno à atividade ocupacional é de fundamental importância a caracterização da doença como profissional ou do trabalho, embora, para o diagnóstico e tratamento, esta relação causal não tem influência na abordagem terapêutica e nem no prognóstico.

Nem sempre é fácil estabelecer onexo causal entre a exposição ocupacional e o aparecimento de agravos à saúde.

Efeitos nocivos associados aos agentes químicos

- Cromo: lesão característica semelhante à escabiose, conhecida como "sarna dos cromadores".
- Dioxina, clorobenzeno e parafina: acne
- Óleos minerais: foliculite e erupções
- Ácidos, bases fortes e agentes desengraxantes (detergentes, sabões e solventes: irritantes primários da pele
- Benzopireno: câncer de pulmão
- Asbesto: cancer de pleura
- Cádmio: enfisema
- Sílica: silicose
- Anidrido ftálico e anidrido maleico: constrição bronquiolar aguda,
- Dióxido de nitrogênio: bronquiolite obliterante.
- Cromo: perfuração do septo nasal

Efeitos nocivos associados aos agentes químicos

- Cádmio, benzeno, tricloroetileno, chumbo e mercúrio: anosmia
- CO: hipóxia celular.
- Acrilonitrila, antimônio, compostos nitro-aromáticos, selênio: hepatopatias
- Cloreto de vinila: câncer hepático
- Chumbo, sulfato de bário tálio: constipação intestinal
- Arsênio, substâncias radioativas, bário, fósforo: diarreia
- Benzeno: alterações hematológicas
- Metais: Exposições contínuas a pequenas quantidades produzem efeitos cumulativos: intoxicação crônica: sintomas neurológicos, nutricionais e metabólicos.
- Chumbo inorgânico: anemia
- Hidrocarbonetos aromáticos: efeitos neurológicos: alucinações e distúrbios da memória.
- Aldrin, DDT, dieldrin, fenol, ácido oxálico, chumbo tetraetila, nicotina: levam a convulsões
- Antimônio, arsênio, chumbo inorgânico, compostos mercuriais: alterações neurológicas periféricas
- Dissulfeto de carbono, manganês: danos neurológicos semelhantes à doença de Parkinson

Mulheres em atividade laboral

- Existem diferenças biológicas entre os sexos que devem ser consideradas e que tornam o indivíduo mais suscetível ou resistente.

Gases anestésicos, dissulfeto de carbono, óxido de etileno, bifenilas policloradas, solventes e cloreto de vinila: abortos

Benzeno: Irregularidade menstrual

Cádmio: malformações congênitas e redução no crescimento fetal intra-uterino

- Malformações congênitas por substâncias teratogênicas durante o período de organogênese

Interferentes endógenos

- O trabalho na indústria farmacêutica na produção de hormônios e chumbo, manganês e exposição aos agentes físicos como calor e radiações ionizantes: :alterações nos espermatozoides
- Dioxinas, alguns praguicidas e plastificantes, percloroetileno, estireno, ftalatos e bifenilas policloradas (PCB): interferência funcional no sistema endócrino
-

Monitorização

Avaliação sistemática, contínua ou repetitiva, da exposição à agentes tóxicos, relacionada à saúde de trabalhadores e desenvolvida para implantar medidas corretivas sempre que se façam necessárias

Monitorização da exposição

- Procedimento que consiste em uma rotina de avaliação e interpretação de parâmetros biológicos e/ou ambientais, com a finalidade de detectar os possíveis riscos à saúde
- Monitorização biológica deve ser planejada e executada tendo por base os resultados das avaliações ambientais, pois a simples existência de indicador biológico não é suficiente para sua utilização.
- A exposição pode ser avaliada por medida da concentração do agente químico em amostras ambientais, como o ar (**monitorização ambiental**), ou inferida através da medida de parâmetros biológicos (**monitorização biológica**), denominados indicadores biológicos ou biomarcadores.

Monitorização Biológica

- Monitorização biológica da exposição aos agentes químicos, significa a medida da substância ou seus metabólitos em vários meios biológicos, como sangue, urina, ar exalado
- Algumas vezes, o conceito de Monitorização Biológica é estendido para incluir também a detecção precoce de efeitos não adversos reversíveis (**monitorização biológica de efeito**) (Ex: ácido delta aminolevulínico δ -ALA-D na urina)

Detecção de um efeito adverso

- Ex: carboxihemoglobina pela exposição ao monóxido de carbono, proteinúria aumentada)
- indica que a exposição é excessiva
- Medida apropriada para inclusão em programa de detecção precoce de prejuízo à saúde (vigilância à saúde), devido à exposição a uma determinada substância química, e não para fins de prevenção.
- A Avaliação Biológica da exposição às substâncias químicas só é possível quando estiverem disponíveis suficientes informações toxicológicas referentes ao mecanismo de ação e/ou à toxicocinética dos agentes químicos aos quais os indivíduos estão expostos.

Biomarcadores de exposição

- substâncias exógenas, metabólitos, produtos ou as interações entre o xenobiótico e um alvo molecular ou celular em compartimento do organismo.
- biomarcador de exposição = indicador biológico de dose interna
- (I) marcadores com tempo de meia vida ($t_{1/2}$) curto - como os que são mensurados no sangue, a dose interna pode significar quantidade do xenobiótico anterior a amostra coletada;
- (II) biomarcadores com tempo de meia vida ($t_{1/2}$) médio - como os metabólitos urinários, a dose interna pode estimar a exposição em dias precedentes; (III) marcadores com tempo de meia vida ($t_{1/2}$) longo – como os adutos de DNA* ou hemoglobina, a dose interna pode estar relacionada a períodos mensais de exposição

Meia vida biológica de algumas substâncias químicas

Substância	Meia-Vida	Substância	Meia-Vida
Acetato de etila	2 h	Etil benzeno	5 h
Acetona	3 h	Fenol	3,4 h
Amônia	< 20 min	Fluoreto como F	8 h
Anilina	2,9 h	Hexano (isômeros)	3 h
Benzeno	3-5 h	Mercúrio	5 semanas
Benzidina	5,3 h	Metanol	7 h
Chumbo nos tecidos moles	25-40 dias	Monóxido de Carbono	1-4 h
Chumbo nos ossos	20 anos	Nitrobenzeno	86 h
Cloreto de metileno	2,4 h	p-Nitrofenol	1 h
Cloreto de vinila	3 h	Oxido de Ferro (Fe ₂ O ₃) fumos	12 h
Cloro	< 20 min	Poeira mineral	> 6 meses
Cloroformio	15-30 min	Sulfeto de hidrogênio	< 20 min
DDT (Diclorodifeniltricloroetano)	1-3 anos	Tetracloreto de Carbono	3 h
Dicloro-difluoro-metano	9,4 min	Tetracloretileno	24-70 h
Dimetil formamida	3 h	1,1,1-Tricloroetano	8,7 h
Dióxido de enxofre	< 20 min	Tricloroetileno	24 h
Dióxido de nitrogênio	1 h	Triclorofluoroetano	16 min
Dissulfeto de Carbono	0,9 h	Tolueno	12 h
Estireno	0,5-8 h	Xileno	3,8 h
Etanol	1,5-10 h	-	-

Fonte: SALTZMAN, 2001.

Relação entre ($t_{1/2}$), jornada de trabalho e momento de coleta

$(t_{1/2})$	Jornada	Momento de coleta
< 1h	durante	2h depois do início da jornada
1-10h	final	final da jornada
> 30 dias	durante	qualquer momento

Biomarcadores baseados na sua meia-vida biológica ($t_{1/2}$)

Categorias em função de tempo de exposição:

- **Muito curta:** o-cresol para tolueno na urina;
- **Curta:** 2,5-hexanodiona para hexano na urina;
- **Média:** mercúrio ou cádmio no sangue;
- **Longa:** Chumbo na medula óssea

Valores de referência

- Correspondem ao grupo controle, não necessariamente, sujeitos sadios ou sujeitos representativos da população geral.
- indivíduos retirados de um grupo da população da qual faz parte este sujeito e cujos valores foram examinados.
- Para que possam ser comparados com os valores de referência, os valores observados – sejam ambientais ou biológicos – devem ter sido produzidos da mesma forma, com planejamento adequado da coleta da amostra, seu armazenamento, transporte, método laboratorial utilizado e outros fatores pré-analíticos, que podem interferir nos resultados, devendo, portanto, ser padronizados e controlados, assim como, os valores individuais e os métodos estatísticos utilizados.

Monitoração biológica

Considerar

- variações entre laboratórios,
- métodos de análise,
- diferenças populacionais e étnicas,
- dificuldades na seleção de populações homogêneas,
- e os critérios de inclusão e exclusão
- Preferencialmente, avaliações biológicas devem estar associadas às avaliações ambientais

Marcadores moleculares e carcinogênese

- uso destes como preditivos e presuntivos no combate e prevenção a cânceres relacionados à exposição a xenobióticos nos ambientes de trabalho
- termo carcinogênico usado para designar indutores de neoplasias em geral
- Iniciadores
- Promotores da carcinogênese

Carcinogênese de múltiplas etapas

Agente químico



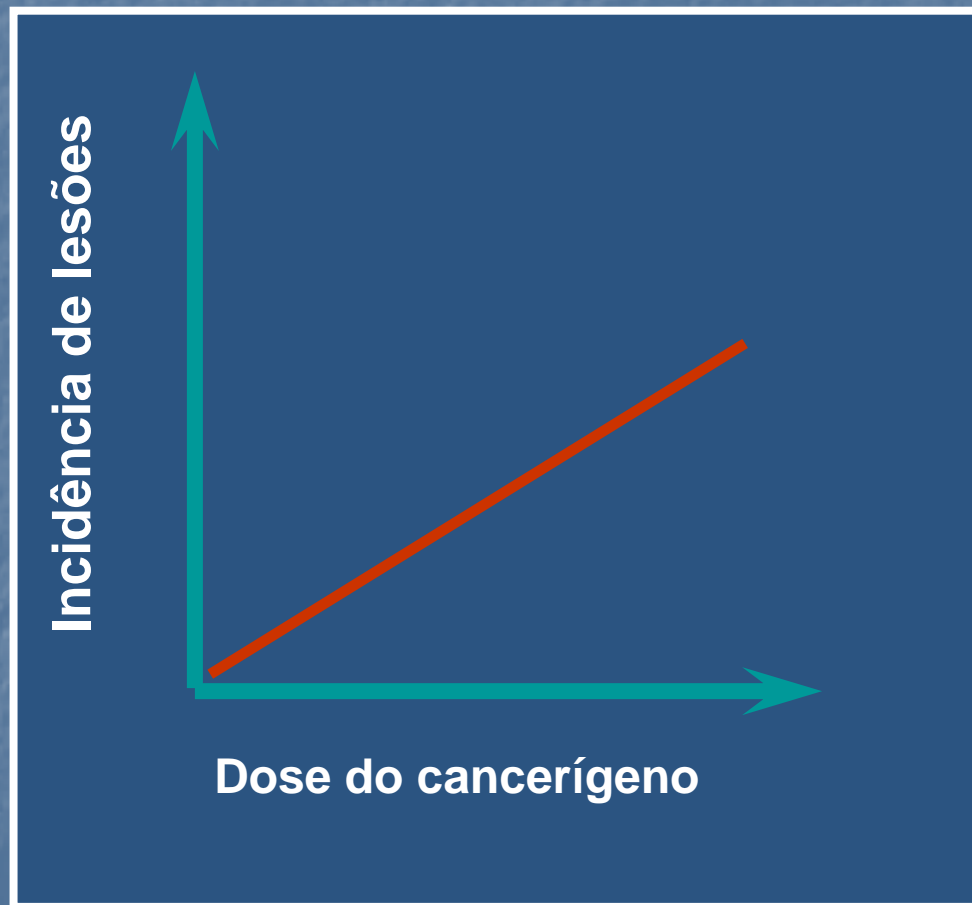
CARCINÓGENOS

- **GENOTÓXICOS** – modificam a sequência primária do DNA – iniciadores
- **EPIGENÉTICOS (NÃO GENOTÓXICOS)** – não alteram a sequência primária do DNA - promotores
 - afetam a proliferação,
 - os eventos mediados por receptores e
 - a expressão e repressão de certos genes,
 - e eventos celulares relacionados com a proliferação e diferenciação celular

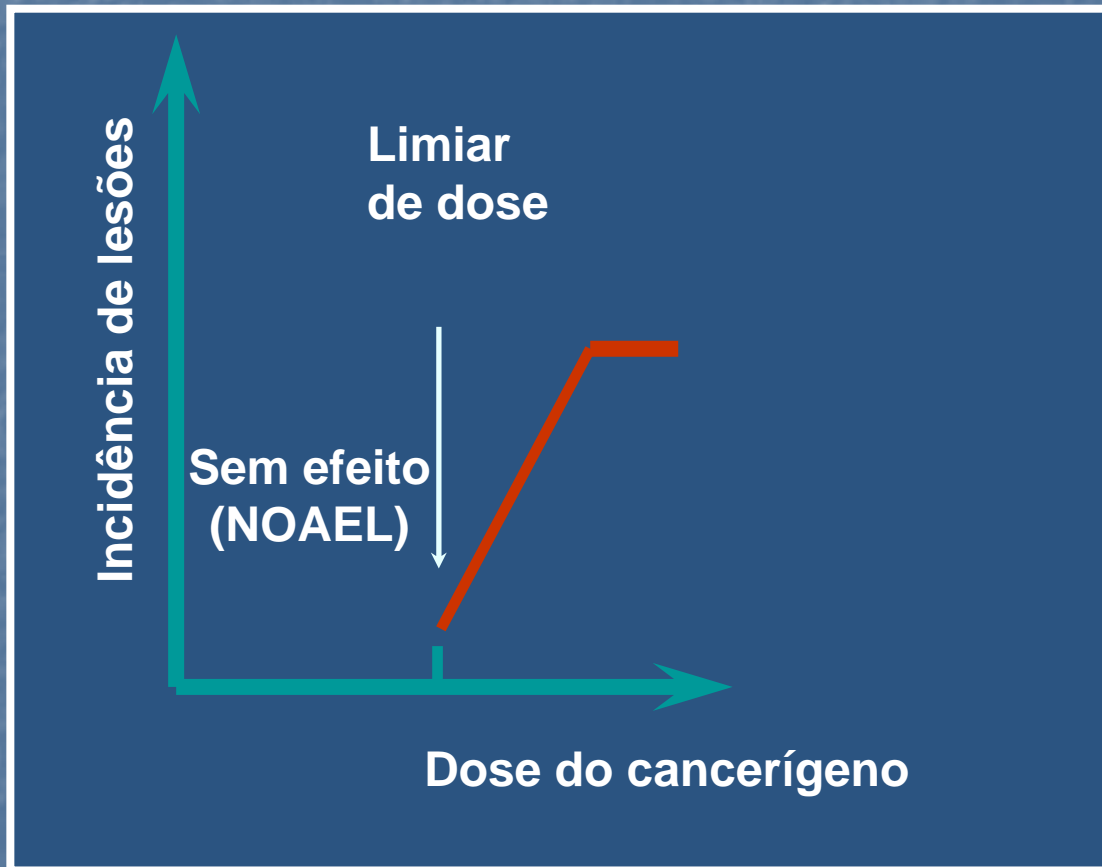
CLASSIFICAÇÃO DOS AGENTES QUÍMICOS QUANTO SUA CARCINOGENICIDADE PARA O HOMEM -IARC

Grupo	Evidência	Exemplos
1- Agente carcinógeno	Suficiente (humanos)	Arsênio, Aflatoxina, benzeno, estrógeno, cloreto de vinila
2A –Provável carcinógeno	Limitada (humanos) Suficiente (animais)	Benzo [a]antraceno Dietilnitrosamina
2B- Possível carcinógeno	Limitada (humanos) ou Inadequada (humanos) Suficiente (animais)	PCBs, óxido de etileno, TCDD, estireno, uretano
3- Não classificável como carcinógeno		5-Azacitina, diazepam
4- Provavel não carcinógeno	Inadequada (humanos e animais)	Caprolactam

Ação de cancerígenos genotóxicos



Ação e limiar de dose de cancerígenos não-genotóxicos



RELAÇÃO ENTRE GENOTOXICIDADE E CARCINOGENICIDADE DE AGENTES QUÍMICOS

COMPOSTO	GENO-TOXICIDADE ¹	CARCINO-GENICIDADE ²
Praguicidas		
Aldrin	-	+
Carbasol	+	+
Dieldrin	-	+
α -Hexaclorociclohexano	-	+
Fármacos		
Adriamicina	+	+
Barbital	-	+
Phenobarbital	-	+
Outros agentes químicos		
D,L- Etionina	-	+
Tioacetamida	-	+
Uretano	-	+
Quinolina	+	+

¹ Teste de AMES; ² Teste de longa-duração

RELAÇÃO ENTRE GENOTOXICIDADE E CARCINOGENICIDADE DE AGENTES QUÍMICOS

COMPOSTO	GENO-TOXICIDADE ¹	CARCINO-GENICIDADE ²
Aminas aromáticas e corantes azóicos		
2-acetilaminofluoreno (2-AAF)	+	+
2-amino-3metilimidazole [4,5-f]quinolina (IQ)	+	+
3'-metil-4-dimetilaminobenzeno (3'-Me-DAB)	+	+
Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos		
Benzo(a)pireno	+	+
Aflatoxina	+	+
Hormônios e metabólitos endógenos		
Ácido cólico		
Dietilestilbestrol	-	-
17-alfa-etinil estradiol	+	+
	-	+

Monitorização

Monitorização ambiental

Avaliação quali e quantitativa de agentes tóxicos no ambiente de trabalho para estimar a exposição ambiental e o risco à saúde por comparação dos resultados com referências apropriadas.

Monitorização biológica

Determinação de agentes químicos ou seus produtos de biotransformação em tecidos, secreções, excreções, ar exalado ou qualquer combinação destes para avaliar a exposição e o risco à saúde quando comparados com uma referência apropriada. (CCE, NIOSH, OSHA)

Monitorização

Principais finalidades da monitorização ambiental

- verificar se as concentrações dos agentes químicos, determinados em amostras ambientais, estão de acordo com os padrões de segurança, estabelecidos legalmente ou recomendados e aceites por um grupo de especialistas, de forma consensual.
- estabelecer, quando possível, a relação entre a concentração de agentes químicos no ambiente e o estado de saúde dos indivíduos expostos.
- verificar a efetividade de medidas de controle dos agentes químicos contaminantes do meio.
- determinar as principais fontes que veiculam substâncias tóxicas para os organismos vivos.
- avaliar a necessidade de uma fonte específica de emissão

Monitorização biológica da exposição ocupacional

Indicador biológico da exposição (IBE): todo e qualquer agente tóxico inalterado e/ou seu metabólito, observados em amostras do organismo do trabalhador exposto, assim como qualquer alteração bioquímica cuja determinação nos fluidos biológicos, tecidos, ar exalado, avalie a intensidade da exposição ocupacional

- Indicadores de absorção/dose interna: todo e qualquer agente tóxico inalterado e/ou seu metabólito, observados em amostras do organismo do trabalhador exposto
- Indicadores de Efeito: efeitos biológicos não adversos, que apresentam correlação com a dose interna.

Considerações:

requer conhecimento do mecanismo de ação dos agentes avaliam diretamente a quantidade de agente tóxico no sítio de ação

Vantagens do controle biológico

- cada trabalhador é um guia da sua própria exposição; melhor visão dos riscos à saúde.
- verifica características e hábitos de trabalho de cada indivíduo
- determina a predisposição de alguns indivíduos a um aumento nas respostas do organismo, decorrentes de alterações do metabolismo
- considera a absorção global das substâncias além dos efeitos decorrentes da carga de trabalho
- protege o trabalhador contra possíveis alterações do organismo devidas a uma pré-exposição assim como a uma exposição em trabalho anterior não relatada

Condições necessárias para o controle biológico

- a existência de um indicador biológico da exposição
- a existência de métodos analíticos precisos, sensíveis e específicos
- a possibilidade de se utilizar prontamente o material biológico para a análise do indicador biológico da exposição
- o conhecimento da relação dose-efeito e dose-resposta

Monitorização biológica é procedimento preventivo

- deve ser realizada de forma regular e repetitiva
- não deve ser confundida com os procedimentos que visam o diagnóstico da doença

INDICADOR BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO E OS ÍNDICES BIOLÓGICOS MÁXIMOS PERMITIDOS (IBMP)

Agente tóxico: **Estireno**; IBE material: Urina ;
análise de: ácido mandélico e ou ácido fenil glicoxálico;
VR: - ; IBMP 0,8 e 240mg/g creatinina respctivamente;
Método Analítico CG ou HPLC;

Amostragem: FJ: Final da Jornada de trabalho (evitar a primeira jornada de trabalho);

Interpretação: (EE) O indicador biológico é capaz de indicar uma exposição ambiental acima do Limite de Tolerância, mas não possui, isoladamente significado clínico ou toxicológico próprio.

INDICADOR BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO E OS ÍNDICES BIOLÓGICOS MÁXIMOS PERMITIDOS (IBMP)

Agente tóxico: **Xileno**; IBE material: **Urina**;

análise de: **Ácido metilhipúrico**;

VR: - ; IBMP 1,5mg/g creatinina;

Método Analítico CG ou HPLC;

Amostragem: FJ: Final da Jornada de trabalho
(evitar a primeira jornada de trabalho):

Interpretação: (EE)

O indicador biológico é capaz de indicar uma exposição ambiental acima do Limite de Tolerância, mas não possui, isoladamente significado clínico ou toxicológico próprio.

INDICADOR BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO E OS ÍNDICES BIOLÓGICOS MÁXIMOS PERMITIDOS (IBMP)

Agente tóxico: **Acetona**; IBE

material: **Urina**;

análise de: **Acetona**;

VR: - ; IBMP (BEI) 50mg/L;

Método Analítico CG ou HPLC;

INDICADOR BIOLÓGICO DE EXPOSIÇÃO E OS ÍNDICES BIOLÓGICOS MÁXIMOS PERMITIDOS (IBMP)

Agente tóxico: **Dissulfeto de carbono**; IBE material: Urina;
análise de: ácido 2 tio-tiazolidina-4-carboxílico;
VR: - ; IBMP (BEI) 5mg/g creatinina;
Método Analítico CG ou HPLC;

Biomarcadores de suscetibilidade para alguns agentes químicos.

Os biomarcadores de suscetibilidade indicam quais os fatores podem aumentar ou diminuir um risco individual no desenvolvimento da resposta do organismo decorrente da exposição aos agentes químicos ambientais

Biomarcador	Agente químico	Efeito
Glicose 6-P Desidrogenase (deficiência)	Compostos nitroaromáticos	Baixa resistência para estresse oxidativo
Glutathiona-S-transferase	Óxido de etileno, compostos alifáticos Halogenados	Diminui a detoxificação dos intermediários epóxidos
Paroxonase	Organofosforados	Aumenta a toxicidade dos OF* diminuindo a atividade da AchE**

Fonte: Adaptado de Amorin, 2003.

Fatores que interferem na monitoração biológica

- Trabalhadores com mais de um emprego podem apresentar superexposição
- Também podem interferir no resultado:
 - momento da coleta da amostra biológica,
 - seu armazenamento,
 - transporte e método laboratorial
- Amostras de urina muito diluídas ($<1,010$) ou muito concentradas ($>1,030$), se não forem corrigidas pela creatinina – para eliminar os efeitos da variação de concentração – devem ser descartadas.
- Creatinina tem valores mais baixos nas mulheres e mais elevados nos jovens.