

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e
Análises Toxicológicas

**Avaliação da exposição ocupacional, em
laboratórios, de múltiplos agentes químicos, por
longo período e em baixas concentrações**

Paulo Antonio de Paiva Rebelo

**Tese para obtenção do grau de
DOUTOR**

Orientador:

Prof. Dr. Henrique Vicente Della Rosa

São Paulo

2007

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Programa de Pós-Graduação em Toxicologia e
Análises Toxicológicas

**Avaliação da exposição ocupacional, em
laboratórios, de múltiplos agentes químicos, por
longo período e em baixas concentrações**

Paulo Antonio de Paiva Rebelo

**Tese para obtenção do grau de
DOUTOR**

Orientador:

Prof. Dr. Henrique Vicente Della Rosa

São Paulo

2007

Ficha Catalográfica

Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Rebello, Paulo Antonio de Paiva

R224a Avaliação da exposição ocupacional, em laboratórios,
de múltiplos agentes químicos, por longo período e em
baixas concentrações / Paulo Antonio de Paiva Rebello. -- São
Paulo, 2007.
182p.

Tese (doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Análises
Clínicas e Toxicológicas.

Orientador: Della Rosa, Henrique Vicente

1. Toxicologia ocupacional 2. Agente tóxico : Toxicologia
3. Produtos químicos cancerígenos : Toxicologia I. T. II.
Della Rosa, Henrique Vicente, orientador.

616.902 CDD

Paulo Antonio de Paiva Rebelo

**Avaliação da exposição ocupacional, em
laboratórios, de múltiplos agentes químicos, por
longo período e em baixas concentrações**

Comissão Julgadora para
obtenção do grau de Doutor

**Prof. Dr. Henrique Vicente Della Rosa
Orientador e Presidente**

Profa. Dra. Maria Elisa Pereira Bastos de Siqueira

Prof. Dr. Sérgio Colacioppo

Prof. Dr. José Tarcísio Penteado Buschinelli

Profa.Dra. Elizabeth de Souza Nascimento

São Paulo, 25 de maio de 2007.

*Para **Marise, Gustavo, Ricardo e Leticia**, que
dão sentido à minha vida.
Aos meus pais naturais, **Audir e Walkyria**, e
aqueles que ganhei pelo casamento - **Vera e**
Daphnis, que no convívio diário mostram aos
descendentes e agregados o valor da educação,
da instrução e da cultura.
Às minhas sobrinhas, **Fernanda e Raphaela**,
que constituem o “ramo” farmacêutico da
família.*

AGRADECIMENTOS

À Petróleo Brasileiro S.A. - Petrobras, que propiciou todos os recursos financeiros e materiais e liberou os dados das avaliações ambientais – necessários para que eu pudesse me dedicar com tranquilidade à pós-graduação. Aos gerentes e colegas de trabalho do Centro de Pesquisas e Desenvolvimento Leopoldo A. Miguez de Mello – CENPES, em especial à Thais Murce da Silva, Elias Menezes e Luiz Carlos Pereira Dias que, com visão de futuro, atuaram como *coach*. À minha “portuguesa” favorita, Conceição, que, em conjunto com Greice, Sylvio e demais membros da Coordenação de Saúde, tocaram com maestria o serviço médico nas minhas constantes ausências. Ao Gerente Executivo, Carlos Tadeu Fraga, aos gerentes Camilo Lins, Márcia Estevão e Marco Aurélio Bobsin, pelo apoio e compreensão. E às queridas e competentes bibliotecárias Sonia Tavares e Fabiana Silva de Almeida que muito me auxiliaram na pesquisa bibliográfica. Ao engenheiro Leonardo Borges Medina Coeli e demais colegas da gerência de Segurança, Meio Ambiente e Saúde - SMS, pelas constantes trocas de informações e pelo fornecimento de dados que foram descomplicados e preparados pelas fantásticas meninas da informática (Andreza, Surama e Roberta). À Lene, Soninha, Paulinho, Juliana e Mariana, que cuidaram da infra-estrutura, comprando cópias de artigos científicos e providenciando para que nunca faltassem passagem, hospedagem, diária e demais recursos. Completam a equipe a tia Inês, que conseguia limpar a sala sem sumir ou desorganizar a papelada, e a Dalvinha, que com seu cafezinho, mantém a sanidade mental do grupo.

Ao Instituto Nacional do Câncer – INCA, casa de ciência e amor à vida – empenhada na prevenção e tratamento dos cânceres, inclusive aqueles de origem ocupacional – que me liberou da carga horária de trabalho e apoiou-me integralmente neste projeto, na pessoa do Diretor Geral, Jamil Haddad, dos diretores do Hospital do Câncer I, José Humberto e Rita Byington, e do gerente imediato, Wance. Não poderia deixar de agradecer à Rosy, Teresa, Aninha, Sueli, Lúcia e Solange – as minhas meninas, que mantiveram a rotina do Serviço de Registro Hospitalar de Câncer, nas minhas ausências. À Kadma Carriço, Gilda Brown e Lygia Câmara pelas prazerosas discussões.

Aos mestres, uma palavra especial de carinho e reconhecimento pela sua dedicação. Ao Omar da Rosa Santos e Carlos Alberto Moraes de Sá, que há 30 anos me introduziram na pesquisa científica e magistério, fornecendo o substrato que ainda utilizo. Na USP, minha mais nova e não menos querida casa, onde tive o privilégio de conviver e aprender com Silvia Berlanga de Moraes Barros, Elizabeth de Souza Nascimento, Ione Pellegatti Lemônica, na Faculdade de Ciências Farmacêuticas; Victor Wünsch Filho, Ana Isabel B.B. Paraguay, Sérgio Colacciopo, Frida Marina Fischer, Rodolfo Repullo Jr., na Faculdade de Saúde Pública; e Nelson da Cruz Gouveia, na Faculdade de Medicina.

Neste período, convivi com colegas maravilhosos, experientes ou jovens recém-saídos da graduação. Com os mais vividos troquei experiências e aprendi muito. Com os mais jovens redescobri o prazer de sentar-me ao chão nos corredores ou no gramado, de voltar a comer no bandeirão, de freqüentar a fila da reprografia e de visitar o diretório acadêmico.

Aos professores que participaram das bancas de qualificação e que ofereceram importantes contribuições para a elaboração desta tese: Regina Lúcia Moraes Moreau, Lys Esther Rocha, Primavera Borelli, Sérgio Colacciopo, Elizabeth de Souza Nascimento e Mônica Paoliello.

Aos queridos, Márcia Cristina, Jorge de Lima, Elaine Ychico e Maria Roseli que sempre, muito gentis e solícitos, tiravam as dúvidas ou cobravam os prazos e formalidades, fundamentais para manter o foco no trabalho.

À Ana Paula, Ângelo e Leila Bona, da Biblioteca do Conjunto das Químicas, que auxiliaram na confecção da ficha catalográfica e revisão das referências.

À Isa Della Rosa, que sempre teve uma palavra de incentivo e uma paciência franciscana para ouvir lamúrias.

A Bob Keithley, da ACGIH, pelo auxílio na aquisição de informações históricas, documentos e publicações.

Ao amigo, mestre e parceiro Henrique Della Rosa que sempre dedicou atenção às minhas solicitações. Construimos junto este trabalho e crescemos em conhecimento, respeito e admiração mútua.

E, finalmente, à Professora Elizabeth Nascimento, meu carinho e gratidão por todas as vezes que não me deixou desamparado nos afastamentos do Professor Henrique.

SUMÁRIO

	Pág.
Introdução	01
Objetivos	07
Objetivo geral	07
Objetivos específicos	07
Capítulo 1. Risco Ocupacional	08
1. INTRODUÇÃO	08
2. METODOLOGIA	09
3. DESENVOLVIMENTO DO TEMA	10
3.1 Perigo (risco potencial)	10
3.2 Risco	11
3.2.1 Antecipação de risco	12
3.2.2 Reconhecimento de risco	13
3.2.2.1 Grupo Homogêneo de Exposição – GHE	13
3.2.2.2 Grupo crítico ou grupo sentinela	14
3.2.3 Avaliação de risco	14
3.2.3.1 Riscos percebidos	14
3.2.3.2 Riscos avaliados.....	15
3.2.3.2.1 Avaliação do risco toxicológico	16
3.2.4 Gerenciamento de risco	17
3.2.4.1 Controle de risco	19
3.2.4.2 Risco residual	19
3.3 Acidentes	20
3.4 Princípio da precaução.....	20
4. DISCUSSÃO	21
5. CONCLUSÕES	23
6. REFERÊNCIAS	24
Capítulo 2. Relação Dose-Resposta nas Exposições Ocupacionais	26
1. INTRODUÇÃO	26
2. METODOLOGIA	27
3. DESENVOLVIMENTO DO TEMA	27
3.1 Curva dose-resposta	29
3.1.1 Dose-resposta limiar	34
3.1.2 Dose-resposta linear	36
3.1.3 Dose-resposta bifásica	41
3.1.3.1 Interferentes endócrinos.....	44

	Pág.
3.1.3.2 Hormese	45
3.1.4 Padrões de resposta tóxica	48
4. DISCUSSÃO	49
5. CONCLUSÕES	51
6. REFERÊNCIAS	51
Capítulo 3. Exposição simultânea a diversas substâncias em baixa concentração e por longo período	55
1. INTRODUÇÃO	55
2. METODOLOGIA	55
3. DESENVOLVIMENTO DO TEMA	56
3.1 Exposição múltipla	56
3.1.1 Interação das substâncias químicas	57
3.1.2 Misturas químicas	59
3.1.2.1 Monitoração de exposição a misturas	62
3.2 Exposição ocupacional a baixas concentrações	63
3.3 Exposição ocupacional por longo período	65
4. DISCUSSÃO	66
5. CONCLUSÕES	68
6. REFERÊNCIAS	68
Capítulo 4. Fatores de confusão e interferentes nas monitorações ambiental e biológica	71
1. INTRODUÇÃO	71
2. METODOLOGIA	72
3. DESENVOLVIMENTO DO TEMA	73
3.1 Avaliação do ambiente ocupacional	74
3.1.1 Limite de exposição ocupacional (LEO)	74
3.1.1.1 Limitações no uso dos limites de exposição ocupacional	77
3.1.2 Exposições múltiplas nos ambientes de trabalho	78
3.2 Avaliação dos trabalhadores expostos	79
3.2.1 Fatores individuais	80
3.2.1.1 Hipersensibilidade.....	81
3.2.1.2 Tolerância	82
3.2.1.3 Polimorfismo genético	83
3.2.1.4 Reparo no DNA	85
3.2.1.5 Adutos de DNA	86
3.2.1.6 Gene supressor de tumor	88
3.2.2 Índice Biológico de Exposição (IBE)	88

	Pág.
3.2.2.1 Limitações na utilização dos indicadores biológicos.....	90
3.2.2.2 Fatores que interferem na monitoração biológica.....	91
3.2.2.3 Exposição não ocupacional	92
4. DISCUSSÃO	95
5. CONCLUSÕES	98
6. REFERÊNCIAS	99
Capítulo 5. Tendências dos Limites de Exposição Ocupacional de Substâncias Químicas da ACGIH, no Período de 1947 a 2005	104
1. INTRODUÇÃO	104
2. METODOLOGIA	107
3. RESULTADOS	108
3.1 Tendências do Limite de Exposição Ocupacional – Média Ponderada pelo Tempo (TLV-TWA)	109
3.2 Tendências da classificação das substâncias químicas em relação ao potencial carcinogênico	114
4. DISCUSSÃO	116
5. CONCLUSÕES	121
6. REFERÊNCIAS	121
Capítulo 6. Avaliação da Exposição Ocupacional a Substâncias Químicas em Laboratórios de Pesquisa e Desenvolvimento na Área Petroquímica	123
1. INTRODUÇÃO	123
2. METODOLOGIA	124
3. RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES AMBIENTAIS DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL.....	133
4. DISCUSSÃO	137
5. CONCLUSÕES	140
6. REFERÊNCIAS	141
Capítulo 7. Mudanças na Legislação Federal Relacionada à Exposição Ocupacional Aos Agentes Químicos	143
1. INTRODUÇÃO	143
2. METODOLOGIA	147
3. RESULTADOS	147
3.1 Legislação trabalhista	147
3.2 Legislação previdenciária	149
3.3 Legislação de saúde	155
4. DISCUSSÃO	157
5. CONCLUSÕES	162

	Pág.
6. REFERÊNCIAS	162
Conclusões e Recomendações.....	169
1. CONSIDERAÇÕES FINAIS	169
2. CONCLUSÕES.....	178
3. RECOMENDAÇÕES	179
4. REFERÊNCIAS	180
Anexos	183

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Capítulo 1. Risco Ocupacional	
Figura 1. Conceito de risco	12
Capítulo 2. Relação Dose-Resposta nas Exposições Ocupacionais	
Figura 1. Distribuição hipotética do percentual de indivíduos com efeitos nocivos iniciais por diferentes tipos de sensibilização em função da dose.	28
Figura 2. Doses-limite para não-carcinógenos	29
Figura 3 (A e B). Curvas dose-efeito	31
Figura 4. Relação dose-efeito para substâncias com limiar	35
Figura 5. Relação dose-resposta para substâncias carcinogênicas genotóxicas, sem limiar	36
Figura 6. Relação dose-resposta para substâncias carcinogênicas com limiar	41
Figura 7. Relação dose-resposta para toxicantes e nutrientes essenciais.....	42
Figura 8. Efeitos das concentrações dos nutrientes essenciais	43
Figura 9. Relação dose-resposta bifásica – curva em U	47
Figura 10. Relação dose-resposta bifásica – curva em \cap	47
Figura 11. Padrão de resposta das substâncias químicas	48
Capítulo 3. Exposição simultânea a diversas substâncias em baixa concentração e po longo período	
Figura 1. Fontes de exposição	57
Figura 2. Taxa de mortalidade por câncer de pulmão, ajustada por idade, para fumantes de cigarro e/ou exposição ocupacional à poeira de asbesto, comparada com não-fumantes e não-expostos ocupacionalmente à poeira de asbesto - Estados Unidos e Canadá (1967 a 1976)	59
Figura 3. Resposta aditiva	61
Capítulo 6. Avaliação da Exposição Ocupacional a Substâncias Químicas em Laboratórios de Pesquisa e Desenvolvimento na Área Petroquímica	
Figura 1. Fluxograma de avaliação de substâncias químicas	129

LISTA DE QUADROS

	Pág.
Capítulo 2. Relação Dose-Resposta nas Exposições Ocupacionais	
Quadro 1. Dose letal (DL ₅₀) aguda aproximada de alguns agentes químicos representativos	32
Quadro 2. Classificação de toxicidade segundo Hodge-Sterner	33
Quadro 3. Classificação de toxicidade segundo Casarett-Doull (3ª Edição)	33
Quadro 4. Classificação da toxicidade dos metais (Luckey-Venugopal)	34
Capítulo 5 Tendências dos Limites de Exposição Ocupacional de Substâncias Químicas da ACGIH, no Período de 1947 a 2005	
Quadro 1. Exemplos de limites de exposição ocupacional	107
Quadro 2. Substâncias com redução no TLV-TWA em 2004 e 2005, acima de 50%	112
Quadro 3. Substâncias com proposta de alteração do TLV-TWA em 2005.....	113
Capítulo 6. Avaliação da Exposição Ocupacional a Substâncias Químicas em Laboratórios de Pesquisa e Desenvolvimento na Área Petroquímica	
Quadro 1. Planilha de reconhecimento de substâncias químicas	126
Quadro 2. Levantamento preliminar de processo de trabalho, riscos gerados e número de pessoas envolvidas	126
Quadro 3. Descrição das atividades do trabalhador	126
Quadro 4. Planilha de levantamento de campo	127
Quadro 5. Grupos Homogêneos de Exposição – GHE	128
Quadro 6. Resultado das avaliações ambientais	131
Quadro 7. Distribuição dos laboratórios, por edificação	133
Capítulo 7. Mudanças na Legislação Federal Relacionada à Exposição Ocupacional aos Agentes Químicos	
Quadro 1. Classificação das doenças segundo sua relação com o trabalho	156

LISTA DE TABELAS

	Pág.
Capítulo 2. Relação Dose-Resposta nas Exposições Ocupacionais	
Tabela 1. Comparação de doses por peso corporal e área de superfície corpórea em diferentes espécies animais e humanos	32
Capítulo 5. Tendências dos Limites de Exposição Ocupacional de Substâncias Químicas da ACGIH, no Período de 1947 a 2005	
Tabela 1. Conteúdo da primeira listagem de valores máximos permissíveis da ACGIH - 1947	104
Tabela 2. Conteúdo da listagem da ACGIH em 2005	106
Tabela 3. Evolução temporal do número de substâncias químicas com TLV-TWA da ACGIH	108
Tabela 4. Ano de inclusão ou da última revisão dos TLV-TWA de substâncias químicas	109
Tabela 5. Demonstrativo das atualizações nos limites de exposição ocupacional – TLV-TWA, no período 1947-2005	110
Tabela 6. Variações nos limites de exposição ocupacional, em períodos selecionados	111
Tabela 7. Demonstrativo da evolução dos limites de exposição ocupacional que estavam presentes em todas as publicações no período de 1988 a 2005 (580 substâncias).....	111
Tabela 8. Avaliação do número de substâncias com classificação do potencial carcinogênico, adotadas no período de 1988 a 2005	114
Tabela 9. Avaliação temporal das propostas de categorização, do potencial carcinogênico, no período de 1988 a 2005	115
Tabela 10. Mudanças na classificação de carcinogenicidade	116
Capítulo 6. Avaliação da Exposição Ocupacional a Substâncias Químicas em Laboratórios de Pesquisa e Desenvolvimento na Área Petroquímica	
Tabela 1. Distribuição das situações de exposição a substâncias químicas, segundo a freqüência de uso	135
Tabela 2. Distribuição dos empregados, segundo o tempo de trabalho..	135
Tabela 3. Substâncias químicas presentes com maior freqüência nos ambientes de trabalho do CENPES – 2004 – Rio de Janeiro	135
Tabela 4. Distribuição das avaliações realizadas e dos expostos, segundo os resultados obtidos nas avaliações ambientais	136
Tabela 5. Distribuição dos trabalhadores expostos a risco químico acima do nível de ação, segundo a substância química	137

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A1	Carcinógeno humano confirmado
A2	Suspeito de ser carcinógeno em humanos
A3	Carcinógeno confirmado em animais
A4	Não classificável como um carcinogênico para humanos
A5	Não suspeito como um carcinógeno para humanos
ACGIH	<i>American Conference of Governmental Industrial Hygienists</i> (Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais)
ALARA	<i>As Low As Reasonable Achievable</i> (tão baixo quanto razoavelmente atingível)
BEI	<i>Biological Exposure Indices</i> (Índices Biológico de Exposição, da ACGIH)
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação
CAS	<i>Chemical Abstracts System</i> da <i>American Chemical Society</i>
CENPES	Centro de Pesquisas e Desenvolvimento Leopoldo A. Miguez de Mello, da Petrobras
CIPA	Comissão Interna de Prevenção de Acidentes
Cd	Cádmio
CLT	Consolidação das Leis do Trabalho
COMUT	Programa de Comutação Bibliográfica
DC	Diretoria Colegiada, do INSS
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DFG	<i>Deutsche Forschungsgemeinschaft</i> (Agência Alemã de Higiene Ocupacional)
DIRBEN	Diretoria de Benefício, do INSS
DISES	Diretoria do Seguro Social, do INSS
DL₅₀	Dose Letal 50
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DSS	Diretoria do Seguro Social do INSS
DVS	Dose Virtualmente Segura
EPA	<i>U.S. Environmental Protection Agency</i> (Agência de Proteção Ambiental, dos Estados Unidos)
et al.	<i>et alli</i> (e outros)
EUA	Estados Unidos da América (<i>United States of America – USA</i>)
FCF	Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo
FINEP	Financiadora de Estudos e Projetos do Ministério da Ciência e Tecnologia
FS	Fator de Segurança
GFIP	Guia de Recolhimento do Fundo de Garantia do Tempo de Serviço e Informações à Previdência Social
GHE	Grupo Homogêneo de Exposição (ao Risco)
Hg	Merúrio
IC	Intervalo de Confiança (<i>Confidence Interval</i>)
IN	Instrução Normativa
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
LEO	Limites de Exposição Ocupacional (<i>Occupational Exposure Limits – OEL</i>)
LOAEL	<i>Lowest Observable Adverse Effect Level</i> (Menor Nível de Efeito Adverso Observável)
LOEL	<i>Lowest Observable Effect Level</i> (Menor Nível de Efeito Observável)
LOPS	Lei Orgânica da Previdência Social
LT	Limite de Tolerância

LTCAT	Laudo Técnico das Condições Ambientais do Trabalho	
MAC	<i>Maximum Allowable Concentration</i> (Concentração Máxima Permissível)	
MAK	<i>Maximalen Arbeitsplatz-Konzentration</i> (Concentração Máxima Permissível, da DFG)	
mg/m³	Miligrama da substância química por metro cúbico de ar	
MTBE	<i>Methyl tert-butyl ether</i> (Éter metil terc-bulílico)	
NA	Nível de Ação	
NIOSH	<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i> (Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional, dos EUA)	
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i> (Nível de Efeito Adverso Não Observado)	
NOEL	<i>No Observed Effect Level</i> (Nível de efeito não observado)	
NR	Norma Regulamentadora do Ministério do Trabalho e Emprego	
NR-5	Norma Regulamentadora (Comissão Interna de Prevenção de Acidentes – CIPA)	
NR-7	Norma Regulamentadora (Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional – PCMSO)	
NR-9	Norma Regulamentadora (Programa de Prevenção dos Riscos Ambientais – PPRA)	
NR-15	Norma Regulamentadora (Atividades e Operações Insalubres)	
NTP	<i>National Toxicology Program</i> (Programa Nacional de Toxicologia, EUA)	
OS	Ordem de Serviço	
OSHA	<i>Occupational Safety and Health Administration</i> (Administração de Segurança e Saúde Ocupacional, dos EUA)	
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de chances)	
Pb	Chumbo	
PCMSO	Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional	
PEL	<i>Permissible Exposure Level</i> (Limite de Exposição Permitida, da OSHA)	
PETROBRAS	Petróleo Brasileiro S.A.	
ppm	Partes por milhão	
ppb	Partes por bilhão	
PP	Perfil Profissiográfico	
PPEOB	Programa de Prevenção da Exposição Ocupacional ao Benzeno	
PPP	Perfil Profissiográfico Previdenciário	
PPRA	Programa de Prevenção de Riscos Ambientais	
REL	<i>Recommended Exposure Limits</i> (Limites de Exposição Recomendados, do NIOSH)	
RfD	<i>Reference Dose</i> (Dose de Referência)	
RH	Recursos Humanos	
SB	Solicitação de Benefício	
SMS	Segurança, Meio-ambiente e Saúde	
SNC	Sistema Nervoso Central	
SQM	Sensibilidade Química Múltipla	
TCDD	2,3,7,8-Tetraclorodibenzo- <i>p</i> -dioxina	
TLV	<i>Threshold Limit Values</i> (Limites de Exposição, da ACGIH)	
TLV-C	<i>Threshold Limit Values – Ceiling</i> (Limite de Exposição – Valor-Teto)	
TLV-STEL	<i>Threshold Limit Values – Short-Term Exposure Limit</i> (Limite para Exposição de Curta Duração)	
TLV-TWA	<i>Threshold Limit Values – Time-Weighted Average</i> (Limite de Exposição – Média Ponderada pelo Tempo)	
U.S.	<i>United States</i> (Estados Unidos da América)	

U.S. EPA	<i>United States Environmental Protection Agency</i> (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América)
USP	Universidade de São Paulo
VCM	Monômero do Cloreto de Vinila
VM & P	<i>Varnish Makers and Printers</i> (Nafta)

RESUMO

REBELO, Paulo Antonio de Paiva. Avaliação da Exposição Ocupacional, em Laboratórios, de Múltiplos Agentes Químicos, por longo período e em Baixas Concentrações. Orientador: Henrique Vicente Della Rosa. São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado – Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP].

Objetivo

Avaliar o perfil da exposição ocupacional a agentes químicos, em laboratórios, e verificar os impactos na avaliação de risco decorrentes das mudanças nos limites de exposição ocupacional (LEO) e na legislação federal brasileira.

Metodologia

Revisão de literatura relativa à exposição ocupacional a substâncias químicas, referentes a: conceituação de risco; desenho das curvas dose-resposta; identificação dos fatores que interferem na relação dose-efeito; conceitos de exposição por longo período, da exposição múltipla e em baixas concentrações; e fatores de confusão na monitoração ocupacional. Realização de estudo transversal no Centro de Pesquisas da Petrobras, para avaliar o perfil de exposição a agentes químicos de 3.000 trabalhadores, com atividades preponderantes em laboratórios, metade das quais com exposição em baixas concentrações e por longo período, tendo por base as avaliações ambientais do ano de 2004. Análise temporal dos valores de LEO da *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) e levantamento das mudanças nas legislações federal previdenciária, trabalhista e de saúde nos aspectos relacionados à exposição a agentes químicos.

Resultados

Foram identificadas 484 substâncias químicas em 243 postos de trabalho, resultando em 2.550 situações de exposição, com média de 3,73 substâncias químicas por local. Os 1.563 trabalhadores com exposição formaram 168 Grupos Homogêneos de Exposição (GHE), cuja composição variou de 1 a 44 trabalhadores (média de 4,55, mediana de 3 e moda de 1). Em cada local de trabalho foram identificados, em média, 4,91 GHE. Foram medidas 977 amostras. Com relação ao GHE, foi notado que em 91,9% das avaliações ocorreram resultados abaixo do nível de ação, correspondendo a 92,5% dos empregados, configurando a exposição a baixas concentrações. Verificou-se ainda que 49,6% dos GHE (49,9% dos empregados) tinham concentrações inferiores ao limite de detecção das técnicas analíticas, enquanto que em 8,1% dos GHE e 7,5% dos empregados, as concentrações estavam em nível igual ou acima do nível de ação. Comprovou-se que nos últimos dez anos foram implantados ou revisados 135 (18,5%) LEO. O número de substâncias cuja redução do LEO é igual ou superior a 50% corresponde à quase totalidade das reduções e, em todos os períodos, as maiores são iguais ou superiores a 80% ultrapassando, portanto, o nível de ação. Ainda que não exista concordância nos valores dos LEO foi constatado que, entre as diferentes agências têm ocorrido freqüentes mudanças na legislação. Estes fatos têm obrigado os profissionais a incorporarem estes conhecimentos a sua prática de trabalho.

Conclusões

A exposição a substâncias químicas em laboratórios é predominantemente em baixa concentração, variada e múltiplas. Na proteção da saúde de trabalhadores, a aceitação do risco quando a concentração ambiental da substância química é abaixo do nível de ação, deve ser usado com parcimônia, pois os valores de LEO têm apresentado tendência de redução e exclui parcela significativa da população. Nesta se incluem os hipersensíveis, os expostos a substâncias com efeito estocástico, misturas com efeitos aditivos e com curva dose-resposta bifásica.

Palavras chave: Agente Químico. Exposição Ocupacional. Baixas Concentrações. Baixas Doses. Exposição Múltipla.

ABSTRACT

REBELO, Paulo Antonio de Paiva. Assessment of Occupational Exposure to Multiple Chemicals for a Long Period and in Low Concentrations in Laboratories. Advisor: Professor Henrique Vicente Della Rosa. São Paulo; 2007. [Ph.D. Thesis – School of Pharmacy the Universidade de São Paulo, Brazil].

Objective

The aim of this study was to assess the profile of occupational exposure to chemicals in laboratories and check the impacts on risk assessment that derive from changes in occupational exposure limits (OEL) and in Brazilian federal laws applicable thereto.

Methodology

Review of publications on occupational exposure to chemicals concerning the following: risk concept, dose-response curve drawing, identifying factors that interfere with dose-effect relationship; concepts of lengthy exposure, multiple exposure, and low concentration exposure; confusing factors in occupational monitoring. A transversal study was carried out at the Petrobras Research Center in order to assess the profile of exposure to chemicals among 3,000 employees whose job was predominantly performed inside a laboratory, half of which were low concentration, lengthy exposures (the study was based on environmental assessments carried out in 2004). Time analysis of American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) OEL values. Survey on the changes made in security, labor, and health federal laws as relates to exposure to chemicals.

Results

484 chemicals were identified in 243 workplaces. This resulted in 2,550 exposure situations with an average of 3.73 chemicals per location. The 1,563 workers under exposure were divided into 168 Homogeneous Exposure Groups (HEG) comprised by 1 to 44 subjects (mean = 4.55; median = 3; mode = 1). On average, 4.91 HEG were identified in each workplace. 977 samples were measured. Regarding the HEG, it was observed that 91.9% of the assessments showed results below action level. This is equivalent to 92.5% of the amount of workers and fits into the low concentration exposure category. It was also observed that 49.6% of HEG (*i.e.* 49.9% of workers) showed concentrations lower than detection limit in analytical techniques, whereas concentrations were equal to or greater than action level among 8.1% of HEG and 7.5% of workers. 135 (*i.e.* 18.5%) OEL were proven to have been implemented or revised. The amount of chemicals whose OEL decrease is equal to or greater than 50% is equivalent to nearly all decreases. Moreover, the highest decreases are equal to or greater than 80%, and therefore exceeded action level. Although there is no common agreement on OEL values, it was observed that applicable laws have been changed by several agencies on a regular basis. These facts have led professionals into considering such information in their work practice.

Conclusions

Exposure to chemicals in laboratories occurs basically under low, varied, multiple concentration. In the field of workers' healthcare, one should be careful while considering a risk for environmental concentration of a chemical below action level. This is because OEL levels have shown to be prone to decrease and thus exclude a significant part of the population. Such part includes hypersensitive individuals, people exposed to chemicals with stochastic effect, mixtures with additive effects and biphasic dose-response curve.

Key words: Chemicals. Occupational exposure. Low concentrations. Low doses. Multiple exposure.

INTRODUÇÃO

A associação de danos à saúde em decorrência de exposições aos agentes químicos é comprovada desde a antiguidade e, ao longo do tempo, a atividade em laboratórios tem exposto cientistas, professores, profissionais liberais, trabalhadores e estudantes a riscos químicos em graus variados de duração e intensidade, o que pode resultar na ocorrência de danos à saúde.

O registro de uma lista de cerca de 800 ingredientes ativos, inclusive metais, como o cobre e o chumbo, e diversos vegetais tóxicos e venenos animais compõe o Papiro de Ebers, cuja origem é estimada em 1.500 a.C. ⁽⁵⁾. Hipócrates de Cós (460-377 a.C.), o “Pai da Medicina”, fez algumas das primeiras referências sobre a aplicação dos conhecimentos médicos à saúde dos trabalhadores. Na sua obra, “Ares, Águas e Lugares” (Peri aérōn, hydátōn, tōpōn) ⁽¹⁾, aborda a questão ambiental e a diversidade individual como fatores que interferem na ocorrência e no agravamento das doenças, sem, contudo, estabelecer associação com o trabalho ⁽⁴⁾. Aulus Cornelius Celsus - que viveu em Roma no início da era cristã – fez, no seu tratado de medicina, “*De Artibus*”, a primeira referência à ocorrência de doença cutânea devido à manipulação de substâncias cáusticas ⁽⁶⁾. Caius Plinius Secundus, Plínio o Velho (23-79 d.C.), descreveu as intoxicações pelo manuseio de compostos de enxofre e zinco e relatou medidas de proteção usadas pelos trabalhadores, que protegiam o rosto enfiando na cabeça uma máscara de pele de bexiga, a fim de evitar entrar o pó e que, por ser transparente, não lhes tirava a visão ⁽⁶⁾.

Na Idade Média floresceu a atividade laboratorial dos alquimistas que tinham, em suas práticas, três objetivos principais: a transmutação dos metais inferiores em ouro; a obtenção do elixir da longa vida, uma panacéia universal que curaria todas as doenças e daria vida eterna àqueles que o ingerissem; e a criação de vida humana artificial, o *homunculus*. Os dois primeiros poderiam ser atingidos ao se obter a pedra filosofal, uma substância mítica que amplificaria os poderes de um alquimista. Apesar de não ter carácter científico, a alquimia foi uma fase importante na qual se desenvolveram muitos dos procedimentos e conhecimentos que mais tarde foram utilizados pela química.

Lentamente, com métodos empíricos de estudo, sem formar um corpo de idéias, algumas observações esparsas foram acontecendo no suceder dos anos até chegarem ao século XVI, quando certas verificações mais concretas surgiram, evidenciando, com nitidez, a possibilidade de o trabalho ser causador de doença ⁽⁸⁾.

Em 1524, Ulrich Ellemborg, médico no centro mineiro da cidade alemã de Augsburg, divulgou um manuscrito no qual descrevia os perigosos gases e os fumos venenosos, inclusive os vapores nitrosos, o mercúrio e o chumbo. Aconselhava os trabalhos ao ar livre e uma série de medidas preventivas como tapar a boca e as narinas quando da emanção de gases, além de preconizar inalações que supostamente antagonizavam os efeitos maléficos ⁽⁶⁾.

Durante o Renascimento (séculos XV e XVI), um dos períodos mais férteis da história da humanidade, época de ouro da ciência, na qual foram estabelecidas as bases da moderna ciência, destaca-se o médico e alquimista Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (1493-1541) – mais conhecido como Paracelsus – que trabalhou em laboratórios de metalurgia. São numerosas as suas observações quanto aos métodos de trabalho e manuseio com substâncias químicas e as associações que fez com doenças, sendo de destacar-se a intoxicação pelo mercúrio, nas quais os principais sintomas e sinais estão bem assinalados. São muitas as contribuições de Paracelsus para a toxicologia e a medicina do trabalho sendo dele o celebre aforismo “Todas as substâncias são venenosas; não há nenhuma que não seja veneno. A dose correta diferencia o veneno de um remédio” ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

O italiano Bernardino Ramazzini ⁽⁶⁾, em 1700, descreveu com perfeição cerca de 100 doenças, relacionando-as com as profissões, em seu clássico “*De morbis artificum diatriba*”. Este trabalho marca o início do desenvolvimento da Medicina e da Toxicologia Ocupacional, razão pela qual Ramazzini é reconhecido como “Pai da Medicina do Trabalho”. Ao tratar das doenças dos químicos relatou “ainda que se jactem de possuir a arte de dominar todos os metais, tampouco conseguem salvar-se sempre da ação nociva.” Em outro trecho escreveu: “os químicos são dignos de louvor, porque não temem sacrificar suas vidas em benefício do bem público, tentando sempre experimentar as coisas ocultas e enriquecer a ciência natural.” Também comentou a respeito de um laboratório, em Modena, que calcinava vitríolo no forno para a fabricação do sublimado, enquanto toda a vizinhança se envenenava, evidenciando que àquela época já se detectava que as comunidades adjacentes podem ser impactadas pelas atividades de laboratórios químicos. Em relação aos farmacêuticos, comentava que: “enquanto preparavam os remédios para a saúde do próximo, se sentiam gravemente afetados, sobretudo, durante a elaboração do laudano opiáceo ou pulverizando cantáridas para vesicatórios e outras substâncias venenosas”.

Em 1775, o cirurgião inglês Sir Percivall Pott (1714-1788) descreveu o câncer de escroto dos jovens limpadores de chaminés ⁽⁷⁾. Esta foi a primeira caracterização

de “tumor profissional”, pela constatação do agente etiológico (fuligem do carvão) presente na pele do escroto desses rapazes, em parte devido à falta de higiene. Com a introdução de certos hábitos higiênicos, Pott conseguiu diminuir a incidência da doença e sensibilizou a justiça a proibir menores de limpar chaminés. São exemplos de medidas de prevenção e marco regulatório na proteção dos trabalhadores, apesar do problema continuar nos adultos que já haviam se expostos ao longo de muitos anos. Esse achado constitui o marco inicial dos estudos da cancerologia em geral.

Outros cientistas deram significativa contribuição à Toxicologia. Merecem destaque Claude Bernard ⁽⁵⁾ (1813-1878), que introduziu o conceito de toxicidade de substâncias em órgão-alvo, e o médico alemão Paul Ehrlich ⁽⁵⁾ (1854-1915), ganhador do Prêmio Nobel de 1908, que se dedicou aos estudos dos mecanismos de ação de agentes tóxicos (toxicodinâmica) e de fármacos (farmacodinâmica). Ehrlich propôs que substâncias ativas teriam no organismo pontos específicos de ataque, ou regiões mais sensíveis dos tecidos, onde ocorreriam as interações químico-biológicas.

Após a Segunda Grande Guerra (1939-1945), houve importante desenvolvimento da toxicologia, em especial após a década de 1960, quando seu campo de atuação foi ampliado, de ciência forense para as áreas ambiental, ocupacional, de alimentos, medicamentos, cosméticos e social. Na área ocupacional, deu-se ênfase à avaliação de segurança e de risco quando da utilização de substâncias químicas. Além disso, foram aplicados, também, os estudos toxicológicos para controle regulatório de alimentos, medicamentos, produtos domissanitários, no ambiente geral e em locais de trabalho.

Nos últimos 70 anos, no Brasil, ocorreram grandes mudanças no processo de industrialização e urbanização, e também no adoecer e morrer da população. O incremento na utilização de combustíveis fósseis associados a outras fontes poluidoras e o aumento do parque industrial levaram ao incremento na contaminação ambiental, que tem resultado na exposição não-ocupacional da população.

Ressalte-se que neste período foram promulgados instrumentos legais para a proteção dos trabalhadores e da sociedade, como a Portaria 3.214, do Ministério do Trabalho, de 1978, que criou e regulamentou a atuação dos Serviços Especializados em Segurança e Medicina do Trabalho (SESMT), no âmbito das empresas. A Constituição Federal de 1988 consagrou a saúde como “direito de todos e dever do estado” e garantiu ao trabalhador o direito à salubridade nos ambientes de trabalho.⁽⁸⁾ Com estes instrumentos ocorreu impacto positivo; entretanto, nos últimos vinte anos, houve profundas mudanças na legislação relacionada ao trabalho e à proteção do meio-ambiente e da população.

Nos últimos dez anos, o avanço científico na área da genética abriu novos horizontes e possibilitou a utilização de estudos dos cromossomos para avaliar os danos e a susceptibilidade de trabalhadores aos agentes químicos. E, com frequência, tem sido mote para discussões nas esferas técnicas e da ética aplicada à saúde.

Também tem aumentado a atenção aos efeitos dos agentes químicos alergênicos, interferentes endócrinos, carcinogênicos, mutagênicos e teratogênicos, cujas respostas seguem padrões diferentes da curva dose-resposta do tipo determinístico.

Em grande número de ambientes ocupacionais as exposições a agentes químicos estão sob controle, não havendo exposições rotineiras acima do nível de ação. Esta condição de modo geral foi obtida como decorrência da democratização das informações sobre perigos químicos, da mobilização de trabalhadores, das ações dos órgãos de fiscalização, de decisões judiciais, de ação reativa às exigências da legislação trabalhista, previdenciária e de proteção ambiental, da atuação responsável de profissionais de segurança e de saúde e da mobilização da sociedade.

Na medida em que foram reduzidos os níveis de exposição, os trabalhadores passaram a ficar expostos por mais tempo e, com isto, houve o deslocamento do interesse dos estudos referentes aos efeitos para o enfoque epidemiológicos de morbidade e mortalidade ⁽⁴⁾, no sentido de avaliar possíveis riscos. Também cresceu o número de pessoas com exposições simultâneas a vários agentes químicos, provenientes de diversas fontes que, isoladas ou interagindo, criam novas e crescentes situações de risco.

Atualmente, o trabalho em laboratório químico está presente em vários ramos das atividades de pesquisa, ensino e serviço. Instalações, processos e trabalhadores apresentam grande diversidade, assim como as ações coletivas de promoção da saúde e aquelas de caráter individual que visam a proteção e a recuperação da saúde.

Nos laboratórios, o trabalho com substâncias químicas apresenta como características a exposição à grande diversidade de substâncias químicas, em baixas concentrações. Prevalece, pelo menos no mercado formal de trabalho, cenários de exposições por longo período em processos de trabalho diversificados.

É, portanto, fundamental que se conheçam os vários parâmetros para a proteção da saúde dos trabalhadores de laboratórios (tenham eles formação química ou não). Entre esses, se destacam, os efeitos adversos das substâncias utilizadas, o resultado da avaliação e das medidas de controle visando estimar o risco ocupacional e a adoção de medidas de proteção à saúde.

Trabalho necessariamente realizado por equipe multiprofissional, com conhecimento e linguagem específicos a cada área, muitas vezes com significado diferente para um mesmo termo, sendo imprescindível a uniformização de conceitos e terminologia.

Neste contexto, para alguns, fortaleceu-se a suposição que nestes locais, por se utilizar grande número de substâncias, em processos de trabalho dinâmico, tornava-se muito difícil desenvolver programas de avaliação dos ambientes de trabalho, o que se agrava quando na instituição existe grande número de laboratórios. Para outros, como o trabalho é, em geral, realizado com utilização de pequenas quantidades de substâncias químicas, os riscos devam ser desprezados, dando importância apenas àquelas questões referentes ao uso de substâncias perigosas. Assim, o conhecimento do padrão real de exposição ocupacional de trabalhadores em laboratório é uma importante etapa na avaliação de risco.

Como não existe padronização, pela comunidade científica, de critérios para classificar baixas concentrações, nem para estabelecer limites de exposição ocupacional para substâncias químicas, têm sido adotados parâmetros diferentes, o que constitui dificuldade adicional.

Neste ambiente, atuam profissionais de saúde ocupacional, a quem compete avaliar os riscos ocupacionais, cujos resultados são utilizados para duas finalidades principais: o programa de higiene ocupacional e o subsídio para elaboração de Laudos Técnicos de Condições Ambientais de Trabalho (LTCAT) e do Perfil Profissiográfico Previdenciário (PPP), exigências da legislação previdenciária.

Embora ambos tenham por base o conhecimento técnico em toxicologia ocupacional, existem nuances em cada uma destas atividades que devem ser consideradas, em especial as mudanças nos limites de exposição ocupacional (LEO) e na legislação federal, que obrigam a análise considerando períodos de tempo específicos.

Trabalhos científicos de renomados pesquisadores têm apontado a redução no nível de exposição ocupacional ⁽²⁾⁽³⁾ e caracterizado as exposições nas atividades de laboratório como sendo de baixas concentrações, variadas e múltiplas. Por outro lado, os LEO de alguns agentes químicos têm sido revistos e novos valores têm sido estabelecidos, com reduções superiores a 50% (valor correspondente ao nível de ação). Também se constatou, no Brasil, grandes e freqüentes mudanças na legislação federal relacionadas ao uso de agentes químicos, em especial na área previdenciária, desencadeando discussão em relação ao estabelecimento de risco ocupacional.

Estes três conjuntos de mudanças tiveram reflexos nas avaliações de risco relativas à exposição ocupacional a agentes químicos em laboratórios, levando à necessidade de abordagem sistêmica para definição de estratégias de avaliação, caracterização da exposição e adoção de medida de controle.

REFERÊNCIAS

1. COS, H. **Tratados Hipocráticos II**. (Tradução espanhola de Hippocratis opera. Corpus Medicorum Braecorum) Madrid (Espanha). Editorial Gredos, S.A., 1997. p.01-88.
2. CRUMP, C.; CRUMP, K.; HACK, E.; LUIPPOLD, R.; MUNDT, K.; LIEBIG, E.; PANKO, J.; PAUSTENBACH, D.; PROCTOR, D. Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. **Risk Analysis**, v.23, n.6, p.1147-1163, 2003.
3. IAVICOLI, I.; CARELLI, G. Possibile ruolo dell'ormesi nella valutazione del rischio in tossicologia occupazionale. **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, suppl.3, p.174-175, 2003.
4. MENDES, R. **Patologia do Trabalho**. 1.ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1995. p.5-31
5. OGA, S. **Fundamentos de Toxicologia**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.3-7
6. RAMAZZINI, B. **As Doenças dos Trabalhadores**. (Tradução brasileira de *De morbis artificum diatriba*, 1700 por Estrela, R). Rio de Janeiro: Liga Brasileira Contra os Acidentes de Trabalho, 1971. 179p.
7. SIEMIATYCKI, J., ed. **Risk Factors for Cancer in the Workplace**. Boca Raton: CRC Press, 1991. p.2-28.
8. SOUTO, D.F. **Saúde no Trabalho: Uma Revolução em Andamento**. Rio de Janeiro: SENAC/SESC Nacional, 2003. p.90-150

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar a exposição ocupacional a agentes químicos, em atividades de laboratórios químicos, caracterizando a exposição e os impactos na avaliação de risco decorrentes das mudanças dos limites de exposição ocupacional e na legislação federal brasileira, referentes ao trabalho com substâncias químicas.

Objetivos específicos

- Revisão da bibliografia especializada em relação a:
 - conceituação de risco e sua aplicação em toxicologia ocupacional;
 - desenho e andamento das curvas dose-resposta para exposições ocupacionais a substâncias químicas e identificação dos fatores que podem interferir na relação dose-efeito;
 - conceitos de exposição ocupacional por longo período e de exposição a diversas substâncias e em baixas concentrações;
 - fatores que criam confusões e presença de interferentes nas avaliações ambientais e biológicas;
- Conhecer as tendências temporais dos Limites de Exposição Ocupacionais da *American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)*, em especial da concentração média ponderada pelo tempo (TLV-TWA) e do potencial de carcinogenicidade;
- Rever a legislação federal trabalhista, previdenciária e de saúde, do Brasil, relacionada à exposição ocupacional aos agentes químicos potencialmente prejudiciais à saúde, com ênfase nas modificações efetuadas nos últimos vinte anos;
- Realizar estudo transversal para avaliar a exposição ocupacional aos agentes químicos, em atividades de laboratório químico, no Centro de Pesquisas e Desenvolvimento da Petrobras.

Capítulo 1. RISCO OCUPACIONAL

1. INTRODUÇÃO

Na fronteira dos novos conhecimentos atuam pesquisadores, educadores e profissionais de saúde que, diferentes de outras áreas, podem conviver com falhas que poderão, por sua vez, se transformar em oportunidade de crescimento, porque existe a constante necessidade de ousar aprendendo também com os erros. Buscar constantemente, e a qualquer custo, a segurança total e o erro zero é pouco factível, pois não é possível eliminar completamente o perigo. Em várias situações devem-se assumir riscos. Todavia não se deve admitir correr riscos desnecessários ou de modo inconseqüente, ⁽²¹⁾ nem impô-los a terceiros. Reconhecer os perigos e avaliar e gerenciar os riscos ocupacionais são dever e responsabilidade de cientistas, empregadores, gerentes e trabalhadores^a, cada um em sua área de atuação.

Identifica-se, na literatura, a existência de três esferas nas quais o risco é o foco principal de interesse: estimativa de risco, abordagem de risco à saúde e análise/avaliação/gerenciamento de risco ⁽¹⁰⁾.

Nos últimos anos, na estimativa de risco, houve a substituição do modelo com base na presunção do risco por um sistema fundamentado na sua real avaliação ⁽¹⁶⁾. Resultou em radical mudança operacional e na abordagem social e cultural – com clara recusa da possibilidade de um padrão de risco absoluto, fornecendo sólida base teórica para a apropriada formulação de diretrizes para problemas de risco e sustentação para a solução ⁽¹⁰⁾.

Os passos a serem seguidos no processo de avaliação de risco incluem a identificação e avaliação de perigos (determinação da toxicidade da substância), caracterização do perigo (determinação da relação dose-resposta e do efeito tóxico^b), avaliação da exposição (estimativa ou medição da exposição) e caracterização do risco (definição da probabilidade e da natureza do efeito esperado) ⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾.

No processo de análise/avaliação/gerenciamento de risco, a toxicologia ocupacional conta com a atuação de profissionais com diferentes formações e

^a Utilizou-se o termo trabalhador para designar a força de trabalho (próprios e contratados) no conceito da Fundação para o Prêmio Nacional de Qualidade. Quando houver a necessidade de designar apenas os próprios, são denominados de empregados. Em algumas situações, são destacados entre os empregados aqueles envolvidos com atividades não-operacionais (os supervisores e os gerentes), sendo denominados de trabalhadores os demais

^b A relação dose-resposta é conceituada como o aumento do percentual de indivíduos que manifestam um determinado efeito ao aumento da dose. A relação dose-efeito é a presença ou aumento de um determinado efeito em um indivíduo isolado ou grupo de indivíduos ao aumentar-se a dose.

saberes, que utilizam conceitos e terminologia específicos de sua área de formação. Segundo Hayes,⁽¹⁰⁾ a falta de coerência conceitual na análise de risco se reflete na ambigüidade e imprecisão dos termos utilizados na linguagem de risco.

Este capítulo tem por objetivo rever a conceituação de risco – a partir de revisão de literatura – e sua aplicação à toxicologia ocupacional.

2. METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa bibliográfica por meio de acesso em tempo real às bases de dados de informações de saúde e de informações químicas e toxicológicas, utilizando a lógica *booleana* que permite os conectores (e; ou e não), truncar e o uso do “contendo” para aproximar palavras (o chamado recurso de proximidade).

Além da base *Medline*, do *National Institute of Health*, dos Estados Unidos, e do banco de dados *Cambridge Scientific Abstracts*, da Universidade de Cambridge, da Inglaterra, também foram consultadas as bases de toxicologia (*EMBASE*, *BIOSIS PREVIEWS* e *TOXFILE*), todas no banco de dados *DialogClassic*, que permite a verificação de um grupo de base de acordo com o assunto que se quer.

A pesquisa foi norteada levando-se em consideração as palavras-chave de interesse (ocupacional, agente químico, risco, perigo, avaliação, gerenciamento e precaução), com exclusão de informações que estivessem fora do escopo.

Posteriormente, utilizou-se o sítio PUBMED do *National Center for Biotechnology Information* da *National Library of Medicine* do *National Institute of Health* dos Estados Unidos para proceder-se novo levantamento [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>], aumentando a amplitude da pesquisa, e possibilitando o acesso aos textos originais em meio magnético, sendo que aqueles cujos textos integrais não estavam disponíveis na rede mundial de computadores foram adquiridos por solicitação à biblioteca da Gerência de Informação Tecnológica e Propriedade Industrial do CENPES, que efetuou a compra de cópia com autorização do(s) autor(es), por intermédio do Programa de Comutação Bibliográfica (COMUT) da CAPES/FINEP, ou do *Delivering The World's Knowledge* da *British Library*. Foram também utilizadas, tanto para obtenção dos artigos, quanto para consultas a livros e referência na base de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, da BIREME [www.bireme.br/php/index.php], as bibliotecas: da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; da Faculdade de Saúde Pública da USP; da Faculdade de Medicina da USP; da Fundação Oswaldo Cruz; e do Instituto Nacional do Câncer.

3. DESENVOLVIMENTO DO TEMA

O termo risco deriva do italiano *riscare* que significa “navegar entre rochedos perigosos”, provém da teoria das probabilidades – sistema axiomático oriundo da teoria dos jogos – e traz consigo o pressuposto da possibilidade de prever determinadas situações, ou eventos, por meio do conhecimento dos parâmetros de distribuição de acontecimentos futuros. Tem como antítese complementar o termo incerteza ⁽⁸⁾.

Do ponto de vista toxicológico, dentro da escala de probabilidade de risco, há duas variáveis que influenciam diretamente em sua gradação. A primeira é o tempo de exposição ao agente agressor. A segunda é a agressividade do agente ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾.

Uma estimativa racional do risco deve levar em conta a dose (exposição), o mecanismo de ação (toxicodinâmica) do agente químico e a susceptibilidade do indivíduo exposto, que depende fortemente de elementos que caracterizam elevada variabilidade intra e inter-individual, geneticamente predeterminada ou adquirida ⁽¹⁰⁾. Também é influenciada pela absorção e excreção, capacidade metabólica de ativação e destoxificação e capacidade de reparo do DNA, entre outros ⁽²⁾.

3.1 Perigo (risco potencial)

O termo risco tem sido utilizado como substituto de perigo, em expressões como risco de explosão e incêndio, redução do risco na fonte, informação referente ao risco e ao dano etc.⁽²⁷⁾ Nos dicionários Houaiss, Aurélio e Michaelis – todos referência na língua portuguesa – os verbetes perigo, perigoso, risco e arriscado apontam entre si como sinônimo. O mesmo acontece com os termos em inglês *hazard* (perigo), *risk* (risco) e *danger* (perigo).

Na linguagem científica, um perigo^c (*hazard*) é a disposição de algo, de uma condição ou situação, gerar lesão ⁽²⁷⁾, e está virtualmente associado a qualquer molécula, enquanto o risco de efeito adverso sobre a saúde está relacionado ao nível de exposição e à susceptibilidade individual a esta molécula ⁽¹⁷⁾.

Praticamente todas as substâncias químicas manifestam propriedades nocivas, que podem ser classificadas em duas categorias principais: a toxicidade e a inflamabilidade/explosividade ⁽¹⁹⁾.

^c Também denominado de risco potencial, risco latente, agente lesivo ou fator de risco.

A toxicidade é a capacidade do agente químico produzir resposta deletéria em um sistema biológico, dano funcional importante ou produzir a morte ⁽¹²⁾. Assim, não é variável, é fixa para um dado sistema biológico.

Para fins de avaliação de riscos, o termo “risco” implica a especificação para fins práticos dos perigos (riscos potenciais) que uma determinada substância apresenta e sua gravidade, em relação a meios ou caminhos para sua realização e suas conseqüências. Essa especificação pode ser em termos de probabilidade de ocorrência ou de características, descrevendo o grau e a possibilidade que o risco seja aceito ou evitado com base em uma precaução racional.

Portanto, costuma ser possível considerar que qualquer perigo possui uma modalidade ativa e outra passiva. Dessa forma, por exemplo, as propriedades carcinogênicas de um composto químico podem ser descritas como potencialmente perigosas, ou podem identificar o composto como perigoso.

A partir das bases de dados toxicológicas, a magnitude do perigo tem sido estimada tendo por base a relação dose-resposta ⁽¹³⁾.

3.2 Risco

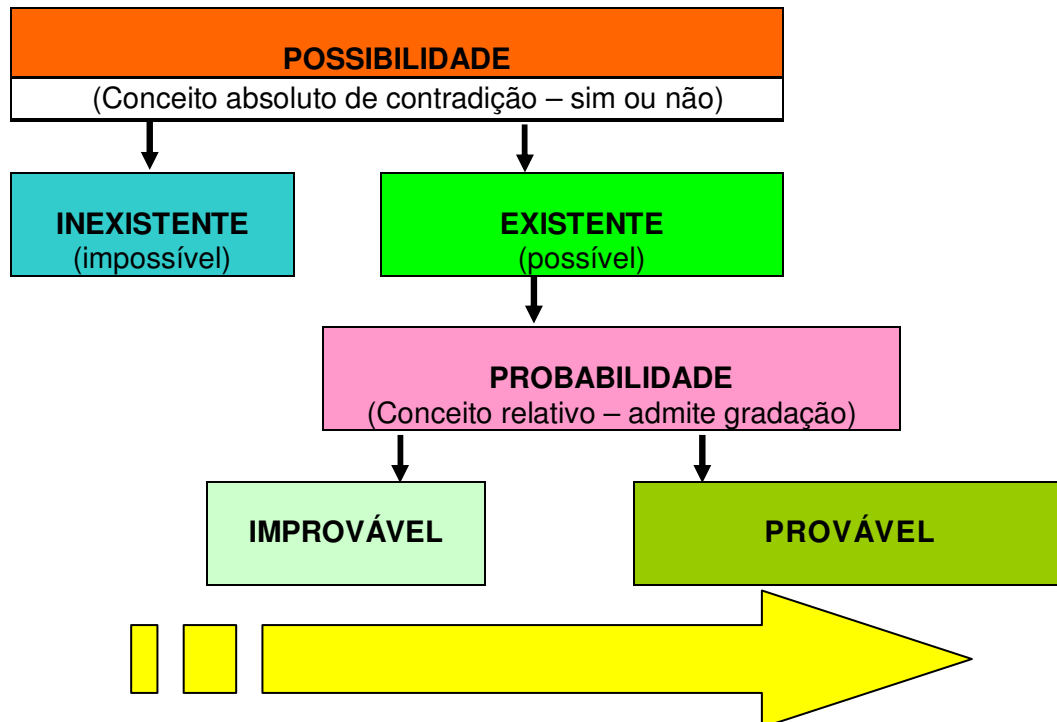
O risco (*risk*) é definido como função matemática da probabilidade (ou freqüência) de ocorrência de um evento e da magnitude de suas conseqüências ⁽⁴⁾⁽²¹⁾⁽²⁷⁾.

$$\text{Risco} = f(\text{probabilidade} \times \text{magnitude das conseqüências})$$

Três aspectos da lógica de risco têm sido discutidos, requerendo grande atenção: o desenvolvimento de tipologia de propriedades fundamentais ou características relacionadas ao risco; o tratamento das relações de risco nas dimensões tempo-espço; e a avaliação de risco ⁽¹⁰⁾. Esta última é um conjunto de procedimentos que possibilita estimar o potencial de danos, a partir da exposição a determinados agentes ⁽²⁷⁾. Visa lidar com questões que ameaçam aos indivíduos e até mesmo à sociedade, assumindo importância na discussão da relação entre o risco de se expor esta população e o benefício do qual a mesma população desfrute no uso da tecnologia. Ao mesmo tempo em que se define e limita a exposição ou se evita riscos considerados grandes demais.

É importante diferenciar se este risco é apenas uma possibilidade ou se é provável de se materializar ⁽⁹⁾ (figura 1). A possibilidade é a qualidade daquilo que é possível de vir a acontecer, enquanto que a probabilidade traz implícito um conceito

matemático. Este conceito é definido como “o número positivo e menor que a unidade, que se associa a um evento aleatório e que se mede pela freqüência relativa de sua ocorrência em uma longa sucessão de eventos” ⁽¹⁵⁾. Deste modo, o risco como possibilidade de evento adverso é inerente à vida e, por conseguinte, ao trabalho, enquanto o risco considerado como probabilidade de evento adverso depende das circunstâncias, sendo administrável e, portanto, controlável.



Adaptado de Lopes Netto, A.; Teixeira Filho, J.L.; Souto, D.F Estudo técnico sobre riscos do trabalho ⁽¹⁵⁾

Figura 1. Conceito de risco

O processo de avaliação de risco se desenvolve num conjunto de procedimentos bem delimitados e seqüenciais, que visa reconhecer, avaliar e controlar os riscos.

3.2.1 Antecipação de risco

Etapa na qual toda ocorrência de risco ambiental previsível deve ser identificada e submetida à análise estruturada, no contexto da promoção da saúde e da gestão de mudanças, contemplando as fases de projeto, instalação, modificações, incorporações de novas tecnologias, mudanças de processo, inclusão de novos materiais ou inclusão e substituição de pessoas ⁽⁵⁾.

A etapa de antecipação é fundamental para a implantação da cultura de prevenção nos ambientes de trabalho.

3.2.2 Reconhecimento de risco

Nesta etapa é feita a identificação da exposição a agentes químicos, nos processos já em operação, estabelecendo as características básicas destas exposições, utilizando instrumentos elaborados especialmente para o levantamento sistemático das tarefas desenvolvidas por todos os trabalhadores ⁽⁵⁾. É imprescindível a participação dos trabalhadores ligados à operação e às atividades gerenciais, no sentido de identificar todos os processos, as atividades e operações realizadas, incluindo aquelas que estão temporariamente suspensas e as que são realizadas de modo esporádico, devendo ser validadas pelo supervisor ou gerente imediato.

Nesta etapa devem ser identificados os trabalhadores expostos e sua vinculação aos processos de trabalho.

3.2.2.1 Grupo Homogêneo de Exposição (GHE)

A população exposta ao risco consiste, para fins de avaliação de riscos, de pessoas que, a partir das informações do reconhecimento, correspondem a um grupo de trabalhadores submetidos a exposição semelhante, de forma que o resultado da avaliação da exposição – realizada em um dia típico de trabalho, de qualquer trabalhador do grupo – é representativo da exposição dos demais membros do GHE^d. Essa homogeneidade é inferida pela execução das mesmas rotinas e tarefas, resultando em um mesmo perfil de exposição ambiental, que deve ser validado no processo de medição da exposição ⁽²³⁾.

A exposição dos trabalhadores pode não ser idêntica, pois a denominação “homogêneo” é referente ao caráter estatístico do grupo, e as variabilidades serão normais dentro dele.

^d Este conceito tem por base a publicação da American Industrial Hygiene Association (AIHA), A Strategy for Occupational Exposure Assessment, Hawkins N.C., Nonwood S. K. & Rock J. C. (Ed.), EUA, 1991.

3.2.2.2 Grupo crítico ou grupo sentinela

Grupo de pessoas, hipotéticas ou reais, consideradas particularmente em risco em relação a um dado risco potencial; ou que estejam de uma determinada forma, se expondo a lesão ou prejuízo. Também podem ser incluídos neste grupo os indivíduos mais susceptíveis, como os alérgicos, os idosos e as gestantes ⁽¹⁰⁾. São, portanto, GHE especiais, aos quais se devem manter monitoração mais freqüente.

3.2.3 Avaliação de risco

O termo “risco” necessariamente implica alguma forma de mensuração. Uma estimativa ou avaliação do risco (*risk assessment*) não passa de um processo de formular a incerteza ⁽¹⁰⁾. Ele funciona na base da observação direta e contagem dos eventos passados, ou de analogia ou comparação com riscos potenciais, eventos, conseqüências causais semelhantes, das quais se pode tentar aumentar as chances de ação bem sucedida melhorando as informações disponíveis, bem como, prever as conseqüências e eventos que possivelmente ocorrerão ⁽⁹⁾⁽¹⁵⁾.

Podem-se aumentar as oportunidades de uma ação bem sucedida, aumentando-se e melhorando-se o entendimento sobre as situações de risco ⁽²⁾. Reconhecer que o risco é inerente ao trabalho obriga que se faça uma avaliação correta do mesmo, sendo essa a primeira medida no sentido de sua prevenção, que deve ser complementada com um conjunto de medidas de identificação, prevenção, controle e minimização dos danos.

Pode-se aplicar o termo “avaliação de riscos” para riscos percebidos ou riscos avaliados, uma vez que ambas influenciam as medidas de controle ou o comportamento dos expostos, embora a gestão dos riscos deva legalmente ter relação com as avaliações feitas por aqueles que possuem conhecimento ou competência para tal ⁽¹⁵⁾.

3.2.3.1 Riscos percebidos

Constituem-se em riscos avaliados por pessoas leigas, que podem ou não ter conhecimento do resultado das avaliações dos peritos. A estimativa da gravidade do risco provavelmente depende da consideração do potencial de perturbação de coisas que valorizam, ou de suas conseqüências máximas, ao passo que as estimativas dos

especialistas provavelmente levam em conta uma gama de perigos e conseqüências de várias dimensões ⁽¹⁵⁾.

As percepções do risco são subjetivas e podem freqüentemente sofrer influência da dúvida, tais como: quanto a sua precisão ou independência das estimativas dos especialistas; da percepção de uma vantagem ou prejuízo pessoal do risco; do tratamento de riscos específicos na mídia; e de considerações de familiaridade. Nesse aspecto, não são menos racionais, embora possam ser menos objetivas.

De modo geral, as avaliações realizadas por leigos são focais e motivadas por situações momentâneas, que mobilizam o indivíduo ou a coletividade. Na Legislação Trabalhista Brasileira, a percepção dos riscos nos ambientes de trabalho é atribuição das Comissões Internas de Prevenção de Acidentes do Trabalho (CIPA) ⁽⁵⁾, a quem compete elaborar, com base na avaliação subjetiva e sob a óptica dos trabalhadores, o Mapa de Risco dos locais de trabalho, possibilitando atuação mais sistêmica na avaliação de riscos.

3.2.3.2 Riscos avaliados

As estimativas de riscos, por serem essencialmente enunciados de probabilidade, às vezes são formuladas como enunciados de freqüência, ou seja, um número médio de eventos a ser esperado ao longo de um período de tempo especificado. Estas determinações do risco são mais adequadas quando existe quantidade suficientemente grande de indícios ⁽¹⁵⁾, ou informações consolidadas de eventos anteriores.

Na saúde, os riscos são definidos em relação a desfechos específicos – morbidade (doença) e mortalidade (morte). Mas, variações são possíveis com respeito a propriedades essenciais que caracterizam o risco, tais como idade, sexo, disposição biológica, histórico familiar, características sociais e ambientais ⁽¹⁰⁾.

Na sua forma tradicional, a avaliação de riscos se constitui em etapa intermediária entre pesquisa e gerenciamento de risco, sendo efetivada em um procedimento de quatro fases: 1) identificação do perigo; 2) avaliação da dose-resposta; 3) avaliação da exposição; e 4) caracterização do risco. Todavia, na maioria das vezes, sem se levar a fundo considerações sobre os aspectos de longo prazo, a variabilidade e as limitações nas extrapolações ⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾.

Em geral, é circunscrita à avaliação do risco potencial relacionado a um único

composto químico por uma única via de exposição. Entretanto, as avaliações de risco para compostos isolados – que são importantes para que se defina o nível de exposição aceitável – são incompletas; é evidente que, no dia-a-dia, as pessoas estão expostas, em suas atividades basais, a uma miríade de compostos, por variadas vias de exposição ⁽⁹⁾. Assim, tanto do ponto de vista ocupacional, quanto regulatório, é de grande importância que se conheça as interações nas exposições concomitantes a vários compostos, em especial, quando têm o mesmo mecanismo de ação ou um mesmo órgão-alvo. O Programa de Prevenção de Riscos Ambientais, o PPRA ⁽⁵⁾, deve ter por base este tipo de avaliação, tendo como um de seus subsídios, a opinião dos envolvidos, que entre outros meios, pode ser expressa pelo Mapa de Riscos.

3.2.3.2.1 Avaliação do risco toxicológico

Segundo Van Leeuwen e Hermens, risco toxicológico pode ser definido como a consequência tóxica de uma atividade particular, em relação à probabilidade de que esta venha a ocorrer ⁽²⁶⁾.

Para auxiliar no gerenciamento da exposição de populações e trabalhadores aos riscos químicos, de modo que não se atinja ou exceda um risco intolerável, os organismos técnicos ou agências reguladoras têm estabelecido os limites de exposição ocupacional utilizados como parâmetro na avaliação do risco tóxico.

De modo geral, as propriedades tóxicas podem ser avaliadas por meio da relação dose-resposta ou da relação estrutura-atividade (*Structure-Activity Relationship* (SAR)) ⁽²⁴⁾. Assim, o conhecimento básico de química, além de auxiliar na identificação das substâncias ou compostos químicos, possibilita uma avaliação preliminar de risco, pois certas propriedades físicas determinam a exposição e os possíveis riscos à saúde. Entre elas: a pressão de vapor, a densidade de vapor e a solubilidade. Em um mesmo grupamento químico, pode haver grande diferença entre os agentes químicos, em função de sua composição, número de átomos e arranjo da estrutura química.

Também devem ser consideradas as respostas individuais, com possibilidade de ampla variação e respostas não esperadas. Entre estas se citam as reações idiossincráticas, geneticamente determinadas, com reatividade anormal do organismo a um agente químico. Neste caso, a exposição a uma dose que provoca efeito similar qualitativo para a maioria dos indivíduos pode, para outros, assumir extrema susceptibilidade (em baixas doses) ou resistência (em altas doses).

A avaliação de risco para exposição, por longo período, a agentes químicos

nocivos é geralmente melhor realizada por meio de abordagem epidemiológica, na qual procura-se um nível de conexão cumulativa da exposição com o potencial de ocorrência de efeitos adversos precoces ⁽¹⁴⁾.

A seleção de um marcador de efeito biológico apropriado para o estudo da relação dose-efeito/dose-resposta é freqüentemente uma discussão controversa quando a informação, dos mecanismos de ação dos agentes químicos, é insuficiente ⁽¹⁴⁾. O uso de marcadores biológicos, de efeito precoce, para o estudo da relação dose-efeito/dose-resposta, em humanos, é provavelmente menos afetado por vieses de seleção do que dados de mortalidade; contudo, a possibilidade de tais interferências não pode ser excluída.

Para alguns agentes químicos, de qualquer modo, a freqüência do pico de exposição pode eventualmente ser mais relevante para avaliar o risco à saúde, do que a dose integral. Em poucas circunstâncias, os índices biológicos de exposição refletem diretamente a dose cumulativa. Mais freqüentemente, os indicadores refletem doses de intervalo de curta duração; não obstante, eles têm sido mensurados em freqüência suficiente, para que sua integração possa prover uma representação da exposição completa, como substituto da dose cumulativa ⁽¹⁴⁾.

Entretanto, tem-se apenas uma percepção dos agentes químicos que estão agindo sobre o organismo humano em diferentes contextos e a possibilidade de identificar riscos está diretamente associada à capacidade de reconhecer perigos.

Mesmo nutrientes essenciais, quando em doses excessivas ou em presença de doenças que afetem a excreção, podem levar à falência dos mecanismos homeostáticos e à acumulação nos tecidos em níveis suficientes para causar efeito tóxico ⁽¹⁸⁾.

Portanto, a priori, não existe condição totalmente segura; contudo, se os riscos são atributos inerentes aos agentes químicos, a exposição de indivíduos a eles é administrável, podendo ser controlada ou mesmo eliminada – por sua substituição ou interposição de barreira – e quando isto não for possível – nas situações de exposição ou acidentes – devem ser minimizadas as suas conseqüências.

3.2.4 Gerenciamento de risco

Em qualquer sociedade democrática, os riscos considerados como “toleráveis” ou “inaceitáveis” estão sujeitos a questionamentos e podem variar, de acordo com o benefício geral que a sociedade pode vislumbrar como decorrência do risco, em

particular. Portanto, é tendência geral desejar evitar ou reduzir certos riscos mais que outros e, assim, uma disposição de pagar mais e buscar maior proteção nestes casos, que frente aos riscos menos temidos.

O gerenciamento de risco refere-se à avaliação do grau de risco aceitável/tolerável sob a óptica de um gerente ou governante, tendo por base:

- aquilo que se considera normalmente aceitável na vida cotidiana ou alguma premissa que estabeleça uma expectativa de proteção;
- a relação custo/benefício de um incremento na redução de riscos; e,
- a idéia que se atinge um nível satisfatório de prevenção de riscos quando se emprega a melhor tecnologia, a boa prática ou a tecnologia de ponta.

Os grandes riscos tipicamente se distribuem de forma irregular, assim como seus benefícios. Os riscos podem estar presentes para um grupo populacional, enquanto os benefícios são direcionados total ou parcialmente a outros grupos, ou, ainda, ser um processo que pode causar dano maior a alguma geração futura, do que à geração presente. A distribuição e o balanceamento desses custos e benefícios de grandes proporções é uma função clássica do governo, sujeita à análise e debate público.

Os riscos sociais potenciais que possam afetar grandes populações ou causar dano generalizado ao ambiente (complexos químicos ou usinas nucleares), devem ser considerados mesmo que o risco individual possa estar em níveis relativamente baixos e o risco do evento em si seja remoto ⁽¹⁵⁾.

O resultado de uma avaliação de riscos é, em geral, uma identificação e priorização dos riscos, visando sua redução – onde isso for razoavelmente praticável – e a introdução de um plano de medidas de gestão de riscos, adequado às prioridades.

A partir dos anos 1970, os movimentos sociais se intensificaram e ganharam visibilidade e espaço nos meios de comunicação, ampliando o debate sobre as ameaças provenientes dos processos e do uso industrial de substâncias químicas perigosas. Na década de 1980, a avaliação e o gerenciamento de risco surgem como campo científico e profissional, em paralelo ao processo de institucionalização dos mesmos, principalmente em função de legislações ⁽⁸⁾.

Joseph Juran, um dos expoentes do Gerenciamento pela Qualidade Total, enunciou o que ficou conhecido como Análise de Pareto ^e, ou seja: causa e efeito não

^e Vilfredo Pareto, em 1897, divulgou dados sobre a economia italiana, nos quais constatava que a maior parte da riqueza do país pertencia a uma pequena parcela da população.

são linearmente relacionados, para qualquer problema sempre existe um pequeno número de causas vitais (20% ou menos em volume), que representam 80% ou mais dos efeitos e, quando corrigidas, praticamente permitem a solução do problema ⁽²²⁾.

A gestão do risco envolve a aplicação de medidas, em um conjunto específico de riscos significativos, com o objetivo de restringir e manter os riscos dentro dos limites toleráveis e a um custo proporcional. Deste conjunto de medidas, devem fazer parte àquelas desenvolvidas com a intenção de reduzir riscos, mitigar conseqüências, revisar ou monitorar situações de risco e resultados de mensurações. Da mesma forma, as medidas podem primordialmente visar a identificação dos riscos, com o objetivo final de reduzi-los e controlá-los de forma mais eficiente.

Neste processo, a educação é um importante instrumento no sentido de criar ambientes seguros pela disseminação de informações, pela divulgação de acidentes, por atuação firme na gestão de mudança e no treinamento contínuo.

Situações com pequena probabilidade de ocorrência, mas que podem levar a graves acidentes se não previstas, como por exemplo, as reações descontroladas de substâncias químicas incompatíveis, devem ser também valorizadas.

3.2.4.1 Controle de risco

Controle de risco é um termo que às vezes se usa na indústria como parte da gestão de riscos potenciais de grandes proporções. O termo controle^f, porém, em sua aplicação mais geral, se refere à atividade de limitação ou gestão de riscos de qualquer tipo, incluindo a prática de avaliação de riscos durante o projeto.

O termo “controle” inclui um conceito de atingir de modo uniforme a alocação de gastos na distribuição ou na intensidade do risco, considerando prioridade, custo e benefício. Deve-se, entretanto, observar que o fato de um risco estar sob controle não implica que tenha deixado de existir ⁽⁵⁾⁽¹⁵⁾.

3.2.4.2 Risco residual

É aquele que permanece após terem sido implantadas medidas efetivas de redução de risco. Nenhuma atividade é destituída de risco. Na proibição de uma

^f Existe diferença no entendimento geral do significado do termo “controle” entre profissionais de engenharia de segurança e de medicina do trabalho. Para os engenheiros, o “controle” é um conjunto de ações adotadas para redução ou eliminação do risco, enquanto para médicos o “controle” tem o significado de acompanhamento (“controlar” o paciente hipertenso).

substância perigosa, muitas vezes o que se obtém é a sua substituição por outro agente que pode até mesmo ser mais perigoso. A intervenção proposta deve produzir mais benefícios do que prejuízo, ou seja, a redução do detrimento resultante da redução das doses, aos indivíduos envolvidos, deve ser suficiente para, quando existirem, justificar o mal e os custos líquidos, incluindo custos sociais, da intervenção ⁽¹⁵⁾.

Os critérios de intervenção, em regra, incluem níveis de dosagem que regem as ações mitigadoras. Dessa maneira, o nível de intervenção genérico está associado ao desenvolvimento de planos de emergência locais (de caráter geral e em nível comum). Os níveis de ação ou níveis de intervenção específica local são níveis de dose diretamente mensuráveis, especificados antecipadamente para desencadear um plano de emergência, em parte ou no todo, no caso de um acidente.

Em função dos riscos eliminados, daqueles sob controle e dos demais riscos existentes, deve-se estar preparado para situações de acidentes ou que fujam temporariamente do controle.

3.3 Acidentes

Por definição, o acidente é um acontecimento imprevisto, repentino e que causa danos às pessoas e, em numerosas ocasiões, também aos equipamentos de trabalho e instalações. Existe consenso que os acidentes são decorrências de fatores individuais, do grupo e dos meios técnicos. O acidente surge como substância do sistema, um efeito colateral, quando se parte da premissa que o sistema de trabalho não pretende que ocorram acidentes, e sim que haja produção adequada ⁽¹⁾.

3.4 Princípio da precaução

Representa uma política de gestão de risco que vem sendo aplicada em circunstâncias que são caracterizadas como de alto grau de incerteza científica. Incerteza que é um componente intrínseco da atividade de avaliação de risco e da atividade científica, em geral, tanto maior quanto existam lacunas ou contradições a respeito do conhecimento relativo àqueles fatores específicos de risco ⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽²⁵⁾.

Não deve ser confundido com o princípio ou estratégia da prudência, que é parte da avaliação de risco, pela aplicação de modelo cautelativo de interpretação de dados.

4. DISCUSSÃO

A identificação de perigos e a avaliação e o gerenciamento de risco para exposição a agentes químicos têm crescido muito nos ambientes de trabalho, sendo uma tarefa da qual participam profissionais de diferentes formações e que têm em comum o conhecimento básico de toxicologia, sendo, portanto, necessário uniformizar conceitos e terminologia. Esta atuação conjunta pode contribuir para a redução da incidência de doenças e da ocorrência de acidentes, identificando fatores de risco de natureza química, para que possam ser adotadas medidas regulatórias e de controle, que objetivem reduzir a exposição humana às mesmas.

Por outro lado, o efeito tóxico depende fortemente de elementos que caracterizam o agente químico e a variabilidade intra e interindividual, podendo também sofrer interferência, entre outros, da absorção, da excreção, da capacidade metabólica de ativação e destoxificação e da capacidade de reparo do DNA. Uma estimativa racional do risco deve ter em conta a dose, o mecanismo de ação do agente químico, a susceptibilidade do indivíduo exposto, a magnitude e o grau de consequência do dano.

A magnitude dos perigos tem sido estimada com base na relação dose-resposta para a qual se assume (para a maioria dos indivíduos), que esta capacidade tóxica só se manifesta acima de certos limites, que aumenta com o incremento da dose, sendo a relação dose-efeito em geral apresentada como uma curva sigmóide não-linear. Abaixo desta dose limiar, nenhum efeito tóxico crônico seria induzido, implicando que esta dose pode ser considerada segura, mesmo nos casos de exposição por toda a vida. Por outro lado, exposições a altas doses não implicam, necessariamente, que a pessoa sofrerá efeito adverso à saúde, em vista do fator de segurança aplicado e da resistência individual.

Nas últimas décadas, houve extraordinário desenvolvimento de testes toxicológicos preditivos que permitem a avaliação do potencial nocivo de substâncias às quais o ser humano ainda não foi exposto e a avaliação do potencial de gerar efeitos adversos de substâncias às quais o ser humano já está exposto. A abordagem experimental é, via de regra, complementar à investigação epidemiológica, corroborando ou desfazendo suspeitas de relações causais evidenciadas em estudos epidemiológicos, que investigam os fatores de risco diretamente no ser humano, eliminando a interferência das incertezas inerentes às extrapolações *in vivo* / *in vitro* ou entre espécies.

Substâncias de meia-vida longa podem permanecer no organismo por períodos prolongados de tempo, às quais se somam novas exposições ou exposições a outros agentes. São particularmente importantes, para mulheres em idade fértil, às exposições a substâncias teratogênicas, pois o afastamento dos ambientes de trabalho por ocasião do diagnóstico de gravidez – como medida de proteção do conceito – de pouco adiantará, uma vez que o agente permanecerá no seu organismo durante o período de organogênese (primeiro trimestre da gravidez), período no qual o feto é mais sensível.

Nos últimos 50 anos, como decorrência do uso intenso de substâncias químicas na indústria e agricultura, ocorreram acidentes químicos, tanto durante os processos de produção, quanto pelo inadequado uso – ou, ainda, na destinação final – destas substâncias. Alguns se tornaram emblemáticos e foram decisivos na implantação de atos regulatórios; na intensificação da adoção de mecanismos de segurança de processos; na criação de uma cultura de prevenção de acidentes; e na preparação para situações de emergência⁹. As informações coletadas sobre a exposição e os danos à saúde forneceram importantes subsídios relativos a mecanismos de ação e toxicidade.

A partir do atentado promovido pela seita Aum Shinrikyo com gás Sarin, no metrô de Tóquio, e o 11 de setembro de 2001, nos Estados Unidos, houve uma crescente preocupação com o uso de substâncias químicas em atos terroristas. Ficou evidente a necessidade de preparação para esta nova perspectiva, em potencial, quando além do caráter de inesperado, pode cursar com o colapso da estrutura pública de atendimento quando o número de vítimas pode chegar aos milhares.

Observa-se que, nas instalações nas quais os sistemas de vigilância e monitoramento de segurança são menos sofisticados, os acidentes, apesar de ocorrerem com maior frequência, em geral são de menor intensidade. Por outro lado, nas estruturas e processos de maior risco e complexidade, nas quais são mais

⁹ Derrame de cloreto de mercúrio na baía de Minamata, Japão, em 1956, metabolizado a metil-mercúrio por metano bactérias, causou surdez, cegueira e falta de coordenação motora na população ⁽²⁾. De 1961 a 1971, aviões pulverizaram, no Vietnã, 44 milhões de litros de agente laranja, substância carcinogênica e que provoca deficiência no sistema imunológico, hipotireoidismo, má formação fetal, deformações corporais e debilidades mentais graves, cujos efeitos continuam pela contaminação da cadeia alimentar ⁽²⁾. Seveso, Itália, em 1976, o superaquecimento de um dos reatores da fábrica do agente laranja liberou nuvem tóxica que atingiu a cidade, provocando morte de animais e, principalmente, crianças ⁽²⁾. Em 1984, Bhopal, Índia, uma sucessão de eventos culminou com o vazamento de aproximadamente 40 toneladas métricas de gás metil-isocianato (MIC), cujas conseqüências foram a morte de mais de 3.800 pessoas e milhares de outras intoxicadas ⁽¹⁹⁾. Navio-tanque Exxon Valdez, 1989, bateu num arrecife no estreito de Príncipe William, no Alasca, com derrame de 42 milhões de litros de petróleo, atingindo 260km², poluindo águas e praias e matando animais ⁽²⁾.

comumente encontradas as monitorações de desempenho e falhas – em todas as etapas do processo – podem acontecer falhas em cadeia, gerando grandes acidentes. Eles têm ocorrido em usinas nucleares e naves espaciais, onde segurança é prioridade. Isto porque os sistemas automatizados auto-ajustáveis podem levar a situações críticas não previstas ou, em alguns casos, os alarmes dos sistemas são negligenciados ou levam a decisões incorretas pelos operadores.

A partir dos anos 1970, em especial nas esferas políticas – apesar de sua base técnica – os movimentos de governos, organizações não-governamentais (ONG), sociedade civil e também a comunidade científica defenderam a adoção de uma abordagem cautelosa, quando os riscos são caracterizados como de conhecimento incompleto ou insuficiente.

Substâncias químicas reconhecidamente tóxicas – como o benzeno – são cada vez menos utilizadas e, quando o são, normalmente, estão sob restrição com estrita avaliação e gerenciamento de risco, e em baixas concentrações.

Em geral, as pessoas acreditam que se atinge um nível satisfatório de prevenção de riscos quando se emprega a melhor tecnologia, a boa prática de trabalho, a tecnologia de ponta ou quando os insumos, produtos ou equipamentos são adquiridos de fornecedores conhecidos no mercado. Uma avaliação de riscos pode identificar que nem sempre isto é verdadeiro e apontar a necessidade de priorizar riscos importantes, visando sua redução.

5. CONCLUSÕES

- Os riscos são inerentes ao trabalho e podem ser administrados e controlados;
- Existe a necessidade de uniformizar terminologias e conceitos entre todos os profissionais envolvidos na identificação de perigos e na avaliação e gerenciamento de riscos;
- Os trabalhadores devem ser envolvidos, pois detêm o conhecimento de quais substâncias são usadas, quem as utiliza, os processos de trabalho empregados e a percepção do risco sob a óptica dos usuários;
- A gestão de mudanças e a antecipação na avaliação de riscos são importantes etapas na promoção da saúde e redução de acidentes;

- Dispor de um sistema de avaliação e gerenciamento de risco bem estruturado é primordial para as áreas de segurança, meio ambiente e saúde ocupacional, na proteção da saúde do trabalhador.

6. REFERÊNCIAS

1. ADAMS, J. In defence of bad luck. In: **INTERNATIONAL CONFERENCE ON OCCUPATIONAL RISK PREVENTION**, 3., Santiago de Compostela, 2004. Proceedings. Santiago de Compostela, 2004. 1 CDROM.
2. APOSTOLI, P.; MANNO, M. L'esposizione a base dosi può produrre effetti? **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, n.3, p.310-319, 2003.
3. BIO2000. **Desastres ambientais**. Disponível em http://www.bio2000.hpg.ig.com.br/desastres_ambientais.htm Acesso em: 17abr2005
4. BRADBURY, J.A. The policy implications of differing concepts of risk. **Science, Technology & Human Values**, v.14, n.4, p.380-399, 1989.
5. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1994. **Portaria 25, de 29 de dezembro de 1994**. Aprova o texto da Norma Regulamentadora n.9 - riscos ambientais. Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/1994/CONTEUDO/port25.asp>. Acesso em: 18 mai. 2006.
6. DE CICCIO, F.; FANTAZZINI, M.L. **Introdução à engenharia de segurança de sistemas**. 3.ed. São Paulo: Fundacentro, 1993. 113p.
7. FOÀ, V.; BORDIGA, A. Il principio di precauzione: é applicabile in medicina del lavoro? **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, n.3, p.330-333, 2003.
8. FREITAS, C.M. Avaliação de risco dos transgênicos orientada pelo princípio da precaução. In: VALLE, S.V.; TELLES, J.L., org. **Bioética & biorrisco: abordagem transdisciplinar**. Rio de Janeiro: Interciência, 2003. p.113-142.
9. GALLI, C.L.; MARINOVICH, M. Valutazione del rischio cumulativo derivante da miscele con effetto su differenti bersagli. **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, n.3, p.328-329, 2003.
10. HAYES, M.V. On the epistemology of risk: language, logic and social science. **Social Science & Medicine**, v.35, n.4, p.401-407, 1992.
11. KIMMEL, C.A. Quantitative approaches to human risk assessment for noncancer health effects. **Neurotoxicology**, v.11, p.189-198, 1990.
12. KLAASSEN, C.D. Principles of toxicology in CASARETT, L.J.; KLAASSEN, C.D.; AMDUR, M.O.; DOULL, J., eds. **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 3.ed. New York: Macmillan Publishing Company, 1996. p.11-32.
13. KLEINJANS, J.C.S. Principles in toxicological risk analysis. **Toxicology Letters**, v.140/141, p.311-315, 2003.

14. LAUWERYS, R.R.; BERNARD, A.; ROELS, H.; BUCHET, J.P. Health risk assessment of long-term exposure to non-genotoxic chemicals: application of biological indices. **Toxicology Letters**, v.77, n.1-3, p.39-44, 1995.
15. LOPES NETTO, A.; TEIXEIRA FILHO, J.L.; SOUTO, D.F. Estudo técnico sobre riscos do trabalho. In: INSTITUTO BRASILEIRO DE SIDERURGIA. **Riscos do trabalho – conceituação legal e técnica: proposta de normalização**. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Siderurgia, 2001. p.1-53. [Relatório].
16. LOTTI, M.; MARONI, M.; PIRA, E. Monitoraggio Biologico e Valutazione del Rischio. **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro**, v.26, n.4, p.331-333, 2004.
17. LOTTI, M.; NICOTERA, P. A Risky Business. **Nature**, v.416, p.481, 2002.
18. LUCKEY, T.D.; VENUGOPAL, B. **Metal toxicity in mammals**. New York: Plenum Publishing, 1977. v.1, p.13-26.
19. PATNAIK, P. **Guia geral – propriedades nocivas das substâncias químicas**. Belo Horizonte: Ergo, 2002. 546p.
20. PROCESS SAFETY BEACON. **Bhopal – Um evento trágico**. Disponível em <http://www.aiche.org/ccps/safetybeacon.htm>. Acesso em: 05jan2005
21. PROCTOR, N.H.; HUGHES, J.P.; FISCHMAN, M.L., eds. **Chemical hazards of the workplace**. 2.ed. Philadelphia, London: J.B. Lippincott, 1988. 573p.
22. REBELO, P.A.P. **Qualidade em saúde**. Rio de Janeiro: Qualitymark, 1996. p.161-177.
23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENGENHARIA DE SEGURANÇA. **Grupos Homogêneos de Exposição (Conceito-Estrutura-Aplicação)**. Disponível em: <http://www.sobes.org.br/homogeneos.htm>. Acesso em: 20ago2006.
24. SUK, W.A.; OLDEN, K.; YANG, R.S.H. Chemical mixture research: significance and future perspectives. **Environmental Health Perspectives**, v.110, n.6 (suppl.), p.891-892, 2002.
25. UNESCO. **The Precautionary Principle**. Disponível em: http://www.ctnbio.gov.br/upd_blob/109.dbf. Acesso em: 18mai2006.
26. VAN LEEUWEN, C.J.; HERMENS, J.L.M. Risk Assessment of Chemicals: an Introduction. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht. *Apud* KLEINJANS, J.C.S. Principles in toxicological risk analysis. **Toxicology Letters**, v.140/141, p.311-315, 2003.
27. ZOCCHETTI, C.; DELLA FOGLIA, M.; COLOMBI, A. Il concetto di rischio e la sua stima. **Medicina del Lavoro**, v.87, n.4, p.330-347, 1996.

Capítulo 2. RELAÇÃO DOSE-RESPOSTA NAS EXPOSIÇÕES OCUPACIONAIS

1. INTRODUÇÃO

A relação dose de um lado e efeito ou resposta de outro representa o fundamento básico da avaliação das conseqüências tóxicas, em geral, e de um composto químico, em particular. Esta relação pode ser considerada pela óptica clínica ou epidemiológica-experimental com significados distintos, ⁽³⁾ a saber:

- dose-efeito: presença ou aumento de um determinado efeito em um indivíduo isolado (ou grupo de indivíduos) ao aumentar-se a dose;
- dose-resposta: aumento do percentual de indivíduos que manifestam um determinado efeito ao aumento da dose.

Para que a relação dose-resposta possa, portanto, ser utilizada quantitativamente na avaliação de risco é necessário que se verifique, ou pelo menos que se presuma, as seguintes condições básicas ⁽³⁾:

- 1) O efeito é seguramente devido à exposição ao composto químico em questão (descrição de causalidade);
- 2) O efeito é secundário à interação do composto com uma estrutura específica ou função biológica (tecido ou órgão-alvo);
- 3) A intensidade do efeito é proporcional à concentração de um composto, ou de um seu metabólito, no órgão-alvo (dose no órgão);
- 4) A dose no órgão é proporcional à exposição;
- 5) O ser humano é considerado uma espécie animal muito sensível;
- 6) É possível extrapolar os efeitos observados até altas doses (extrapolação entre doses).

Só quando todas as condições acima forem verificadas será lícito utilizar-se a descrição da dose-resposta para fins preventivos, avaliando de modo mais aprofundado seus aspectos, sejam qualitativos ou quantitativos.

Outras características importantes do andamento da curva, sobretudo nas doses muito baixas, são a tendência e a forma. Se houver a possibilidade de observar o andamento da curva dose-resposta desde altas doses, será possível estimar o número de indivíduos que poderão manifestar o efeito, seguindo a exposição a uma

dose muito baixa. Como também, vice-versa, inferir-se a dose que corresponde a uma determinada percentagem de indivíduos afetados ⁽³⁾.

2. METODOLOGIA

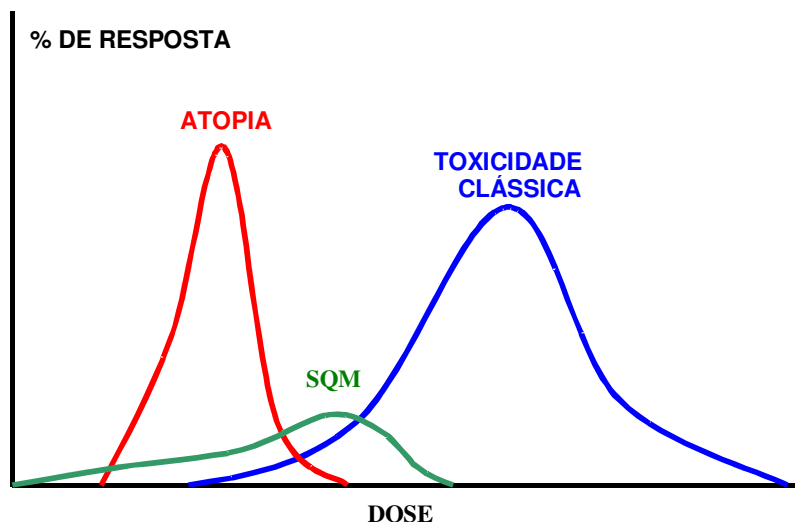
Foi realizada revisão bibliográfica a partir de publicações científicas identificadas por pesquisa realizada nas bases de dados de informações de saúde e de informações químicas e toxicológicas, levando em consideração os termos-chave (ocupacional, exposição, agente químico, curva dose-resposta, curva dose-efeito, efeitos adversos à saúde), com refinamentos para exclusão de referências fora do escopo de interesse. Foram consultadas a *Medline*, do *National Institute of Health*, dos Estados Unidos, o banco de dados *Cambridge Scientific Abstracts*, da Universidade de Cambridge, na Inglaterra, e as bases de toxicologia *EMBASE*, *BIOSIS PREVIEWS* e *TOXFILE*, que posteriormente foram complementadas com acesso ao sítio PUBMED do *National Center for Biotechnology Information* da *National Library of Medicine* do *National Institute of Health* e na base de dados da Biblioteca Virtual de Saúde, do Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciência da Saúde da Organização Panamericana da Saúde [www.bireme.br/php/index.php].

Os textos foram obtidos por acesso gratuito por intermédio do PUBMED, por consulta aos livros e periódicos das bibliotecas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; da Faculdade de Saúde Pública da USP; da Faculdade de Medicina da USP; da Fundação Oswaldo Cruz; e do Instituto Nacional do Câncer. Aqueles que não foram obtidos por estes meios, foram solicitados à biblioteca da Gerência de Informação Tecnológica e Propriedade Industrial do CENPES, que efetuou a compra de cópia autorizada, por intermédio do COMUT, ou do *Delivering The World's Knowledge* da *British Library*.

3. DESENVOLVIMENTO DO TEMA

Do ponto de vista qualitativo, a curva dose-resposta geralmente mostra típica distribuição normal, onde a maioria dos indivíduos apresenta resposta diretamente relacionada ao aumento da dose, enquanto alguns indivíduos manifestam o efeito em uma dose sensivelmente mais baixa (indivíduos hipersensíveis) e outros a uma dose muito alta (indivíduos resistentes). Indivíduos alérgicos ou atópicos, por hipersensibilidade, apresentam curva desviada para a esquerda, enquanto indivíduos

com Sensibilidade Química Múltipla (SQM), por já estarem sensibilizados, em uma nova exposição apresentam padrão de resposta diferenciada, com respostas em doses mais baixas e de menor intensidade, que a população ⁽⁴⁾ (figura 1).

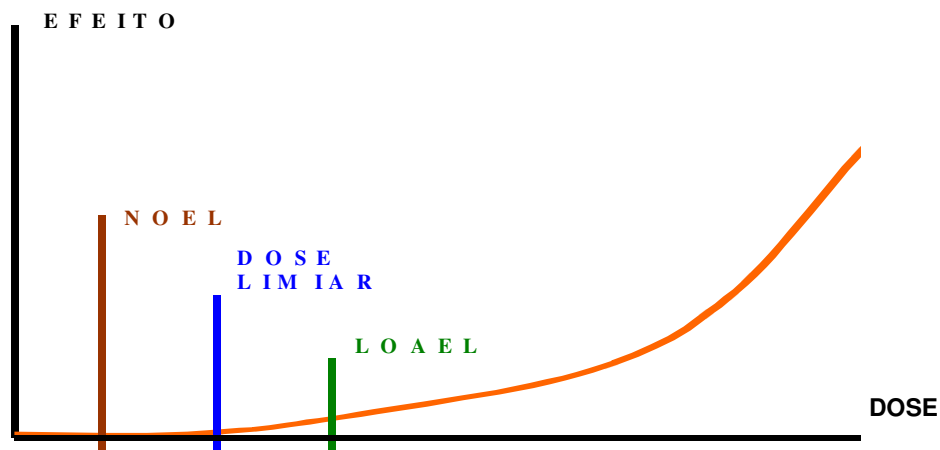


Nota: SQM - Sensibilidade Química Múltipla

Adaptado de Ashford, N.A.; Miller, C.S. Low-level chemical sensitivity: current perspectives ⁽⁴⁾

Figura 1. Distribuição hipotética do percentual de indivíduos com efeitos nocivos iniciais por diferentes tipos de sensibilização em função da dose

Outro conceito fundamental, em toxicologia ocupacional, é aquele da dose-limite. Do ponto de vista da toxicodinâmica, se pode definir dose-limite como aquela que, em grau mínimo, reagindo em nível de um receptor, causa um efeito lesivo (adverso) com base em dois critérios: a “mínima quantidade do agente que determina um efeito adverso” mensurável (*Lowest Observed Adverse Effect Level* – LOAEL (menor nível de efeito adverso observado)) ou, vice-versa, aquela “máxima quantidade que não determina um efeito adverso observável” (*No Observed Adverse Effect Level* – NOAEL (nível de efeito adverso não-observável)) ⁽¹⁵⁾. Analogamente, em medicina do trabalho, se pode pensar numa dose-limiar como sendo a “mínima dose absorvida” ou a “mínima concentração no sangue” ou a “mínima dose no órgão-alvo”, a qual se observa resposta adversa em um percentual predefinido de trabalhadores expostos (ou, vice-versa, a mais alta que não determina qualquer resposta) ⁽³⁾ (figura 2).



Nota: NOEL - *No Observed Effect Level* (nível de efeito não-observável); LOAEL - *Lowest Observed Adverse Effect Level* (menor nível de efeito adverso observado)

Adaptado de: Kimmel, C.A. Quantitative approaches to human risk assessment for noncancer health effects⁽²²⁾

Figura 2. Doses-limite para não-carcinógenos

A atual metodologia da *U.S. Environmental Protection Agency* (EPA) para avaliação de risco de substâncias não-carcinogênicas é limitada à determinação do NOAEL do efeito crítico, ao qual são aplicados os fatores de incerteza (U_f) por conta da incerteza científica (variabilidade de resposta dentro e entre as espécies; falta de dados de exposição crônica, etc). O valor resultante é uma dose de referência (*Reference dose* (RfD)), isto é, a dose na qual e abaixo da qual se desconhece qualquer excesso de risco. Uma dificuldade adicional nesta abordagem é que não proporciona bases para estimativa do risco em doses acima da RfD⁽²²⁾.

3.1 Curva dose-resposta

Os modelos de avaliação da relação dose-resposta são classificados em duas categorias – aqueles “com limiar” e os “sem limiar” – que, de modo amplo, correspondem a dois mecanismos diferentes de toxicidade, um do tipo determinístico e outro estocástico⁽³⁾. A distinção dos modelos de dose-resposta “com” e “sem limiar” está na sua base, em razão das diversas metodologias que normalmente são usadas para calcular o valor limite de exposições aos agentes químicos, tanto nos ambientes de trabalho quanto naqueles não-ocupacionais. O método “com limiar” tem por base a determinação do NOAEL ou a redução deste com base em um Fator de Segurança (FS) especificado. O método “sem limite” tem por base a determinação da Dose Virtualmente Segura (DVS).

Para avaliação do limite de segurança em relação à saúde humana, a partir de

avaliação em modelos animais, estas doses limites são divididas pelo fator 10, para considerar as diferenças interespecies na susceptibilidade, assumindo que o ser humano é mais susceptível que os animais de laboratório, e por mais outro fator 10, para considerar as diferenças interindividuais. Este produto representa a dose particular de um composto, sob estudo, para o qual humanos podem estar expostos diariamente, durante sua vida inteira, sem experimentar qualquer efeito adverso à saúde – o chamado modelo derivado de risco de tolerância zero para agentes químicos não-genotóxicos. Se em um caso de exposição ambiental, para tais compostos, o desfecho para avaliação da exposição mostrar que o limite não é excedido, o risco do efeito tóxico é considerado inexistente⁽²⁵⁾.

Exposição a altas doses, não necessariamente, implica que a pessoa sofrerá efeito adverso à saúde, em vista dos fatores de segurança aplicados; entretanto, justifica-se e são indicados o cuidado e algumas medidas políticas que, em geral, ajudam a redução da exposição⁽²⁵⁾.

Para a utilização do FS ou da DVS como parâmetro para estabelecer os valores dos limites de exposição surge, como principal limitação, a incapacidade de ter em conta a susceptibilidade individual ao efeito tóxico. Para o FS, na existência de efeito determinístico com limiar, a susceptibilidade tem significado "quantitativo" enquanto o sujeito hipersusceptível apresenta redução do NOAEL. Já em relação à DVS com efeito estocástico, portanto, sem limiar, a susceptibilidade tem significado "qualitativo" – com o indivíduo susceptível apresentando maior probabilidade de manifestar efeito, quando exposto. Para efeito prático, no sentido de compensar estas limitações, pode-se adotar postura conservadora, com aumento do fator de segurança e redução da dose virtualmente segura, respectivamente⁽³⁾.

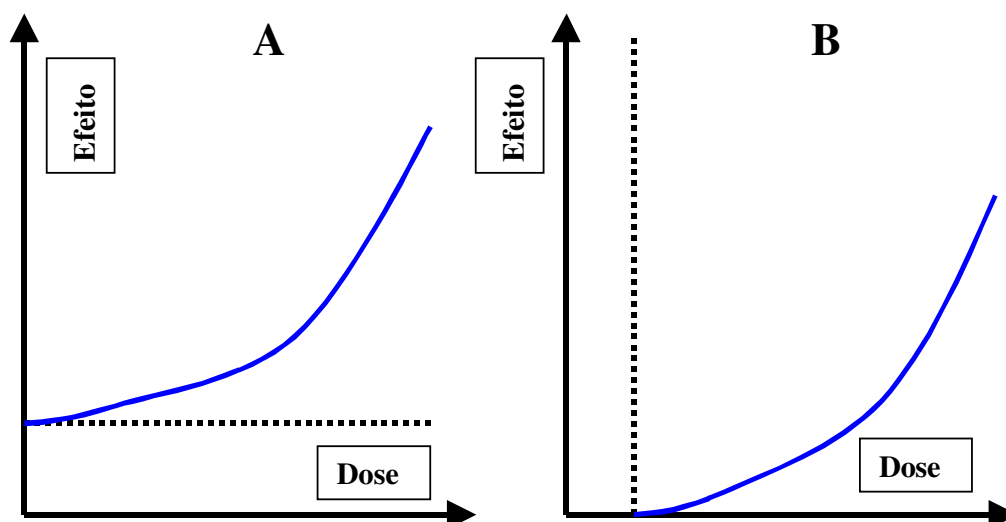
A toxicologia ocupacional tem, tradicionalmente, tratado principalmente de substâncias químicas que causam efeitos tóxicos determinísticos; contudo, surge um crescente interesse nos efeitos imuno-alérgicos que trazem implícito em sua gênese o reconhecimento de duas fases sucessivas, a de sensibilização e a de manifestações clínicas⁽¹⁵⁾.

A dose necessária para determinar um dado efeito tóxico depende de vários fatores, entre eles a via de exposição, a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação do composto em causa. Contudo, é importante ter presente que existem diversos tipos de doses com diversos significados toxicológicos: dose externa, dose inalada, dose absorvida, dose no órgão-alvo, dose eliminada, dose acumulada, etc. Existem diversas vias de exposição: inalatória, por ingestão, cutânea, dentre outras. É,

portanto, necessário que seja definido exatamente o contexto no qual se opera e a matriz ambiental ou biológica a qual se refere ⁽³⁾.

Por outro lado, as substâncias químicas, em função de sua meia-vida biológica (anexo 6), podem ser eliminadas em períodos de tempo variados, e aquelas de meia-vida longa, permanecerem no organismo por períodos prolongados, às quais se somam as doses provenientes de novas exposições (bioacumulação).

Nas curvas dose-efeito, pode-se observar a presença de efeito, na ausência de dose, o que deve ser atribuído a efeito espontâneo, relacionado a outras causas (curva A). Por outro lado, quando existe dose-limiar, os efeitos só aparecem após uma determinada dose, como observado na curva B (figura 3).



Adaptado de Franco, G e Alessio, L. Il monitoraggio biológico: concetti generali in: advances in occupational medicine. 2000. *Appud* Oga, S. ⁽¹⁵⁾

Figura 3 (A e B). Curvas dose-efeito

Observa-se também grande diversidade, na toxicidade, entre as substâncias químicas. No quadro 1, estão listadas algumas, com as respectivas Doses Letais 50, testada em animais, demonstrando ampla variação de toxicidade. Enquanto algumas são muito tóxicas, levando à morte com miligramas, outras são relativamente seguras.

Entretanto, esta medida pode não refletir completamente o espectro total de toxicidade, pois podem ter sido utilizadas espécies animais ou vias de introdução diferentes. Além disso, algumas substâncias químicas com baixa toxicidade aguda podem ter efeitos teratogênicos ou carcinogênicos, mesmo em doses nas quais não apresentem qualquer evidência de toxicidade. Também devem ser consideradas as extrapolações dos modelos animais para humanos.

Quadro 1. Dose letal (DL₅₀) aguda aproximada de alguns agentes químicos representativos

Agente químico	DL ₅₀ (mg/kg)
Álcool etílico	10.000
Cloreto de sódio	4.000
Sulfato ferroso	1.500
Sulfato de morfina	900
Fenobarbital sódico	150
Picrotoxina	5
Sulfato de estricnina	2
Nicotina	1
d-Tubocurarina	0,5
Hemicolinio-3	0,2
Tetrodotoxina	0,10
Dioxina (TCDD)	0,001
Toxina Botulínica	0,00001

Adaptado de Casarett, L.J.; Klaassen, C.D.; Amdur, M.O.; Doull, J., eds. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons ⁽¹⁶⁾.

Nos estudos toxicológicos, as substâncias químicas são administradas com dosagem comumente especificada em mg/kg. Na tabela 1 está apresentada a comparação de diferentes dosagens tendo por base o peso corporal e a área de superfície corpórea. Enquanto o peso de um humano é 3.500 vezes maior que o do camundongo, sua superfície corporal é apenas 390 vezes maior. Assim, a mesma dose dada a humanos e camundongos com base no peso corporal (mg/kg) pode ser aproximadamente 10 vezes maior nos humanos que nos camundongos se a dosagem for expressa em relação à superfície corporal ⁽¹⁶⁾.

Tabela 1. Comparação de doses por peso corporal e área de superfície corpórea em diferentes espécies animais e humanos

Espécie	Peso (g)	Dosagem (mg/kg)	Dose (mg/animal)	Superfície (cm ²)	Dosagem (mg/cm ²)
Camundongo	20	100	2	46	0,043
Rato	200	100	20	325	0,061
Porquinho-da-Índia	400	100	40	565	0,071
Coelho	1.500	100	150	1.270	0,118
Gato	2.000	100	200	1.380	0,145
Macaco	4.000	100	400	2.980	0,134
Cachorro	12.000	100	1.200	5.770	0,207
Humano	70.000	100	7.000	18.000	0,388

Adaptado de Casarett, L.J.; Klaassen, C.D.; Amdur, M.O.; Doull, J., eds. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons ⁽¹⁶⁾.

Na tentativa de agrupar as substâncias químicas para categorizá-las em função da toxicidade – expressa pela Dose Letal $_{50}$ – foram propostas várias classificações (quadros 2, 3 e 4).

Todavia, fica evidente a variação de parâmetros, de unidades de medida, de precisão e de terminologia utilizadas. Desde modo, classes que apresentem a mesma denominação podem representar faixas de valores da DL_{50} diferentes, havendo a necessidade de explicitar o autor da classificação, quando de sua utilização.

Quadro 2. Classificação de toxicidade segundo Hodge-Sternner

Grau de toxicidade	LD_{50} Experimental: Dose por kg de peso corporal	Provável Dose Letal para ser humano de 70 kg
Extremamente tóxico	< 1,0 mg	Uma pitada
Altamente tóxico	1 – 50 mg	Uma colher das de chá
Moderadamente tóxico	50 – 500 mg	Duas colheres das de sopa
Levemente tóxico	0,5 – 5 g	30 ml a 500 ml
Praticamente não tóxico	5 – 15 g	500 ml a 1.000ml
Relativamente inofensivo	> 15 g	1 litro

Adaptado de Hodge, H.C, Sternner, J.H. Tabulation of toxicity classes Am Ind Hyg Q 10:93, 1949 *appud* Proctor, N. *et al.* ⁽³⁴⁾.

Quadro 3. Classificação de toxicidade segundo Casarett-Doull (3ª edição)

Classificação de toxicidade ou classe	Provável dose letal oral para humanos	
	Dosagem por kg de peso corporal	Para adulto médio
Supertóxico	< 5 mg/kg	Um bocadinho (menos que 7 gotas)
Extremamente tóxico	5 – 50 mg/kg	Entre sete gotas e o que cabe numa colher das de chá
Muito tóxico	50 – 500 mg/kg	Entre o que cabe numa colher das de chá e 1 onça
Moderadamente tóxico	0,5 – 5 g/kg	Entre 1 onça e 1 pinta
Ligeiramente tóxico	5 – 15 g/kg	Entre 1 pinta e 1 quarto
Praticamente não tóxico	> 15 g/kg	Mais que 1 quarto

Nota: 1 onça = 28,349 g; 1 pinta = 0,437 l (nos EUA); 1 quarto = ¼ de galão (3,785 l, nos EUA).

Adaptado de Casarett, L.J.; Klaassen, C.D.; Amdur, M.O.; Doull, J., eds. Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons ⁽²⁴⁾.

Quadro 4. Classificação da toxicidade dos metais (Luckey-Venugopal)

Classificação	Oral[*] Dose por Kg de peso Corporal	Intravenosa^{**} mg do metal/kg peso corpóreo	Inalação^{***} número de partículas/m³
Super tóxico	< 1 mg	< 0,1	<5
Extremamente tóxico	1 – 5 mg	0,1 – 0,5	5 – 10
Altamente tóxico	5 – 50 mg	0,5 – 5	10 – 100
Moderadamente tóxico	50 – 500 mg	5 – 50	100 – 1.000
Ligeiramente tóxico	0,5 – 5 g	50 – 500	1.000 – 10.000
Praticamente não tóxico	5 – 15 g	500 – 1.500	10.000 – 100.000
Relativamente inofensivo	15 g	1.500	100.000

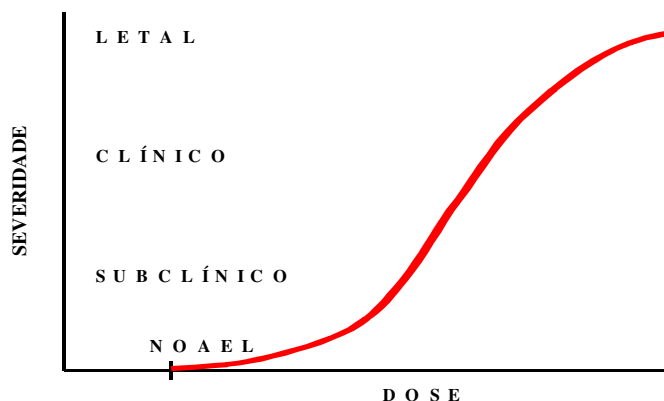
Nota: * Com base em Hodge e Sterner (1943); ** Dose única; *** Exposição para 4 horas dando 33-66% de mortalidade.

Adaptado de Luckey, T.D.; Venugopal, B. Metal toxicity in mammals – 1⁽³¹⁾.

O efeito adverso de um agente químico nos organismos vivos é geralmente proporcional à concentração do agente tóxico no tecido-alvo. Seria, portanto, ideal conhecer a concentração do toxicante no sítio de ação. Na prática, mede-se a concentração no sangue, que constitui o tecido acessível e em constante comunicação com o órgão-alvo, ou na urina, que é um filtrado sangüíneo. A dosagem é, portanto, o fator mais importante na estimativa do potencial de uma determinada substância produzir efeito tóxico.

3.1.1 Dose-resposta limiar

É amplamente aceito, com relação à dose-resposta, que o modelo com limite é o paradigma dominante e tem sido utilizado, pelas agências reguladoras, no estabelecimento de níveis de exposições aceitáveis para substâncias não-carcinógenas. Assume-se que, para a maioria dos compostos, sua capacidade tóxica é expressa unicamente acima de certos limites e que este efeito tóxico aumenta com o incremento da dose até um certo nível máximo (figura 4).



Nota: NOEL - *No Observed Adverse Effect Level* (nível de efeito adverso não-observável)
Adaptado de Rosenstock, L.; Cullen, M.R. *Textbook of Clinical Occupational and Environmental Medicine*⁽³⁵⁾.

Figura 4. Relação dose-efeito para substâncias com limiar

É aceito, portanto, que até o limite do NOAEL, a resposta do grupo exposto seria idêntica a do grupo não-exposto (controle). Somente doses superiores produziram efeito adverso na maioria das pessoas expostas.

A curva dose-resposta representa um padrão de exposição estabelecido de acordo com um NOEL determinado experimentalmente⁽³³⁾. Este modelo pode afetar numerosos aspectos das atividades de pesquisa inclusive no que diz respeito à seleção de modelos biológicos, às medidas de desfechos e ao desenho dos estudos. Também pode influir na interpretação e na modelagem da relação dose-resposta⁽¹²⁾.

A dose particular de um composto sob estudo para o qual humanos podem estar expostos diariamente, durante sua vida inteira e sem experimentar qualquer efeito adverso à saúde, é denominada de dose diária aceitável (*Acceptable Daily Intake* (ADI)), no chamado modelo derivado de risco de tolerância zero para agentes químicos não-genotóxicos.

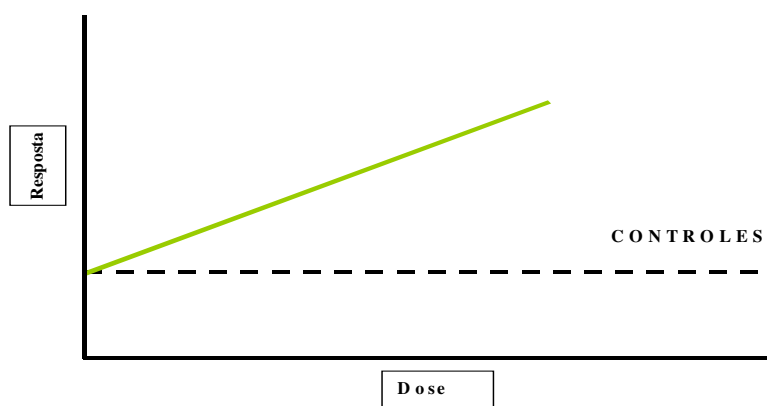
Apesar do consenso de que as pessoas reagem de modo diferente aos estímulos, existindo uma resposta comum e previsível na maioria dos indivíduos, e que nos limites de uma distribuição gaussiana estejam posicionados os resistentes e os hipersensíveis, com reações extremadas, pouca importância tem sido dada ao estado do indivíduo – uma vez que a maioria dos trabalhos extrapola conclusões a partir de modelos animais – que tem sido assumido como bem nutrido e numa situação ideal, não considerando os múltiplos agressores diários, suas significativas variações, as influências da dieta, os estresses, as doenças, os processos de reparo, as terapias e a toxicidade.

3.1.2 Dose-resposta linear

A noção de que um único contato de uma molécula de um agente capaz de produzir dano ao ácido desoxirribonucléico (DNA) pode, na condição mais desfavorável, induzir um ponto de mutação em um gene crucial e, em longo prazo, levar à tumorigênese, mesmo sendo pouco provável, pode dar sustentação à avaliação de efeito para agente genotóxico. Conseqüentemente, o conceito para dose-limite segura não é irrestritamente aplicável, visto que o risco de câncer, no caso de exposição, é inevitável.

São definidos como agentes genotóxicos os compostos que demonstram capacidade inerente de induzir dano genético, evidenciado por resultado positivo, obtido em teste *in vitro* dedicado (tipo ensaio de mutação, teste de dano cromossomial), assim como em bioensaio para câncer, em geral, envolvendo duas espécies biológicas diferentes, que permite o cálculo da dose tolerável para um dado agente genotóxico, aplicando a extrapolação. Esta extrapolação utiliza a menor dose do carcinógeno genotóxico sob estudo a qual parece ser capaz de induzir significativa tumorigênese acima do padrão “espontâneo” de incidência de câncer. O nível de risco de desenvolver câncer considerado como tolerável é de um caso adicional de câncer devido à exposição para este carcinógeno, para cada um milhão de indivíduos expostos, durante seu tempo de vida ⁽²⁵⁾.

Para agentes carcinogênicos genotóxicos, o percentual de indivíduos afetados diminui na proporção da redução da dose. Assumindo a verdadeira incidência de tumor em 10% (um em dez) na dose x , a incidência do tumor pode ser extrapolada para um em 100 na dose de $0,1x$, para um em 1.000 na dose de $0,01x$ e assim por diante, mas nunca será zero. Qualquer padrão de exposição acima de zero leva a uma certa percentagem da população que pode não estar segura ⁽³³⁾ (Figura 5).



Adaptado de Calabrese, E. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine ⁽¹³⁾.

Figura 5. Relação dose-resposta para substâncias carcinogênicas genotóxicas, sem limiar

Para carcinógenos genotóxicos, entretanto, a linearidade dose-resposta pode ser postulada unicamente para situações nas quais o efeito é dominado por um único modo de ação, tal como a formação de adutores de DNA. Em altas doses, fenômenos de saturação e mecanismos adicionais resultam em desvio da linearidade⁽¹³⁾.

Contudo, a incidência do tumor nos bioensaios tem de ser significativamente aumentada, acima do padrão, na ordem de vários percentis, para que o desfecho possa ser observado, implicando esta extrapolação em direção a um risco tolerável na ordem de quatro a cinco vezes de magnitude, na qual as observações factuais são mensuráveis. A forma real da curva nestas baixas doses é, portanto, desconhecida.

Para algumas substâncias químicas (pró-carcinógenos), seu potencial carcinogênico só é realizado após a conversão metabólica que resulta em um metabólito eletrofílico reativo, ou seja, naquele composto que vai causar danos ao DNA. Esta conversão neoplásica (iniciação) ocorre quando um evento genético (mutações, rearranjos cromossômicos, inserções ou deleções de genes e amplificação de genes) resulta em ativação de oncogenes e/ou inativação de genes supressores de tumores⁽³²⁾.

Por outro lado, os mecanismos de reparo de DNA em mamíferos são executados de acordo com seqüência básica de eventos, já que todos eles possuem uma etapa de reconhecimento, de incisão e excisão do sítio do dano, com conseqüente preenchimento da lacuna deixada por uma DNA polimerase. Várias enzimas participam de cada uma das etapas, cada tipo de lesão será removido por mecanismos específicos e as deficiências em algumas dessas enzimas são conectadas com a ocorrência de determinados tipos de tumores⁽²⁷⁾.

A etapa de iniciação corresponde ao evento original desencadeador de todo o processo. Este evento é, em última análise, uma alteração estrutural permanente do genoma da célula somática que atinge genes fundamentais para regulação e controle do crescimento celular. A mutação pode ter origem em erros no reparo de danos causados ao DNA, e incluem a substituição ou pareamento incorreto de pares de bases levando a mutações pontuais (*point mutations*), adições ou deleções de pequenos segmentos de pares de bases produzindo deslocamentos do quadro de leitura (*frameshift mutations*) e transposições que resultam em rearranjos do códon. Assim, a iniciação parece ser um evento relativamente comum que pode ocorrer até mesmo espontaneamente, sendo provável que os organismos adultos contenham várias células iniciadas latentes na maioria de seus órgãos⁽¹⁸⁾.

Na etapa de promoção, não há modificações da estrutura do DNA, mas sim

mudanças na expressão do genoma. Portanto, de alguma forma, os agentes promotores atuam no processo de transdução de sinais ambientais para o genoma alterado, interferindo assim com a subsequente expressão do mesmo. A promoção envolve a expansão clonal das células “iniciadas” e exige a proliferação celular necessária para converter o dano ocorrido no DNA em mutação, fixando a alteração genética. Além disso, o processo proliferativo e a expansão clonal aumentam a probabilidade de alterações genéticas adicionais nas células iniciadas, isto é, uma segunda mutação, o que leva à etapa subsequente de progressão do tumor ⁽¹⁾.

Se durante a promoção não ocorrem mudanças genéticas e as alterações tissulares (hiperplasia) são irreversíveis, na etapa de progressão a característica é a ocorrência de múltiplas alterações genéticas e a independência da persistência do estímulo do processo proliferativo. Nesta etapa, a célula torna-se “imortalizada” e há aumento progressivo da instabilidade genômica, que se traduz pelo aparecimento freqüente de aberrações cromossômicas nas células neoplásicas. Embora o tumor possa resultar da descendência de uma única célula iniciada, há considerável heterogeneidade celular nas neoplasias em virtude desta instabilidade ⁽¹⁸⁾.

Quebras na cadeia fosfodiéster do DNA, particularmente as quebras duplas (*Double Strank Breaks* (DSB)) podem acontecer por causa do metabolismo normal de DNA. Entretanto, seu nível pode ser incrementado após a exposição a agentes genotóxicos, por causa da ação dos mecanismos de reparo de DNA. Assim, sinais de alarme são gerados quando o nível dessas quebras ultrapassa o limite fisiológico da célula. Nos processos de reparo de DNA se, nos pontos de checagem celular, o nível dos danos é excessivo, a célula é conduzida para a morte por apoptose ⁽³⁰⁾.

As quebras no DNA são danos que podem ser reparados por uma de duas vias, coletivamente denominadas de Reparo de Dupla Quebra do DNA (*DNA Double Strand Breaks Repair* (DSBR)): a do Reparo por Recombinação Homóloga (*Homologous Recombination* (HR) ou pela Ligação de Extremidades Não-Homólogas (*Non Homologous End Joining* (NHEJ)). Este complexo promove o pareamento das fitas homólogas, criando uma região dupla-fita em interse o, onde havia a quebra ⁽²⁷⁾. Conceitualmente falando, o reparo das quebras pela via HR   mais fidedigno em termos de manuten o da seq ncia de DNA do que aquele executado pelo NHEJ. Cada um desses mecanismos de reparo conserta danos específicos, embora possa haver coopera o entre eles.

Mesmo pequenas deficiências na capacidade de remo o dos danos podem incrementar o nível de risco de indivíduos expostos a certas condi oes do ambiente.

Assim, a permanência desses danos é capaz de aumentar a chance de erros durante a replicação do DNA, aumentando o nível de mutações acumuladas, o que resulta em progressiva instabilidade genética e transformação maligna das células afetadas ⁽²⁷⁾.

É provável que a iniciação do processo de instabilidade esteja correlacionada com a diminuição da eficiência dos mecanismos de reparo de DNA, dada a herança de alelos menos eficientes ou nulos.

Apesar da grande relevância dos mecanismos de reparo de DNA na resposta a agentes genotóxicos, principalmente aqueles provenientes de fontes ambientais, alguns alelos polimórficos podem ser mais eficientes do que outros e há ainda os alelos nulos (não funcionais) ⁽²⁷⁾.

Porém, o tempo de latência entre o início da exposição ocupacional a agentes cancerígenos e o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas é bastante variável, de acordo com o tipo celular, podendo variar em média, para a leucemia, um período de cinco anos ou mais ⁽²⁹⁾ e de cinco a cinquenta anos para o câncer cutâneo ocupacional⁽²⁾. Este é um dos fatores que leva à dificuldade no estabelecimento donexo causal entre exposição e diagnóstico da doença, assim como o pouco interesse do médico assistente na realização da investigação – que em muitos casos é trabalhosa, tendo em vista a origem ter sido ocupacional ou não, não interfere no diagnóstico, terapêutica e prognóstico.

Na extrapolação do risco carcinogênico para baixas doses deve-se considerar o modo de ação do agente químico. Para os carcinógenos genotóxicos, os estudos de casos associados a agentes químicos apontam para numerosas possibilidades de avaliação do risco carcinogênico. Por exemplo, dados positivos dos efeitos cromossômicos isolados na ausência de mutagenicidade podem dar suporte à caracterização de compostos que produzam efeitos carcinogênicos unicamente em altas doses ⁽⁷⁾.

Existem, portanto, diferentes tipos de carcinógenos ⁽⁷⁾:

- Os carcinógenos genotóxicos sem limiar, para os quais, na avaliação de risco de baixas doses, o modelo linear não-limiar parece apropriado;
- Os carcinógenos genotóxicos, para os quais a existência de limite pode não ser suficientemente sustentada – nestes casos, o modelo linear não-limiar é usado como presunção, com base na incerteza científica e no princípio da precaução;

- Os carcinógenos genotóxicos, para os quais a prática limiar é sustentada; e
- Os carcinógenos não-genotóxicos e os carcinógenos DNA não-reativo. Para estes compostos um limiar verdadeiro é associado a um nível de efeitos adversos não observado, claramente fundamentado.

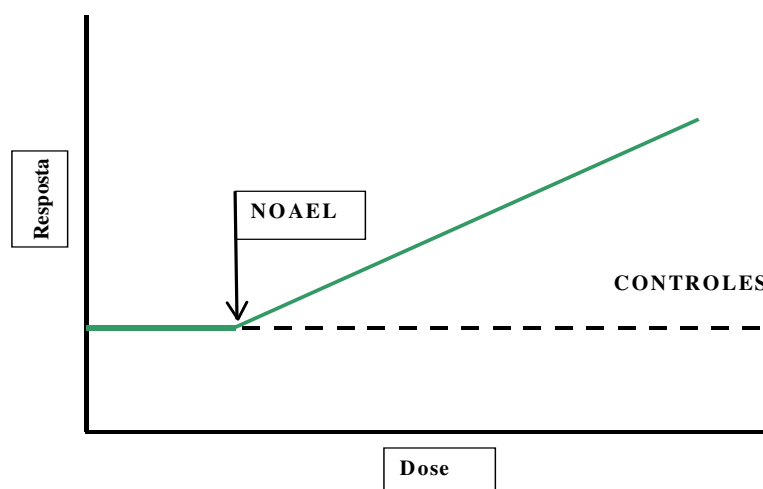
As pesquisas no campo da epidemiologia molecular têm fornecido fortes evidências da contribuição efetiva do ambiente no surgimento do câncer humano e também sobre as situações de risco muito influenciadas pela susceptibilidade individual. Tem havido interesse não apenas pelo levantamento dos riscos populacionais, mas também dos riscos individuais no surgimento das neoplasias.

A relação da dose-resposta sublinear é freqüentemente vista nos testes toxicológicos, particularmente com bioensaios para carcinogenicidade. Isto pode ser explicado por superposição de vários efeitos que modulam ou contribuem para o processo de formação do câncer. Por exemplo, o processo de reparo do DNA pode tornar-se saturado com o aumento da dose do carcinógeno genotóxico, ou citotoxicidade de altas doses que resultam em processos regenerativos que aceleram a conversão da lesão do DNA primário, por mutação. A resposta para a abordagem combinada pode parecer ser supraditiva, embora, de fato, seja dose-aditiva ao longo da curva dose-resposta linear, para um único agente ⁽¹³⁾. Contudo, a morte celular traz à tona uma reação imune que pode estar associada com o estresse oxidativo, o qual pode resultar num nível indireto aumentado do dano de DNA, relacionado ao oxigênio nas células vizinhas sobreviventes ⁽¹³⁾.

Crump *et al.*⁽¹⁴⁾, ao estudarem relação dose-resposta da exposição por inalação ao cromo hexavalente (Cr VI) e a mortalidade por câncer de pulmão, avaliando o risco relativo e o risco aditivo, consideraram que a constatação de elevadas exposições de curta duração (por um ou mais meses) pode ser uma melhor medida de dose, que a exposição cumulativa durante todo o período de vida, tendo por base dados mecanísticos, os quais sugerem que a exposição respiratória a concentrações de Cr VI que excedam a capacidade pulmonar de redução (a cromo trivalente), antes da absorção, é mais provável de resultar em dano do DNA e potencialmente causar o câncer de pulmão, que exposições longas a baixas concentrações. Este estudo, entretanto, apresentou limitado poder de detecção em baixa concentração.

Contudo, não se pode postular uma dose limite para uma população heterogênea, tendo em vista que os antecedentes de carcinogênese e a exposição

específica diferem entre indivíduos. A dose-limite pode, entretanto, ser definida exclusivamente com base em um indivíduo e para um órgão específico ⁽³²⁾ (figura 6).



Nota: NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level* (nível de efeito adverso não-observado). Adaptado de Calabrese, E. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine ⁽¹³⁾.

Figura 6. Relação dose-resposta para substâncias carcinogênicas com limiar

3.1.3 Dose-resposta bifásica

A idéia de homeostase desenvolvida por Walter Bradford Cannon (1871-1945) já estava conceitualmente presente, em 1878, no *milieu interieur* (meio interno) de Claude Bernard: “todo mecanismo vital, não obstante as variações que possa ter, tem somente um objetivo, aquele de preservação constante das condições vitais, no meio interno”. Qualquer interação e qualquer agente exógeno – incluindo nutrientes, água, fármacos e outros agentes químicos, tanto quanto calor e lesão física – provocam resposta homeostática no hospedeiro que ajuda ao retorno ao equilíbrio dinâmico original (equilíbrio estável). Este estado estável de equilíbrio dinâmico pode ser o resultado de complexa seqüência de eventos, com um ou mais laços de realimentação, mas tendo sempre por base o simples princípio da estimulação direta ou indireta ou inibição direta ou indireta. A estimulação indireta é devida à abolição de um sinal inibitório e a inibição indireta é causada por término do sinal estimulatório ⁽¹⁷⁾.

Paracelsus, ao declarar “que a dose faz a diferença entre tóxico e o remédio”, incluiu o reconhecimento implícito de diferentes efeitos em altas e baixas doses.

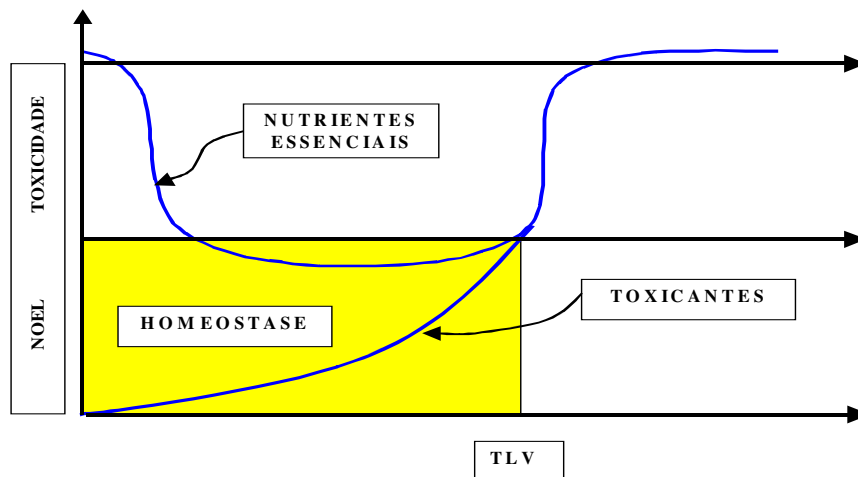
Exposições contínuas a pequenas quantidades de metais produzem efeitos cumulativos que podem resultar em intoxicação crônica com sintomas neurológicos, nutricionais e metabólicos. Em função das suas propriedades físico-químicas, altas doses destes metais levam à toxicidade aguda ⁽³¹⁾.

Têm sido identificados um conjunto de substâncias e grande número de situações nas quais um mesmo composto pode causar efeitos opostos seguindo pequenas *versus* grandes exposições, ou efeitos precoces *versus* tardios ⁽¹⁷⁾.

Com atenção específica para a dose-efeito, uma questão crítica é saber se altas doses podem inibir algumas respostas que são estimuladas em doses muito baixas, traçando uma curva dose-resposta bifásica, peculiar, na forma de “U” ou “∩”⁽³⁶⁾.

Tais achados desafiam não somente o modo como são desenhados os experimentos científicos, integrados os dados e aplicados os modelos estatísticos; mas também o modo como é contextualizada a toxicologia.

O comportamento da curva dos nutrientes essenciais assume a forma de “U” e a dos toxicantes não-essenciais a de “S”. Assim, nas baixas doses, apresentam comportamentos diferentes e o mesmo desenho quando em altas doses (figura 7).

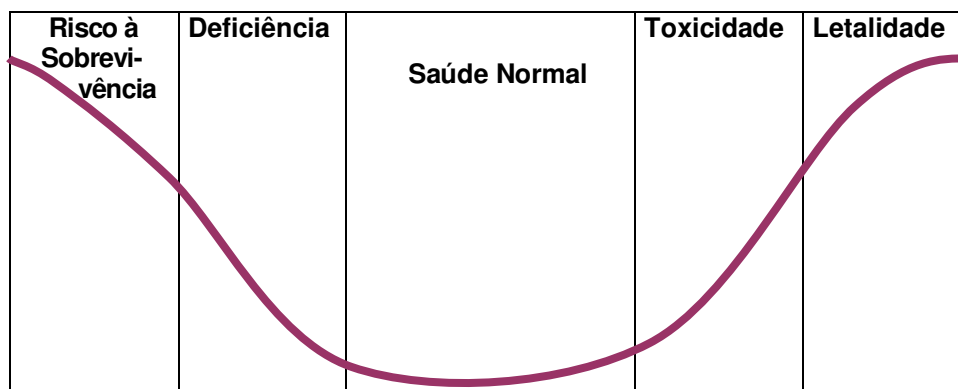


Nota: NOEL – *No Observed Effect Level* (nível de efeito não-observável); TLV – *Threshold Limit Value* (Valor Limite de Exposição).

Adaptado de Rosenstock, C. *Textbook of clinical occupational and environmental medicine* ⁽³⁵⁾.

Figura 7. Relação dose-resposta para toxicantes e nutrientes essenciais

A curva de risco hipotética para distribuição das necessidades de um nutriente é uma distribuição normal. Apresenta geralmente espectro de atividade complexa, pois nos dois extremos, é incompatível com a vida. A carência pode levar ao quadro clínico de deficiência, enquanto o excesso resulta em intoxicação (figura 8). A faixa ótima está contida entre as recomendações nutricionais – *recommended dietary allowance* (RDA) e o limite máximo de ingestão tolerável – *tolerable upper intake level* (UL) ⁽¹⁷⁾.



Adaptado de Luckey, T.D.; Venugopal, B. Metal toxicity in mammals – 1⁽³¹⁾.

Figura 8. Efeitos das concentrações dos nutrientes essenciais

Assim, um mesmo metal, dependendo de suas características e dose, pode ser classificado como inócuo, nutriente essencial, estimulador, agente terapêutico, agente nocivo e até mesmo letal⁽³¹⁾. Portanto, no processo de reconhecimento do efeito tóxico, arsênio, cádmio, selênio, níquel, vanádio, silício e estanho, que classicamente têm longa história como elementos tóxicos, nos anos 1960 do século passado, foram reposicionados e propostos como nutrientes essenciais. Também foram avaliados os limites tóxicos de nutrientes essenciais, tais como cobalto, cobre, cromo, ferro e zinco⁽³¹⁾. Outros exemplos bem conhecidos de resposta bifásica é a concentração sangüinea de glicose e de hormônio tireoidiano, caracterizada pelos quadros clínicos de hipo e hiperglicemia e de hipo e hipertireoidismo, respectivamente.

Dentre os medicamentos, existem vários que apresentam diferentes ações, em função da dose. A cânfora, em pequenas doses, é reconhecida como estimulante do Sistema Nervoso Central (SNC), mas as grandes doses levam ao efeito oposto. Anfetaminas são exemplos bem conhecidos de efeito hormético; o efeito estimulatório é abolido pelo rápido metabolismo (cinética), mas a sobrecompensação homeostática, na forma de depressão do SNC, pode aparecer após alguns dias⁽³⁶⁾.

O ácido acetil salicílico pode ser utilizado como antiadesivante plaquetário em baixas doses; analgésico; ou antiinflamatório, em altas doses.

A nicotina apresenta efeito positivo sobre a memória, observado em qualquer dose. A incidência de Alzheimer e Parkinson entre tabagistas é menor e a prevalência e gravidade dessas doenças também. Contudo, os efeitos benéficos não são suficientes para justificar o uso desta substância, mesmo em baixas doses, frente aos riscos potenciais amplamente comprovados⁽⁹⁾, de câncer e doenças cardio-vasculares.

Os efeitos bifásicos do consumo de etanol têm sido descritas por grande número de grupos de pesquisas, com efeitos observados em populações de diferentes

gêneros, raças e nacionalidades. Em relação ao sistema nervoso central, afetam grande número de modelos animais e comportamento humano dose-dependente, com início estimulatório em baixas doses e inibição (depressão) em altas doses. O etanol também afeta inúmeros órgãos, incluindo fígado, rins, coração, baço e o sistema endócrino. Na proteção da doença cardiovascular em humanos é um fenômeno bem estudado e documentado, pois na maioria dos estudos, as faixas de respostas estimulatórias em baixas doses foram julgadas estatisticamente significantes, e de ocorrência reproduzível. Também está bem estabelecido que a exposição ao etanol em altas doses promove, em modelos animais e em humanos, numerosas anomalias no feto, tais como: redução na taxa de implantação; embrio-transporte, no oviduto, prejudicado e retardo no desenvolvimento. Em embriões e nos fetos de camundongos, aspectos morfológicos anormais resultam das exposições *in vivo* ao álcool durante o período de pré-implantação.⁽¹⁰⁾

Estima-se que 50% de todos os agentes potencialmente nocivos podem ser estimulantes, em doses mínimas⁽³¹⁾, e, sob condições limitadas e específicas, baixas doses de diferentes compostos tóxicos têm efeito benéfico.

3.1.3.1 Interferentes endócrinos

Também chamados de moduladores, desreguladores, interruptores ou disruptores endócrinos, são substâncias químicas exógenas ou misturas que alteram a estrutura ou a função do sistema endócrino e causam efeito adverso ao organismo exposto, sua descendência, nas populações ou subpopulações de organismos expostos tendo por base os princípios científicos, o peso de evidências e o princípio da precaução⁽⁵⁾. Ou, ainda, são definidos como qualquer substância exógena que causa efeito adverso à saúde, secundários a alterações da função endócrina em organismos intactos, ou na sua prole⁽²⁶⁾. Sua curva dose-resposta assume a forma de “U”, com ação sobre o sistema endócrino quando em baixas doses e ações tóxicas diferentes quando em altas doses.

O interesse a respeito destes agentes químicos – tais como as dioxinas, alguns dos praguicidas e dos plastificantes, o percloroetileno, o estireno, os ftalatos e as bifenilas policloradas (PCB), tem crescido porque as exposições dos organismos animais e humanos podem resultar em interferência funcional no sistema endócrino.

Até mesmo níveis muito baixos de interferentes, quando se acumulam *in vivo*, imitam, antagonizam, enfraquecem ou inibem a ação dos hormônios endógenos e

provocam anormalidades de crescimento, reprodução, desenvolvimento, comportamento e função imune ou causam neoplasias malignas ⁽⁵⁾⁽³¹⁾.

Geralmente, ingeridos por meio de alimentos, são altamente lipossolúveis e minimamente degradáveis, com tendência de acúmulo no organismo, via cadeia alimentar ⁽⁶⁾⁽³¹⁾. Seus efeitos também podem acometer os filhos de mães expostas durante a gravidez e amamentação.

As informações experimentais disponíveis auxiliam na caracterização do risco dos interferentes endócrinos, com respeito a numerosas questões, incluindo: a hipótese de maior sensibilidade de embriões/fetos aos interferentes endócrinos; conseqüências irreversíveis da exposição antes da maturação do sistema homeostático e durante o período de expressão genética; e, informações quantitativas relacionadas a fenômenos específicos do desenvolvimento ⁽⁵⁾.

Atenção especial tem sido dada à ação em três sistemas hormonais: estrogênios, androgênios e hormônios tireoidianos, e seu desenvolvimento normal, pois durante o desenvolvimento, os órgãos são especialmente sensíveis às baixas concentrações de esteróides sexuais e hormônios tireoidianos. Reconhece-se que existe diferença na resposta endócrina de adultos comparada com a resposta embrionica/fetal/neonatal. As alterações induzidas por exposição a estes hormônios durante o desenvolvimento são freqüentemente irreversíveis, em contraste com alterações reversíveis induzidas por exposição a hormônios transitórios nos adultos ⁽⁵⁾.

Hayes, com diferentes grupos de colaboradores ⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾, tem estudado, nos últimos anos, o impacto da atuação dos praguicidas, no ambiente, como interferente endócrino. Estudou o efeito isolado (0,1ppb) e combinado de nove praguicidas (4 herbicidas, 2 fungicidas e 3 inseticidas) utilizados em plantações de milho no meio-oeste norte-americano. Examinou o crescimento de larvas e o desenvolvimento, diferenciação sexual e função imune em sapos leopardos. Constatou alterações hormonais, na diferenciação sexual, no desenvolvimento e dano ao timo resultando em imunossupressão. Concluiu que a avaliação de cada pesticida isoladamente é inadequada para estimar o impacto adverso sobre o desenvolvimento dos anfíbios ou para vincular os pesticidas ao declínio no número de anfíbios, pois as misturas produziam mais efeitos que os componentes isolados.

3.1.3.2 Hormese

Como a potencialidade relativa é uma propriedade intrínseca dos agentes,

enquanto que a susceptibilidade é uma propriedade intrínseca do hospedeiro e o espectro de efeitos possíveis é uma propriedade intrínseca da interação do agente/hospedeiro, existem, portanto, duas possibilidades gerais para esta interação: estimulação e inibição (ou até mesmo anulação), que podem ocorrer por processos dinâmicos ou sinérgicos ⁽³⁶⁾.

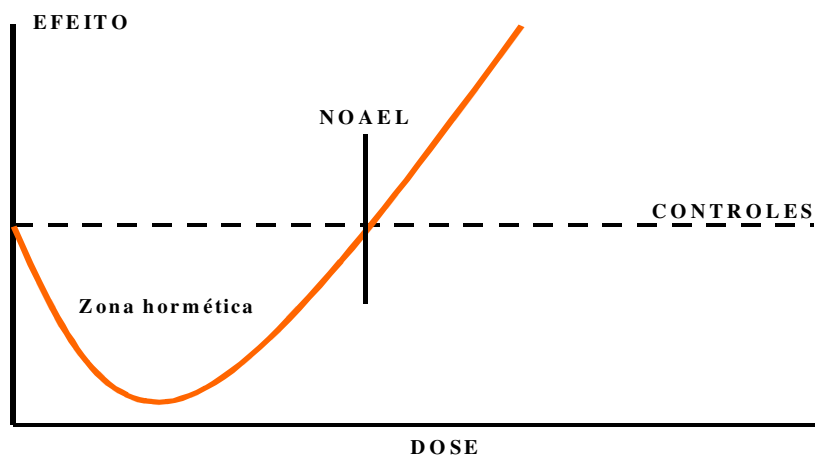
A hormese é caracterizada por relações dose-resposta bifásicas exibindo estimulação a baixas doses e inibição em altas doses ⁽⁸⁾⁽¹¹⁾⁽²³⁾. Sua definição é de natureza descritiva, e como numerosos mecanismos biológicos de regulação de processos e estratégias estão envolvidos, para realizar esta tarefa na alocação de recursos regulatórios, nenhum mecanismo hormético isolado é esperado, mas é evidente a existência de homeostase na manutenção de estratégias de regulação ⁽⁸⁾.

Embora a hormese tenha sido largamente observada no contexto experimental, ainda está sendo testada em toxicologia ocupacional, para se determinar a possibilidade de obter avaliação mais acurada do risco de exposição a baixas doses, quando presentes no ambiente de trabalho ⁽⁸⁾.

Townsend e Luckey ⁽³⁸⁾ propuseram a curva β para descrever efeitos horméticos. Segundo Rozman K.K. e Doull J. ⁽³⁶⁾, existem efeitos de baixas doses que são, direta ou indiretamente, estimulatórios ou inibitórios; e efeitos de altas doses os quais são, diretamente ou indiretamente, inibitórios ou estimulatórios. Contudo que a capacidade homeostática de um organismo não seja excedida, de tal maneira que sinais, quando abolidos, possam levar à sobrecompensação homeostática, podendo a resposta ter o desenho de curva- β ou curva- β invertida (figuras 9 e 10). Entretanto, esta pode levar à conclusão errônea que processos estimulatório/inibitório ocorram pelo mesmo mecanismo ou similar. Eles, de fato, representam duas diferentes dose-respostas e são também tempo-dependentes; qualquer construção conceitual é muito difícil porque para distinta dose e efeito, tempo não é uma simples variável, mas sim uma complexa variável correndo em diferentes escalas por diferentes processos.

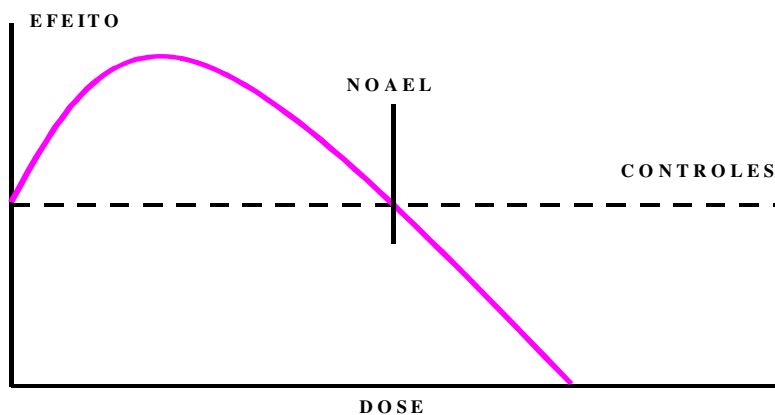
Assim, os processos iniciados por sinais inibitórios, seguidos por sobrecompensação homeostática, podem ser vistos como representativos da resposta hormética (figura 9), enquanto aqueles iniciados por sinais estimulatórios, seguidos por sobrecompensação homeostática, na outra direção, podem ser chamados de resposta hormoligótica (figura 10), se forem redefinidos e utilizada a terminologia de Luckey. A fronteira transicional entre hormese/hormoligose e toxicidade pode ser definida cientificamente por determinação dos limites de recuperação/adaptação em termos de doses e tempo de resposta ⁽³⁶⁾.

A representação da resposta hormética como uma curva dose-resposta em “U” ou “ \cap ” é função da medida do desfecho. Conseqüentemente, a hormese é um termo geral para relação dose-resposta bifásica para curva natural em “U” ou “ \cap ”⁽⁸⁾ (figuras 9 e 10).



Nota: NOAEL – *No Observed adverse Effect Level* (Nível de Efeitos Adversos Não Observável). Adaptado de Calabrese, E. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine⁽¹³⁾.

Figura 9. Relação dose-resposta bifásica – curva em U



Nota: NOAEL – *No Observed adverse Effect Level* (Nível de Efeitos Adversos Não Observável). Adaptado de Calabrese, E. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine⁽¹³⁾.

Figura 10. Relação dose-resposta bifásica – curva em \cap

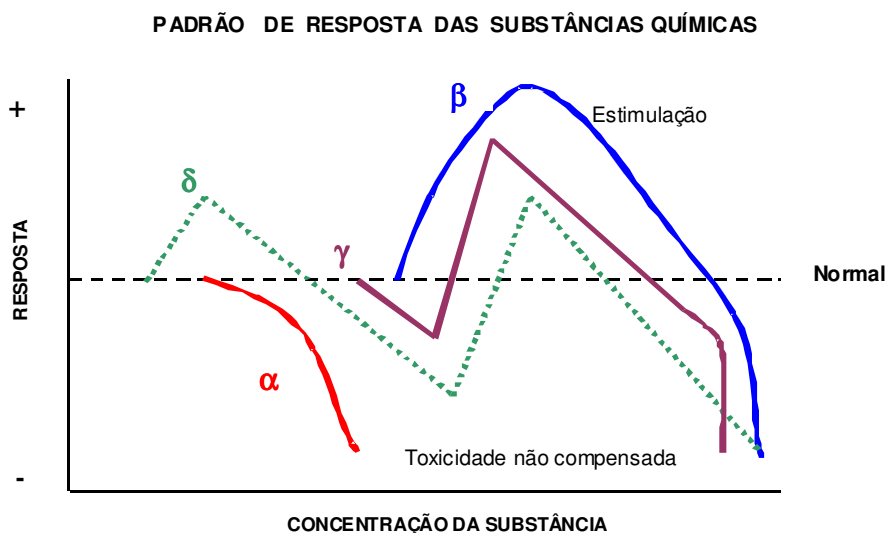
O reconhecimento da resposta hormética para agentes carcinogênicos pode ter enorme impacto na avaliação do risco de câncer, desde que ela tenha a capacidade de desafiar a suposição da linearidade de baixas doses⁽⁹⁾. Assim, na avaliação do risco de carcinógenos, a hormese pode ter impacto prático muito significativo, porque o conceito hormético assume a existência de limites para doses maiores que a zona hormética; e a aceitação da hormese levará a modificação na prática corrente de avaliação de risco do câncer⁽¹¹⁾.

3.1.4 Padrões de resposta tóxica

Qualquer substância química pode ser tóxica em concentração suficientemente alta, independente de seus efeitos iniciais. Assim, os agentes químicos podem ser distribuídos em quatro grupos (figura 11) em função de sua resposta⁽⁸⁾⁽³⁸⁾:

- a) Padrão alfa (α) - representado por substâncias que ainda não têm evidência de resposta estimulatória, o que pode ser devido à falha no método de avaliação ou falta de estudo;
- b) Padrão beta (β) - apresenta estimulação seguida de depressão ou resposta negativa, quando a concentração é aumentada;
- c) Padrão gama (γ) - apresenta depressão em baixas concentrações, seguida de estimulação. Estas substâncias, podem apresentar uma segunda depressão; e
- d) Padrão delta (δ)- apresenta depressão em baixas concentrações, seguida de estimulação e uma segunda depressão.

Contudo, os padrões denominados de gama e delta provavelmente fazem parte de um mesmo padrão.



Adaptado de Luckey, T.D.; Venugopal, B. Metal toxicity in mammals – 1⁽³¹⁾.

Figura 11. Padrão de resposta das substâncias químicas

4. DISCUSSÃO

Estima-se entre 30.000 e 60.000 o número de substâncias químicas utilizadas industrialmente ⁽²⁸⁾. Grande parte delas apresenta relação dose-resposta do tipo determinístico, na qual assume importância principalmente as exposições em altas concentrações.

Quando o efeito nocivo apresenta comportamento do tipo estocástico, fica mais difícil o controle e a estimativa do número de indivíduos afetados. Acrescente-se que a maioria dos indivíduos está submetida às exposições de múltiplas substâncias químicas, que em função de sua estrutura química apresentam mecanismos de ação e intensidade de efeitos nocivos diferenciados, enquanto o ser humano possui capacidade extraordinária de adaptação física ao ambiente ⁽³⁶⁾.

Diante de tantas exposições, o organismo reage com seu arsenal de mecanismos de biotransformação, reparo celular e adaptações e, algumas vezes, quando isto não é possível, com a morte celular no intuito de restabelecer a homeostase. São mecanismos potentes, alguns ainda não completamente conhecidos, que atuam até o limite de sua capacidade, quando então se instalam os sinais e sintomas que podem, sob condições específicas, levar ao desencadeamento de quadros clínicos de magnitude, conseqüências e duração variadas.

Marcadas diferenças regionais são observadas em relação às concentrações naturais de agentes químicos aos quais determinadas populações estão expostas e para as quais desenvolveram resistência. Porém, estudos de geologia médica e epidemiologia ambiental têm evidenciado que a atividade antropogênica, as grandes e freqüentes intervenções no meio ambiente e a mobilidade dos indivíduos têm modificado o ambiente geral, expondo os indivíduos a agentes químicos.

Mesmo em doses extremamente baixas, pessoas cronicamente expostas a agentes químicos podem esgotar seus mecanismos de homeostase devido ao efeito cumulativo. Também podem apresentar um grupo heterogêneo de manifestações pelas exposições a agentes químicos comuns, em doses extremamente baixas, nas quais são descritos múltiplos sintomas que são denominados de intolerância idiopática.

Genes de reparo de DNA trabalham continuamente no sentido de removerem danos formados no genoma, quer espontaneamente, quer induzidos por agentes ambientais. Sua ação é diretamente associada à manutenção da estabilidade genética do organismo. No momento de sua replicação por uma DNA polimerase, espera-se

que quaisquer danos tenham sido removidos, de modo a não resultarem em erros de replicação (as mutações). Assim, assume-se que virtualmente todos os tipos de tumores possam ter sido originados de alterações inatas ou adquiridas em algum desses mecanismos⁽³⁰⁾.

Os interferentes endócrinos evidenciaram a necessidade de se estudar não apenas os efeitos tóxicos das altas doses, mas também as baixas doses, podendo ambas ser deletérias e apresentarem efeitos distintos.

Nos últimos anos, ganhou relevância entre os toxicologistas o estudo das curvas dose-resposta do tipo bifásico, também conhecidas como curvas em “U”, “∩”, “β” ou “J”, nas quais são observadas, para uma mesma substância química, respostas diferenciadas, tanto em altas quanto em baixas doses. Assim, a despeito dos conhecimentos atuais, ainda se requer rigorosos e poderosos estudos desenhados com grande número de doses, acima e abaixo do NOAEL, corretamente espaçados e muitas vezes com um componente temporal⁽⁸⁾.

O conceito de hormese, como resposta adaptativa, na qual altas doses provocam efeitos deletérios ao organismo e baixas doses efeitos benéficos, com base na utilização ótima de recursos, é um conceito que desperta interesse, mas ainda não se conhece como poderiam testes experimentais avaliá-lo a favor ou contra⁽²³⁾. Os testes estatísticos, como atualmente padronizados, podem ser insuficientes para sustentar a identificação da hormese quando, de fato, se fizer presente⁽³⁷⁾. Não existe base física, química, bioquímica, endocrinológica ou farmacológica que explique como a hormese é em nível dos átomos, moléculas e/ou macromoléculas celulares⁽²³⁾. Se a resposta estimulatória de baixas doses for assumida como sendo benéfica, a tomada de decisão pode focar a hormese como potencial aditivo benéfico para a sociedade e estimar um padrão otimizado de exposição de base populacional⁽¹¹⁾.

A opção do risco mínimo, que tem guiado essencialmente todas as agências regulatórias ambientais, tem ênfase completa no evitar o dano, deixando de considerar o benefício afirmativo⁽¹¹⁾. Por outro lado, o propósito de determinar a dose benéfica humana – *Human Beneficial Dose* (HBD) de compostos tipicamente considerados como carcinógeno é controverso⁽³⁷⁾. A consequência mais importante da utilização da hormese/hormoligose será para o gerenciamento de risco/segurança, sendo inevitável, ética e legalmente defensável, que se aumente o questionamento ao se projetarem riscos específicos, na região de benefícios não específicos, e, por meio disso, privar o público dos benefícios à saúde⁽¹³⁾⁽³⁶⁾.

Portanto, para avaliação e controle das exposições a agentes químicos, é

fundamental conhecer a toxicodinâmica e conseqüentemente o padrão esperado da relação dose-efeito do organismo exposto.

5. CONCLUSÕES

- Existem diferentes curvas dose-resposta em função da estrutura química das substâncias e das suas toxicodinâmicas;
- O ser humano possui capacidade extraordinária de adaptação e reparo celular;
- Em geral, a curva dose-resposta das exposições às substâncias químicas apresenta distribuição gaussiana. Mesmo em doses extremamente baixas, pessoas cronicamente expostas ou hipersensíveis (entre eles: crianças, idosos, gestantes e os alérgicos), podem apresentar um grupo heterogêneo de manifestações, enquanto no outro extremo se posicionam os resistentes;
- Marcadas diferenças regionais naturais ou decorrentes de atividade antropogênica podem expor populações a níveis diferentes de exposição, as quais podem demonstrar capacidade de adaptação e níveis de respostas diferenciados;
- Os carcinógenos podem ser genotóxicos sem limiar; genotóxicos com sustentação para a prática limiar; os não-genotóxicos e os DNA não-reativos, para os quais podem ser determinados valores limite;
- Nos últimos anos, ganhou relevância entre os toxicologistas e epidemiologistas os estudos das curvas dose-resposta do tipo bifásico, incluindo aquelas dos interferentes endócrinos e das substâncias com hormese.

6. REFERÊNCIAS

1. ABRAHAM, R.T. Checkpoint signaling: epigenetic events sound the DNA strand-breaks alarm to the ATM protein kinase. **BioEssays : news and reviews in molecular, cellular and developmental biology**.v.25 n.7 p.627-630, 2003.
2. ALI, S.A. Dermatoses Ocupacionais. In: MENDES, R. **Patologia do Trabalho**. 1.ed. São Paulo: Atheneu, 1995. p.139-172.

3. APOSTOLI, P.; MANNO, M. L'esposizione a base dosi può produrre effetti? **Giornale Italiano di Medicina _el Lavoro ed Ergonomia**, v.25, n.3, p.310-319, 2003.
4. ASHFORD, N.A.; MILLER, C.S. Low-level chemical sensitivity: current perspectives. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v.68, p.367-376, 1996.
5. BIGSBY, R.; CHAPIN, R.E.; DASTON, G.P.; DAVIS, B.J.; GORSKI, J.; GRAY, L.E.; HOWDESHELL, K.L.; ZOELLER, R.T.; vom SAAL, F.S. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. **Environmental Health Perspectives**, v.107, n.4 (suppl.), p.603-618, 1999.
6. BLOUNT, E.; CRESPO, M.; ROMANO, D. **Guia sindical para la eliminacion de tóxicos em la limpieza y desengrase de metales – disruptores endócrinos: un nuevo riesgo tóxico**. Local: Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud e Confederación Sindical de Comisiones Obreras. Paralelo Edición, data. 60p.
7. BOLT, H.M.; DEGEN, G.H. Human carcinogenic risk evaluation. Part II. Contributions of the EUROTOX specialty section for carcinogenesis. **Toxicological Sciences**, v.81, n.1, p.3-6, 2004.
8. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A. Defining hormesis. **Human & Experimental Toxicology**, v.21, n.2, p.91-97, 2002.
9. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A. Hormesis and high-risk groups. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v.35, p.414-428, 2002.
10. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A. Ethanol and hormesis. **Critical Reviews in Toxicology**, v.33, n.3/4, p.407-424, 2003.
11. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A. Hormesis: the dose-response revolution. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.43, p.175-197, 2003.
12. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A. The hormetic dose-response model is more common than the threshold model in toxicology. **Toxicological Sciences**, v.71, p.246-250, 2003.
13. CALABRESE, E.J. Hormesis: a revolution in toxicology, risk assessment and medicine: re-framing the dose-response relationship. **EMBO Reports**, v.5, sp.iss., p.S37-S40, 2004.
14. CRUMP, C.; CRUMP, K.; HACK, E.; LUIPPOLD, R.; MUNDT, K.; LIEBIG, E.; PANKO, J.; PAUSTENBACH, D.; PROCTOR, D. Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. **Risk Analysis**, v.23, n.6, p.1147-1163, 2003.
15. DELLA ROSA, H.V.; SIQUEIRA, M.E.P.B.; COLACIOPPO, S. Monitorização Ambiental e biológica. In: OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.145-161.
16. EATON, D.L.; KLAASSEN, C.D. Principles of Toxicology in: CASARETT, L.J.; KLAASSEN, C.D.; AMDUR, M.O.; DOULL, J., eds. **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 5.ed. New York: MacGraw-Hill, 1996. p.13-33.

17. FISBERG, R.M.; MARCHIONI, D.; SLATER, B. Aplicações das DRIs na avaliação da ingestão de nutrientes para grupos. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO. **Usos e aplicações das “Dietary reference intakes” DRIs**. São Paulo: SBAN, ILSI Brasil, 2001. p.35-47. Disponível em: <http://www.sban.com.br/educacao/pesquisa/documents/LIVRO-DRI-ILSI.pdf>. Acesso em: dia mês abrev. ano.
18. GOMES CARNEIRO, M.R.; PINTO, L.F.R.; PAUMGARTTEN, F.J.R. Fatores de risco ambientais para o câncer gástrico: a visão do toxicologista. **Cadernos de Saúde Pública**, v.13, suppl.1, p.27-38, 1997.
19. HAYES, T.B.; CASE, P.; CHUI, S.; CHUNG, D.; HAEFFELE, C.; HASTON, K.; LEE, M.; MAI, V.P.; MARJUOA, Y.; PARKER, J.; TSUI, M. Pesticide mixture, endocrine disruption, and amphibian declines: are we underestimating the impact? **Environmental Health Perspectives**, v.114, suppl.1, p.40-501, 2006.
20. HAYES, T.B.; COLLINS, A.; LEE, M.; MENDOZA, M.; NORIEGA, N.; STUART, A.A.; VONK, A. Hermaphroditic, demasculinized frogs after exposure to the herbicide atrazine at low ecologically relevant doses. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v.99, n.8, p.5476-5480, 2002.
21. HAYES, T.; HASTON, K.; TSUI, M.; HOANG, A.; HAEFFELE, C.; VONK, A. Atrazine-induced hermaphroditism at 0.1 ppb in American leopard frogs (*Rana pipiens*): laboratory and field evidence. **Environmental Health Perspectives**, v.111, n.4, p.568-575, 2003.
22. KIMMEL, C.A. Quantitative approaches to human risk assessment for noncancer health effects. **Neurotoxicology**, v.11, p.189-198, 1990.
23. KITCHIN, K.T. Defining, explaining and understanding hormesis. **Human & Experimental Toxicology**, v.21, p.105-106, 2002.
24. KLAASSEN, C.D. Principles of toxicology in CASARETT, L.J.; KLAASSEN, C.D.; AMDUR, M.O.; DOULL, J., eds. **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 3.ed. New York: Macmillan Publishing Company, 1996. p.11-32.
25. KLEINJANS, J.C.S. Principles in toxicological risk analysis. **Toxicology Letters**, v.140/141, p.311-315, 2003.
26. KOIFMAN, S.; PAUMGARTTEN, F.J.R. O Impacto dos desreguladores endócrinos ambientais sobre a saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, v.18, n.2, p.354-355, 2002.
27. LAVIN, M.F. The Mre11 complex and ATM: a two-way functional interaction in recognising and signaling DNA double strand breaks. **DNA Repair (Amst)** v.3 n.11 p.1515-1520, 2004.
28. LEZÁUN, M. Intoxicaciones de origen laboral. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, v.26, n.1, p.265-273, 2003.
29. LINES, M.S.; CARTWRIGHS, R.A.; The leukemias. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, organizadores. **Cancer epidemiology and prevention**. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996.

30. LÖBRICH, M.; JEGGO, P.A. The two edges of the ATM sword: Co-operation between repair and checkpoint functions. **Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**. V.76 n.2 p.112-118, 2005
31. LUCKEY, T.D.; VENUGOPAL, B. **Metal toxicity in mammals**. New York: Plenum Publishing, 1977. v.1, p.13-26.
32. LUTZ, W.K. Susceptibility differences in chemical carcinogenesis linearize the dose-response relationship: threshold doses can be defined only for individuals. **Mutation Research**, v.482, p.71-76, 2001.
33. LUTZ, W.K. Differences in individual susceptibility to toxic effects of chemicals determine the dose-response relationship and consequences of setting exposure standards. **Toxicology Letters**, v.126, n.3, p.155-158, 2002. [Review].
34. PROCTOR, N.H.; HUGHES, J.P.; FISCHMAN, M.L., eds. **Chemical hazards of the workplace**. 2.ed. Philadelphia, London: J.B. Lippincott, 1988. 573p.
35. ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M.R., eds. **Textbook of clinical occupational and environmental medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. 909p.
36. ROZMAN, K.K.; DOULL, J. Scientific foundations of hormesis. Part 2. Maturation, strenghts, limitations, and possible applications in toxicology, pharmacology, and epidemiology. **Critical Reviews in Toxicology**, v.33, n.3/4, p.451-462, 2003.
37. TEEGUARDEN, J.G.; DRAGAN, Y.; PITOT, H.C. Hazard assessment of chemical carcinogens: the impact of hormesis. **Journal of Applied Toxicology**, v.20, p.113-120, 2000.
38. TOWNSEND, S.F.; LUCKEY, T.D. Hormoligosis in phaermacology. **JAMA, the Journal of the American Medical Association**, v.173, p.128-132, 1960.

Capítulo 3. EXPOSIÇÃO SIMULTÂNEA A DIVERSAS SUBSTÂNCIAS EM BAIXA CONCENTRAÇÃO E POR LONGO PERÍODO

1. INTRODUÇÃO

Grande número de pessoas se expõe a variadas substâncias químicas durante sua vida laboral incluindo as misturas complexas da poluição ambiental, da ingestão de produtos agrícolas ou de origem animal. Até mesmo a água de consumo proveniente de estações de tratamento que utilizam processos físico-químicos, de purificação, contribui para a exposição de uma dada população a determinadas substâncias. Todos estes fatores levam o organismo, em muitos casos, a ativar mecanismos de eliminação, de inativação, de reparo ou de adaptação.

Nos ambientes de laboratórios é comum que se estabeleçam contratos de trabalho duradouros, no curso dos quais podem os trabalhadores permanecer expostos às substâncias químicas, com graus variados de intensidade e duração, com diversidade de insumos, processos de trabalho e resíduos que podem resultar na exposição simultânea ou seqüencial a várias substâncias químicas.

Ao longo das últimas décadas, medidas de controle foram implementadas nos ambientes ocupacionais, resultando na redução de grandes exposições a substâncias reconhecidamente tóxicas e despertando o interesse de profissionais de saúde ocupacional e pública e também dos trabalhadores, pelas exposições em baixas concentrações e por longo período.

No entanto, ainda há controvérsia em relação aos conceitos de baixa concentração, exposição múltipla e por longo período, encontrando-se na literatura científica trabalhos que utilizaram diferentes interpretações.

2. METODOLOGIA

A necessidade de realizar revisão conceitual referente à exposição de trabalhadores a agentes químicos que ocorre de modo simultâneo e repetido a variadas substâncias químicas, por período prolongado de tempo e em baixas concentrações, levou a realização de completa revisão bibliográfica, a partir de publicações científicas identificadas por consulta, às bases de dados de informações de saúde e de informações químicas e toxicológicas, utilizando os termos de interesse, limitando a abrangência pela exclusão de informações fora do escopo previamente

definido (relativo à exposição ocupacional, a substâncias químicas, por longo período, em baixa concentração e múltipla). Foram consultadas a *Medline*, do *National Institute of Health*, dos Estados Unidos, o *Cambridge Scientific Abstracts*, da Universidade de Cambridge, na Inglaterra, o sítio PUBMED do *National Center for Biotechnology Information* da *National Library of Medicine* do *National Institute of Health*, dos Estados Unidos [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>] e as bases de toxicologia *EMBASE*, *BIOSIS PREVIEWS* e *TOXFILE*.

Os textos selecionados foram obtidos diretamente nas páginas consultadas ou em outros sítios por elas relacionados. Por consulta aos acervos de algumas das bibliotecas da Universidade de São Paulo - USP (Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Saúde Pública e Faculdade de Medicina) e do Ministério da Saúde (Fundação Oswaldo Cruz e Instituto Nacional do Câncer). Finalmente, aqueles não obtidos pelos canais acima, tiveram cópias autorizadas compradas por intermédio do Programa COMUT da CAPES/FINEP, ou do *Delivering The World's Knowledge* da *British Library*, por intermédio da biblioteca do Centro de Pesquisas e Desenvolvimento da Petrobras (CENPES).

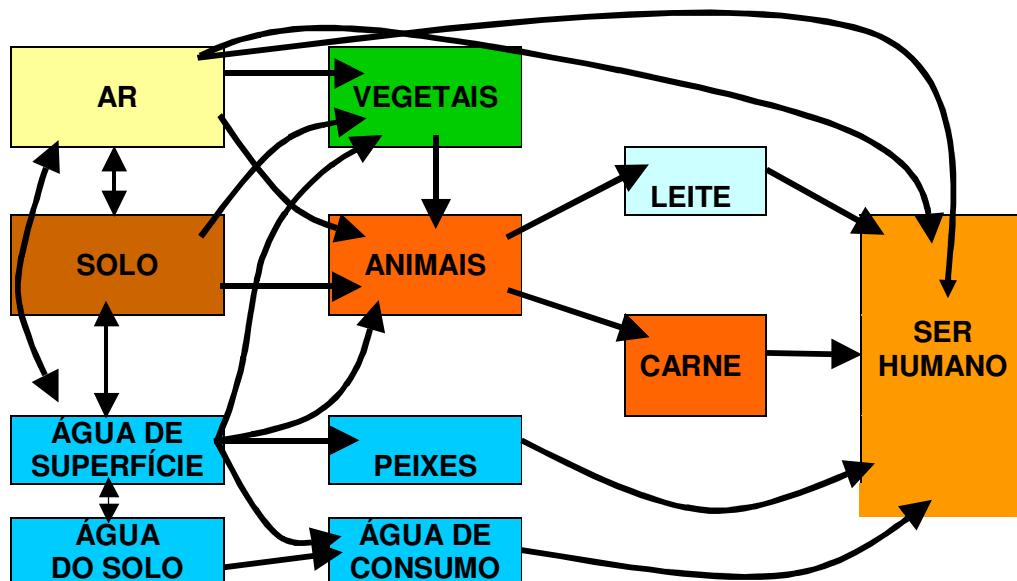
3. DESENVOLVIMENTO DO TEMA

As pessoas que trabalham em laboratório, em geral, estão expostas a múltiplos agentes químicos, em baixas concentrações e, muitas vezes diariamente. Esta diversidade torna a avaliação ambiental complexa, havendo a necessidade de abordagem sistemática por equipe multidisciplinar com diferentes áreas de conhecimento e o envolvimento dos trabalhadores e gestores.

3.1 Exposição múltipla

Trabalhadores podem estar expostos, de modo continuado, de forma simultânea ou seqüencial e por longos períodos, a diferentes substâncias químicas, sendo recomendado que estas exposições múltiplas sejam consideradas nas avaliações ambientais, para assegurar a proteção da saúde dos trabalhadores.

Porém, o trabalho pode ser apenas uma das fontes, à qual se somam aquelas oriundas de alimentos, bebidas, ar interno nas edificações, solo, produtos de consumo, medicamentos e produtos domissanitários⁽¹⁵⁾ (figura 1).



Adaptado de Kleinjans, J.C.S. Principles in toxicological risk analysis⁽¹⁵⁾

Figura 1. Fontes de exposição

O avanço nas pesquisas referentes aos ambientes de trabalho tem fornecido informações que propiciam melhor entendimento da interação da exposição ambiental com a susceptibilidade individual, em relação ao tempo. Importantes contribuições também têm sido originadas na Saúde Pública, em especial para identificar várias classes de contaminantes. As mais descritas são os compostos orgânicos voláteis, as substâncias inorgânicas, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, éteres e álcoois⁽³¹⁾. Não obstante, ainda é necessário o desenvolvimento de inovações experimentais, mecanísticas e de estratégias estatísticas, computacionais e de abordagem preditiva, para dar conta da exposição múltipla, da complexidade da exposição às misturas químicas e dos múltiplos agressores.

Nos ambientes de trabalho, inclusive laboratórios, há presença de exposições múltiplas e são comuns as misturas químicas, que indicam a necessidade de identificação dos perigos e avaliação dos riscos. Deve-se dedicar esforço para ampliar os estudos referentes às interações de substâncias químicas presentes no ambiente ocupacional e às misturas químicas, pois, até agora, em torno de 95% dos estudos toxicológicos foram dedicados aos agentes químicos ou compostos isolados⁽¹⁵⁾.

3.1.1 Interação das substâncias químicas

Há vários modos possíveis de interação das substâncias químicas em uma mistura. Pode ser uma interação do tipo aditiva, no qual o efeito tóxico da mistura da

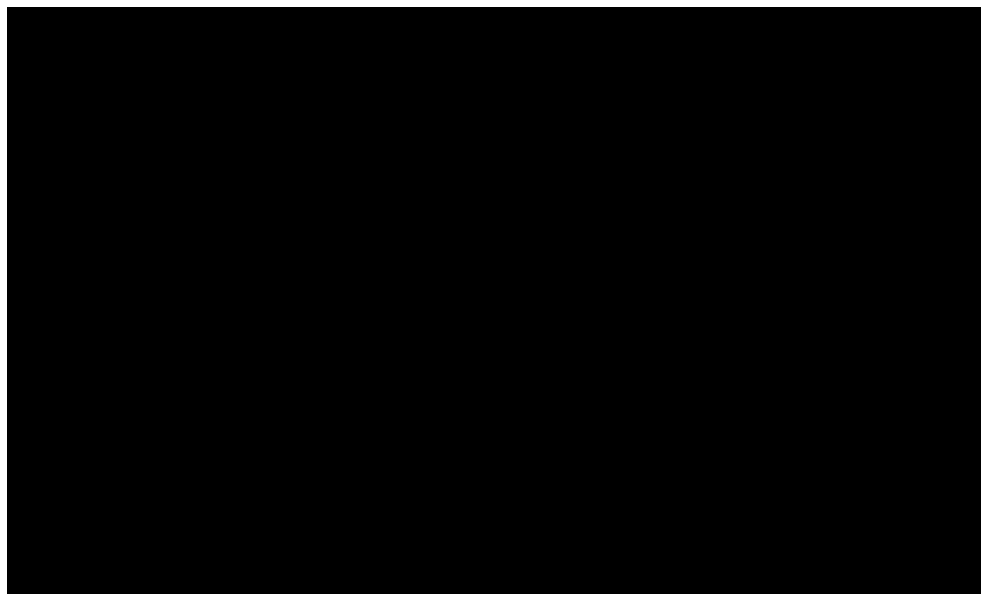
substância **A** com a substância **B** corresponde ao somatório dos efeitos decorrentes da toxicidade de **A** com os efeitos de **B** ($A + B = AB$). Na interação sinérgica, há intensificação, sendo os efeitos da mistura **AB** maiores que a soma dos efeitos tóxicos de **A** com os de **B** ($A + B < AB$). Na resposta antagônica, o resultado é no sentido contrário, ou seja, os efeitos tóxicos da mistura **AB** são menores que o somatório dos efeitos de **A** adicionados aos de **B** ($A + B > AB$). Finalmente, na resposta com potenciação, na mistura há uma intensificação dos efeitos de apenas um dos componentes ($A + B = AB^+$), permanecendo o outro com nível de efeitos inalterado.

Após absorção da substância pelo organismo, as interações podem ainda se manifestar:

- como competidores em uma mesma função fisiológica (funcional);
- reagindo quimicamente e produzindo um novo composto;
- alterando a absorção, distribuição, biotransformação ou excreção de agentes tóxicos, interferindo na concentração e permanência do agente tóxico no sítio de ação; ou
- como bloqueadores, reagindo com o mesmo receptor e produzindo menor resposta.

Assim, a avaliação da nocividade das misturas não pode ser compreendida sem a informação sobre a relação dose-efeito para agentes isolados e também em conjunto.

Hammond *et al.* ⁽¹¹⁾ estudaram, nos Estados Unidos e Canadá, entre 1967 e 1976, a taxa de mortalidade por câncer de pulmão (por 100.000 habitantes) ajustada por idade, em relação ao hábito de fumar e à exposição ocupacional à fibra de asbesto, tendo observado sinergia nestas associações. Na população geral, entre indivíduos que não eram tabagistas nem tinham história de exposição ocupacional às fibras de asbesto, foram observadas 11,3 mortes por câncer de pulmão, para cada 100.000 pessoas. Quando trabalhavam expostos ao asbesto, o número de casos aumentou 5,2 vezes (58,4:100.000). Entre os tabagistas, reconhecidamente com maior risco, foi observado aumento de 10,8 vezes (122,6:100.000) em relação à população. Entretanto, em trabalhadores tabagistas e expostos seria esperado aumento de 16 vezes (ou seja, 181 casos) se o efeito fosse aditivo. Entretanto, como o efeito foi sinérgico, o aumento foi de 53,2 vezes, com incremento da taxa para 601,6:100.000 (figura 2).



Nota: Taxa por 100.000 homens/ano padronizada por idade sobre a distribuição de homens/ano de todos os trabalhadores com asbesto. Número de mortes por câncer de pulmão com base nas informações dos atestados de óbito.

Fonte:Hammond,E.C.; Selikoff, I.J.; Seidman, H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates⁽¹¹⁾.

Figura 2. Taxa de mortalidade por câncer de pulmão, ajustada por idade, para fumantes de cigarro e/ou exposição ocupacional à poeira de asbesto, comparada com não-fumantes e não-expostos ocupacionalmente à poeira de asbesto - Estados Unidos e Canadá (1967 a 1976)

3.1.2 Misturas químicas

A definição de mistura pode variar bastante. Por misturas simples, entende-se a mistura de um número relativamente pequeno de compostos (menos que 10), de composição qualitativa e quantitativa conhecida (soluções químicas em laboratório e os praguicidas, por exemplo). Uma mistura complexa pode compreender dezenas, centenas ou até mesmo milhares de moléculas diferentes, e até ter uma composição quali-quantitativa ignorada (a exemplo da água potável e da atmosfera de alguns ambientes de trabalho)⁽⁹⁾. Assim, o número de componentes, se grande, pode tornar a mistura complexa e até mesmo tornar inviável a avaliação de sua toxicidade, tal o número de variáveis a ser controlado.

Do ponto de vista operacional, podem-se usar diversas abordagens, seja na avaliação de misturas como entidades simples ou uma variação com base nos seus compostos. Uma outra estratégia usada para avaliação de perigo de misturas é o uso do Fator de Equivalência Tóxica (*Toxic Equivalency Factor* (TEF)). Este método provém da toxicologia ambiental, na qual é reconhecido que moléculas correlatas estruturalmente podem exibir toxicidade e modo de ação similar⁽⁹⁾.

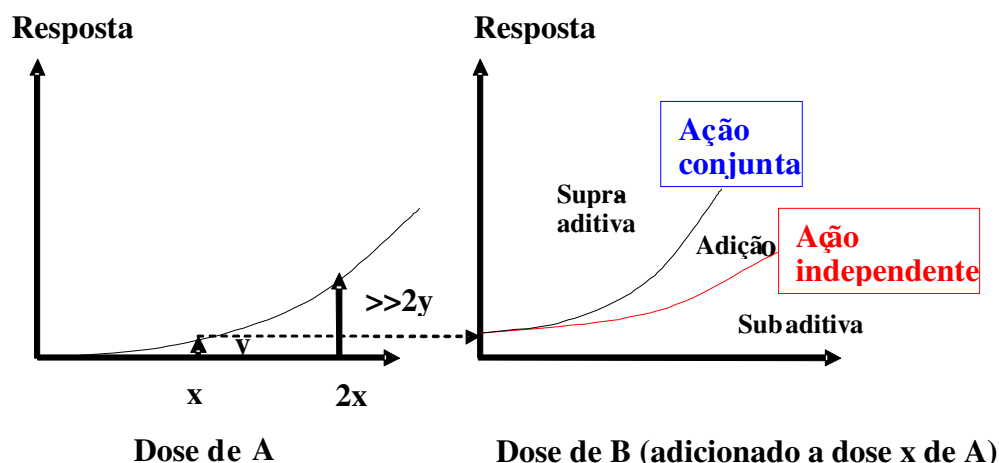
Nos últimos anos, a maioria dos estudos sobre misturas pesquisou apenas dois componentes; e os limites de exposição foram desenvolvidos para substâncias químicas isoladamente. Entretanto, também foram realizados estudos com misturas com mais de dois compostos e estudos com misturas complexas. Porém, são estudos caros e de difícil execução, pois no desenho de um estudo fatorial completo para examinar as interações de três diferentes agentes químicos, em cinco doses, é requerido o tratamento de 125 grupos, totalizando 750 animais, se seis animais forem incluídos em cada grupo de tratamento ⁽³¹⁾.

Alternativamente, devido à dificuldade de avaliação das misturas, uma abordagem adotada tem sido focar os componentes de maior risco químico da mistura, assumindo este risco como sendo o risco da mistura inteira; mas, não estariam asseguradas a real avaliação de efeitos sinérgicos e outras interações, quando ocorrerem, nem do volume de cada componente na mistura ⁽⁸⁾.

Efeitos combinados dos componentes podem ser testados em nível do limite de detecção da resposta tóxica, ou seja, os menores níveis dos efeitos observados - (*Lowest Observable Effect Levels* (LOEL)). Este princípio tem sido aplicado para combinação de agentes genotóxicos em vários modelos celulares ⁽²²⁾.

Segundo Lutz et al. ⁽²²⁾, a toxicologia das misturas químicas deve ser mais bem estudada, conhecendo-se a relação dose-efeito individual de cada substância para depois tentar se estabelecer relações com as misturas e, cita como exemplo que assumindo que uma dose de uma substância **A** em nível **x** produza efeito em um nível **y**. Se a substância **B** é adicionada até uma dose que também produza efeito em nível **y** e o resultado da exposição combinada de **A + B** é um nível de efeito $> 2y$, isto pode induzir a que se considere a resposta como sendo supra-aditiva combinada. Entretanto, este resultado pode ser simplesmente a consequência do nível de dose $2x$ de **A** com resposta $> 2y$. Conseqüentemente, a resposta obtida com a combinação de substâncias não é o resultado de uma interação, ele ainda é aditivo.

Na figura 3, são apresentadas as diferentes respostas, quando doses crescentes do químico **B** são adicionadas à dose fixa de **A**. Se **B** atua por “simplex ação de junção”, a resposta combinada segue a “curva de ação conjunta”, também chamada de “dose de adição”, e indica de algum modo a ação dos dois agentes químicos. Por outro lado, se **B** produz o mesmo tipo de resposta, mas por um mecanismo não relacionado a **A**, então a “curva de ação independente” é seguida. Com base neste conceito, todos os dados pontuados entre as duas curvas aumentam a “superfície de aditividade”.



Adaptado de Lutz, W.K.; Vamyakas, S.; Kopp-Schneider, A.; Schlatter, J.; Stopper, H. Deviation from additivity in mixture toxicity: relevance of nonlinear dose-response relationships and cell line differences in genotoxicity assays with combinations of chemical mutagens and gamma-radiation⁽²²⁾.

Figura 3. Resposta aditiva

O ar de ambientes ocupacionais pode conter gases, vapores e material particulado refletindo a interação de: fontes; emissões de constituintes; ou de processos fotoquímicos contínuos na atmosfera. Alguns dos componentes podem ser absorvidos pelas partículas sólidas, por exemplo: ácidos; sais parcialmente neutralizado; compostos orgânicos aromáticos policíclicos e alifáticos, metais e biomateriais (alérgenos, fragmentos de pólen e endotoxinas) que podem interagir físico-quimicamente com sais solúveis de metais para gerar partículas intrinsecamente mais tóxicas que os compostos primários⁽¹⁾⁽⁸⁾⁽¹⁸⁾⁽²³⁾⁽³⁴⁾.

Também devem ser consideradas as interações entre as substâncias químicas e os agentes físicos. Morata *et al.*⁽²⁵⁾ estudaram a perda auditiva induzida por tolueno em trabalhadores de indústria gráfica, em São Paulo, acompanhando 124 trabalhadores expostos a vários níveis de ruído e misturas de solventes orgânicos (tolueno, acetato de etila e etanol). Identificaram 49% de trabalhadores com perda auditiva e associação positiva com a idade (Odds Ratio (OR)=1,07 para cada ano de idade) e exposição ao tolueno (OR=1,76 para cada grama de ácido hipúrico/grama de creatinina 95% IC=1,00–2,98). Posteriormente, com outro grupo de colaboradores, Morata *et al.*⁽²⁶⁾ estudaram os achados audiométricos de trabalhadores expostos a baixos níveis de estireno e ao ruído, na manufatura e em terminal de distribuição de produtos de fibra de vidro e metálicos, concluindo que a exposição ao estireno, mesmo abaixo dos valores recomendados, tem efeito tóxico sobre o aparelho auditivo. Em 2005⁽²⁴⁾, Thais Morata relatou que existe evidência científica que os solventes podem

afetar a audição, lesando principalmente a cóclea, em especial às altas e médias frequências, não sendo necessária a exposição a ruído, mas quando ocorre, a interação é sinérgica, tendo os solventes efeito aditivo (tolueno + ruído; tolueno + aspirina; estireno + ruído; e etil-benzeno + ruído). Em todas as ocasiões, ressalta que ainda é necessário aprofundar este conhecimento.

3.1.2.1 Monitoração de exposições a misturas

Utilizam-se, na avaliação dos efeitos biológicos de misturas, os dados oriundos de estudos *in vitro*, pois a quase totalidade dos dados toxicológicos *in vivo* é relativa a compostos isolados, administrados em doses, por uma única via e que não tem levado em conta a possibilidade de ação combinada ou interação.

Na prática, a decisão de se fazer uma avaliação comum tem por base a semelhança de unidade estrutural, ao verificarem-se efeitos adversos comuns sobre indicadores biológicos selecionados fisiológica ou funcionalmente ⁽⁹⁾.

A avaliação toxicológica de misturas e seus compostos ainda é bastante imprecisa, se os órgãos-alvo são diferentes. Quando uma das substâncias está presente na mistura em concentração claramente tóxica, e outras substâncias estão presentes em nível igual ou inferior ao próprio LOAEL, o tipo de ação ou interação combinada encontrada não é preditiva da resposta observável. Resguardadas as misturas de componentes aparentemente com mecanismos de ação diferentes; e os estudos toxicológicos, que raramente são disponíveis ⁽⁹⁾.

Os efeitos biológicos dos metais, tanto essenciais quanto tóxicos, são freqüentemente condicionados pelo antagonismo metal-íon; isto é, um metal induz um efeito biológico, alterando a necessidade do outro, geralmente pela competição pelos mesmos locais bioquímicos. Em conseqüência, estes desequilíbrios de metal-íon constituem, provavelmente, as fontes mais comuns e, certamente, as mais indefiníveis de deficiência de metal ou estados de intoxicação ⁽³³⁾.

As exposições concomitantes a dois ou mais agentes químicos podem resultar em interação, com expressão no metabolismo ou na excreção do(s) agente(s) ou seu(s) metabólito(s). Assim, o efeito neurotóxico do hexano é reduzido quando em exposição simultânea com tolueno. Aumenta com o Metil-etil-cetona (MEK) ou o Metil-isobutil-cetona (MIBK), sendo que, nesta situação, a excreção urinária de 2,5-hexanodiona (indicador biológico do hexano), também reduz, deixando de retratar fielmente o nível de exposição ao hexano, mas é uma excelente preditora do efeito neurotóxico do hexano ⁽¹²⁾⁽³²⁾.

3.2 Exposição ocupacional a baixa concentração

Os conceitos descritos para "dose" e "concentração" são freqüentemente usados pela população como intercambiáveis, quando na realidade possuem significado diverso e com unidades de mensuração distintas. Do ponto de vista toxicológico, o conceito de dose pressupõe a absorção do agente/composto e implicitamente a sua interação com o organismo, enquanto a concentração se limita à quantidade do agente em uma matriz específica.

O termo dose é empregado para especificar a quantidade de uma substância química administrada a um organismo vivo, geralmente expressa por unidade de peso corpóreo ⁽⁵⁾. A estimativa da dose no órgão-alvo pressupõe o conhecimento da modalidade de exposição e da toxicocinética do composto, o que nem sempre é reconhecido ⁽⁴⁾.

Como não existe padronização, pela comunidade científica, de critérios para classificar baixas concentrações, isto se constitui em uma dificuldade adicional no desenvolvimento de estudos e na interpretação dos resultados observados.

Segundo Pietro Apostoli ⁽⁴⁾, a definição de "baixas doses" é aceita como a concentração de uma substância no ambiente de trabalho ou na matriz biológica que pode, na realidade, também abrigar outros parâmetros, entre eles:

- 1) A quantidade de agente químico medida no ambiente ou no indivíduo, em resposta à sensibilidade e à especificidade do instrumental e da técnica de medida (limite de detecção);
- 2) O nível quantitativo, medido em um grupo de sujeitos expostos profissionalmente, comparado àquele presente na população geral (dose de referência);
- 3) A colocação de tal nível a respeito de uma dose de significado específico em termos de avaliação e gestão do risco (nível de ação ou valor limite).

Portanto, uma definição de baixa dose com respeito a um determinado valor limite, seja ambiental ou biológica, deve levar em consideração a compreensão do significado de qual valor limite (em particular) está sendo usado e com base em quais critérios o mesmo foi estabelecido (com base na saúde, técnico, analítico, entre outros).

Entre os higienistas ocupacionais, os Limites de Exposição Ocupacional (LEO) estabelecem referências abaixo das quais o risco é aceitável. Entretanto, fazem a ressalva de que isto se aplica para a maioria das pessoas expostas e à luz dos

conhecimentos atuais ⁽²⁾, evidenciando temporalidade e deixando de fora parte da população. Portanto, embora pouco provável, existe a possibilidade do dano.

Assim, a exposição a uma baixa dose é cientificamente aceitável somente nas condições e para compostos dos quais se conhece o mecanismo de ação, e nos quais esteja bem definida a relação dose-efeito e dose-resposta (e para o qual exista baixa variabilidade da resposta individual).

Ressalte-se que segundo Kreutzer ⁽¹⁷⁾, a definição de caso pode eventualmente ser diferente para distintos propósitos, e usualmente torna-se mais específica no momento em que mais informações referentes à condição tornam-se disponíveis.

Uma dificuldade adicional nos modelos de avaliação de risco consiste na impossibilidade de se verificar a certeza do modelo utilizado para extrapolação da probabilidade em altas e baixas doses. Outro problema consiste na incerteza da forma e andamento da curva dose-resposta em baixas doses. Assim, uma aplicação não crítica e excessivamente tecnicista dos modelos pode levar ao aumento ou diminuição da estimativa do risco. A avaliação criteriosa, a experiência profissional e o conhecimento da relação dose-efeito e dose-resposta, para diversas substâncias, podem melhorar a compreensão do modelo.

O limite de segurança para pequenas doses é definido por método estatístico, tendo por base características inerentes ao composto tais como: resposta homeostática, interação com outros agentes, simples diluição, distribuição na massa corporal e inabilidade de atingir tecidos susceptíveis em nível suficiente para causar dano. Dessa forma, qualquer dose que não produza efeito pode ser considerada segura para aquele agente, naquele organismo específico (ou espécie), sob as condições examinadas ⁽²¹⁾.

Em relação aos cânceres é reconhecida sua origem multicausal e sua associação com fatores de risco de origem genética, alimentar, física, química e viral. Mesmo sendo pouco provável, um único contato de uma molécula de agente químico carcinogênico genotóxico com o DNA, é capaz de produzir dano, induzindo mutação em um gene e pode levar, em longo prazo, à formação de um câncer. Conseqüentemente, o conceito para dose-limite segura não é aplicável, pois há o risco de desenvolvimento de um caso de câncer, sendo a relação dose-resposta para os compostos genotóxicos considerada linear e não limiar ⁽¹⁵⁾.

Nas últimas duas décadas, o diagnóstico de asma, relacionada ao trabalho, tem aumentado intensamente ⁽²⁷⁾, e as investigações da asma ocupacional ⁽¹³⁾ apontam para o importante papel dos sensibilizantes químicos de baixo peso molecular, assim

como antígenos de alto peso molecular na sensibilização dose-relacionada. A atopia aumenta o risco de sensibilização e adoecimento por exposição a antígenos presentes nos locais de trabalho, mas não a sensibilizantes químicos ⁽³⁵⁾. Recentes publicações implicam as exposições mistas no desencadeamento de asma, incluindo: soluções de limpeza comercial, solventes e outros irritantes respiratórios, alguns dos quais são substâncias e produtos de uso amplo, inclusive no interior dos laboratórios.

3.3 Exposição ocupacional por longo período

Conceitua-se exposição ocupacional como a interação do agente com potencial de dano à saúde e o organismo do trabalhador, sendo importante fazer a distinção entre a exposição de curta e longa duração e o efeito agudo e o crônico.

A exposição é considerada de curta duração (aguda) quando ocorre em exposição única ou em múltiplas exposições (dentro do período máximo de 24 horas), sendo mensurada em segundos, minutos ou horas. Para ingestão, refere-se somente à dose única ⁽¹⁰⁾. O termo crônico é empregado para qualquer exposição repetida ou prolongada no tempo ⁽²⁸⁾ e significa exposição por longo período (ocorrendo durante dias, meses ou anos) ⁽¹⁰⁾. A exposição sub-crônica é aquela que se situa entre a aguda e a crônica, e pode durar até 90 dias ⁽¹⁰⁾.

O efeito agudo da exposição à substância química é aquele que aparece imediatamente após a exposição, enquanto o efeito crônico é relacionado com a enfermidade crônica, portanto, não é classificado exclusivamente pela sua duração ⁽¹⁰⁾.

Assim, uma exposição aguda pode produzir uma enfermidade crônica, a exemplo dos metais pesados e agentes carcinogênicos. A exposição repetida a essas substâncias acentua a enfermidade crônica, e também pode produzir intoxicação aguda e até mesmo a morte ⁽¹⁰⁾.

São utilizados diferentes tipos de testes na avaliação da toxicidade das substâncias químicas e sua relação com o tempo de exposição e o tipo de efeito.

Os testes de toxicidade subcrônica, em animais, são realizados com o objetivo de: estabelecer os níveis até os quais não se observam efeitos tóxicos; identificar e caracterizar os órgãos afetados e a severidade (quando ocorrer exposições repetidas); verificar se a substância é cumulativa; e observar se os efeitos são reversíveis. Já os estudos de toxicidade crônica são realizados para determinar a resposta após exposição prolongada a doses cumulativas da substância em teste. Para os estudos de mutagênese e carcinogênese, foram especialmente desenvolvidos testes *in vivo* e

in vitro. Testes de desenvolvimento (teratogênese e reprodução) estudam os efeitos adversos no organismo embrionário e sobre o aparelho reprodutor de expostos ⁽⁵⁾⁽¹⁹⁾.

Vários autores têm demonstrado associação positiva da ocorrência de efeitos adversos à saúde e exposição a solventes ⁽²⁵⁾⁽²⁹⁾, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos ⁽²⁰⁾, metais ⁽³⁾⁽⁷⁾, carcinógenos ⁽³⁰⁾, poluição atmosférica ⁽⁶⁾ entre outros. Todavia, ainda há controvérsia em relação à exposição crônica a outras substâncias, em parte devido à inconsistência dos dados em função do uso de uma variedade de métodos de avaliação e da representatividade da exposição individual dos trabalhadores ⁽¹⁶⁾.

Na prática clínica, é difícil a distinção entre efeito adverso da exposição a agentes tóxicos e alteração fisiológica de adaptação, devendo cada caso ser analisado, em particular ⁽⁵⁾. O rastreamento e a identificação de danos em órgãos/sistemas tornam-se ainda mais difícil, quando relacionados com as exposições por longo período e em baixas concentrações. Kaukiainen *et al.* ⁽¹⁴⁾ estudaram a exequibilidade do uso de testes laboratoriais comumente utilizados em patologia clínica combinados a história detalhada de trabalhadores expostos a solventes orgânicos. Concluíram que o rastreamento e o diagnóstico das condições clínicas relacionadas à exposição aos solventes podem ter por base a história ocupacional completa e um conjunto de exames de laboratório cuidadosamente selecionado e que nenhum teste isolado parece ser suficiente para este propósito.

4. DISCUSSÃO

A avaliação ambiental e biológica da exposição a agentes químicos torna-se mais complexa quando se trata de exposições múltiplas, em baixas concentrações e por longo período, pois estas características apresentam nuances, sendo impraticável, na maioria das vezes, afirmar com certeza que a situação não apresenta risco.

Em especial, é necessário definir o que são as baixas concentrações, pois o controle das exposições em altas concentrações deu relevância às exposições em baixas concentrações, resultando em maiores estudos sobre toxicidade. Isto levou a revisão dos limites de exposição ocupacional e, para a maioria das substâncias químicas avaliadas, houve a redução dos valores até então adotados, tornando mais restritivos o uso destas substâncias. Ficou evidente que a condição de segurança em relação ao uso de substâncias químicas em baixas concentrações pode ser ilusória e transitória e está diretamente relacionada à incapacidade de se identificar os perigos.

Em geral, são consideradas baixas concentrações aquelas inferiores aos limites de tolerância ou seus respectivos níveis de ação, sendo recomendado, por

aqueles cujo objetivo principal é a proteção da saúde dos trabalhadores expostos, a adoção do conceito mais restritivo.

Entretanto, nem sempre são conhecidos os processos metabólicos e as interações que ocorrem nas exposições simultâneas ou seqüenciais a vários agentes químicos, pois a maioria dos estudos foi realizada com agentes isolados.

Assim, conhecer a caracterização, suas propriedades físico-químicas, os mecanismos de ação e os órgãos-alvos referentes às substâncias químicas utilizadas nos processos de trabalho possibilita identificar se estas substâncias apresentam efeitos toxicológicos similares sobre o mesmo órgão ou sistema orgânico. Em caso afirmativo, devem ser considerados os seus efeitos combinados e não os efeitos que teriam individualmente.

A ACGIH ⁽²⁾ preconiza que, na ausência de informações em contrário, devem ser considerados como de efeito aditivo e aconselha que o modelo aditivo também seja aplicado a exposições consecutivas a agentes químicos, se ocorrerem em uma mesma jornada de trabalho. Para aquelas substâncias que têm LEO com base na concentração média ponderada pelo tempo e limites para exposição de curta duração deve-se, de maneira geral, tratar da mesma forma que seriam se fosse a mesma substância, incluindo a observação para períodos de recuperação. Todavia, esta fórmula não se aplica as exposições consecutivas, em relação ao valor-teto nem deve ser aplicada às misturas complexas.

Quando houver razão para se acreditar que os efeitos de diferentes substâncias perigosas não são aditivos, o LEO só será considerado excedido quando pelo menos uma das substâncias químicas exceder o limite.

Por outro lado, quando os componentes da mistura têm efeito sinérgico, não se deve usar a fórmula de efeito aditivo, pois será necessário determinar, com base na literatura, especificamente para esta mistura em questão, e no processo de trabalho avaliado, um fator adicional de proteção que deve ser incorporado à fórmula, para o necessário ajuste. Existe a possibilidade de potencialização, devido à exposição a tais agentes, por outras vias, além da inalação, o que é observado em altas concentrações e, menos provavelmente, nas baixas concentrações. Ressalte-se que tais adaptações no uso dos limites de exposição ocupacional devam ser feitas com extrema cautela, uma vez que as informações relativas aos efeitos sinérgicos são escassas. Neste caso, a exposição deve ser a menor possível, em intensidade e tempo.

5. CONCLUSÕES

- Com o controle de exposição a altas concentrações, aumentou o interesse e os estudos sobre baixas doses;
- Baixas concentrações podem apresentar risco à saúde, portanto, adotar o conceito de baixa concentração – mais restritivo – como sendo aqueles valores abaixo do nível de ação, reduz a incerteza;
- Exposições por longo período podem resultar em efeito cumulativo e ter longos períodos de latência;
- As pessoas, em geral, se expõem as misturas de substâncias, sejam de origem ocupacional ou não;
- Na avaliação ambiental e biológica da exposição ocupacional a múltiplos agentes químicos e misturas, devem ser levadas em consideração as diferentes possibilidades de interações.

6. REFERÊNCIAS

1. AMDUR, M.O. Health effects of air pollutants: sulfuric acid, the old and the new. **Environmental Health Perspectives**, v.81, p.109-113, 1989.
2. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2005 TLVs and BEIs**. Cincinnati: ACGIH Worldwide Signature Publications, 2005. 210p.
3. APOSTOLI, P.; CORULLI, A.; METRA, M.; DEI CAS, L. Piombo e cardiopatie. **Medicina del Lavoro**, v.95, n.2, p.124-132, 2004.
4. APOSTOLI, P.; MANNO, M. L'esposizione a base dosi può produrre effetti? **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, n.3, p.310-319, 2003.
5. BARROS, S.B.M.; DAVINO, S.C. Avaliação da toxicidade in OGA, S. **Fundamentos de toxicologia**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003. 59-67.
6. CIARROCCA, M.; TOMEI, F.; BERNARDINI, A.; CAPOZZELLA, A.; FIORE, P.; AMICARELLI, V.; SANCINI, A.; PERUGI, F.; FIRULLO, E.; ROSATI, M.V.; PIMPINELLA, B.; MONTI, C.; TOMEI, G. Immune parameters in female workers exposed to urban pollutants. **The Science of The Total Environment**, v.370, n.1, p.17-22, 2006.
7. FENGA, C.; CACCIOLA, A.; MATINO, L.B.; CALDERARO, S.R.; DI NOLA, C.; VERZERA, A.; TRIMARCHI, G.; GERMANÒ, D. Relationship of blood lead levels to blood pressure in exhaust battery storage workers. **Industrial Health**, v.44, p.304-309, 2006.
8. FERON, V.J.; CASSEE, F.R.; GROTEN, J.P.; Van VLIET, P.W.; Van ZORGE, J.A. International issues on human effects of exposure to chemical mixtures. **Environmental Health Perspectives**, v.110, suppl.6, p.893-899, 2002. [Review]

9. GALLI, C.L.; MARINOVICH, M. Valutazione del rischio cumulativo derivante da miscele con effetto su differenti bersagli. **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, n.3, p.328-329, 2003.
10. HALEY Jr., T.J. Toxicology. In SAX, N.I. **Dangerous properties of industrial materials**. 6.ed. New York: Van Nosterand Reinhold, 1984. p.1-8.
11. HAMMOND, E.C.; SELIKOFF, I.J.; SEIDMAN, H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.330 p.473-490, 1979.
12. HAWAI, T.; ZHANG, Z.W.; TAKEUCHI, Y.; PIYAMA, Y.; SAKAMOTO, K.; HIGASHIKAWA, K.; IKEDA, M. Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low levels. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v.76, n.1, p.17-23, 2003.
13. JARVIS, J.; SEED, M.J.; ELTON, R.; SAWYER, L.; AGIUS, R. Relationship between chemical structure and the occupational asthma hazard pf low molecular weight organic compounds. **Occupational and Environmental Medicine**, v.62, n.4, p.243-250, 2005.
14. KAUKIAINEN, A.; VEHMAS, T.; RANTALA, K.; NURMINEN, M.; MARTIKAINEN, R.; TASKINEN, H. Results of common laboratory tests in solvent-exposed workers. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v.77, n.1, p.39-46, 2003
15. KLEINJANS, J.C.S. Principles in toxicological risk analysis. **Toxicology Letters**, v.140/141, p.311-315, 2003.
16. KOLANZ, M.E.; MADL, A.K.; LELSH, M.A.; KENT, M.S.; KALMES, R.M.; PAUSTENBACH, D.J. A comparison and critique of historical and current exposure assessment methods for beryllium: implications for evaluating risk of chronic beryllium disease. **Applied Occupational and Environmental Hygiene**, v.16, n.5, p.593-614, 2001.
17. KREUTZER, R. Idiopathic environmental intolerance: case definition issues. **Occupational Medicine**, v.15, n.3, p.511-517, 2000.
18. LAST, J.A.; HYDE, D.M.; GUTH, D.J.; WARREN, D.L. Synergistic interation of ozone and respirable aerosols on rat lungs. I. Importance of aerosol acidity. **Toxicology**, v.39, n.3, p.247-257, 1986.
19. LEMÔNICA, I.P. Teratogênese experimental e sua aplicação em humanos. In: SANSEVERINO, M.T.V. (org.). **Manual de Teratogênese**. 1.ed. Porto Alegre: Editora da Universidade/UFRGS, 2001. p.19-39.
20. LEWTAS, J.; WALSH, D.; WILLIAMS, R.; DOBIAS, L. Air pollution exposure-DNA adduct dosimetry in humans and rodents: evidence for non-linearity at high doses. **Mutation Research**, v.378, n.1/2, p.51-63, 1997.
21. LUCKEY, T.D.; VENUGOPAL, B. **Metal toxicity in mammals**. New York: Plenum Publishing, 1977. v.1, p.13-26.
22. LUTZ, W.K.; VAMYAKAS, S.; KOPP-SCHNEIDER, A.; SCHLATTER, J.; STOPPER, H. Deviation from additivity in mixture toxicity: relevance of nonlinear dose-response relationships and cell line differences in genotoxicity assays with combinations of chemical mutagens and gamma-radiation. **Environmental Health Perspectives**, v.110, suppl.6, p.915-918, 2002.
23. MADDEN, M.C.; RICHARDS, J.H.; DAILEY, L.A. HATCH, G.E.; GHIO, A.J. Effect of ozone on diesel exhaust particle toxicity in rat lung. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v.168, n.2, p.140-148, 2000.

24. MORATA, T.C. O impacto das interações do ruído com produtos químicos para a higiene ocupacional. In: ENCONTRO BRASILEIRO DE HIGIENISTAS OCUPACIONAIS, 12., CONGRESSO PANAMERICANO DE HIGIENE OCUPACIONAL, 1., Rio de Janeiro, 2005. **Palestras e Conferências**. Rio de Janeiro, 2005. v.1, 12p.
25. MORATA, T.C.; FIORINI, A.C.; FISCHER, F.M.; COLACIOPPO, S.; WALLINGFORD, K.M.; KRIEG, E.F.; DUNN, D.E.; GOZZOLI, L.; PADRÃO, M.A.; CESAR, C.L.G. Toluene-induced hearing loss among rotogravure printing workers. **Scandinavian Journal of Work, Environment & Health**, v.23, p.289-98, 1997.
26. MORATA, T.C.; JOHNSON, A.C.; NYLEN, P.; SVENSSON, E.B.; CHENG, J.; KRIEG, E.F.; LINDBLAD, A.C.; ERNSTGARD, L.; FRANKS, J. Audiometric findings in workers exposed to low levels of styrene and noise. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v.44, n.9, p.806-814, 2002.
27. PETSONK, E.L. Work-related asthma and implications for the general public. **Environmental Health Perspectives**, v.110, suppl.4, p.569-572, 2002.
28. PROCTOR, N.H.; HUGHES, J.P.; FISCHMAN, M.L., eds. **Chemical hazards of the workplace**. 2.ed. Philadelphia, London: J.B. Lippincott, 1988. 573p.
29. SOLOMON, G.M.; MORSE, E.P.; GARBO, M.J.; MILTON, D.K. Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. A case report and review of the literature. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**. v.38, n.7, p.705-13, 1996 [Review]
30. STEENLAND, K.; DEDDENS, J.; PIACITELLI, L. Risk assessment for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) based on an epidemiologic study. **American Journal of Epidemiology**, v.154, n.5, p.451-458, 2001.
31. SUK, W.A.; OLDEN, K.; YANG, R.S.H. Chemical mixture research: significance and future perspectives. **Environmental Health Perspectives**, v.110, n.6 (suppl.), p.891-892, 2002.
32. TAKEUCHI, Y. **Carcinogênese dos solventes orgânicos e avaliação de riscos**. Rio de Janeiro: ABMT, 1997. [Conferência].
33. Van ITALLIE, T.B.; MANN, G.V. Deficiências de vitaminas A, E e K. hipervitaminose A. In: HARRISON, T.R.; THORN, G.W.; ADAMS, R.D.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K.J.; PETERDORF, R.G. **Harrison's medicina interna**. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1980. v.1, cap.86, p.454-457.
34. VINCENT, R.; BJARNASON, S.G.; ADAMSON, I.Y.; HEDGECOCK, C.; KUMARATHASAN, P.; GUENETTE, J.; POTVIN, M.; GOEGAN, P.; BOUTHILLIER, L. Acute pulmonary toxicity of urban particulate matter and ozone. **American Journal of Pathology**, v.151, n.6, p.1563-1570, 1997.
35. ZHANG, X.D.; FEDAN, J.S.; LEWIS, D.M.; SIEGEL, P.D. Asthmalike biphasic airway responses in Brown Norway rats sensitized by dermal exposure to dry trimellitic anhydride powder. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.113, n.2, p.320-326, 2004.

Capítulo 4. FATORES DE CONFUSÃO E INTERFERENTES NAS MONITORAÇÕES AMBIENTAL E BIOLÓGICA

1. INTRODUÇÃO

Em seus afazeres diários os seres humanos se deslocam por locais com marcadas diferenças que, em parte, são decorrentes da própria atividade humana. Entretanto, algumas destas características estão associadas a fontes naturais, sendo, portanto, expostos a agentes químicos ambientais, por longo período, o suficiente para permitir a adaptação das formas vivas a estas peculiaridades ambientais.

Contudo, durante o século XX, as atividades antropogênicas foram aceleradas, com interferências no meio ambiente global e incremento na mobilidade dos indivíduos, sobrecarregando a adaptabilidade dos sistemas orgânicos. Nas últimas décadas do século passado, a ciência, a indústria, a medicina e a agricultura têm exposto seres humanos e seu ambiente a número sempre crescente de agentes químicos representados por emissões atmosféricas ⁽⁵³⁾, poeiras metálicas e novos agentes químicos orgânicos ⁽³⁸⁾.

Condições ambientais diferenciadas ou decorrentes de bruscas inversões térmicas podem transformar condições urbanas comuns, como a poluição por monóxido de carbono, dióxido de enxofre, óxido nítrico e foligem, em ameaças reais à vida humana. Desastres ambientais ocorreram em Donara, na Pensilvânia, e Londres, onde mortes ocorreram como consequência da poluição, atingindo principalmente idosos e portadores de doença pulmonar ou cardiovascular ⁽²¹⁾. No Rio de Janeiro e São Paulo ⁽²³⁾, a exemplo de outros grandes centros urbanos, já foram realizadas pesquisas que evidenciaram a associação positiva entre aumento da poluição ambiental e o incremento no atendimento nos hospitais de pronto-socorro e na ocorrência de óbitos de crianças pré-escolares, de idosos e de portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).

As pessoas que trabalham em laboratórios químicos, clínicos e toxicológicos exercem variadas atividades relacionadas à pesquisa científica, estudo experimental de qualquer ramo da ciência ou à aplicação dos conhecimentos científicos com objetivos práticos nas áreas de serviços e em vários segmentos da indústria. Deste modo, podem estar submetidas a riscos à saúde relacionados ao uso de agentes químicos, físicos e biológicos ⁽⁴⁰⁾⁽⁵⁰⁾.

Assim, se não forem interpostas barreiras entre o ambiente e as pessoas,

existirá uma relação entre a concentração ambiental da substância química e a dose da mesma ou de um produto de seu metabolismo, nos tecidos e fluidos orgânicos de expostos.

De um lado, os fatores ligados ao ambiente geral e também aqueles oriundos do processo de trabalho e do outro, as características biológicas geneticamente herdadas, determinam a relação dose-resposta do agente químico nos trabalhadores, sendo diretamente influenciada pelo tempo de exposição e a toxicidade do agente⁽²⁶⁾⁽³²⁾.

Os avanços na área de biologia celular permitiram significativo avanço na identificação e mensuração de riscos, ao mesmo tempo em que pesquisas científicas evidenciaram a associação destes riscos aos ambientes de trabalho, pois enquanto a avaliação biológica estima o conjunto de exposições as quais está submetido o trabalhador, as avaliações ambientais se restringem aos ambientes avaliados.

Este conjunto de variáveis exerce influência sobre os níveis de exposição a que trabalhadores de laboratório estão submetidos, e devem ser considerados por ocasião das avaliações ambientais e biológicas.

2. METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa no sítio PUBMED do *National Center for Biotechnology Information* da *National Library of Medicine* do *National Institute of Health*, dos Estados Unidos [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>], e complementado por consulta a livros texto e às publicações denominadas de TLVs and BEIs da *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH), levando em consideração os termos-chave: indicador biológico, limite de tolerância, exposição ocupacional, ambiente ocupacional, IBE e LEO. Não foram consideradas as referências que não se enquadravam no objetivo do levantamento, tais como aquelas referentes a método laboratorial, exposição populacional e patologia clínica.

Por meio das próprias bases de dados ou sítios a elas relacionados, foram obtidos além dos resumos, cópia dos textos originais. Quando não estavam acessíveis, buscou-se cópia nas bibliotecas: da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP; da Faculdade de Saúde Pública da USP; da Faculdade de Medicina da USP; da Fundação Oswaldo Cruz; e do Instituto Nacional do Câncer.

Estas bibliotecas também foram intervenientes na busca de artigos no Programa de Comutação Bibliográfica (COMUT) da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior do Ministério da Educação (CAPES) e da Financiadora

de Estudos e Projetos do Ministério da Ciência e Tecnologia (FINEP).

As publicações da ACGIH tiveram sua aquisição feita diretamente à agência.

As referências que não foram obtidas pelos meios acima mencionados, foram compradas pela biblioteca da Gerência de Informação Tecnológica e Propriedade Industrial do Centro de Pesquisas e Desenvolvimento da Petrobras, no *Delivering The World's Knowledge* da *British Library*.

3. DESENVOLVIMENTO DO TEMA

Existe extrema diversidade de insumos e substâncias utilizados industrialmente, sendo estimado entre 30.000 e 60.000 seu número na indústria e agricultura, com desenvolvimento de 2.000 novas moléculas a cada ano, das quais entre 500 e 1.000 são introduzidas no mercado ⁽³⁴⁾, com tendência de incremento, tendo em vista o desenvolvimento e perspectiva comercial da indústria química.

As emissões ocupacionais se somam às condições ambientais gerais, que de um lado, em função da ventilação, da renovação do ar, dos níveis de temperatura e das tecnologias utilizados, e por outro lado da presença de barreiras (sejam por controle ambiental ou utilização de equipamentos de proteção individual (EPI)), podem expor trabalhadores aos agentes químicos, por tempo e intensidade variados.

Isto levou ao incremento de estudos relativos às exposições e às respostas em humanos e animais, ampliando o conhecimento e o instrumental científico e tecnológico no campo da toxicologia ocupacional.

Para auxiliar na importante tarefa de interpretação dos resultados das medições realizadas – sejam no ambiente ou em amostras coletadas do organismo dos expostos – foram estabelecidos valores de referência, que devem ser utilizados como tal, não constituindo fronteira entre ambientes seguros e de risco ou divisória entre pessoas saudáveis e doentes. Nem representam índice de toxicidade relativa apesar de sua denominação genérica de limites de exposição. Para a ACGIH, referem-se, à luz dos conhecimentos atuais, às concentrações das substâncias químicas dispersas no ar ou às doses presentes no organismo de trabalhadores que representam condições às quais se acredita que a maioria dos trabalhadores possa estar exposta, repetidamente, dia após dia, sem sofrer efeitos adversos à saúde ⁽²⁾⁽⁴⁾⁽¹⁹⁾.

Em vários países, agências reguladoras e associações dedicadas à proteção de trabalhadores, das populações em geral, do meio ambiente, ou com responsabilidade na liberação de medicamentos e alimentos, estabeleceram seus

próprios padrões, havendo diferença entre os valores estabelecidos para uma mesma substância química, decorrentes do propósito a que se destina; do público de interesse; da disponibilidade de informações científicas; e da frequência de atualização.

3.1 Avaliação do ambiente ocupacional

No meio ambiente, podem coexistir substâncias químicas de diferentes origens, que, isoladas ou em associação, constituem graus variáveis de risco aos indivíduos expostos. Porém, como estas circunstâncias são mutáveis, o resultado de sua avaliação se restringe exclusivamente às substâncias avaliadas, naquele local e enquanto forem mantidas as mesmas condições.

3.1.1 Limite de exposição ocupacional (LEO)

Os limites de exposição ocupacional ambientais são estabelecidos tendo por base informações provenientes de experiências em indústrias, estudos em humanos ou em animais e, sempre que possível, a combinação destas três experiências. Ao estabelecer os limites, levam-se em conta tão somente os dados referentes à ciência da saúde (e não à viabilidade técnica e econômica) ⁽²⁾.

Os danos à saúde que são considerados incluem aqueles nos quais possa haver redução da expectativa de vida, comprometimento de alguma função fisiológica, redução da capacidade de resistência a outras substâncias tóxicas ou à instalação de doenças, ou ainda, que tragam efeitos adversos à reprodução ou ao processo de desenvolvimento do ser humano ⁽²⁾. Contudo, é possível que nem todos os danos tenham sido considerados quando do estabelecimento do LEO.

Na legislação brasileira estes limites foram adotados com a denominação de Limites de Tolerância e estão expressos na Norma Regulamentadora 15 (a NR-15) do Ministério do Trabalho e Emprego – que trata das Atividades e Operações Insalubres ⁽⁹⁾. Na ausência destes, são remetidos aos padrões estrangeiros da ACGIH, conforme o item 9.3.5.1.a da Norma Regulamentadora 9 (NR-9) – Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA) ⁽¹¹⁾ ou àqueles que venham a ser estabelecidos em negociação coletiva, desde que com critérios técnico-legais mais rigorosos do que os limites de tolerância já estabelecidos.

Estes limites são atualizáveis, pois à medida que novas informações sobre toxicidade ou dano à saúde tornam-se disponíveis, ensejam revisões que podem

resultar no aumento, na redução ou na permanência dos valores até então estabelecidos. Por outro lado, a existência de informações toxicológicas permite a inclusão de novos agentes na lista de limites de exposição ocupacional ou a colocação do agente químico na categoria de substâncias em estudo (em revisão).

O Limite de Exposição – Média Ponderada pelo Tempo (TLV-TWA) foi estabelecido tendo por base as médias ponderadas das concentrações ambientais em relação ao tempo, portanto, superexposições limitadas podem ser permitidas desde que sejam compensadas por subexposições equivalentes. A ACGIH aceita que os trabalhadores, durante a mesma jornada de trabalho, possam estar expostos a concentrações que excedam até três vezes o TLV-TWA. Entretanto, é obrigatório que esta sobreexposição dure no máximo 30 minutos, e que o Limite para Exposição de Curta Duração (TLV-STEL) e o Valor-Teto (TLV-C) também sejam considerados e não tenham sido ultrapassados e que em nenhuma circunstância exceda em cinco vezes o TLV-TWA. Assim, se um ou mais destes parâmetros for ultrapassado, presume-se que existe risco potencial para a exposição à substância avaliada ⁽²⁾.

Leidel *et al.*^h, em 1975, revendo as investigações do *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH), constataram que as avaliações de exposição de curta duração eram geralmente distribuídas de forma lognormal, com desvio-padrão geométrico situado na faixa de 1,5 a 2,0. Se os valores de uma determinada exposição de curta duração tiverem desvio-padrão geométrico de dois, estima-se que 5% de todos os valores excederão 3,13 vezes a média geométrica. Se um processo apresentar variabilidade maior que esta, deve então ser considerado como fora de controle.

Para efeito de gerenciamento de risco, estas conclusões permitiram que se conceituasse o nível de ação, também chamado de nível de intervenção. Trata-se de simplificação do conceito de distribuição lognormal da concentração ambiental do agente químico, com base na qual se estima que uma exposição inferior a 0,5 do LEO indica uma exposição ocupacional aceitável, com 95% de confiança, e que corresponde a uma possibilidade de superação do limite de exposição, em menos de 5% da jornada de trabalho. Em síntese, o limite de intervenção é igual a 0,5 do LEO⁽⁵⁾.

Além dos limites de exposição ocupacional estabelecidos pela ACGIH – que são referências para a engenharia de segurança e saúde ocupacional em vários países – outros organismos também estabelecem seus valores de referência. Nos

^h National Institute for Occupational Safety and Health. LEIDEL, N.A.; BUSCH, K.A.; LYNCH, J.R. Occupational exposure sampling strategy manual. Washington, D.C; U.S. Government Printing Office; 1977. 132 p. Refs. (DHEW (NIOSH) Publication, 77-173).

Estados Unidos, a *Occupational Safety & Health Administration* (OSHA), do órgão equivalente ao Ministério do Trabalho, tem o *Permissible Exposure Limits* (PEL) – limites de exposição permissíveis – e o NIOSH, órgão do *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o *Recommended Exposure Limit* (REL) – limite de exposição recomendado. No Japão, os limites de exposição ocupacional são estabelecidos pela Sociedade Japonesa de Saúde Ocupacional (JSOH). A União Européia criou um comitê científico para os limites de exposição profissional (*Scientific Committee for Occupational Exposure Limits* (SCOEL)), que se propõe a definir dois tipos de limite de exposição profissional (o valor limite obrigatório e o valor limite indicativo) do *Occupational Exposure Limits* (OEL).

Vários países europeus estabelecem seus próprios limites. Os higienistas alemães da *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG) propuseram os Valores de Concentrações Máximas nos Ambientes de Trabalho – *Maximalen Arbeitsplatz-Konzentration* (MAK), definidos como "concentração máxima permissível de um composto químico presente na atmosfera de uma área de trabalho, que no estágio atual de conhecimento, geralmente não compromete a saúde dos operários nem causa distúrbios" ⁽¹⁷⁾. Na Itália, o decreto legal 25/2002 define limite de exposição profissional (*Limiti di Esposizione Professionale*) como "limite da concentração média ponderada pelo tempo de um agente químico, no ar, no interior da zona respiratória de um trabalhador, em relação a um determinado período de referência" ⁽⁵⁾. Na Espanha, foram estabelecidos os *Limites de Exposición Profesional* para Agentes Químicos, definidos como "valores de referência para as concentrações dos agentes químicos no ar, e representando condições às quais se acredita, com base nos conhecimentos atuais, que a maioria dos trabalhadores possa estar expostos dia após dia, durante toda a sua vida laborativa, sem sofrer efeitos adversos para sua saúde" ⁽³⁴⁾. Vários outros países também possuem limites: Áustria, Bélgica, Dinamarca, Finlândia, Grécia, Irlanda, Holanda, Noruega, Suíça, Reino Unido, Canadá e Hong-Kong, são exemplos.

Os valores-limite para aquelas substâncias para as quais é possível identificar claramente uma dose limiar poderão ter por base os danos à saúde. Para cancerígenos genotóxicos e sensibilizantes, não é possível definir com segurança uma dose limiar. A DFG estabeleceu os Limites Técnicos de Exposição (*Technische Regeln Für Gefahrstoffe* (TRK)), para carcinógenos e substâncias mutagênicas – presentes em processos industriais e algumas delas também em ocorrências naturais – cujas exposições não podem ser completamente eliminadas. São concentrações máximas para os atuais processos tecnológicos e servem como guias para monitoração e

medidas de proteção nos locais de trabalho ⁽¹⁷⁾. Semelhante proposta norteou o estabelecimento do Valor de Referência Tecnológico (VRT) no anexo 13-A da NR-15, relativo ao benzeno.

De modo geral, todas as situações de exposição ocupacional devem ser avaliadas, para que se persigam níveis de riscos suficientemente baixos.

3.1.1.1 Limitações no uso dos limites de exposição ocupacional

Os LEO são valores de referência, retratam o período de amostragem e, em geral, são estabelecidos para substâncias isoladas, sem levar em consideração as interações quando do uso combinado ou seqüencial de substâncias químicas.

Considera-se no estabelecimento dos TLV-TWA a jornada padrão de oito horas diária e 40 horas semanal. Assim, para trabalhadores com jornada de trabalho diferentes, deve ser feito ajuste tendo por base uma avaliação específica em função da exposição e do tempo de recuperação (tempo de não-exposição), considerando sempre as limitações gerais de digressões do TLV-TWA e os limites de exposição de curta duração ⁽²⁾.

A ACGIH alerta que muitos estressores, tais como calor, radiações ionizante e ultravioleta, umidade e pressão anormal (altitude), atuam adversamente, podendo causar sobrecarga no organismo e alterar os efeitos da exposição a determinadas substâncias, pelo aumento da resposta tóxica. Deste modo, considera como grandes desvios: o trabalho pesado contínuo, a temperatura acima de 25°C (o que é comum no Brasil) ou a jornada semanal estendida além de 25% da carga horária. Em tais casos, recomenda que os ajustes dos LEO devam ser feitos com base no julgamento de especialistas ⁽²⁾.

Difícilmente os trabalhadores estão expostos a um único agente químico potencialmente tóxico. Assim sendo, é essencial que a atmosfera dos ambientes de trabalho seja avaliada – tanto qualitativamente como quantitativamente – para cada componente presente isoladamente e, se possível, considerando suas interações.

Quando uma determinada operação, ou processo, tiver a característica de emitir poeiras, fumos, vapores e gases perigosos, freqüentemente a avaliação é feita pela medição de uma única substância, que seja representativa da mistura. Em tais casos, o LEO usado para esta substância deve ser reduzido por um fator apropriado, cuja magnitude depende do número, da toxicidade e da quantidade relativa dos outros contaminantes, habitualmente presentes.

Os agentes sensibilizantes, em particular aqueles com baixo LEO, podem

tornar-se problema nos locais de trabalho, pois além dos riscos específicos, podem apresentar reação cruzada com substâncias com estrutura química semelhante ⁽²⁾.

Mesmo que não tenha sido estabelecido um TLV para as partículas insolúveis ou pouco solúveis, a ACGIH ressalta que, mesmo biologicamente inerte, podem causar efeitos adversos à saúde. Por isto, recomenda que as concentrações no ambiente devam ser mantidas abaixo de 3mg/m³, para partículas respiráveis, e 10 mg/m³ para partículas inaláveis, até que um TLV seja estabelecido para a substância em particular ⁽²⁾.

Para as substâncias carcinogênicas, recomenda-se utilizar todos os recursos com vistas a impedir a exposição, de modo que o trabalhador esteja adequadamente protegido.

3.1.2 Exposições múltiplas nos ambientes de trabalho

Nas exposições múltiplas, quando os efeitos toxicológicos das substâncias químicas não são similares nem atingem o mesmo órgão, avalia-se as substâncias isoladamente, sendo o limite de exposição considerado excedido apenas quando a concentração ambiental de pelo menos uma das substâncias químicas excede o seu respectivo LEO ⁽²⁾.

Havendo interação dos componentes da mistura, pode resultar em inibição do efeito tóxico.

Se informações levem à convicção de que os principais efeitos de diferentes substâncias perigosas, usadas concomitante ou seqüencialmente, são aditivos, devem ser avaliadas com o somatório dos efeitos esperados para cada uma delas isoladamente.

A ACGIH propôs uma fórmula que deve ser aplicada em situações nas quais existe efeito aditivo, pois as substâncias podem estar individualmente abaixo do limites de exposição ocupacional; todavia, se a soma das frações correspondentes a cada uma das substâncias, em relação ao seu próprio limite, excede a unidade, o limite de exposição da mistura deve ser considerado excedido ⁽²⁾.

$$\frac{C_1}{T_1} + \frac{C_2}{T_2} + \dots + \frac{C_n}{T_n}$$

Na fórmula acima, **C** corresponde ao resultado da medição da concentração da substância química no ambiente e **T** ao limite de exposição correspondente.

Porém se houver a suposição que as misturas tenham efeitos sinérgicos, o uso da fórmula geral aditiva pode não oferecer proteção suficiente. Tais casos necessitam ser determinados individualmente. Também é possível que ocorram efeitos potencializadores devido à exposição a tais agentes e à exposição por outras vias, além da inalatória. Esta potencialização é caracteristicamente observada em altas concentrações, sendo menos provável de ocorrer em baixas concentrações. Para situações que envolvam efeitos sinérgicos, é possível utilizar uma fórmula aditiva modificada, que ofereça proteção adicional pela incorporação de um fator de sinergismo. Tais tratamentos do LEO devem ser usados com cautela, pois as informações quantitativas relativas aos efeitos sinérgicos são escassas ⁽²⁾.

A fórmula aditiva também é aplicável a misturas de agentes, mas não a misturas complexas com muitos componentes. Outra possível aplicação é nas exposições consecutivas a agentes químicos, ocorridas durante uma mesma jornada de trabalho. De modo geral, aquelas substâncias que têm o limite média ponderada (TLV-TWA) devem ser tratadas como se fossem a mesma substância. Para as que possuem limites STEL ou de digressão, deve-se ter atenção para períodos de recuperação. Entretanto, a fórmula não se aplica as exposições consecutivas a substâncias com valor teto (TLV-C) ⁽²⁾.

Quando uma substância que possui limite STEL ou TLV-C é misturada com outra substância que tenha apenas TLV-TWA, mas sem STEL, pode ser adequada a comparação do limite de curta exposição com o limite de digressões aplicável (que é definido como um valor correspondente a cinco vezes o valor do TWA). Na fórmula, C corresponde à concentração da substância química no ambiente e T ao limite de exposição correspondente. Assim, a fórmula corrigida é ⁽²⁾:

$$\frac{C_1}{T_{1 \text{ STEL}}} + \frac{C_2}{(T_2) (5)} \leq 1$$

Deve-se evitar a exposição a misturas que contenham carcinogênicos das categorias A1 (Carcinógeno humano confirmado), A2 (Suspeito de ser carcinógeno para humanos) e A3 (Carcinógeno confirmado em animais com relevância desconhecida em humanos), ou mantê-las nos níveis o mais baixo possível ⁽²⁾.

3.2 Avaliação dos trabalhadores expostos

A maioria dos estudos de exposição de humanos às substâncias químicas

demonstrou alto grau de variabilidade interindividual em resposta à agressão química. Observaram que dentre os indivíduos controle (aqueles não-expostos), alguns apresentaram alto grau de dano, tal como os que acometem os indivíduos expostos, enquanto alguns dos expostos tiveram níveis de dano tão baixos como os dos controles. Como consequência dessa variabilidade individual, os modelos de investigação do risco devem considerar a possibilidade de predisposição genética que torna os indivíduos resistentes ou mais sensíveis à exposição ambiental ⁽⁶⁾⁽⁵⁹⁾.

Deste modo, apenas o valor médio da resposta do grupo pode subsidiar estudos relacionados à exposição, enquanto os dados com base em um determinado indivíduo são de uso limitado, e restrito a esta pessoa. Por outro lado, a aplicação de resultados de grupos ao indivíduo, em particular, deve ser feita com parcimônia, em função da variabilidade individual.

O agente químico, ao interagir com o organismo, ganha acesso ao meio interno por várias rotas e, na sua maioria, deve penetrar a célula para produzir dano. Entretanto, também pode afetar a membrana celular, rompendo a ação protetora da célula, sendo a interação com a membrana celular dependente de propriedades físicas e químicas, enquanto a penetração da membrana celular pode ser dependente da difusão ⁽²¹⁾.

Todos os processos biológicos, em nível celular, dependem de reações químicas com a participação de inumeráveis enzimas. É necessário que a célula como um todo, ou sua arquitetura física e química, esteja preservada e estruturada por organelas em um arranjo que é ordenado por um esqueleto químico apropriado para a função. Se um sistema enzimático é alterado por uma substância tóxica, esta reação pode ser bloqueada, acelerada ou retardada. Tais alterações podem mutilar ou destruir a célula e até mesmo o organismo ⁽²¹⁾.

3.2.1 Fatores individuais

A dinâmica de realização do trabalho, a adoção de boas práticas e diferenças individuais pode fazer com que dois trabalhadores que executem a mesma atividade e utilizando do mesmo processo, no laboratório, possam estar expostos de modo diferenciado ou reagirem de maneira distinta.

Além disto, vários processos patológicos interferem no metabolismo e no aparecimento de manifestação decorrentes da exposição a substâncias químicas. São exemplos: pessoas anêmicas expostas a metais (Cd, Pb e Hg) têm níveis hemáticos destes metais mais baixos que aqueles esperados para seu nível de exposição, devido

à carência de glóbulos vermelhos, responsáveis pela distribuição desses agentes tóxicos; doenças renais ou do trato respiratório podem alterar os valores dos indicadores biológicos de exposição que são determinados na urina e no ar exalado.

A proteína que não está diretamente envolvida no processo de reparo pode interagir com a proteína envolvida no reparo ou por intermédio de um sinal em cascata, talvez, no modo de controle. Defeitos nesta proteína podem ter efeito sobre a eficiência ou a resposta do processo de reparo no ácido desoxirribonucléico (DNA). Desde que as lesões são induzidas por processos endógenos e agentes químicos genotóxicos, pode-se esperar que os reparos dos defeitos confirmem aumento da susceptibilidade para câncer – seja espontâneo ou induzido ambientalmente. Entretanto, tem sido evidenciado que este caminho complexo de respostas celulares tem conexões que são únicas e só agora estão sendo compreendidas. Assim, o somatório de grande número de engenhosas eficiências e deficiências determina eventual susceptibilidade, de um indivíduo em particular, no universo de agentes endógenos e ambientais ⁽⁸⁾⁽⁴⁷⁾.

Lieber ⁽³⁵⁾, em dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Saúde Pública da USP, em 1991, concluiu que o horário de trabalho também influi no efeito tóxico em parcela da população, com maior prevalência em portadores de distúrbios patológicos. A capacidade de compensação e reparo, para alguns indivíduos, em dado momento do dia, pode estar esgotada, ressaltando que tal constatação não subentende, necessariamente, que os demais indivíduos apresentem a mesma variação de susceptibilidade, sob outro nível de lesão ou reparo.

3.2.1.1 Hipersensibilidade

Variações na resposta as substâncias tóxicas a que possam os trabalhadores estar exposto despertam interesse, pois sérias reações tóxicas podem ser determinadas geneticamente, para doses comumente usadas, sendo exemplos as reações tóxicas de sensibilidade ⁽²¹⁾ e a resposta a agentes carcinogênicos ⁽²³⁾.

Um fator importante em tal variabilidade é representado pelo polimorfismo genético, definido como a presença de variante alélica em nível fenotípico, que se manifesta com maior incidência (de pelo menos um por cento) em relação à população normal. A diferença do gene associado à doença hereditária específica é que estes genes de susceptibilidade não são nem necessários nem suficientes para causar uma doença. Só são capazes de modificar o nível de risco para um efeito adverso quando existir uma exposição apropriada ao agente tóxico. Assim, um agente tóxico no

organismo pode exercer influência na combinação de diferentes polimorfismos genéticos ⁽¹⁵⁾.

Segundo Nakajima e Aoyama ⁽⁴¹⁾, os mecanismos de plausibilidade biológica relacionados ao polimorfismo genético e à susceptibilidade de doenças ainda têm de ser esclarecidos e são necessários mais estudos para elucidar os conflitos existentes entre os estudos a respeito da existência ou ausência de tais relações.

Na cultura popular, algumas substâncias químicas são consideradas atóxicas, entre elas as utilizadas como fitoterápicos. Contudo, plantas medicinais apresentam substâncias que podem desencadear efeitos adversos por componente próprio ou proveniente de contaminantes ou adulterantes presentes nas preparações ⁽⁵⁸⁾. Também é comum encontrar entre trabalhadores noções equivocadas ou incompletas sobre a toxicidade de agentes químicos por eles utilizados.

O equilíbrio entre as enzimas que aumentam a toxicidade ou inativam os produtos químicos pode conferir sensibilidade individual diferenciada ⁽⁴²⁾.

Alguns indivíduos ou subgrupos populacionais podem apresentar risco significativamente maior de desenvolver câncer quimicamente induzido do que a média populacional, devido às diferenças expressivas nos processos de ativação e desintoxicação ⁽⁶⁾⁽³⁰⁾.

Portanto, os trabalhadores com hipersensibilidade podem não estar adequadamente protegidos dos efeitos adversos à saúde, para certos agentes químicos, mesmo em concentrações iguais ou inferiores aos limites de exposição ⁽²⁾.

3.2.1.2 Tolerância

A tolerância é a capacidade do organismo exibir menos resposta a uma dose testada de um agente químico, que na mesma dose administrada previamente. O mesmo fenômeno é observado quando uma grande dose é administrada poucos dias depois da administração de várias pequenas doses do mesmo composto. O organismo, portanto, pode tornar-se refratário ou desenvolver resistência ao toxicante. A tolerância não deve ser confundida com um de seus componentes, a resistência, que é a capacidade que permite ao organismo inativar ou metabolizar o toxicante ⁽³⁸⁾.

É um fenômeno complexo observado para grande número de agentes químicos, e que depende de vários fatores, entre eles: tipo e quantidade da substância; a sensibilidade individual; as condições ambientais; e as exposições anteriores.

Vários órgãos, entre eles o cérebro, podem apresentar tolerância a substâncias

químicas, após exposição única ou repetida, que se manifestam por resposta diminuída para uma mesma concentração no sítio de ação. Também existe habilidade para suportar a administração contínua e crescente do toxicante.

A tolerância metabólica ou disposicional é o resultado de alterações nas propriedades toxicocinéticas do agente, no organismo, de forma que apenas concentrações reduzidas chegam ao local de ação. É consequência da indução de sistemas enzimáticos hepáticos, em especial, do citocromo P-450, que aumentando a velocidade de biotransformação, resulta na necessidade de uma dose maior, para atingir a concentração da substância no sítio de ação, no mesmo período de tempo ⁽²⁹⁾.

Outro mecanismo bastante interessante é a chamada tolerância cruzada, na qual indivíduos tolerantes a uma substância são mais tolerantes a outra. Isto é observado, por exemplo, com álcool e barbitúricos, quando indivíduos tolerantes ao etanol biotransformam mais rapidamente os barbitúricos. Mas isto não explica completamente o processo, pois alcoólatras são extremamente tolerantes aos anestésicos gerais inalados (éter, clorofórmio, halotano) e essa tolerância não pode ser explicada pela biotransformação hepática, pois são eliminados sem biotransformação, pelo ar exalado. Existe, portanto, uma conjugação de mecanismos de tolerância metabólicos e de toxicodinâmica ⁽²⁹⁾.

Em função do binômio exposição *versus* características individuais, com todas as possíveis variáveis intervenientes, o organismo humano utiliza grande número de mecanismos para manter sua homeostase. São alguns destes, o polimorfismo genético, o reparo do DNA, a remoção de aductos de DNA e os gene supressores de tumor:

3.2.1.3 Polimorfismo genético

Conhecer o papel do polimorfismo genético na compreensão dos mecanismos de toxicidade dos xenobióticos é importante para melhor interpretação dos resultados da monitoração biológica.

Um polimorfismo genético interfere na capacidade individual de metabolização, para algumas reações de biotransformação. Existe polimorfismo importante para a destoxificação de substâncias exógenas, como, por exemplo, a família do glutathion-transferase, que tem papel proeminente na destoxificação de numerosos compostos carcinogênicos ⁽¹⁵⁾⁽⁴⁷⁾.

Um único polimorfismo dificilmente tem grande peso sobre a susceptibilidade

individual, entretanto, a associação de alguns deles pode ser importante no condicionamento de hipersensibilidade de grupos particulares da população ⁽¹⁵⁾.

Tênuas diferenças no nível ou atividade de proteína resultando de polimorfismos são plausíveis de serem toleradas pelas células. Entretanto, presume-se que quando houver um alto nível de dano no DNA, os efeitos estarão presentes ⁽⁵⁴⁾.

Por outro lado, a ocorrência de polimorfismo genético é encontrada em menos de 1% da população geral, enquanto mutações nos genes de alta penetrância (relacionado aos tumores geneticamente determinados) são ainda mais raros ⁽⁸⁾⁽⁵⁶⁾.

Durante um período de tempo, a Citocromo P450 (CYP) foi apontada como sendo o principal sistema hepático de destoxificação de drogas. Agora é compreendido de modo mais abrangente, para incluir uma miríade de reações enzimáticas que estão implicadas em importantes processos vitais. Existem atualmente mais de 270 diferentes famílias de genes CYP, com 18 delas registradas em humanos, sendo o metabolismo dos xenobióticos quase exclusivamente relacionado aos genes das famílias CYP1, CYP2, CYP3 e em menor grau à família CYP4. Muitas variantes alélicas, que existem dentro de cada uma destas famílias, resultam em heterogeneidade toxicogenética entre os indivíduos ⁽⁴⁴⁾.

Estes genes codificam as enzimas que têm papel no metabolismo de substâncias químicas, sendo o dano químico específico no DNA por substâncias exógenas o principal mecanismo de carcinogênese, contudo, existe o reconhecimento crescente da importância de outros tipos de dano ao DNA por fatores endógenos e exógenos. Os tipos de danos não específicos no DNA incluem deaminação, alquilação, perda de base e oxidação ⁽⁴⁸⁾.

Evidências científicas têm demonstrado que a ocorrência de bases oxidadas no DNA levam ao aparecimento, ao longo da vida, de mutações espontâneas que podem contribuir para o desenvolvimento de tumor ⁽³⁷⁾.

Torna-se claro que o polimorfismo e os defeitos em muitos genes podem afetar a eficiência e acurácia do reparo no DNA. Assim, o polimorfismo genético tem sido identificado em alguns genes de reparo no DNA e genes de dano-destoxificação, podendo afetar a função protéica, promover atividade, estabilidade do RNA-mensageiro, união de variantes e, conseqüentemente, pode resultar na alteração da habilidade celular para competir com o dano do DNA com o qual contribui para uma alteração na susceptibilidade a doenças ⁽⁵⁴⁾. Em alguns casos, estas mudanças predisõem o mensageiro para vasto aumento no risco de câncer ⁽⁸⁾.

Grande número de polimorfismos de nucleotídeos simples (*Single Nucleotide*

Polymorphisms (SNP)) tem sido determinado, entre indivíduos, nos genes de reparo no DNA. Eles são caracterizados por alterações isoladas de base, em genes e outras seqüências de DNA, e são identificados por (re)seqüenciamento de DNA, polimorfismo de configuração de quebra simples (*Single Strand Conformation Polymorphism* (SSCP)) ou tecnologias de sondagem de nucleosídeo ⁽⁸⁾.

3.2.1.4 Reparo no DNA

A integridade da molécula de DNA está constantemente sob ataque por radicais de oxigênio livre endógeno, instabilidade termodinâmica e agentes químicos externos.⁽⁸⁾ Os mecanismos de defesa, diversificados e altamente complexos, tem de lidar com grande variedade de lesões de DNA e adutos ⁽⁸⁾⁽¹⁶⁾. Estima-se que o número de lesões diárias nas células humanas seja em torno de 100 a 500 desaminações espontâneas para 20.000 a 40.000 quebras simples no DNA e que um em cada 1.000 pares de base no genoma humano tem variantes ⁽⁸⁾.

Entretanto, nem todos os organismos e nem todos os indivíduos expressam resposta similar para seu material genético. Estudos dessas variações são críticos para o entendimento da resposta da célula ao dano do DNA ⁽⁸⁾.

Estes mecanismos são um exemplo vital na manutenção da integridade genética, sendo que a habilidade de um indivíduo em prevenir e reparar o dano é geneticamente determinado e representa o resultado da combinação de múltiplos genes que podem apresentar sutis diferenças em sua atividade ⁽⁵⁴⁾.

Em alguns casos, os efeitos são súbitos e dependem da interação entre os alelos de vários genes ou com fatores ambientais. Conseqüentemente, o efeito à saúde na exposição aos agentes químicos, compostos genotóxicos ou carcinógenos, pode depender da variação destes genes.

O reparo do dano no DNA é essencial para a sobrevivência da célula e da saúde do organismo. Contudo, variações na eficiência das enzimas de reparo no DNA podem ter efeito na susceptibilidade do organismo e explicar a interação genética e as diferenças individuais na susceptibilidade aos genotóxicos ambientais⁽⁸⁾.

O principal mecanismo de reparo no DNA pode ocorrer antes da célula entrar na fase **S** ou de mitose e inclui a excisão de base (*Base Excision Repair* (BER)), a excisão de nucleotídeo (*Nucleotide Excision Repair* (NER)), o erro de emparelhamento de base (*Mismatch Repair* (MMR)) e o reparo de quebra dupla no DNA (*Double Strand Break Repair* (DSBR)) ⁽⁸⁾ que é essencial para o equilíbrio genético ⁽⁵⁴⁾ e pode ser de dois tipos: o reparo de recombinação homóloga (*Homologous Recombination* (HR)) e

o reparo não homólogo (*Non Homologous End Joining* (NHEJ))⁽³⁶⁾⁽⁵¹⁾.

O HR primariamente utiliza cromátides irmãs como fonte de molde ílesa e, deste modo, trabalha na fase **S/G2** tardia. NHEJ surge para atuar em todos os estágios do ciclo celularⁱ, contudo é mais importante em **G0/G1**, quando a habilidade para aproveitar-se que o HR como alternativa de mecanismo de reparo DSB é mínima. Os mecanismos de sinal de transdução são outro processo de blindagem usado para alertar para a presença de dano e suspensão do efeito do ponto de verificação (*checkpoint*) no ciclo celular⁽³⁶⁾.

Embora possa haver cooperação entre eles, quando os mecanismos de reparo do DNA não funcionam, pode resultar no aumento na freqüência de mutações e aberrações cromossomiais que induzam à instabilidade genética.

Dois tipos de genes, os de baixa penetrância (*low-penetrance*) e os de alta penetrância (*high-penetrance genes*), determinam a susceptibilidade para o câncer, sendo as alterações nos genes de reparo do DNA de alta penetrância geralmente relacionadas às doenças hereditárias, enquanto os de baixa penetrância aumentam significativamente o risco de desenvolver câncer por si próprio, combinando diferentes genes ou interações com fatores ambientais necessários para elevar o risco do desenvolvimento de neoplasia maligna⁽⁸⁾⁽⁵⁶⁾.

Assim, a susceptibilidade ao câncer pode resultar de vários fatores do hospedeiro, incluindo diferenças no metabolismo, reparo do DNA, expressão alterada de proto-oncogenes e genes supressores de tumor ou ainda do estado nutricional⁽⁶⁾.

Entre os mais significativos marcadores de susceptibilidade estão as diferenças genéticas na capacidade das células repararem lesões no DNA causadas por agentes ambientais⁽⁶⁾, cujos biomarcadores são utilizados como indicadores de eventos em amostras ou sistemas biológicos⁽²⁸⁾⁽⁴³⁾.

Contudo, uma correta avaliação do risco toxicológico deve sempre considerar os indicadores de susceptibilidade, tendo-se motivação do tipo científico e, sobretudo, do tipo ético, porque ainda não existe consenso sobre a utilização dessas informações, como teste de pré-seleção e para admissão ao trabalho, nem para avaliação individual do risco⁽⁵⁹⁾.

3.2.1.5 Adutos de DNA

Para a existência de adutos de DNA é necessário que o carcinógeno seja

ⁱ Fases do Ciclo celular: G0 – repouso; G1 – produção de enzimas necessárias à produção de DNA, outras proteínas e RNA; S – síntese de DNA; G2 – período pré-mitótico; e M – mitose.

absorvido, metabolicamente ativado e que tenha escapado do processo de reparo do DNA, tendo sido proposto que os adutos de DNA reflitam a dose biologicamente efetiva. Por essa razão, adutos de DNA representam um passo precoce, detectável e crítico no processo de carcinogênese química e são o mais acurado dosímetro interno da exposição a carcinógenos atualmente conhecido ⁽¹⁶⁾.

Os níveis de adutos em DNA são o reflexo de sua velocidade de formação e remoção, o que depende da ativação do carcinógeno, da eficiência do reparo das lesões, da estabilidade do aduto e da velocidade de renovação tecidual. A formação de adutos de DNA é tipicamente linear nas doses mais baixas de carcinógenos, sendo que os adutos estão presentes na ausência de tumores; contudo, os tumores só se desenvolvem na presença de adutos e de outros eventos teciduais específicos, tais como a proliferação celular. ⁽³⁷⁾

De modo geral, os carcinógenos são eletrofílicos ou então são metabolizados para eletrofílicos durante o processo de destoxificação. São atraídos por moléculas com densidade eletrônica alta, como as bases do DNA, às quais se ligam incrementando a formação dos adutos. No DNA a base mais sensível ao ataque é a guanina ⁽³⁷⁾.

A presença de adutos carcinogênicos no genoma pode causar erro durante a replicação do DNA. Muitos destes adutos de DNA são previamente reparados para a replicação celular, restaurando a seqüência do DNA envolvido, com taxa de reparo do DNA dependente da estrutura do aduto de DNA, em particular ⁽¹⁶⁾. Técnicas imunológicas podem detectar adutos em níveis tão baixos quanto um aduto para 10^8 nucleotídeos, e isto utilizando apenas 25.050 µg de DNA ⁽¹⁶⁾.

Os estudos epidemiológicos pioneiros de Doll e colaboradores, que vincularam tabagismo e uma grande variedade de câncer, proporcionaram a mais forte evidência para a associação entre exposição ambiental e indução ao câncer ⁽²²⁾. Estudaram as informações a respeito dos hábitos tabágicos de uma coorte de 34.439 médicos britânicos masculinos, a partir de 1951. Avaliando apenas os 24.000 que nasceram entre 1900 e 1930 e apresentavam persistência no tabagismo, verificaram que estes morreram dez anos mais jovens que a população geral. Aqueles que cessaram o tabagismo apresentaram grandes benefícios em longo prazo, pois os que pararam aos 60, 50, 40 ou 30 anos ganharam, respectivamente, três, seis, nove e dez anos na expectativa de vida ⁽¹⁸⁾.

Evidências circunstanciais sugerem que entre 70 e 90% de todos os cânceres são decorrentes, direta ou indiretamente, de fatores ambientais. ⁽⁴⁸⁾ Estes fatores são

freqüentemente misturas complexas de qualquer carcinogênico/mutagênico conhecido ou ainda não reconhecido. Numerosas fontes de exposição são encontradas na vida diária, tais como aquelas relacionadas à ocupação, aos poluentes ambientais (da água e ar), às radiação solares ultravioletas e aquelas associadas ao estilo de vida, em especial tabagismo e ingestão de contaminantes alimentares ⁽¹⁶⁾⁽²²⁾⁽³⁷⁾. Acredita-se que 30% dos cânceres associados a fatores exógenos, são aos fatores nutricionais ⁽⁴⁸⁾ e de um a 40% destes à sua relação com a exposição ocupacional, tendo Doll e Peto, em 1981, estimado que seriam apenas 4% ⁽¹³⁾.

3.2.1.6 Gene supressor de tumor

O estudo das mutações no gene supressor de tumores p53 é apropriado para o estudo da etiologia do câncer, exposição e susceptibilidade, porque o p53 é envolvido em muitos processos celulares, inclusive manutenção da estabilidade genômica, morte celular programada (apoptose), reparo no DNA e controle do ciclo celular. A freqüência de mutação p53 no câncer varia com o sítio do órgão e subtipo histológico, indicando que o câncer ocorre por mecanismos totalmente diferentes e variadas exposições em nível celular ⁽⁵⁶⁾.

Mutações no gene supressor de tumores p53 e do oncogene *RAS* são comuns no câncer humano e podem ser usualmente descritos em eventos envolvidos no desenvolvimento do tumor ⁽⁴⁸⁾.

3.2.2 Índice Biológico de Exposição (IBE)

Os índices biológicos de exposição ocupacional representam os níveis de determinantes que mais provavelmente serão observados em amostras biológicas colhidas de trabalhadores saudáveis, expostos as substâncias químicas por via respiratória, na mesma intensidade das avaliações de exposição ambiental ⁽²⁾.

A monitoração biológica auxilia: na detecção e determinação de exposição com conseqüente absorção (pela via respiratória, pele e, eventualmente, oral); na avaliação da carga corpórea total; na reconstrução de exposição anterior (quando não se dispõe de outro meio); na detecção de outras exposições não-ocupacionais; no teste de eficiência de equipamentos de proteção e de medidas de controle; e na monitoração do modo individual de trabalho. Além de ser complementar à monitoração da concentração no ar ambiente ⁽²⁾.

A nova versão da NR-7⁽¹⁰⁾, de 1994, define como valores-guia de orientação na interpretação dos resultados da monitoração biológica o Índice Biológico Máximo

Permissível (IBMP), abaixo do qual se supõe que a maioria das pessoas, ocupacionalmente expostas, não corre risco de dano à saúde. A ultrapassagem deste valor significa exposição excessiva. Sendo o equivalente, na legislação trabalhista brasileira, ao *Biological Exposure Indices* (BEI), da ACGIH. Reflete indiretamente a dose absorvida por um trabalhador exposto a uma dada substância química, avaliando a exposição por todas as fontes, inclusive absorção dérmica, por ingestão ou exposição não-ocupacional ⁽²⁾.

No âmbito da União Européia, os *Biological Limit Values* (BLV) são aceitos como sendo um nível suficientemente baixo para prevenir efeitos nocivos à saúde, tendo por base três critérios distintos: o nível biológico de exposição correspondente ao respectivo nível de efeitos observáveis; o nível biológico de exposição sem efeito adverso; e o nível biológico de efeito considerado como não adverso ⁽⁵⁾.

Na Alemanha, a DFG fixa como limite biológico o *Biologischen Arbeitsstoff-Toleranz* (BAT), ou seja, concentração da substância química ou metabólico em um fluido biológico que, geralmente, não é associada a efeito negativo sobre a saúde dos operários expostos, e o *Expositions-äquivalent für Kanzerogene Arbeitsstoffe* (EKA), especificamente para os cancerígenos que têm o significado de indicador de utilização no controle da exposição e para monitorar a eficácia dos procedimentos preventivos ⁽⁵⁾⁽¹⁷⁾.

Vale ressaltar que o simples fato de existir um indicador biológico não é suficiente para que seja mandatória sua utilização, a qual deve ser precedida de criteriosa avaliação ocupacional e, preferencialmente, da disponibilidade de resultados da avaliação ambiental.

O uso de biomarcadores, para prevenção, quantificando a variabilidade individual, na resposta a exposições, tem implicações importantes para avaliação de risco de câncer e ações relacionadas à regulamentação no uso destas substâncias ⁽⁴⁸⁾.

O uso de dosimetria molecular na epidemiologia incrementa a avaliação de exposição (por exemplo, caracterizando exposições de baixas doses ou populações de baixo risco) e proporciona contribuição relativa a carcinogênicos químicos individuais de misturas complexas, estimando a carga total de exposição individual onde existem numerosas fontes ⁽⁵⁶⁾.

Os biomarcadores são geralmente classificados em quatro grupos: dose interna; dose biologicamente efetiva; efeito biológico pré-clínico; e susceptibilidade, com algumas superposições entre elas. A dosimetria interna tem sido a mais amplamente utilizada, particularmente nos ambientes de trabalho, para determinar exposições a carcinógenos e outros toxicantes ⁽⁴⁸⁾.

As três facetas principais da epidemiologia molecular do risco de câncer em humanos são: fatores de susceptibilidade hereditários do hospedeiro, os quais podem também alterar de modo positivo ou negativo a exposição a carcinógenos, podendo levar ao câncer; dosimetria molecular, que é a quantidade do dano no DNA, a qual reflete a dose biologicamente ativa da exposição a carcinógenos; e biomarcadores de efeito patobiológico precoce, os quais permitem identificar o efeito imediato da dose de carcinogênico ⁽⁵⁶⁾.

Para a determinação dos indicadores biológicos de efeito, são levados em consideração os efeitos ainda não-nocivos que incluem as aberrações cromossomiais, as trocas de cromátides irmãs e micronúcleo, que são determinados por meio de testes citogenéticos ⁽⁴⁰⁾.

A avaliação do risco individual e populacional se inicia com a determinação do potencial de causar dano, sendo necessário considerar se uma substância química pode causar câncer (ou outra doença) em qualquer dose, e se a substância química tem sido encontrada como causa, ou se pode ser a causa naquele nível de exposição ⁽⁵⁵⁾.

Não obstante, o modelo corrente de avaliação de risco considera todos os indivíduos com resposta uniforme a carcinogênicos específicos ou misturas, ignorando a ampla variação inter-individual nas populações, quando expostas em nível similar a diferentes carcinogênicos ⁽⁴⁸⁾.

Essencialmente, dois desfechos bioquímicos têm sido utilizados para avaliar a exposição aos carcinógenos químicos: a medida direta do carcinógeno/metabólito em fluido ou excreção do corpo; ou a medição de aduto formado entre o carcinógeno/mutágeno reativo e o DNA, RNA ou proteína, tais como albumina e hemoglobina. Os adutos protéicos surgem da interação entre resíduos de aminoácidos e carcinógenos e, embora não diretamente implicados no câncer, são importantes monitores de dose que representam os adutos de DNA ⁽¹⁶⁾.

3.2.2.1 Limitações na Utilização dos Indicadores Biológicos

A primeira grande limitação é o reduzido número de indicadores biológicos de exposição, muito aquém dos indicadores ambientais e das necessidades. Lauwerys propõe 28 para compostos inorgânicos e 88 para compostos orgânicos ⁽³³⁾. A ACGIH, em 2005, preconizava 71 BEI no sangue, urina ou ar exalado, correspondendo a 42 agentes químicos ou compostos ⁽²⁾.

Devido à natureza variável das concentrações em amostras biológicas, e às

diferenças individuais, não se devem utilizar os resultados de uma única amostra para extrapolar aos demais trabalhadores, a exemplo das avaliações ambientais dos GHE. Providências administrativas normalmente não devem ser implementadas tendo por base uma única avaliação isolada, mas em avaliações múltiplas, ou na análise repetida de amostra recoletada. Se houver razões suficientes para se acreditar que ocorreu uma exposição significativa, pode ser apropriado remover o trabalhador da exposição após um único valor elevado. De modo inverso, resultados abaixo do BEI não indicam, necessariamente, ausência de risco à saúde. Nenhum ajuste ou fator de correção deve ser aplicado ao BEI ⁽²⁾. Nem podem, à luz dos atuais conhecimentos, serem aplicados para prevenção dos efeitos derivados de substâncias carcinogênicas, mutagênicas e alergênicas. Nestes casos, avalia-se apenas a exposição, uma vez que, para cancerígenos genotóxicos, a evidência científica sugere que a exposição a doses, ainda que muito baixas, comporta aumento modesto, contudo, estatisticamente significativo, da probabilidade de um efeito ⁽⁵⁾.

Também é relevante levar-se em consideração a meia-vida biológica do agente químico ou seu metabólito, pois para aqueles de meia-vida curta, uma dosagem representa a “fotografia” do momento da coleta e, nos casos de dúvida, não se pode simplesmente substituí-la por outra dosagem realizada posteriormente. Podem representar condições diferentes. Por outro lado, nas avaliações de agentes ou metabólitos de meia-vida longa, a avaliação representa um período de tempo e não apenas a situação de exposição no momento da coleta; não havendo, portanto, inconveniente em repetir a dosagem, num curto intervalo de tempo, em caso de dúvida.

Contudo, na tutela da saúde dos trabalhadores nenhum algoritmo pode substituir a rigorosa avaliação, do contexto real ambiental e biológico, que apenas as experiências clínica, de higiene e epidemiológica do médico do trabalho profissionalmente preparado e competente possam garantir ⁽⁵⁾.

3.2.2.2 Fatores que interferem na monitoração biológica

Como as avaliações biológicas correspondem ao conjunto de exposições a que o trabalhador está submetido, deve-se investigar as fontes não ocupacionais, para que se possa identificar a fração do IBE atribuível à exposição ocupacional.

Trabalhadores com mais de um emprego ou prática de determinado passatempo poderão ter exposições similares, resultando em superexposição, mesmo se nenhum dos dois períodos, separadamente, apresentar superexposição ⁽²⁾.

O trabalhador também deve ser questionado quando foi a última vez que trabalhou exposto ao agente químico (em especial aqueles de meia-vida curta), para evitar falsos negativos devido à eliminação da substância do organismo. Outros fatores interferentes são o consumo de alimentos ou medicamentos que podem alterar o resultado, e cujo uso, se não for questionado no momento da coleta, dificilmente será recordado posteriormente.

Também podem interferir no resultado o momento da coleta da amostra biológica, seu armazenamento, transporte e método laboratorial utilizado, sendo, portanto, da maior importância registrar todas estas variáveis. 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. Contudo, deve-se lembrar que a creatinina tem valores mais baixos nas mulheres e mais elevados nos jovens.

Qualquer avaliação criteriosa deve, portanto, partir do levantamento dos métodos de trabalho, das condições ambientais e do histórico médico e ocupacional do trabalhador e, quando disponíveis, dos respectivos indicadores biológicos.

3.2.2.3 Exposição não ocupacional

Nas avaliações de exposição ocupacional, também devem ser consideradas as condições ambientais gerais, em especial quando o interesse é baixa dose, cuja fonte parcial ou total, pode ter origem não ocupacional. Reconhece-se que várias populações estão expostas a agentes químicos, nos seus ambientes naturais, entre elas: o selênio nas pradarias da Dakota do Sul, nos Estados Unidos ⁽³⁸⁾, o cádmio na região do Rio Jinzu, no Japão ⁽³¹⁾, o mercúrio no cinturão mercurífero de Almadén, na Espanha ⁽⁴⁵⁾, o arsênio na região de Antofagasta, no norte do Chile ⁽³⁹⁾ e o chumbo que contaminou vinhedos situados às margens de auto-estradas francesas ⁽⁵³⁾.

Nas últimas décadas, o uso intenso de combustíveis fósseis tem levado à contaminação ambiental decorrente da liberação de substâncias químicas pelos motores de combustão dos veículos, tendo a Organização Mundial da Saúde (OMS) estabelecido o risco de 3,8 a 7,5 casos de leucemia mielóide por milhão de pessoas expostas a 1 µg/m³ de benzeno, durante sua vida. ⁽⁴⁹⁾ Este é um campo particular de interesse em toxicologia ocupacional, pela dificuldade em se atribuir da exposição total, a parcela que corresponde exclusivamente à exposição no trabalho.

Fatores de consumo, com alta frequência na população, podem influenciar os resultados, tais como o álcool, que interfere no metabolismo dos solventes, podendo

diferir profundamente de acordo com a dose e a frequência da ingestão. Do mesmo modo, o tabaco leva ao aumento significativo no nível orgânico de benzeno, tolueno e cádmio, se comparados os tabagistas em relação aos não-tabagistas, podendo atuar de forma a aumentar os efeitos biológicos das substâncias químicas existentes nos locais de trabalho e, também, reduzir os mecanismos de defesa do organismo contra as substâncias tóxicas ⁽²⁾.

Bavazzano *et al.* ⁽⁷⁾ estudaram, em um grupo de pintores comparado a controles não-expostos, a influência do tabagismo, consumo de álcool, café, medicamentos, prática de esporte, idade, sexo e peso corporal. Observaram diferença significativa entre o nível de ácido hipúrico urinário de consumidores de álcool. Análise de regressão múltipla dos valores de excreção de ácido hipúrico no grupo não-exposto mostrou resultado estatisticamente significativo na variável consumo de café, com aumento da taxa de excreção (mg/h) do ácido hipúrico, semelhante a um indivíduo exposto a 50 mg/m³ de tolueno, sugerindo ação da cafeína na quantidade endógena de ácido benzóico.

Siqueira e Paiva ⁽⁵⁷⁾, estudando em uma população 115 indivíduos não-expostos ao tolueno o impacto da idade, gênero, consumo de álcool e tabaco no valor de referência do ácido hipúrico urinário, na cidade mineira de Alfenas, encontraram dados sugestivos da interferência do sexo e da faixa etária. Mulheres e indivíduos mais velhos apresentavam maiores valores basais do ácido hipúrico urinário, enquanto para consumo de álcool e tabaco não foram observadas alterações.

Alvarez-Leite *et al.* ⁽¹⁾, estudando os efeitos dos hábitos de fumar e beber sobre os níveis urinários de ácido hipúrico em adultos sem exposição ocupacional ao tolueno, não encontraram influência dos dois em conjunto ou separadamente; entretanto, encontraram valores basais diferentes daqueles obtidos por Siqueira, que atribuíram a diferença às características de tráfego e industrialização entre Alfenas e Belo Horizonte.

Paoliello *et al.* ⁽⁴⁶⁾ encontraram valor de referência de plumbemia na região de Londrina – PR de 2,4 a 16,6 µg/dl (mediana de 7,9µg/dl), valores inferiores aos obtidos em estudos semelhantes realizados na Itália (15,77 ± 9,9 µg/dl) e Holanda (mediana de 12,3µg/dl); no Himalaia o valor médio encontrado (3,40µg/dl) foi inferior, concluindo que parece haver associação entre os valores de plumbemia e a industrialização.

Também tem sido investigada a interação entre solventes e medicamentos de uso comum. Campbell *et al.* ⁽¹⁴⁾ estudaram a interação entre m-xileno e ácido acetil salicílico, pois ambos são metabolizados e excretados como conjugado da glicina,

sendo possível a competição por esta rota de conjugação. Observaram redução de 50% na produção da principal glicina conjugada – ácido m-metilhipúrico (m-xileno) e ácido salicílico (ácido acetil salicílico) – quando eram co-administrados, sugerindo inibição mútua.

Anderson ⁽³⁾ estudou os efeitos de confusão no dano citogenético e oncoproteínas RAS em trabalhadores expostos a cloreto de vinila e emissões de derivados do petróleo. História de tabagismo, exposição e duração do emprego afetam os resultados dos estudos. Para as emissões de petróleo, fatores como o gênero e a estação do ano na qual ocorreu a exposição também interferem. Como, algumas vezes, as variáveis não são completamente independentes, evidenciaram que a relação entre biomarcadores e vários fatores que os afetam é complexa.

Assim, substâncias classificadas como xenobióticas são agora encontradas como componente habitual em indivíduos que fazem parte de populações nas quais a exposição a estes agentes é prevalente, nos ambientes não ocupacionais.

Pessoas expostas cronicamente a substâncias químicas podem esgotar seus mecanismos de homeostase devido ao efeito cumulativo ou somatório crônico, sobre tecidos e órgãos-alvo, levando ao aparecimento de sinais e sintomas de intoxicação.

Estudos de vários agentes químicos permitiram o estabelecimento da associação positiva entre exposição e o desenvolvimento de lesão medular ⁽²⁷⁾, são eles: o benzeno, o arsênio, o flúor, o mercúrio, o monóxido de carbono, os organofosforados, o tetracloreto de carbono, o tricloroetileno, o trinitrotolueno, os aminoderivados, o DDT, os fenóis e os glicóis. Pessoas cronicamente expostas a vapores de tolueno, por inalação de cola, apresentam discrasia sangüínea, eosinofilia, anemia e leucopenia; sendo estas alterações atribuídas ao benzeno presente como impureza na cola ⁽¹²⁾.

Os resultados dos exames complementares, incluindo os hematológicos, devem ser valorizados e comparados entre si e, principalmente, os antigos com o atual, pois as avaliações laboratoriais podem resultar num indicativo de estágios precoces de vários distúrbios.

Trabalhadores hígidos podem apresentar valores individuais fora da faixa de referência, podendo ser rotulados como doentes (falsos positivos), enquanto trabalhadores efetivamente expostos e intoxicados podem ser considerados como saudáveis (falsos negativos) ⁽⁵²⁾. Por outro lado, as técnicas laboratoriais permitem variação de até 5% nos resultados em relação a padrões, o que orienta que se analise com cuidado os valores limítrofes e sua categorização como normais ou alterados.

4. DISCUSSÃO

Freqüentemente, utiliza-se o termo “valor normal” nos significados de “não patológico” e de “habitual”⁽⁵⁾. Em 1968, Granspeck e Saris propuseram o conceito de “valor de referência”, ressaltando que o resultado de uma determinação laboratorial não possui valor individual, devendo ser confrontado com valores de sujeitos classificados como referência⁽²⁵⁾. Os valores de referência correspondem, portanto, ao grupo controle das ciências médicas experimentais e não, necessariamente, a sujeitos sadios ou sujeitos representativos da população geral. Simplesmente, são indivíduos que foram 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⁽²⁴⁾.

No acompanhamento de trabalhadores, o valor de referência, é um parâmetro biológico que trata de elemento considerado essencial ou está relacionado aos xenobióticos e seus metabólitos. Corresponde à concentração basal associada ao processo fisiológico-homeostático do indivíduo, ou à soma deste àquela proveniente de exposição ambiental (e/ou ocupacional), constituída por aqueles elementos, compostos ou substâncias que entram no organismo sem função biológica e cuja avaliação tem por finalidade, exclusivamente, estimar o seu potencial toxicológico⁽⁵⁾.

Em teoria, os xenobióticos, sejam de origem natural ou sintética, não deveriam estar presentes e nem mesmo misturados na matriz biológica. Portanto, o valor de referência destes na matriz biológica deveria ser zero (grupo controle negativo). Esta hipótese é, todavia, irrealista para a maior parte destes compostos, devido à ampla ecodispersão – acentuada na sociedade industrial que utiliza maciçamente compostos químicos. De modo geral, a rigor, é incorreto falar em “valor normal” para esses compostos que, na realidade, são como que “estranhos” do ponto de vista biológico⁽⁵⁾.

Na utilização de faixas de valores de referência não se pode considerar os valores fora da faixa, a priori, como sendo patológicos⁽²⁴⁾. Não se deve, portanto, confundir com “faixa normal de referência” e, para tal, há necessidade de ser bem definida qual é a população-alvo.

Também devem ser consideradas, quando da monitoração biológica de

expostos, as variações entre laboratórios, métodos de análise, diferenças populacionais e étnicas, as dificuldades na seleção de populações homogêneas, e os critérios de inclusão e exclusão, dentre outros ⁽²⁵⁾.

O Instituto Finlandês de Saúde Ocupacional (FIOH) mantém, desde 1979, um programa de qualidade laboratorial para análise de metabólitos de solventes orgânicos na urina, do qual participam 40 organizações de 20 países. As análises do programa envolvem 2,5-hexanodiona, ácido mandélico, metileno diamina, ácido metil-hipúrico, ácido t,t-mucônico, naftol (1 e 2), fenol, tiocianato, ácido tricloroacético, creatinina e densidade relativa na urina. São excluídos os resultados com variação superior a 3 desvios-padrão da média aritmética. Foram estabelecidos três escores, sendo classificados no escore 2 os desvios da amostra padrão < 20% do limite superior de referência e <10% do nível de ação para biomonitoramento. Para obter o escore 1 (um) os desvios correspondentes são respectivamente 40% e 20%. No escore 0 (zero) estão aqueles resultados fora do limite ⁽²⁰⁾. Portanto, os valores impressos nos laudos laboratoriais poderão incluir variações decorrentes da exatidão e precisão do método laboratorial, devendo ser interpretados com parcimônia quando estão imediatamente acima ou abaixo dos valores-limite.

Outra importante informação para monitoração de expostos é aquela a respeito da meia-vida do agente químico e da última vez em que houve exposição, para que não sejam os falsos negativos – devido à eliminação da substância do organismo – enquadrados como não-expostos.

Preferencialmente, as avaliações biológicas devem estar associadas às avaliações ambientais e, na interpretação dos resultados, também devem ser considerados os fatores de confusão endógenos, entre eles a idade, o gênero e o padrão genético. E também os fatores de confusão exógenos, aqueles relacionados ao estilo de vida, principalmente, o tabagismo e o consumo de bebidas alcoólicas.

Toda esta gama de interferentes nos resultados analíticos das avaliações ambientais e biológicas deixa evidente as limitações e imperfeições no uso independente dos resultados de medições, se não forem contextualizados.

O risco derivado da exposição a substâncias químicas pode sofrer influência de variações no organismo-alvo, determinadas geneticamente, sendo um fator importante em tal variabilidade, representado pelo genótipo e polimorfismo genético, que também podem influenciar biomarcadores de exposição, de resposta/efeito e de susceptibilidade. Merece a atenção a possibilidade de o organismo tornar-se refratário ou desenvolver resistência ao toxicante. É um fenômeno complexo observado com

grande número de agentes químicos e que depende de vários fatores, entre eles: tipo e quantidade da substância, sensibilidade individual, condições ambientais e exposições anteriores. Também pode ocorrer a tolerância cruzada, na qual indivíduos tolerantes a uma substância são mais tolerantes a outra.

Os estudos de biologia molecular e genética têm colaborado nas últimas décadas com importantes conhecimentos da gênese de doenças e da susceptibilidade individual. Entretanto, a testagem genética para risco provoca importante discussão bioética e médico-legal.

Segundo Shields e Harris ⁽⁵⁶⁾, os futuros avanços na epidemiologia molecular e na avaliação do risco de câncer irão coincidir com os avanços no conhecimento da carcinogênese molecular. O entendimento da interação gene-ambiente que determina o risco individual de câncer e a patogênese molecular do câncer humano irão prover as bases científicas para responder o porquê das pessoas terem câncer. Isto levará ao aperfeiçoamento do diagnóstico precoce de câncer e estratégias para tratamento de neoplasias e pré-neoplasias e, finalmente, à melhoria contínua na política de saúde pública. Ressaltam a importância da identificação do risco individual de câncer como marco da epidemiologia molecular. Isto também é verdadeiro para outras doenças.

Para Pavanello e Clonfero ⁽⁴⁷⁾, no futuro se terá em conta o polimorfismo metabólico com base na genética das enzimas envolvidas. A perspectiva é de realizar-se estudos, quiçá cooperativos, sobre populações bem selecionadas, pelo tipo de exposição e muito amplas, para se poder avaliar combinações genotípicas significativas do ponto de vista do risco genotóxico, mas pouco freqüente na população.

Martins ⁽⁴⁰⁾ recomenda a inclusão do teste do Micro-Núcleo nos exames periódicos ocupacionais, para trabalhadores de laboratório expostos a agentes genotóxicos, por serem indicadores biológicos de efeito precoce de simples execução e relativa rapidez.

Como área do conhecimento que ainda está em construção, desvendando os enigmas da biologia humana, deve-se ter um olhar criterioso em relação ao modo como alguns cientistas comunicam seus resultados em artigos científicos, pois podem influenciar fortemente a interpretação que outros façam de seus dados. Isto pode levar a falsas conclusões ou generalização a respeito de que maneira um agente químico causou efeito adverso em um paciente específico; à ansiedade inadequada a respeito do risco futuro de adoecimento; ao rastreamento inapropriado; e às conseqüências no aumento da morbidade devido ao aumento no uso do sistema de saúde e taxas de

complicações provenientes de procedimentos médicos ⁽⁵⁵⁾.

A avaliação ambiental e biológica de trabalhadores e populações expostas a agentes químicos constitui, portanto, campo de atuação para pesquisadores, toxicologistas e profissionais que atuam em áreas relacionadas à saúde dos trabalhadores, com grande potencial de crescimento e perspectiva de mudanças significativas pela incorporação de novos conhecimentos, em especial em biologia molecular.

Quando substâncias químicas – para as quais ainda não foram estabelecidos limites de exposição ocupacional – forem introduzidas nos locais de trabalho, se deve revisar a literatura médica e científica para identificar os potenciais efeitos tóxicos ou perigosos ⁽²⁾.

5. CONCLUSÕES

- A avaliação biológica deve ser feita de modo integrado à avaliação ambiental;
- Nas exposições múltiplas devem ser levadas em consideração as interações entre as substâncias químicas;
- Os LEO não são índices de toxicidade relativa nem representam o limite entre condição segura e de risco. Sua existência, assim como a de indicador biológico não é o bastante para que sua utilização seja mandatória. Depende das circunstâncias e da avaliação de especialista;
- Os valores de avaliações biológicas situados fora da faixa de referência não devem, necessariamente, ser considerados como sendo patológicos, podem ser decorrentes da variação do método ou individual;
- Podem interferir nos resultados, o planejamento da coleta das amostras, seu armazenamento e transporte, o método laboratorial utilizado e outros fatores pré-analíticos;
- Se não forem consideradas a meia-vida biológica, a frequência de exposição e o tempo transcorrido desde a última exposição, falsos negativos poderão ser enquadrados como indivíduos não-expostos;
- O organismo pode tornar-se hipersensível, desenvolver tolerância ou tornar-se refratário aos agentes químicos;

- Um único polimorfismo dificilmente tem grande significado, entretanto sua associação pode ser determinante no condicionamento de hipersensibilidades;
- A interação gene-ambiente determina o risco individual de adoecimento, e o reparo no DNA é essencial para a sobrevivência da célula e da saúde do organismo;
- Adutos de DNA representam um passo precoce, detectável e crítico no processo de carcinogênese química e constituem o mais acurado dosímetro interno da exposição a carcinógenos. Podem estar presentes na ausência de tumores, mas os tumores só se desenvolvem na presença de adutos;
- Os cânceres de origem ambiental podem ter causas múltiplas e estão associados à susceptibilidade determinada por genes de baixa penetrância;
- Trabalhadores de laboratório expostos a agentes genotóxicos devem ser submetidos a teste de dano genético nos exames periódicos ocupacionais;
- A testagem genética para risco deve levar em consideração os aspectos de bioética e médico-legais.

6. REFERÊNCIAS

1. ALVAREZ-LEITE, E.M.; DUARTE, A.; BARROCA, M.M.; SILVEIRA, N.S.; Possible effects of drinking and smoking habits on hippuric acid levels in urine of adults with no occupational toluene exposure. **Journal of Occupational Health**, n.41, p.112-114, 1999.
2. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2005 TLVs and BEIs**. Cincinnati: ACGIH Worldwide Signature Publications, 2005. 210p.
3. ANDERSON, D. Factors that contribute to biomarker responses in humans including a study in individuals taking Vitamin C supplementation. **Mutation Research**, v.480/481, p.337-347, 2001.
4. APOSTOLI, P.; CORULLI, A.; METRA, M.; DEI CAS, L. Piombo e cardiopatie. **Medicina del Lavoro**, v.95, n.2, p.124-132, 2004.
5. APOSTOLI, P.; MANNO, M. L'esposizione a base dosi può produrre effetti? **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, n.3, p.310-319, 2003.

6. BARTSCH, H.; HIETANEN, E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure, *Environmental health perspectives*. V.104, suppl.3, p.569-577, 1996
7. BAVAZZANO, P.; PERICO, A.; Li DONNI, V.; COLZI, A. Exposizione professionali e fattori individuali che condizionano l'eliminazione urinaria d acido ippurico. **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro**, v.16, n.1/6, p.57-61, 1994.
8. BOER, J.G. Polymorphisms in DNA repair and environmental interactions. **Mutation Research**, v.509 p.201-210, 2002.
9. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Norma Regulamentadora n.15. Anexo 13. In: _____. **Consolidação das Leis do Trabalho**: CLT. 35.ed. São Paulo: Atlas, 1997. p. 560-563.
10. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1994. **Portaria n.24, de 29 de dezembro de 1994**. Aprova o Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional – PCMSO (NR-7). Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/1994/CONTEUDO/port24.asp>. Acesso em: 04abr2006.
11. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1994. **Portaria 25, de 29 de dezembro de 1994**. Aprova o texto da Norma Regulamentadora n.9 - riscos ambientais. Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/1994/CONTEUDO/port25.asp>. Acesso em: 20abr2006.
12. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 2001. **Portaria n.34, de 20 de dezembro de 2001**. Protocolo para a utilização de indicador biológico da exposição ocupacional ao benzeno. Disponível em: http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/2001/conteudo/port_34.asp. Acesso em: 08mar2006.
13. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A.; HOLLAND, C.D. Hormesis: a highly generalizable and reproducible phenomenon with important implications for risk assessment. **Risk Analysis**, v.19, n.2, p261-281,1999
14. CAMPBELL, L.; WILSON, H.K.; SAMUEL, A.M.; GOMPERTZ, D. Interations of m-xylene and aspirin metabolism in man. **British Journal of Industrial Medicine**, v.45, n.2, p.127-132, 1988.
15. COSTA, L.G.; LOVREGLIO, P.; VITALONE, A.; SOLEO, L. Ruolo del polimorfismo genetico nella valutazione del rischio. **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, n.3, p.320-327, 2003.
16. DALE, C.M.; GARNER, R.C. Measurement of DNA adducts in humans after complex mixture exposure. **Food and Chemical Toxicology**, v.34 p.905-919, 1996.
17. DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMAINSCRAFT. Commission for the investigation of health hazards of chemicals compounds in the work area. **List of MAK and Bat Value 2002**. Weinheim - Germany: Wiley-UCH, 2002. 222p. (Report, n.38).
18. DOLL, R.; PETO, R.; BOREHAM, J.; SUTHERLAND,I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male **British Journal of Cancer**, v.92 n.3, p.426-429, 2005.

19. FENGA, C.; CACCIOLA, A.; MATINO, L.B.; CALDERARO, S.R.; DI NOLA, C.; VERZERA, A.; TRIMARCHI, G.; GERMANÒ, D. Relationship of blood lead levels to blood pressure in exhaust battery storage workers. **Industrial Health**, v.44, p.304-309, 2006.
20. FINNISH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL HEALTH. FIOH External quality scheme for biomonitoring. Disponível em: <http://www.ttl.fi/Internet/English/Advisory+services/FIOH+External+Quality+Assessment+Scheme+for+biomonitoring/>. Acesso em: 29 maio 2006.
21. FLINK, E.B.; PRASAD, A.S. Chemical agents and disease. In: SODEMAN Jr., W.A.; SIDEMAN, T.M., eds. **Sodeman's pathologic physiology: mechanisms of disease**. 6.ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1979. cap.34, p.1087-1100.
22. GARNER, C.; DINGLEY, K.; DALE, C.M. Molecular cancer epidemiology can predict risk. **British Medical Journal**, v.310 n. 6972, p.124-125, 1995 [Letters] Disponível em: <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/310/6972/124/a> Acesso em 14 set. 2006.
23. GOUVEIA, N.; MENDONÇA, G.A.S.; LEON, A.P.; CORREIA, J.E.M.; JUNGER, W.L.; FREITAS, C.U.; DAUMAS, R.P.; MARTINS, L.C.; GIUSEPPE, L.; CONCEIÇÃO, G.M.S.; MANERICH, A.; CUNHA-CRUZ, J. Poluição do ar e saúde em duas grandes metrópoles brasileiras na década de 90. **Informe Epidemiológico do SUS**, v.11, n.1, p.41-43, 2002.
24. GRASBECK, R. Reference values, why and how. **Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation**, n.201, suppl., p45-53, 1990.
25. GRASBECK, R. The evolution of the reference value concept. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v.42, n.7, p.692-697, 2004.
26. HAYES, M.V. On the epistemology of risk: language, logic and social science. **Social Science & Medicine**, v.35, n.4, p.401-407, 1992
27. HOFFBRAND, A.V.; PETTIT, J.E.; MOSS, P.A.H. **Fundamentos de hematologia**. 4.ed. Porto Alegre. Artmed, 2004. 358p.
28. HUSSAIN, S.P.; HARRIS, C.C. Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. **Cancer Research** v.58, n.18, p.4023-4037, 1998.
29. IAVICOLI, I.; CARELLI, G. Possibile ruolo dell'ormesi nella valutazione del rischio in tossicologia occupazionale. **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, suppl.3, p.174-175, 2003.
30. IDLE, J. Is environmental carcinogenesis modulated by host polymorphism? **Mutation Research**. V.247 p.259-266, 1991.
31. IKEDA, M.; EZAKI, T.; TSUKAHARA, T.; MORIGUCHI, J. Dietary cadmium intake in polluted and non-polluted areas in Japan in the past and in the present. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, v.77, n.4, p.227-234, 2004.
32. KIMMEL, C.A. Quantitative approaches to human risk assessment for noncancer health effects. **Neurotoxicology**, v.11, p.189-198, 1990.
33. LAUWERYS, R.R.; BERNARD, A.; ROELS, H.; BUCHET, J.P. Health risk assessment of long-term exposure to non-genotoxic chemicals: application of biological indices. **Toxicology Letters**, v.77, n.1-3, p.39-44, 1995.

34. LEZÁUN, M. Intoxicaciones de origen laboral. **Anales del Sistema Sanitario de Navarra**, v.26, n.1, p.265-273, 2003.
35. LIEBER, R.R. **Trabalho em turnos e riscos químicos**: o horário de trabalho como fator interveniente no efeito tóxico. São Paulo, 1991. 229p. Dissertação de Mestrado - Faculdade de saúde Pública - Universidade de São Paulo.
36. LÖBRICH, M.; JEGGO, P.A. The two edges of the ATM sword: Co-operation between repair and checkpoint functions. **Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology**. V.76 n.2 p.112-118, 2005 [Review]
37. LOUREIRO, A.P.M.; Di MASCIO, P.; MEDEIROS, M.H.G. Formação de adutos exocíclicos com bases de DNA: Implicações em mutagênese e carcinogênese. **Química nova**. v.25 n.5. p.777-793, 2002 [Revisão]
38. LUCKEY, T.D.; VENUGOPAL, B. **Metal toxicity in mammals**. New York: Plenum Publishing, 1977. v.1, p.13-26.
39. MARTÍNEZ, V.; CREUS, A.; VENEGAS, W.; ARROYO, A.; BECK, J.P.; GEBEL, T.W.; SURRALLÉS, J.; MARCOS, J. Evaluation of micronucleos induction in a Chilean population environmentally exposed to arsenic. **Mutation Research**, v.564, p.65-74, 2004.
40. MARTINS, D.I. **Exposição ocupacional a solventes orgânicos em trabalhadores de laboratórios e efeitos genotóxicos**. Tese de doutorado. Apresentada à universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de saúde Ambiental para obtenção do grau de Doutor. São Paulo. 2002. 107p.
41. NAKAJIMA, T.; AOYAMA, T. Polymorphism of drug-metabolizing enzymes in relation to individual susceptibility to industrial chemicals. **Industrial Health**, v.38, p. 143-152, 2000. [Review]
42. NEBERT, D.W. Role of genetics and drug metabolism in human cancer risk. **Mutation Research**. v.247, n.2, p.267-281, 1991[Review]
43. NEBERT, D.W.; McKINNON, R.A.; PUGA, A. Human drug-metabolizing enzyme polymorphisms: effects on risk of toxicity and cancer. **DNA and cell biology**, v.15, n.4, p.273-280.1996.
44. NEBERT, D.W.; RUSSELL, D.W. Clinical importance of the cytochromes P450. **The Lancet**, v.360, n.9340, p.1155-1162, 2002. [Review]
45. NEVADO, J.J.B.; BERMEJO, L.F.G.; MARTÍN-DOIMEADIOS, R.C.R. Distribution of mercury in the aquatic environment at Almadén, Spain. **Environmental Pollution**, v.122, p.261-271, 2003.
46. PAOLIELO, M. M. B.; GUTIERREZ, P. R.; TURINI, C. A.; MATSUO, T.; MEZZARROBA, L.; BARBOSA, D. S.; ALVARENGA, A. L. P.; CARVALHO. S. R. Q.; FIGUEIROA, G. A.; LEITE, U. V. M.; GUTIERREZ, A. C.; NOGUEIRA, K. B.; INAMINE, W. A. S.; ZAVATTI, A. M. Valores de referência para plumbemia em população urbana. **Revista de Saúde Pública**, v. 31, n. 2, p. 144-148, 1997.
47. PAVANELLO, S.; CLONFERO, E. Suscettibilità individuale ai cancerogeni occupazionali: evidente dal monitoraggio biologico e dall'epidemiologia molecolare. **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro**, v.26, n.4, p.311-321, 2004.
48. PERERA, F.P.; WEINSTEIN, I.B. Molecular epidemiology; recent advances and future directions. **Carcinogenesis**. V.21, n.3, p.517-524, 2000.

49. PROJECTO PEOPLE – EXPOSIÇÃO DA POPULAÇÃO A POLUENTES DO AR NA EUROPA. **Documento Síntese.** Disponível em; [http://www.consumidor.pt/docs/7077/relatLisboa170703.pdf#search=%22\(benze no%20resultados%20people\)%22](http://www.consumidor.pt/docs/7077/relatLisboa170703.pdf#search=%22(benze no%20resultados%20people)%22) Acesso em: 10 set. 2006.
50. RACHET, B.; PARTANEN, T.; KAUPPINEN, T.; SASCO, A.J. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research. **American Journal of Industrial Medicine**, v.38, n.6, p.651-665, 2000. **[Review]**
51. ROLLINSON,S.; SMITH,A.G.; ALLAN,J.M.; ADAMSON,P.J.; SCOTT,K.; SKIBOLA,C.F.; SMITH,M.T.; MORGAN,G.J. *RAD51* Homologous recombination repair gene haplotypes and risk of acute myeloid leukaemia. **Leukemia Research**. v.xxx p.xxx-xxx, 2006 [Article in press] Disponível em: www.sciencedirect.com acesso em 14 set.2006.
52. ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M.R., eds. **Textbook of clinical occupational and environmental medicine**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. p. 1-60
53. ROSMAN, K.J.R.; CHISHOLM, W.; JIMI, S.; CANDELONE, J.-P.; BOUTRON, C.F.; TEISSEDRE, P.-L.; ADAMS, F.C. Lead concentrations and isotopic signatures in vintages of French wine between 1950 and 1991. **Environmental Research**, v.78, n.2, p.161-167, 1998.
54. SEEDHOUSE, C.; FAULKNER, R.; ASHRAF, N.; DAS-GUPTA, E.; RUSSELL, N. Polymorphism in genes involved in homologous recombination repair interact to increase the risk of developing acute myeloid leukemia. **Clinical Cancer research**, v.10 p.2675-2680, 2004.
55. SHIELDS, P.G. Understanding population and individual risk assessment: The case of polychlorinated biphenyls. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v.15, n.5, p.830-839, 2006. **[editorial]**
56. SHIELDS, P.G.; HARRIS, C.C. Cancer risk and low-penetrance susceptibility genes in gene-environment interactions. **Journal of Clinical Oncology**, v.18, n.11, p.2309-2315, 2000. **[Review]**
57. SIQUEIRA, M.E.P.B.; PAIVA, M.J.N. Hippuric acid in urine: reference values. **Revista de Saúde Pública**, v.36, n.6, p.723-727, 2002.
58. TUROLLA, M.S.R.; NASCIMENTO, E.S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42 n.2 p.289-306, 2006.
59. VINEIS, P.; AHSAN, H.; PARKER, M. Genetic screening and occupational and environmental exposures. **Occupational and Environmental Medicine**, v.62, p.657-662, 2005.

Capítulo 5. TENDÊNCIAS DOS LIMITES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL DE SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS DA ACGIH, NO PERÍODO DE 1947 A 2005

1. INTRODUÇÃO

Um dos dogmas fundamentais, no campo da toxicologia, é “*Todas as substâncias são venenos; não há nenhuma que não seja um veneno. A dose correta diferencia o veneno do remédio*”. Esta assertiva de Paracelsus proporciona as bases para a crença de que todo agente químico e fenômeno físico, que sejam capazes de produzir algum efeito, têm o poder de causar toxicidade ⁽¹¹⁾⁽¹⁶⁾.

Por outro lado, mesmo as substâncias químicas mais tóxicas podem ser utilizadas de modo seguro. Assim, na utilização das substâncias químicas, a avaliação do risco constitui condição indispensável para o estabelecimento de medidas de segurança e, conseqüentemente, na proteção dos indivíduos expostos.

Para auxiliar na avaliação e gerenciamento de riscos relacionados ao trabalho, foram estabelecidos os limites de exposição ocupacional (LEO), com base em informações disponíveis referentes a efeitos nocivos à saúde, dos agentes químicos.

Existem várias listagens, sendo a mais conhecida aquela publicada pela *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH), que tem sistematicamente atualizado seus LEO, desde a primeira listagem de 1947^j, com a denominação inicial de M.A.C. Values (*Maximum Allowable Concentration* – Valores de Concentração Máxima Permissível), contendo 157 limites de exposição ocupacional, sendo 153 deles referentes a substâncias químicas, dez dos quais ainda permanecem inalterados, transcorridos 60 anos (tabela 1).

Tabela 1. Conteúdo da primeira listagem de valores máximos permissíveis da ACGIH - 1947

Substância	Número	Unidade
Gases e vapores	114	ppm
Poeiras tóxicas, fumos e misturas	26	mg/m ³
Poeiras minerais	13	mppcf
Radiações	4	Roentgen (2) e Curies por m ³ (2)
Total	157	-

Fonte: *Industrial Hygiene Newsletter* de agosto de 1947

^j Aprovada pelo comitê de limites de exposição ocupacional, na nona reunião anual da instituição, realizada em Buffalo, New York, de 26 a 29 de abril de 1947 ⁽¹⁾, e posteriormente divulgada na *Industrial Hygiene Newsletter* de agosto de 1947 (anexo 5).

Ao longo deste período, foram introduzidas melhorias e modificações nas listagens de limites de exposição da ACGIH, entre elas: a adoção em 1953, do conceito de Média Ponderada pelo Tempo (TWA) em substituição às Concentrações Máximas Permissíveis (MAC); a ampliação no número de substâncias carcinogênicas, que em 1956 era restrita unicamente a carbonila de níquel; a introdução dos Valores-Teto e da fórmula para misturas, em 1963; a apresentação do procedimento para “notícia de intenção”, em 1964; e, no ano de 1976, a inclusão dos limites para exposições de curta duração (*Short Term Exposure Limit* (STEL))⁽¹³⁾.

A consulta à série de livretos da ACGIH, denominados de *TLVs® and BEIs®*, possibilita a identificação de algumas melhorias e a incorporação de novas informações. A publicação de 1988 incluía informações referentes a efeito carcinogênico de 36 substâncias, sendo que apenas 7 com confirmação em humanos.

No período entre 1994 e 1998, passaram a fazer parte as informações relativas aos efeitos críticos das substâncias químicas, entre eles: sensibilização, efeito asfíxiante, irritante, sítios de ocorrência de câncer e aparelho e sistemas orgânicos mais susceptíveis. Também foram incluídas as informações sobre o peso molecular – que permitem a aplicação da fórmula de conversão de partes por milhão (ppm) para miligrama por metro cúbico (mg/m³) – e a notação do potencial cancerígeno, absorção pela pele e existência de indicador biológico, para monitoração de expostos.

Entre 1999 e 2002, foi explicitada a necessidade de informações referentes ao tamanho, tipo e fração respirável das partículas dispersas no ar, permitindo avaliação melhor e mais específica das exposições aos materiais particulados, nos ambientes de trabalho.

Se comparados ao universo de substâncias químicas utilizadas nos processos de trabalho, o número de limites de exposição ocupacional é reduzido. Contudo, são importantes parâmetros para a monitoração da exposição de trabalhadores, cuja utilização é acessível, aos profissionais detentores de conhecimentos básicos de toxicologia.

Entretanto, este valioso conjunto de informações apresenta nuances e filigranas, que tornam sua utilização exercício criterioso e parcimonioso, restrito a quem possui o conhecimento técnico, em especial, quando sua aplicação é feita com objetivos de avaliar trabalhadores, devido à diversidade de resposta interindividual.

Anualmente, as informações são atualizadas e publicadas no livreto dos *TLVs® and BEIs®* da ACGIH, no qual também se anunciam as substâncias para as quais estão sendo propostos novos valores e aquelas que estão sob estudo (em

revisão). A publicação de 2005 ⁽⁷⁾ apresenta 683 limites de exposição ocupacional (*Threshold Limit Values* (TLV)) para substâncias químicas. Para algumas delas, além da TLV-TWA, também são apresentados os Valores-teto (*Ceiling*) e STEL, cuja aplicação deve ser feita de modo integrado, pois são complementares. Também constam os 42 Indicadores Biológicos de Exposição (BEI), para substâncias, compostos ou grupos de substâncias (tabela 2).

Tabela 2. Conteúdo da listagem da ACGIH em 2005

Indicador	Número
Média Ponderada pelo Tempo (TLV-TWA)	683
Índice Biológico de Exposição (IBE)	42

Fonte: TLVs[®] and BEIs[®] da ACGIH

No Brasil, os limites de exposição foram incorporados à legislação trabalhista, na Norma Regulamentadora 15 (NR-15) ⁽¹⁰⁾, sem, no entanto, terem sido submetidas subseqüentemente às necessárias atualizações, para incorporar novos conhecimentos científicos e ampliar o número de substâncias. Porém, a maioria dos profissionais de saúde ocupacional, no Brasil, utiliza os valores de referência da ACGIH como parâmetro técnico-científico de excelência.

Em geral as exposições dos trabalhadores são por longo período, havendo necessidade de acompanhá-los ao longo do tempo e de manutenção de registros das medições, pois além de sua utilização para avaliação e controle de exposição, também são usadas como subsídio para a elaboração de laudos técnicos para concessão de benefícios previdenciários e trabalhistas.

Nos últimos anos têm-se observado alterações nos LEO, em especial do TLV-TWA e do Potencial de Carcinogenicidade da ACGIH. Portanto, considera-se importante acompanhar as tendências, pois apontam no sentido da redução significativa dos limites de algumas substâncias, maior que 50%, gerando incerteza em relação à segurança na utilização do nível de ação, como linha de corte para intervenção e monitoração dos ambientes de trabalho.

A cada ano, limites para novos agentes químicos são incluídos nas listagens elaboradas por várias agências e instituições (quadro 1), assim como as informações referentes ao conjunto de substâncias disponíveis, que compõem as várias relações.

Quadro 1. Exemplos de limites de exposição ocupacional

Fonte	Nome	Classificação
Ministério do Trabalho e Emprego (NR-15, Brasil)	Limites de Tolerância (LT)	Valor Médio Obrigatório
American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, EUA)	Threshold Limit Values (TLV)	Valor Médio Não obrigatório
U.S. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (OSHA, EUA)	Permissible Exposure Limits (PEL)	Valor Médio Obrigatório
National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH, EUA)	Recommended Exposure Limits (REL)	Valor Médio Obrigatório
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, Alemanha)	Maximalen Arbeitsplatz-Konzentration (MAK)	Valor Médio Obrigatório
Santa Clara Center for Occupational Safety and Health (SCCOSH, EUA)	Health-Based Exposure Limits (HBEL)	Longo prazo Não obrigatório
U.S. Department of Energy, Subcommittee on Consequence Assessment and Protective Action (SCAPA, EUA)	Temporary Emergency Exposure Limit (TEEL)	Curta duração Obrigatório
U.S. Environmental Protection Agency, Sector Facility Indexing Project (EPA/STIP, EUA)	Toxics Release Inventory Indicators toxicity weights (TRI toxicity weights)	Longo prazo Não obrigatório

Adaptado de http://www.worldbank.org/nipr/work_paper/risks/risk03.htm, acesso em 26 abr. 2005

2. METODOLOGIA

Foram escolhidos os limites de exposição ocupacional estabelecidos pela ACGIH, que são atualizados anualmente, e que além de sua importância como referência estrangeira, tem esta condição estabelecida na legislação trabalhista brasileira (NR-9), que remete àquela instituição os casos omissos.

A série histórica estudada foi construída com a primeira lista, editada em 1947, e, a partir de 1988, a cada cinco anos (respectivamente, 1988 ⁽²⁾, 1993 ⁽³⁾, 1998 ⁽⁴⁾, 2003 ⁽⁵⁾, o ano de 2004 ⁽⁶⁾ (ano de referência para o estudo transversal em laboratórios, apresentado no capítulo 6) e o ano subsequente (2005 ⁽⁷⁾), cujas listagens foram obtidas diretamente da ACGIH. Utilizou-se como parâmetro na avaliação os limites de exposição, média ponderada pelo tempo (TLV-TWA) e a classificação de potencial carcinogênico.

Como alguns dos LEO haviam sido expressos com o uso de diferentes unidades de mensuração ao longo do período de análise, foram feitas as conversões

dos valores expressos em mg/m³ para ppm, utilizando a fórmula proposta pela ACGIH. Para possibilitar a realização das comparações, das reduções ou aumento dos limites, nas análises de tendência foram usados dados relativos, expressos em percentual.

As séries históricas foram construídas a partir das listas completas de valores de LEO adotados pela ACGIH, publicados sob a denominação de *TLVs[®] and BEIs[®]*, que foram transcritos para uma planilhas eletrônicas construídas no programa Microsoft[®] Excel, para possibilitar sua tabulação, realização de comparações, conversões de unidades de medida, reordenação e exportação para análise estatística no programa EPI-INFO.

Também foi realizada comparação entre os valores do TLV-TWA da ACGIH, PEL da OSHA, REL do NIOSH e MAK da DFG, para algumas substâncias químicas selecionadas, para avaliar a diferença existente entre LEO das principais relações utilizadas como referência.

As informações relativas ao potencial carcinogênico das substâncias químicas listadas foram obtidas nos livretos da ACGIH, a partir de 1988, pela adoção da Classificação de Carcinógenos ⁽⁸⁾ (Anexo 7).

As substâncias sobre as quais não existe relato de dados em humanos ou animais experimentais são designadas como sem indicador de carcinogenicidade.

3. RESULTADOS

Observa-se, na série histórica sob estudo, número crescente de substância com divulgação dos limites de exposição ocupacional, média ponderada pelo tempo e índice biológico de exposição, em todos os períodos, quando referenciados aos anteriores, pela incorporação de novas substâncias (tabela 3).

Tabela 3. Evolução temporal do número de substâncias químicas com TLV-TWA da ACGIH

Indicador	1947	1948 - 1988	1989 - 1993	1994 - 1998	1999 - 2003	2004	2005
TLV-TWA	153	614	633	655	675	682	683
Aumento no período (%)	-	75,1	3,1	3,4	3,0	1,0	0,1
Carcinogênicos	-	36	70	380	330	332	327
Aumento no período (%)	-	-	94,4	442,9	- 13,2	0,6	- 1,5
BEI	-	15	30	37	39	41	42
Aumento no período (%)	-	-	100,0	23,3	5,4	5,1	2,4

Fonte: TLVs[®] and BEIs[®] da ACGIH

Em relação ao potencial carcinogênico houve aumento até 1998. No período 1999-2003 houve redução de 13 %, em relação ao anterior. Em 2004 foram incluídas informações referentes ao potencial carcinogênico para duas substâncias químicas e no ano seguinte, excluída a informação de uma das substâncias que constava da relação.

A publicação da ACGIH, de 2005, apresenta a lista composta por limites referentes a 683 substâncias químicas.

Em número absoluto, os IBE são 16 vezes menor que os TLV-TWA (683 *versus* 42), entretanto, o aumento percentual dos índices biológicos de exposição tem sido maior ao longo de todos os períodos avaliados, pois enquanto no período de 1988 a 2005 os TWA passaram de 614 para 683, com incremento de 10,8%, os IBE mais que dobraram, de 15 para 42 (180%).

3.1 Tendências do Limite de Exposição Ocupacional – Média Ponderada pelo Tempo (TLV-TWA)

De 1947 a 2005, foram adotados 734 TLV-TWA, dos quais 51 foram excluídos ou substituídos, permanecendo 683 limites. A cada ano, vários limites foram revistos.

Na tabela 4, estão distribuídos os TLV-TWA adotados em 2005, por ano de sua adoção (por inclusão ou última revisão).

Tabela 4. Ano de inclusão ou da última revisão dos TLV-TWA de substâncias químicas

Ano de Inclusão / Última Revisão	Freqüência	Percentual
1947	10	1,5
1948 a 1988	438	64,1
1989 a 1993	86	12,6
1994 a 1998	38	5,6
1999 a 2003	72	10,5
2004	21	3,1
2005	18	2,6
TOTAL	683	100,0

Fonte: TLVs[®] and BEIs[®] da ACGIH

Nos últimos dez anos, 135 (18,5%) limites de exposição foram implantados ou revisados, evidenciando o dinamismo da listagem. Na revisão, alguns foram substituídos, outros atualizados ou confirmados os valores em uso, não sendo aprovada a proposta de mudança.

Em todos os períodos houve inclusão de novos limites de exposição e a ampliação da listagem. O número daqueles limites que tiveram seus valores reduzidos foi sempre superior àquele dos que tiveram alterações no sentido contrário.

A tabela 5 é sinótica das alterações ocorridas no período 1947-2005. Nela estão apresentadas as inclusões, modificações, número de limites que foram modificados no sentido de serem mais ou menos restritivos.

Tabela 5. Demonstrativo das atualizações nos limites de exposição ocupacional – TLV-TWA, no período 1947-2005

Limites de exposição TLV-TWA	1947	1948-1988	1989-1993	1994-1998	1999-2003	2004	2005	TOTAL
Adotado no ano/período	153	466 (75,9%)	23 (3,6 %)	31 (4,7 %)	37 (5,5 %)	9 (1,3 %)	7 (1,0 %)	734
Mantido valor anterior	-	51 (8,3 %)	578 (91,3 %)	581 (88,8 %)	597 (88,5 %)	666 (97,7 %)	667 (97,7 %)	...
Modificado para maior	-	8 (1,3 %)	1 (0,2 %)	4 (0,6 %)	3 (0,4 %)	1 (0,1 %)	1 (0,1 %)	...
Modificado para menor	-	89 (14,5%)	31 (4,9 %)	39 (5,9 %)	38 (5,6 %)	6 (0,9 %)	8 (1,2 %)	...
Total de limites (TWA) no ano	153	614 (100,0)	633 (100,0%)	655 (100,0%)	675 (100,0%)	682 (100,0%)	683 (100,0%)	683 (100,0%)
Substituídos/excluídos	-	5	5	9	17	2	6	51
Total de IBE no ano	-	15	30	37	39	41	42	42

Fonte: TLVs® and BEIs® da ACGIH

No anexo 8 são apresentados alguns exemplos, selecionados a partir das substâncias cujos limites de exposição ocupacional foram revistos e sofreram sucessivas modificações ao longo do período avaliado. São exemplos, o benzeno, que teve seu TLV-TWA reduzido de 50 ppm para 0,5 ppm, o 1,3-butadieno, de 1.000 ppm para 2 ppm, o cloreto de vinila, de 500 ppm para 1 ppm, e o mercúrio elementar, de 0,1 mg/m³ para 0,025 mg/m³.

Na tabela 6, estão as variações ocorridas nos limites de exposição ocupacional, em períodos selecionados, entre os anos de 1947 e 2005, representados pelas maiores e menores alterações ocorridas em cada período, assim como os valores médios das alterações dos TLV-TWA, o número absoluto e percentual de limites cujas reduções foram iguais ou maiores que 50% (que correspondem ao nível de ação).

Tabela 6. Variações nos limites de exposição ocupacional, em períodos selecionados

Modificação	1947-1988	1989-1993	1994-1998	1999-2003	2003-2004	2004-2005
Maior aumento	600,0 %	250,0 %	200,0 %	500,0 %	25,0 %	500,0 %
Maior redução	- 99,9 %	- 99,0 %	- 99,9 %	- 97,0 %	- 80,0 %	- 92,0 %
Reduções ≥ a 50%	77 (52,0%)	29 (4,8%)	34 (5,4%)	30 (4,7%)	4 (0,6%)	8 (1,2%)
Média de alteração	- 31,3 %	- 3,1%	- 4,2%	- 1,1 %	- 0,6 %	- 0,4 %

Observa-se que em todos os períodos, as maiores reduções são iguais ou superiores a 80%, ultrapassando, portanto, o nível de ação. Naqueles limites que foram aumentados, tornando-se menos restritivos, constata-se aumento de até 600%. Contudo, a variação média foi negativa, em todos os períodos, demonstrando redução no conjunto de valores. Ressaltem-se as reduções abaixo do nível de ação, algumas delas com diminuição de até 99,9%.

Selecionando-se apenas as 580 substâncias que constavam de todas as listagens no período de 1988 a 2005, observa-se que não houve mudança em relação aos valores extremos de aumento ou de redução dos TLV-TWA, em relação ao grupo anterior que era composto pelas listagens completas. Porém, no comportamento médio do grupo, houve diferença. Entretanto, em todos os períodos também foram obtidos valores negativos, evidenciando a tendência à redução nos limites (tabela 7).

Tabela 7. Demonstrativo da evolução dos limites de exposição ocupacional que estavam presentes em todas as publicações no período de 1988 a 2005 (580 substâncias)

Limite TLV-TWA	1989-1993	1994-1998	1999-2003	2003-2004	2004-2005
Valores mantidos	548 (94,5%)	538 (92,8 %)	543 (93,6 %)	574 (99,0 %)	574 (99,0 %)
Aumentados	2 (0,3 %)	3 (0,5 %)	5 (0,9 %)	1 (0,2 %)	0 (0,0%)
Maior aumento	250 %	200 %	500 %	25 %	0%
Mais restritos	30 (5,2 %)	39 (6,7 %)	32 (5,5 %)	5 (0,9 %)	6 (1,0 %)
Maior redução	- 99,0 %	- 99,0 %	- 97,0 %	- 80 %	- 92 %
Redução ≥ 50%	29 (5,0%)	35 (6,0%)	29 (5,0%)	4 (0,7%)	6 (1,0%)
Média de alteração	- 3,3 %	- 4,5 %	- 0,9%	- 0,6%	- 1,0 %

Em números absolutos, em todos os períodos, a quantidade de limites com redução é maior que o número daqueles no qual a mudança foi no sentido de se tornarem menos restritivos.

O número de substâncias cuja redução dos limites é igual ou superior a 50% corresponde à quase totalidade daquelas nas quais houve redução.

Em 2004, houve cinco reduções no TLV-TWA, das quais quatro foram iguais ou superiores a 50%, enquanto todas as reduções em 2005, foram iguais ou superiores a 50% (seis ocorrências), evidenciando que esta tendência é mantida nos períodos mais recentes.

No quadro 2, estão aquelas substâncias químicas cujos TLV-TWA tiveram em 2004 e 2005, reduções superiores a 50%. As quatro substâncias de 2004 correspondem a 80% dos limites com redução e a 66% dos limites modificados. Em 2005, correspondem a 100% das alterações.

Quadro 2. Substâncias com redução no TLV-TWA em 2004 e 2005, acima de 50%

Substância	2003	2004	2005	Redução
Disulfeto de Alilpropila	2 ppm	0,5 ppm	-	75 %
Piridina	5 ppm	1 ppm	-	80 %
Propano	2.500 ppm	1.000 ppm	-	60 %
Ácido Sulfúrico	1 ppm	0,2 ppm	-	80 %
Éter n-Butil Glicidil (BGE)	-	25 ppm	3 ppm	88 %
Fensulfoton	-	0,1 mg/m ³	0,01 mg/m ³	90 %
Sulfotepp (TEDP)	-	0,2 mg/m ³	0,1 mg/m ³	50 %
Teméfos	-	10 mg/m ³	1 mg/m ³	90 %
Tetrahydrofurano	-	200 mg/m ³	50 mg/m ³	75 %
Pó de Madeira (cedro)	-	5 mg/m ³	0,5 mg/m ³	90 %

Fonte: TLVs[®] and BEIs[®] da ACGIH

No quadro 3, estão as 16 modificações propostas nos TLV-TWA, em 2005. Todas foram no sentido de maior restrição, em relação aos valores adotados e todas iguais ou superiores a 50%, sendo mais da metade (56%) das propostas de redução igual ou superior a 90%.

Quadro 3. Substâncias com proposta de alteração do TLV-TWA em 2005

Substância Química	TLV-TWA Atual	TLV-TWA Proposto	Redução Proposta
Arsina	0,05 ppm	0,005 ppm	90%
Berílio e Compostos	0,002 mg/m ³	0,00002 mg/m ³	99%
Carbonato de Cálcio	10 mg/m ³	1 mg/m ³	90%
Cimento Portland	10 mg/m ³	1 mg/m ³	90%
Cobre – Elementar e Óxido	0,2 mg/m ³	0,1 mg/m ³	50%
Cobre – Compostos Solúveis	1,0 mg/m ³	0,05 mg/m ³	95%
Dicloreto de Propileno	75 ppm	10 ppm	86,7%
Dissulfeto de Carbono	10 ppm	1 ppm	90%
Fenamifos	0,1 mg/m ³	0,05 mg/m ³	50%
Fention	0,2 mg/m ³	0,05 mg/m ³	75%
2-Metoxietanol (EGME)	5 ppm	0,1 ppm	98%
2-Metoxietil Acetato (EGMEA)	5 ppm	0,1 ppm	98%
Pentóxido de Vanádio	0,05 mg/m ³	0,01 mg/m ³	80%
n-Propanol	200 ppm	100 ppm	50%
Ronel	10 mg/m ³	5 mg/m ³	50%
Sulfeto de Hidrogênio (H ₂ S)	10 ppm	1 ppm	90%

Fonte: TLVs[®] and BEIs[®] da ACGIH.

Existem diferenças, na composição e nos valores, das relações das principais agências que divulgam sistematicamente suas relações de LEO. Ressalte-se que todas gozam de prestígio e reconhecimento técnico-científico.

Comparando os valores de LEO da ACGIH com aqueles preconizados por outras fontes, encontram-se, entre eles, variações de até 99,8%, portanto, muito superiores à variação entre o limite de exposição ocupacional e o respectivo nível de ação.

No Anexo 9 estão algumas substâncias que foram selecionadas por apresentarem valores diferentes entre os LEO preconizados pelas agências que usualmente são adotadas como referência em higiene ocupacional. Contudo, entre as agências também existem concordâncias entre outros valores preconizados.

Cada instituição, em pelo menos um dos agentes, apresentava o valor menos restritivo. Contudo, em nenhum das substâncias avaliadas a OSHA apresentou o valor mais restritivo, pois no conjunto de substâncias apresentadas a OSHA é a agência com os valores menos restritivos, enquanto o NIOSH apresenta os mais restritos.

3.2 Tendências da classificação das substâncias químicas em relação ao potencial carcinogênico

Na série de livretos da ACGIH também foi possível estudar a inclusão de informações sobre poder carcinogênico das substâncias químicas.

Em 1988, havia 7 substâncias químicas classificadas na categoria A1, 29 na categoria A2 e a proposta de inclusão de mais 2 substâncias na categoria A2.

No período de 1988 a 1993, houve a inclusão da classificação de carcinogenicidade para 34 novas substâncias, inclusive 5 na categoria A3 e 1 na categoria A5.

No quinquênio seguinte (1994 a 1998), o aumento foi de 300%, pela inclusão de mais 210 substâncias, e revisão das substâncias já classificadas, em especial, na categoria A2 que sofreu importante redução no peso proporcional, passando de 75,7% para 8,6% das substâncias classificadas. Na categoria A4 foi incluída a maioria, correspondendo a 55% das substâncias carcinogênicas.

No terceiro quinquênio (1999 a 2003), o aumento foi de 17,9%, com inclusão de 50 novas substâncias, 15 das quais na categoria A3 e 30 na A4. A partir daí, houve apenas a inclusão de duas substâncias, sendo uma na categoria A3 e outra na categoria A4, no ano de 2004. Em 2005, foram excluídas 5 substâncias da categoria A4 (tabela 8).

Tabela 8. Avaliação do número de substâncias com classificação do potencial carcinogênico, adotadas no período de 1988 a 2005

Situação	Classe	1988	1993	1998	2003	2004	2005
Classes adotadas	A1	7 (19,4%)	11 (15,7%)	18 (6,4%)	19 (5,8%)	19 (5,8%)	19 (5,8%)
	A2	29 (80,6%)	53 (75,7%)	24 (8,6%)	27 (8,2%)	27 (8,1%)	27 (8,3%)
	A3	-	5 (7,2%)	82 (29,3%)	97 (29,4%)	98 (29,5%)	98 (30,0%)
	A4	-	-	154 (55,0%)	184 (55,7%)	185 (55,7%)	180 (55,0%)
	A5	-	1 (1,4%)	2 (0,7%)	3 (0,9%)	3 (0,9%)	3 (0,9%)
	Total		36	70	280	330	332

Fonte: TLVs® and BEIs® da ACGIH

O número de substâncias categorizadas como A1 aumentou no período de 1988 a 2003, passando de 7 para 19, contudo sua representatividade percentual caiu

de 19,4 para 5,8%, devido às inclusões nas categorias de menor risco, mantendo-se estável desde então, com 19 substâncias e 5,8%.

Na categoria A2, houve incremento de 82,8% no período de 1988 a 1993, quando o número de substâncias classificadas passou de 29 para 53. A partir de então, foram realizadas sucessivas reclassificações, que resultaram na redução de 54,7% no número de substâncias nesta categoria, que passou de 53 para 24 substâncias, em 1998. O peso relativo da categoria caiu de 80,6% em 1988 para 8,6% em 1998; no período seguinte foram incluídas três novas substâncias e o número se manteve estável com 27 substâncias.

A categoria A3 passou a ser utilizada em 1993, com inclusão de 5 substâncias. Em 1998 foram 77 substâncias, 15 em 2003 e mais uma em 2004, mantendo uma representatividade de 29%.

A categoria A4 só foi utilizada a partir de 1998, e nela foram incluídas 154 substâncias, que correspondem a 55% do total de substâncias classificadas no ano. Em 2003 mais 30 substâncias foram incorporadas. Em 2004 foi acrescentada mais 1 e no ano seguinte foram suprimidas 5, mantendo, contudo a mesma representatividade.

Na categoria A5, que tinha uma única substância em 1988, foram incluídas mais uma em cada um dos dois períodos seguintes, correspondendo apenas a 1% das substâncias.

Outra análise importante para avaliar tendência é observar as propostas de modificações a cada ano (tabela 9).

Tabela 9. Avaliação temporal das propostas de categorização, do potencial carcinogênico, no período de 1988 a 2005

Situação	Classe	1988	1993	1998	2003	2004	2005
Classes propostas	A1	-	7	4	-	-	-
	A2	2	1	-	3	3	2
	A3	-	7	2	2	3	1
	A4	-	4	11	4	7	6
	Total	2	19	17	9	13	9

Fonte: TLVs[®] and BEIs[®] da ACGIH

No ano de 1988, além das 36 substâncias adotadas, havia a proposta de inclusão de duas substâncias na categoria A2. Em 1993, além das 70 substâncias adotadas, 19 estavam sendo propostas, sendo 7 delas na categoria A1. No livreto de 1998, foram propostas as inclusões de 17 substâncias, sendo 4 na categoria A1. Nos últimos três anos, não houve proposta de novas inclusões na categoria A1, tendo sido

propostas 8 substâncias na categoria A2, 6 substâncias na categoria A3 e 17 na categoria A4.

Apenas parte das propostas de mudança é efetivamente aceita. Assim, a análise das mudanças implementadas dá a real dimensão das tendências no período.

Entre 1994 e 1998 e de 1999 a 2003 ocorreram 36 mudanças de classe conforme a tabela 10.

Tabela 10. Mudanças na classificação de carcinogenicidade

Classes	1994-1998	1999-2003
de A2 para A1	2	-
de A4 para A3	-	2
de A1 para A2	1	-
de A2 para A3	27	1
de A2 para A4	2	-
de A4 para A5	-	1
Total	32	4

Fonte: TLVs[®] and BEIs[®] da ACGIH

Em cada período, ocorreram duas mudanças para a classe imediatamente superior, de maior risco, sendo Benzeno e Berílio, de A2 para A1, e Cicloexanona e 1,3 Dicloropropeno, de A4 para A3.

No sentido inverso, de redução no potencial carcinogênico, a 4-Nitrodifenila foi reclassificada de A1 para A2. No período de 1994 a 1998, 29 outras substâncias foram reclassificadas para classes inferiores, de menor risco. O total de reduções corresponde a 93,7% das mudanças no período.

No período de 1999 a 2003, o número de mudanças foi bastante reduzido, ocorreram duas mudanças para categoria superior e igual número de mudanças no sentido de redução de risco, com posicionamento em categorias inferiores.

4. DISCUSSÃO

Desejar-se-ia que o número de limites de exposição ocupacional existentes fosse suficiente para servir de parâmetro ao número muito superior de substâncias empregadas nos ambientes de trabalho. Aspirar-se-ia, também, que os 42 indicadores biológicos de exposição fossem ampliados, no mínimo, em número equivalente ao das substâncias químicas com limites de exposição ambientais.

Situação que é mais crítica na legislação brasileira, que não tem sido

atualizada. Entretanto, na NR-9 ⁽⁹⁾ – Programa de Prevenção de Riscos Ambientais – PPRA, foi incorporada uma alternativa, ao explicitar, no item 9.3.5.1.c):

“.....os valores dos limites previstos na NR-15 ou, na ausência destes, os valores limites de exposição ocupacional adotados pela American Conference of Governmental Industrial Hygienists-ACGIH, ou aqueles que venham a ser estabelecidos em negociação coletiva de trabalho, desde que mais rigorosos do que os critérios técnico-legais estabelecidos”.

Os LEO existentes são importantíssimos no controle das exposições a agentes químicos em altas concentrações ambientais, como valor teto, determinando concentrações perigosas que não podem ser ultrapassadas sob nenhuma circunstância, sob pena de causar dano à saúde dos expostos, ressalvando-se a existência de indivíduos resistentes. Todavia, sua aplicação como limite de segurança (nível de ação) determinando concentrações abaixo das quais não haveria dano à saúde, exceto para indivíduos hipersensíveis, não parece ter a mesma eficiência.

Dentre os indicadores biológicos e os LEO, existem indicadores estabelecidos para grupos de substâncias, para condições específicas do agente químico, ou aplicado somente para determinados tipos de compostos de um mesmo agente químico, exigindo o conhecimento de química e dos mecanismos de ação, para que sua utilização possa ser feita de modo adequado. Entre os LEO, pode-se citar: alcanos (gases de hidrocarbonetos alifáticos – C₁-C₄); sais solúveis do alumínio; compostos arilmercuriais; meta-toluidina e cromo (III, VI solúvel em água e VI insolúvel). Entre os indicadores biológicos, são exemplos: pesticidas inibidores da acetilcolinesterase; cromo hexavalente; e flouretos. Isto sem falar nas sinonímias, que podem induzir ao erro aqueles que não estiverem familiarizados com o correto uso das nomenclaturas, pois metil-benzeno não é benzeno, trata-se do tolueno, enquanto cicloexatrieno e hidreto de fenila são denominações do benzeno.

Portanto, a utilização de indicadores de exposição ambiental e biológica deve ser feita com critério, observando-se as nuances em sua aplicação e na interpretação correta dos resultados e apenas por profissionais que a domine.

Por outro lado, a necessidade de profissionais especializados, de infra-estrutura e de recursos financeiros, pode estar excluindo parcela significativa de trabalhadores das pequenas empresas. Mendes ⁽¹⁴⁾, em 1976, ao estudar a ocorrência de acidentes do trabalho, constatou nas pequenas empresas risco de 3,77 vezes maior que nas grandes, enquanto nas médias empresas era de 1,92 vezes, evidenciando más condições de saúde ocupacional. Apesar de todas as melhorias implantadas nestes trinta anos, ainda existe grande diferença entre as ações de saúde de pequenas e grandes empresas.

Os LEO são estabelecidos com base nas informações científicas disponíveis, sendo, portanto, mutáveis e aperfeiçoáveis. Na medida em que os perigos associados às substâncias químicas se tornam mais evidentes, aumentam as pesquisas a elas relacionadas, gerando novos conhecimentos que levam à revisão dos limites existentes.

As avaliações das séries históricas deixaram evidente o aumento no número de substâncias químicas com LEO e que nas revisões, para a maioria das substâncias químicas, as alterações têm sido no sentido de maior restrição, pela redução nos valores limite. E este processo se mantém atual, pois das cinco reduções de TLV-TWA que ocorreram no ano de 2004, quatro (80%) foram iguais ou superiores a 50%, enquanto todas as reduções em 2005 foram iguais ou superiores a 50% (6 ocorrências) e nas 16 modificações propostas nos TLV-TWA para 2006, todas foram no sentido de serem mais restritivas e todas elas acima ou igual a 50%.

Assim, na maioria das revisões, esta redução tem sido superior a 50% do LEO até então estabelecido (nível de ação), revelando que, à luz dos parâmetros técnico-legais em vigor, trabalhadores expostos deixaram de ser monitorados, por terem sido categorizados abaixo do nível de ação; porém as reduções chegam a 99,9% do valor anteriormente adotado. Por conseguinte, um limite de exposição ocupacional que tenha sido reduzido em 99,9%, transformará a condição de exposição dos trabalhadores, que antes estavam abaixo do nível de ação, em grave exposição, pois o valor correspondente ao antigo nível de ação, na nova condição corresponde a 500 vezes superior ao novo limite de exposição ocupacional.

Portanto, um TLV-TWA de 100 ppm terá nível de ação de 50 ppm (valor considerado sem risco). Este mesmo TLV-TWA, se tiver uma redução de 99,9%, passará para 0,1 ppm. Assim, os 50 ppm que antes correspondiam ao nível de ação, passam a ser 500 vezes superiores ao novo TLV-TWA.

Também não existe consenso entre as diferentes agências e instituições, em relação aos valores dos LEO e à necessidade de revisão. O nível de ação da ACGIH para o clorodifenil é de 0,25 ppm, e corresponde ao mesmo valor adotado pela OSHA, entretanto, corresponde a 500% do limite de exposição ocupacional da DFG (0,05 ppm) e a 25.000% do limite de exposição ocupacional do NIOSH (0,001 ppm) para a mesma substância.

Em relação à classificação do potencial carcinogênico das substâncias químicas, a tendência parece ser diferente daquela observada nos limites de exposição ocupacional TLV-TWA, qual seja, no sentido da redução do número de

substâncias categorizadas como carcinogênicas para humanos (A1), com diminuição do peso relativo, desta categoria, pois houve incremento nas categorias de menor perigo. Nos últimos três anos, não houve proposta de novas inclusões na categoria A1, tendo sido propostas 8 substâncias na categoria A2, 6 substâncias na categoria A3 e 17 na categoria A4. A tendência é no sentido de ampliar o número de agentes com informações sobre potencial carcinogênico e de manutenção de reduzido grupo de substâncias classificadas na categoria A1, com base em sólida comprovação do potencial carcinogênico, e o aumento no número de substâncias químicas classificadas nas categorias A3 e A4.

Em 1998, a Comissão Alemã para Investigação de Riscos Potenciais dos Compostos Químicos à Saúde em Áreas de Trabalho (*The Senate Commission on the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area - MAK Commission*)⁽¹²⁾ introduziu um extenso esquema de classificação^k, complementando as três categorias já existentes, com a inclusão de mais duas categorias (4 e 5):

As novas categorias foram adicionadas com base no conhecimento do modo de ação e no potencial de carcinogenicidade. O aspecto essencial das substâncias incluídas nas novas categorias é que a exposição a elas não contribui significativamente para o risco de câncer em humanos, possibilitando que seja avaliado um limite de exposição denominado de valor MAK (*Maximalen Arbeitsplatz-Konzentration*).

Desde sua implantação, várias substâncias foram incluídas nas novas categorias. Contudo, em vários casos, inexistem os dados necessários para subsidiar os valores MAK. Tais substâncias são então classificadas numa subcategoria da categoria 3, denominada 3A, a qual indica que novos dados são necessários para classificação definitiva.

Ressalte-se a importância de conhecer as diferentes classificações adotadas para expressar o potencial carcinogênico, pois apresentam diferentes significados apesar de em algumas situações utilizarem os mesmos símbolos e siglas para representar as categorias.

As classificações mais utilizadas e conhecidas são a da Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC), a da ACGIH e da DFG. O NIOSH apenas sinaliza que a substância é carcinogênica para humanos e a EPA apresenta duas categorias, a de

^k Categoria 1 – carcinógenos humanos; Categoria 2 – carcinógenos em animais; Categoria 3 – suspeito de ser carcinógeno; Categoria 4 – substâncias químicas com mecanismos de ação conhecidos como não-genotóxicos; e Categoria 5 – agentes químicos para os quais, com base na relação dose-resposta e toxicocinética, pode ser avaliado baixo potencial carcinogênico genotóxico.

substâncias com comprovação do potencial carcinogênico para humanos e outra para aquelas com evidência em estudos animais, sem comprovação em humanos.

Siemiatycki *et al.*⁽¹⁸⁾ realizaram criteriosa revisão das 83 monografias do IARC publicadas entre 1972 e 2003, nas quais foram avaliadas mais de 880 substâncias, misturas complexas e processos industriais, sendo 89 classificadas como carcinógenos humanos confirmados, 64 como prováveis e 264 como possíveis carcinógenos para humanos, totalizando 417 substâncias e misturas. Consideraram a exposição ocupacional a estas substâncias e concluíram que 268 substâncias ou misturas (28 do grupo 1; 27 do grupo 2A; 113 do grupo 2B) e 18 ocupações ou tipos de indústria eram possível, provável ou definitivamente confirmados como apresentando excesso de risco de câncer. Não sendo listados os carcinógenos virais.

Não sendo consideradas as exposições ocupacionais aos campos magnéticos (MF) em frequências extremamente baixas (ELF 3 a 3.000 Hz), as quais são incluídas no grupo 2B do IARC⁽¹⁵⁾.

Em 2005, foram incluídas duas substâncias no grupo 1, duas substâncias e uma mistura no grupo 2A e outras duas substâncias e uma mistura no grupo 2B, totalizando sete novas substâncias ou misturas classificadas como carcinógenas para humanos, devido a publicação de três novas monografias pelo IARC⁽¹⁷⁾.

A ACGIH recomenda que os limites de exposição ocupacional não são uma linha divisória entre concentrações seguras e perigosas; não representam um índice de toxicidade relativa; referem-se às concentrações das substâncias químicas dispersas no ar e representam condições às quais se acredita que a maioria dos trabalhadores possa estar exposta, repetidamente, dia após dia, sem sofrer efeitos adversos à saúde; considerando-se tão somente os dados referentes à ciência da saúde, e não a viabilidade técnica e econômica⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Estando, portanto, explicitadas as várias restrições no uso dos LEO, decorrentes de variações interpessoais, condições ambientais e conhecimento científico.

Há a necessidade de estabelecer, nos locais de trabalho, estratégias para avaliação e acompanhamento, também dos trabalhadores expostos a substâncias químicas em baixas concentrações.

No anexo 10 é apresentada a correlação entre as listagens de diferentes agências e organizações, onde aparecem grandes diferenças entre os valores por elas adotados para a mesma substância química.

5. CONCLUSÕES

- As revisões dos TLV-TWA da ACGIH têm resultado preponderantemente em redução dos mesmos, evidenciando que o nível de ação não deve ser utilizado como limite entre situação de perigo e segurança. Deve-se aplicar como referencial em conjunto com o princípio ALARA (*As Low As Reasonable Achievable*) – tão baixo quanto razoavelmente atingível;
- Em relação à classificação do potencial carcinogênico das substâncias químicas, a tendência parece ser no sentido de ampliar o número de agentes com informações sobre potencial carcinogênico e de inclusão na categoria A1, apenas das substâncias com base em sólida comprovação científica;
- Não existe consenso entre as diferentes agências e associações no estabelecimento de valores para os limites de exposição ocupacional e potencial carcinogênico para uma mesma substância química;
- Para avaliações ambientais e biológicas, utilizando o estado da arte do conhecimento em toxicologia, é necessário o acesso a recursos tecnológicos e especialistas que, no Brasil, só está disponível a poucos, em geral a alto custo e nas grandes metrópoles.

7. REFERÊNCIAS

1. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. Committee on Threshold Limits. **1947 M.A.C. Values**. Proceeding of the ninth annual meeting. Buffalo, New York, 1947.
2. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **Threshold limit values and biological exposure indices for 1988-1989**. Cincinnati: ACGIH, 1988. 116p.
3. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **1993-1994 threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices**. Cincinnati: ACGIH, 1993. 124p.
4. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **1998 TLVs and BEIs**. Cincinnati: ACGIH Worldwide, 1998. 178p.
5. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2003 TLVs and BEIs: based on the documentation for threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices**. Cincinnati: ACGIH, 2003. 216p.

6. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2004 TLVs and BEIs: based on the documentation for threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices.** Cincinnati: ACGIH Worldwide Signature Publications, 2004. 200p.
7. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2005 TLVs and BEIs.** Cincinnati: ACGIH Worldwide Signature Publications, 2005. 210p.
8. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2006 Guide to occupational exposure values.** Cincinnati: ACGIH Worldwide Signature Publications, 2006. 161p.
9. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1994. **Portaria 25, de 29 de dezembro de 1994.** Aprova o texto da Norma Regulamentadora n.9 - riscos ambientais. Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/ComissoesTri/ctpp/oquee/conteudo/nr9/nr09.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2005.
10. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1995. Portaria n.º 3.214/78 de 08/06/78 modificada pela Portaria 14, de 20 de dezembro de 1995. **Norma Regulamentadora 15 (NR-15) - atividades e operações insalubres.** Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/1995/CONTEUDO/port14.asp>. Acesso em: 28 ago. 2005.
11. CALABRESE, E.J.; BALDWIN, L.A.; HOLLAND, C.D. Hormesis: a highly generalizable and reproducible phenomenon with important implications for risk assessment. **Risk Analysis**, v.19, n.2, p.261-281, 1999.
12. GREIM, H.; REUTER, U. Classification of carcinogenic chemicals in the work area by the German MAK Comisión: current examples for the new categories. **Toxicology**, v.166, n.1/2, p.11-23, 2001.
13. HEWETT, P. **Occupational exposure limits (OELs): origin, interpretation, and application.** In: ENCONTRO BRASILEIRO DE HIGIENISTAS OCUPACIONAIS, 12., CONGRESSO PANAMERICANO DE HIGIENE OCUPACIONAL, 1., Rio de Janeiro, 2005. Palestras e Conferências. Rio de Janeiro, 2005. v.1. 16p.
14. MENDES, R. Importância das Pequenas Empresas Industriais no Problema de acidentes do Trabalho em São Paulo. **Revista de Saúde Pública**. V.10. p.315-25, 1976
15. MILD, K. H.; HARDELL, M.M.L.; BOWMAN, J.D.; KUNDI, M. Occupational Carcinogens: ELF MFs (correspondence)h. **Environmental Health Perspectives**, v.113, n.11 p.A726, 2005.
16. OGA, S.; SIQUEIRA, M.E.P.B. **Introdução à Toxicologia.** In: OGA, S. Fundamentos de toxicologia. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.1-7.
17. ROUSSEAU, M.; STRAIF, K.; SIEMIATYCKI, J. IARC carcinogen update (correspondence). **Environmental Health Perspectives**, v.113, n.9 p.A580-A581, 2005.
18. SIEMIATYCKI, J.; RICHARDSON, L.; STRAIF, K.; LATREILLE, B.; LAKHANI, R.; CAMPBELL, S.; ROUSSEAU, M.; BOFFETTA, P. Listing occupational carcinogens. **Environmental Health Perspectives**, v.112, n.15 p.1447-1459, 2004.

Capítulo 6. AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS EM LABORATÓRIOS DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO NA ÁREA PETROQUÍMICA

1. INTRODUÇÃO

Gradual declínio nas concentrações de agentes químicos dispersos nos ambientes de trabalho tem sido observado nas últimas décadas⁽⁴⁾. Esta melhoria nos ambientes de trabalho tem levado à concomitante necessidade de estudar os efeitos das exposições de baixas doses no sentido de avaliar possíveis riscos⁽⁵⁾.

Em grande número de ambientes ocupacionais as exposições a agentes químicos estão sob controle, não havendo exposições rotineiras acima do nível de ação, condição que de modo geral foi obtida como resultado de ação reativa às exigências da legislação trabalhista e previdenciária, da mobilização de trabalhadores, da atuação responsável de profissionais de segurança e de saúde e das cobranças da sociedade.

Em laboratórios, o trabalho com substâncias químicas apresenta como características a exposição à grande diversidade de compostos em baixas concentrações e baixa frequência, o que dificulta a avaliação das exposições e do risco a elas associado⁽⁷⁾. Prevalendo, pelo menos no mercado formal de trabalho, cenários de exposições por longo período (crônicas) em processos de trabalho diversificados.

Para alguns, consolidou-se a convicção que nos locais onde há grande número de laboratórios, em função do dinamismo das atividades realizadas, torna-se difícil desenvolver programas de avaliação dos ambientes de trabalho, enquanto para outros, como o trabalho é realizado usando pequenas quantidades, são desprezados os riscos, merecendo atenção apenas àquelas questões referentes ao uso de substâncias perigosas. Portanto, o conhecimento do padrão de exposição ocupacional de trabalhadores em laboratório é uma importante etapa na avaliação de risco.

Os resultados das avaliações ambientais são utilizados para duas finalidades principais, o programa de higiene ocupacional e o subsídio a elaboração de Laudos Técnicos de Condições Ambientais de Trabalho (LTCAT) e do Perfil Profissiográfico Previdenciário (PPP), exigências da legislação previdenciária.

Embora ambos tenham por base o conhecimento técnico em toxicologia ocupacional, existem nuances em cada uma destas atividades que devem ser consideradas, em especial as mudanças no LEO e na legislação federal, que obrigam a análise considerando períodos de tempo específicos.

2. METODOLOGIA

Foi realizado estudo transversal relativo ao nível de exposição, em trabalhadores de um centro de pesquisas e desenvolvimento na área petroquímica, com atividades preponderantes em laboratórios, tendo por base a revisão de literatura e as avaliações ambientais do ano calendário de 2004, para avaliar o risco de dano à saúde, decorrente da exposição ocupacional a agentes químicos. Foi escolhido o Centro de Pesquisas e Desenvolvimento Leopoldo A. Miguez de Mello (CENPES), que é o coordenador institucional das tecnologias da Petrobras, pelo grande número de laboratórios, diversidade dos processos de trabalho e número de trabalhadores envolvidos em atividade de laboratório.

O CENPES está localizado no *campus* da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), ocupando uma área construída de 45.000 m² (que está sendo ampliada para 54.000 m²). Sua estrutura organizacional é composta por uma Gerência Executiva (GE) e pelas Gerências Gerais de Gestão Tecnológica (GTEC); Engenharia Básica (EB); Pesquisa e Desenvolvimento em Gás, Energia e Desenvolvimento Sustentado (PDEDS); Pesquisa e Desenvolvimento em Produção (PDP); Pesquisa e Desenvolvimento em Abastecimento (PDAB); e Pesquisa e Desenvolvimento em Exploração (PDEXP), nas quais os profissionais do CENPES desenvolvem pesquisas para todos os órgãos da Petrobras em 137 laboratórios e 30 unidades piloto, nas áreas de exploração, produção, distribuição, transporte, produtos, gás, refino, petroquímica, energia e gestão ambiental, por meio de 12 programas tecnológicos, 900 projetos de pesquisa e desenvolvimento e 48 projetos de engenharia básica.

A população-alvo, em 2004, era composta por 3.100 pessoas (empregados próprios ou contratados) que trabalhavam no CENPES. O número de empregados próprios foi 1.560 empregados, sendo 44% de nível médio e 56% de nível superior (41% graduados; 44% mestres e 15% doutores). A população masculina era de 71%, o que resulta em índice de masculinidade de 2,4. A distribuição por faixas etárias mostra que 60% da população estudada têm 41 anos ou mais, sendo 13% acima dos 51 anos de idade e apenas 18% com idade de até 30 anos, com cerca de metade dos empregados (47%) na faixa de 41 aos 50 anos. Este conjunto de empregados possui experiência profissional, o que pode ser inferido a partir da categorização profissional, na qual 30 % dos profissionais de nível superior compõem a categoria sênior, 57% a categoria pleno e apenas 13% a categoria de juniores. A

eles se juntam, para compor a força de trabalho, outros 1.500 contratados.

Definiu-se como fonte de informação, dados secundários sobre exposição ocupacional aos agentes químicos e informações provenientes das etapas de reconhecimento, avaliação e controle do PPRA do ano calendário de 2004, tendo sido resgatadas as informações relativas a: local de trabalho; agentes químicos avaliados na fase de reconhecimento; agentes químicos selecionados para medição; resultado das medições; e os Grupos Homogêneos de Exposição (GHE), identificados seguindo a metodologia preconizada, para higiene ocupacional, pela Legislação Brasileira (Normas Regulamentadoras 9 (NR-9) ⁽²⁾ e 15 (NR-15) ⁽³⁾, do Ministério do Trabalho), pelo *National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) ⁽⁶⁾, pela *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (ACGIH) ⁽³⁾ e pelas Diretrizes Corporativas da Petrobras.

A etapa de reconhecimento foi desenvolvida a partir de entrevistas com os trabalhadores para a identificação de exposição a agentes químicos potencialmente tóxicos. Foram levantadas informações sobre: as substâncias utilizadas; a dinâmica operacional; a frequência e duração da exposição; o tipo de contato; a utilização de equipamentos de proteção coletiva e individual; o número de pessoas expostas; a jornada de trabalho; os ciclos/ritmos de trabalho; as informações disponíveis acerca da toxicidade das substâncias químicas presentes e as medidas de controle empregadas.

O Reconhecimento abrangente e detalhado de riscos ambientais foi realizado em todos os processos, equipamentos e atividades, no âmbito do GENPES, sendo o risco estimado em função da probabilidade de ocorrência e gravidade dos danos, combinando-se as estimativas da probabilidade com estimativas da gravidade do dano potencial e classificada em quatro categorias: riscos irrelevantes; riscos que demandam atenção; riscos críticos; e riscos não toleráveis.

Os critérios adotados para estimar e julgar a tolerabilidade dos riscos teve como finalidade a priorização de ações e a redução ao máximo possível das exposições, considerando as viabilidades técnicas e econômicas.

Os registros dos levantamentos dos processos de trabalho, identificados segundo a localização física, foram lançados em planilhas específicas, contendo os processos, os riscos ocupacionais (a eles associados), a fonte e frequência de uso e o número de pessoas expostas, como pode ser visto nos modelos apresentados nos quadros 1 e 2.

Quadro 1. Planilha de reconhecimento de substâncias químicas

ÁREA	SALA/ LAB	DENOMINAÇÃO	SUBSTÂNCIA QUÍMICA	FONTE	FREQUÊNCIA

Quadro 2. Levantamento preliminar de processo de trabalho, riscos gerados e número de pessoas envolvidas

Processo/Local	Risco	Pessoas

Concomitantemente, foi realizado o levantamento das informações toxicológicas dos agentes identificados e dos processos de trabalho.

Estes dados foram complementados com a descrição, de modo resumido, das atividades desenvolvidas por cada trabalhador da área avaliada, que também foram coletadas em acordo com um modelo pré-definido. Estas informações também são utilizadas para fins previdenciários e atualizadas em cada reconhecimento (quadro 3).

Quadro 3. Descrição das atividades do trabalhador

<p>Função do Trabalhador</p> <p>Nome e matrícula do trabalhador</p> <p>Local de trabalho e descrição das atividades realizadas</p>

O passo seguinte foi identificar, para cada trabalhador, em cada um dos processos de trabalho existentes, a provável exposição e a quais riscos, a frequência da exposição e o tempo estimado (quadro 4).

Quadro 4. Planilha de levantamento de campo

Executantes	Operação de provável exposição	Agente	Frequência	Duração da exposição (minutos / período)

Os dados obtidos na fase preliminar de reconhecimento foram verificados e, se confirmados por cada trabalhador, seus supervisores e pelos gerentes das respectivas áreas avaliadas, foram validados pela equipe de higiene ocupacional do CENPES, que os considerou, para efeito de estabelecimento da estratégia de medições, e serviram de subsídio para a seleção dos Grupos Homogêneos de Exposição (GHE) ao risco e, se pertinente, identificados os trabalhadores expostos que seriam monitorados em cada GHE.

As medições utilizam como parâmetro de seleção os GHE. Estes foram criados por meio de subdivisões da força de trabalho em blocos de análise, em função das características dos processos, das atividades, das áreas físicas e dos trabalhadores, de forma a reunir, em um mesmo bloco, trabalhadores em atividades semelhantes ou afins, que impliquem em riscos potenciais à saúde de mesma natureza ou semelhança. Por sua vez, quando necessário, os blocos foram subdivididos em blocos menores.

As medições foram realizadas por pessoal capacitado de modo a dimensionar a exposição dos trabalhadores; subsidiar a indicação de medidas de controle; atender requisito legal; e comprovar o controle da exposição ou a inexistência dos riscos identificados na etapa de reconhecimento, e caracterização dos mesmos.

A periodicidade de monitoramento de riscos ambientais está definida por critérios legais e orientações corporativas, até que a exposição ao agente ambiental seja considerada tolerável.

Para agentes ambientais que possuem estratégia de amostragem e periodicidade de monitoramento definidos em legislação específica, foi seguido o exigido na mesma, a exemplo do anexo 13-A da NR-15, para o benzeno.

O Inventário de Riscos à Saúde no PPRA subsidiou a elaboração do PCMSO, em particular na identificação de indivíduos a serem avaliados e acompanhados e na especificação dos exames complementares necessários, que por sua vez realimentaram o processo de avaliação de riscos e auxiliaram na comprovação da eficácia das medidas de controle implantadas no ambiente e nos processo de trabalho.

Foram selecionados 1.679 trabalhadores que exerciam suas atividades em laboratórios ou respectivas áreas de apoio, nos quais eram manuseadas substâncias químicas, tendo por base o mapeamento de toda a força de trabalho.

Para a fase de medição, da etapa de avaliação, as informações coletadas no reconhecimento, foram validadas e tratadas, a partir de filtros de significância, sendo então definidas as áreas a serem submetidas a amostragem. Estabeleceu-se a estratégia de amostragem, considerando: a forma de manuseio, a possibilidade e a duração da exposição, as características de toxicidade, as informações existentes na literatura, a disponibilidade de método de medição e as técnicas de coleta, transporte e análise das amostras.

Os GHE foram constituídos pelo conjunto de trabalhadores considerados como estando expostos às mesmas condições ambientais, por atuarem na mesma área, exercendo as mesmas atividades e expostos ao(s) mesmo(s) agente(s), tendo sido avaliadas as informações dos trabalhadores (operacionais e administrativos), dos supervisores, dos gerentes e a observação dos locais de trabalho pela equipe técnica, assim como a descrição das dinâmicas operacionais e o conhecimento dos processos de trabalho (quadro 5). Para um mesmo agente químico pode haver um ou mais GHE, que, por sua vez, podem ser compostos por um ou mais trabalhadores.

Quadro 5. Grupos Homogêneos de Exposição (GHE)

Grupos Homogêneos de Exposição			
Processo/Atividade/local	Risco gerado	GHE	Trabalhadores

As análises toxicológicas ambientais quantitativas foram realizadas, segundo os critérios definidos de coleta, armazenamento, transporte e método de análise e obedecendo aos critérios de avaliação apresentados no fluxograma de avaliação (figura 1) com base nas informações da etapa de reconhecimento.

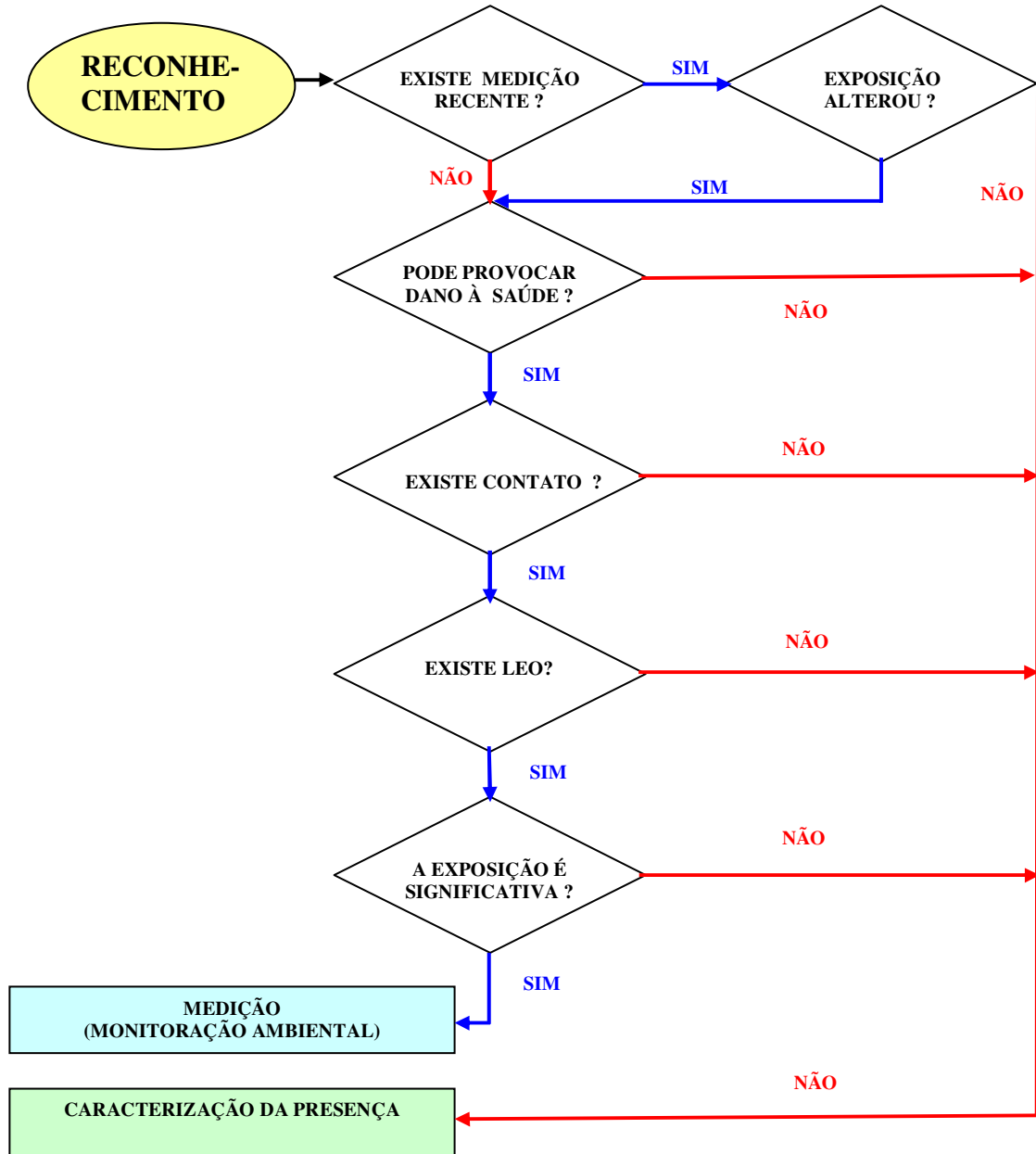


Figura 1. Fluxograma de avaliação de substâncias químicas

As áreas e os respectivos trabalhadores que participariam da amostragem foram definidos com base nos critérios do Manual de Métodos Analíticos do NIOSH

(NMAM®)¹ e dos protocolos do Manual de Estratégias de Amostragem da Exposição Ocupacional do NIOSH^m.

Elaborou-se o cronograma com agendamento da coleta de amostras, buscando-se ter representado todos os horários nos quais eram realizadas as atividades dos trabalhadores que compõem os grupos homogêneos, seguindo as orientações referentes ao número e a especificação de equipamentos e pessoal técnico a ser mobilizado, definido em função dos agentes a serem monitorados.

A técnica utilizada para coleta de amostra no ambiente ocupacional foi a de amostragem pessoal, de toda jornada de trabalho, para a qual o equipamento de coleta era colocado diretamente no trabalhador – para permitir a avaliação de seus deslocamentos – e mantido na zona respiratória do mesmo, continuamente, durante o período de amostragem. A bomba de coleta era posicionada na cintura do trabalhador e o amostrador fixado na gola de seu jaleco. A cada montagem do aparato, o trabalhador foi informado a respeito do propósito da amostragem, sendo inquirido se as condições de trabalho daquele dia retrataram as condições habituais de trabalho e quanto às condições de conforto e liberdade de movimentos portando o equipamento. Após sua concordância, o equipamento foi acionado e a medição iniciada.

Antes de iniciar a amostragem, realizaram-se testes nos equipamentos e baterias a serem utilizados; identificou-se o tipo de amostrador, a vazão da bomba, e estabeleceu-se os cuidados a serem obedecidos na identificação, acondicionamento e transporte das amostras; fez-se a calibração e montagem dos equipamentos de medição; realizou-se a coleta de amostra; e, finalmente, as amostras foram enviadas para análises laboratoriais, utilizando técnica previamente definida e seguindo os padrões de qualidade pré-estabelecidos.

As avaliações levaram em consideração o tempo total de exposição e foram ponderadas pelo tempo, considerando também o valor teto e os limites de digressões. Só sendo admitidas análises de períodos inferiores ao tempo total de exposição, como representativos deste total, se aceito o pressuposto que a exposição que ocorreu durante parte do turno de trabalho que não foi amostrada, era semelhante àquela que ocorreu durante a parte que foi medida, sendo representados os limites dos intervalos de confiança para cada lado da exposição média estimada, no nível de confiança selecionado de 95%. Para tanto, foi necessário um mínimo de 3 medições por

¹ NIOSH Manual of Analytical Methods (NMAM®), 4th ed. DHHS (NIOSH) Publication 94-113 (August, 1994), Schlecht, P.C. & O'Connor, P.F.Eds.

^m Occupational Exposure Sampling Strategy Manual – DHEW (NIOSH) Publication N° 77-173. Podem ser obtidos em www.cdc.gov/niosh

composto, para cada grupo homogêneo de exposição.

As análises foram realizadas em laboratórios credenciados e certificado, que emitiram os laudos analíticos acompanhados de relatório.

Como parâmetro de referência dos resultados das medições ambientais foram utilizados os Limites de Tolerância (LT) da NR-15 ⁽³⁾ e os limites de exposição ocupacional da ACGIH (TLV-TWA, e valor teto), devido à falta de atualização sistemática da lista de agentes químicos da NR-15, e o fato de a ACGIH ser a referência estrangeira a qual a legislação brasileira remete os casos omissos.

Os resultados foram lançados em planilhas, associados aos locais de trabalho, aos GHE e comparados aos respectivos LEO para estabelecer o nível da exposição (quadro 6).

Quadro 6. Resultado das avaliações ambientais

Local	Agente	Código do grupo homogêneo	Número de pessoas no GHE	Nível

Nota: Nível: ND = Não detectado; NA = Nível de ação; LT = Limite de tolerância.

Devido ao grande número de informações provenientes das etapas de reconhecimento e avaliação quantitativas, e também da necessidade de estabelecer filtros, de converter unidades de medidas (de mg/m³ para ppm e vice-versa) e de cotejar os resultados com os LT e os limites de exposição ocupacional (LEO), ficou evidente a necessidade de contar com suporte de informática para armazenamento e resgate das informações, uma vez que as planilhas eletrônicas estavam sendo deficientes para esta finalidade.

Foi desenvolvido um programa de computador em parceria com a equipe de informática do próprio CENPES, cuja patente está registrada no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), sob o número de depósito 00067283, para o qual foram migrados os dados que estavam em planilhas, para que pudessem ser avaliados por diferentes critérios e filtros, com emissão dos respectivos relatórios personalizados.

O programa também permite a consulta a um banco de dados construído no próprio Centro de Pesquisas e administrado pela Gerência de SMS, com informações toxicológicas de todos os reagentes químicos e substâncias utilizadas no CENPES, sejam como insumos, aditivos, substâncias, subprodutos ou descarte.

Os resultados das medições também foram transferidos para o programa informatizado de suporte ao PPRA, para o cotejamento com os valores de referência (os limites de tolerância (LT) da legislação trabalhista brasileira e os limites de exposição ocupacional (TLV), da ACGIH, tendo sido adotado como parâmetro aquele que fosse mais restritivo), proporcionando melhor e mais ágil análise dos resultados das medições.

Foram identificadas as medições cujos resultados estavam acima do nível de ação (50% do LEO) e imediatamente emitidas notificação ao coordenador do PPRA, do PCMSO, ao gerente de Segurança, Meio Ambiente e Saúde (SMS) e ao gerente da área avaliada.

As ações de controle sobre riscos ambientais ocorreram em qualquer etapa do processo do PPRA (antecipação, reconhecimento e avaliação). Tiveram sua prioridade definida com base na categoria identificada de acordo com a matriz de risco, sendo adotadas as medidas de controle necessárias e suficientes para a eliminação ou a minimização dos riscos, sempre que identificados e caracterizados na fase de reconhecimento como risco evidente à saúde; quando os resultados das avaliações quantitativas da exposição dos trabalhadores excederem os valores de limites de exposição ocupacional adotados, tanto na NR-15 quanto na ACGIH. Também estava prevista sua aplicação caso a área de saúde tivesse caracterizadonexo causal entre danos observados à saúde dos trabalhadores e a exposição ocupacional.

As informações a respeito dos agentes ambientais foram também fornecidas às empresas contratadas, para servirem de subsídios à elaboração dos seus documentos-base, conforme previsto no item 9.6.1 da NR-9.

Está prevista a manutenção dos registros do PPRA por período mínimo de 20 anos, cumulativa, não se descartando nenhum dado anterior. Todos os novos dados ambientais serão agregados ao histórico pré-existente. A documentação técnica (relatórios, avaliações, projetos de controle, e recomendações de melhorias) atualiza a anterior, que é mantida, explicitando-se a data e vigência das novas condições. Todas as avaliações realizadas são acompanhadas de um dossiê, onde constam as seguintes informações: padrões de higiene ocupacional utilizados; estratégias de amostragem e metodologias analíticas; resultados de avaliações de risco e monitoramento ambiental; indicação de medidas de controle necessárias; e medidas de controle existentes.

3. RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES AMBIENTAIS DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

Das sete Gerências Gerais, em apenas duas (Gestão Tecnológica e Engenharia Básica), não foram identificados empregados expostos a agentes químicos, devido às características do trabalho que realizam.

Vinte Gerências Setoriais que ocupam sete radiais do prédio principal, nove prédios anexos, parque de tanques, depósito, área de descarte de produtos químicos e o separador de água e óleo, declararam, na etapa de reconhecimento, que tinham atividades e processos nos quais eram utilizados, de modo sistemático, agentes químicos, físicos e biológicos. Nestas áreas estão instalados 98 laboratórios, com diversidade de processos de trabalho e operações (quadro 7).

Quadro 7. Distribuição dos laboratórios, por edificação

Área física	Instalações
Radial 02	7 laboratórios
Radial 03	5 laboratórios
Radial 04	12 laboratórios
Radial 05	9 laboratórios
Radial 06	9 laboratórios
Radial 07	3 laboratórios
Radial 08	4 laboratórios
Prédio 10	3 laboratórios
Prédio 12	6 laboratórios
Prédio 12-A	2 laboratórios
Prédio 15	2 laboratórios
Prédio 16	2 laboratórios
Prédio 20-B	34 laboratórios
TOTAL	98 laboratórios

Nota: Radial = Ala do prédio principal

Muitas das substâncias químicas estavam presentes em vários locais de trabalho. Em um mesmo local existiam exposições a um ou mais substâncias, ou exposição concomitante a agentes químicos, físicos e biológicos, em função da atividade desenvolvida.

O levantamento, a partir das informações fornecidas pelas gerências, mapeou 3.329 combinações de exposições ocupacionais *versus* locais. Todavia, ainda na etapa de reconhecimento, quando da confirmação das informações, não foi possível caracterizar exposições específicas em 179 situações e outras 412 situações também foram excluídas - as exposição a agentes físicos, biológicos, ou domissanitários - que não são objeto desse estudo.

Restando 484 substâncias químicas encontradas em 243 postos de trabalho. Resultando em 2.738 situações de exposição a agentes químicos *versus* posto de trabalho. Correspondendo a 86,6% das situações de exposição ocupacional, nos laboratórios avaliados.

Em cada local de trabalho foram identificadas, em média, 3,73 substâncias químicas, variando de 1 a 12 com mediana de 4 e moda de 1 (com 25 ocorrências).

Nos locais de trabalho identificou-se 1.563 trabalhadores com exposição a agentes químicos que representa a metade da força de trabalho: 616 empregados e 947 contratados que, agrupados, formaram 168 diferentes GHE. A composição dos GHE variou de 1 a 44 trabalhadores o que corresponde a média de 4,55 empregados por grupo, mediana de 3 e moda de 1, equivalendo a 26 ocorrências. Em cada local de trabalho foram identificados, em média, 4,91 GHE com variação de 1 a 19, com mediana de 3 e moda de 1 correspondendo a 22 ocorrências.

Foram identificados, nestas áreas, 246 agentes e produtos químicos e 238 misturas, com variação na pureza e concentração, totalizando, assim as 484 substâncias químicas. Foram avaliadas pela realizada da medição de 977 amostras sendo 485 amostras de substâncias químicas diversas e 492 amostras de benzeno. Ressalte-se que vinte e nove destas substâncias não possuem limite de exposição definidos na legislação brasileira (NR-15) ou pela ACGIH.

Para estabelecer a prioridade de medição, os agentes químicos e produtos mapeados na fase de reconhecimento foram classificados em função da frequência de utilização e existência de LEO.

Das substâncias utilizada diariamente, 71,5% achavam-se em pelo menos um local de trabalho; 26,1% eram utilizadas com frequência que variava de duas a três vezes por semana; 0,8% eram usadas esporadicamente – assim consideradas aquelas usadas no máximo uma vez por semana – e 1,6% não possuíam LEO, sendo excluídos da prioridade de medição ambiental.

Em relação às 2.738 situações de exposição a agentes químicos *versus* posto de trabalho, em 14% (382 situações) a exposição era diária; em 82,1% (2.249 situações) a frequência de utilização variava de duas a três vezes na semana e nas restantes 3,9% (107 situações) o uso era esporádico, cerca de uma vez por semana ou menos (tabela 1).

Como pode ser notada, a exposição aos agentes químicos é repetitiva e, em 96,1% das exposições, ocorriam com intervalo máximo de três dias.

Tabela 1. Distribuição das situações de exposição a substâncias químicas, segundo a freqüência de uso

Periodicidade	Freqüência	Percentual
Diária	382	14,0 %
Duas a três vezes por semana	2.249	82,1 %
Uma vez por semana ou menos	107	3,9 %
TOTAL	2.738	100 %

Apenas em relação aos empregados foi possível avaliar o tempo de trabalho na companhia, evidenciando que predominantemente a atividade vem sendo exercida por longo tempo, o que é demonstrado pelo tempo de contrato de trabalho (Tabela 2)

Tabela 2. Distribuição dos empregados, segundo o tempo de trabalho

Tempo de trabalho	Percentual	Percentual acumulado
Até 5 anos	35,9	35,9
06 a 10 anos	5,2	41,1
11 a 20 anos	17,8	58,9
21 a 30 anos	36,8	95,7
Mais de 30 anos	4,3	100,0

Dentre as dez substâncias mais freqüentemente utilizadas, nove são hidrocarbonetos, o que se justifica pelo ramo de atividade, com utilização intensa de petróleo e seus derivados. O etanol foi a substância química mais encontrada, estando presente em 6% dos locais de trabalho (tabela 3).

Tabela 3. Substâncias químicas presentes com maior freqüência nos ambientes de trabalho do CENPES – 2004 – Rio de Janeiro

Agente	Freqüência	Percentual
Álcool etílico (etanol)	142	5,99
Acetona	117	4,93
Benzeno	102	4,30
Tolueno	99	4,18
Querosene	77	3,25
Hexano	64	2,70
Xileno	59	2,49
Nafta VM & P	55	2,32
Petróleo	51	2,15
Ácido clorídrico	48	2,02
Outros	1.559	65,75
TOTAL	2.371	100,00

Em média, foram efetuadas 3,25 avaliações por cada GHE, perfazendo o total de 546 avaliações.

As medições referentes a 271 avaliações ambientais (que correspondem a 49,6% das avaliações) tiveram como resultados valores não detectados pelo método de avaliação. A estes grupos pertenciam 49,9% dos trabalhadores expostos a substâncias químicas (838). Valores inferiores ao nível de ação foram encontrados em 231 avaliações (42,3%) que correspondem a 715 (42,6%) dos trabalhadores expostos. Para os demais avaliados (8,1% dos avaliados e 7,5% dos trabalhadores), as concentrações estavam em nível igual ou acima do nível de ação. Portanto, do total de medições realizadas, 91,9% das avaliações e que correspondem a 92,5% dos trabalhadores que trabalham com substâncias químicas, apresentaram resultados das medições ambientais abaixo do nível de ação, configurando portanto exposição a baixas concentrações (tabela 4).

Tabela 4. Distribuição das avaliações realizadas e dos expostos, segundo os resultados obtidos nas avaliações ambientais

Resultado obtido	Avaliações realizadas		Total de expostos avaliados	
	Frequência	%	Frequência	%
Não detectável pelo método de avaliação	271	49,6	838	49,9
Menor que o Nível de Ação	231	42,3	715	42,6
Igual ou acima do Nível de Ação	44	8,1	126	7,5
TOTAL	546	100,0	1.679	100,0

Para todas as situações acima do nível de ação, distribuídas em 27 postos de trabalho, foram elaborados planos de ação para análise da situação atual, implantação de medidas de controle com mecanismos que permitem, de forma sistemática, identificar e avaliar a frequência e as conseqüências de eventos indesejáveis. Visando a prevenção e/ou a máxima redução de efeitos, bem como a documentação, a comunicação e o acompanhamento das medidas adotadas para controlá-los.

Todos os trabalhadores destes locais (tabela 5), foram submetidos a avaliação biologia de efeito ou de exposição, com utilização de indicadores biológicos quando existentes, não tendo sido evidenciado valores acima do Índices Biológicos de Exposição, nem sinais clínicos de intoxicação ou dano.

Tabela 5 – Distribuição dos trabalhadores expostos a risco químico acima do nível de ação, segundo a substância química

AGENTE	NÚMERO DE GHE	NÚMERO DE PESSOAS
Benzeno	1	2
Clorofórmio	10	35
Diclorometano	2	5
Gasolina	5	22
MTBE	1	3
Nafta VM & P	4	7
N-Heptano	1	4
N-Hexano	2	2
Querosene	17	42
Xileno	1	4
TOTAL	44	126

Nota: GHE - Grupos Homogêneos de Exposição

Depois de implantadas as medidas de controle propostas nos planos de ação, os ambientes foram reavaliados para verificação da sua eficácia. As medições ambientais demonstraram que as medidas foram efetivas, pois todas as medições estavam com valores abaixo do nível de ação, inclusive naqueles oito locais que anteriormente apresentaram resultados iguais ou superiores aos LEO e que correspondiam a 28 trabalhadores, dentre os 1.679 avaliados.

Como política de Segurança, Meio-ambiente e Saúde da empresa, foram incorporados processos de avaliação de risco a todas as fases do trabalho, incluindo os relacionados à proteção da força de trabalho, comunidades vizinhas ou consumidor final.

Nesse sentido é indicada a realização de avaliações de risco periódicas, ou à medida que se identifiquem mudanças nos processos, com gestão de riscos de acordo com sua natureza e magnitude, nos diversos níveis administrativos.

4. DISCUSSÃO

A necessidade de dispor de informações para avaliação e gerenciamento da exposição ocupacional de trabalhadores em laboratório encontra um desafio adicional, qual seja de planejar, acompanhar e manter atualizadas as informações referentes a substâncias e processos utilizados por cada trabalhador, em função do caráter dinâmico da atividade.

Um programa de higiene ocupacional tem como objetivo a eliminação de toda exposição a agente químico com potencial para causar efeito adverso ao organismo.

Contudo, limitações tecnológicas, materiais ou financeiras podem impedir ou retardar sua consecução, mesmo que haja decisão política e gerencial de fazê-lo.

No CENPES – maior centro de pesquisas da América Latina – o grande número de laboratórios (137 laboratórios e 30 unidades piloto) e trabalhadores (3.100 pessoas, dos quais 1.563 estavam expostos a agentes químicos), houve a necessidade de criação de infra-estrutura de apoio, capacitação de pessoal e alocação de recursos financeiros.

Constatou-se a presença de substâncias químicas na maioria das áreas de trabalho. Verificou-se também que uma mesma substância química era encontrada em vários locais e que era comum encontrar mais de uma substância química, num mesmo local.

Nas diversificadas áreas de trabalho, as peculiaridades foram consideradas, o que se reflete na multiplicidade de processos e rotinas de trabalho, sendo comuns mudanças em decorrência dos diferentes estágios dos projetos e pesquisas.

Utilizou-se o estado da arte na avaliação dos ambientes de trabalho, seguindo a metodologia de higiene ocupacional, desenvolvida nas etapas de reconhecimento, avaliação e controle dos fatores ambientais potenciais de causar dano à saúde dos trabalhadores.

Outro fator importante para o sucesso do programa de avaliação ambiental foi a valiosa integração com os trabalhadores, que foram chamados a participar de todas as etapas, desde o reconhecimento até a implantação de medidas de controle, pois são eles que dominam os processos operacionais e conhecem a dinâmica do trabalho. O comprometimento e o comportamento destes trabalhadores, nos postos de trabalho, fazem grande diferença na criação e manutenção de um ambiente salubre.

No estudo realizado por Deolinda Martins ⁽⁷⁾ em um Instituto de Pesquisas em São Paulo, foram avaliados 23 trabalhadores distribuídos em cinco laboratórios, que estavam expostos, em média, a cinco solventes por amostra coletada, tendo encontrado três amostras, de um total de 61 amostras (4,9%), com valores acima do limite de exposição ocupacional. No presente estudo, as avaliações efetuadas demonstraram que existem em média 4 substâncias químicas por posto de trabalho e que 28 trabalhadores (1,7%), dentre os 1.679 avaliados, estavam expostos a um dos agentes químicos em concentrações iguais ou acima do limite de tolerância, situações que foram integralmente corrigidas pela adoção de medidas de controle, reduzindo as concentrações ambientais para patamares inferiores ao nível de ação.

Chama a atenção que, para 92,5% dos trabalhadores, os valores encontrados

nas avaliações ambientais estavam situados abaixo do nível de ação. Estes ambientes atendem ao Critério de Tolerabilidade no Curto Prazo do Manual de Higiene Ocupacional da Petrobras, que está alinhado ao *Occupational Exposure Sampling Strategy* do NIOSH e ao *A Strategy for Assessing and Managing Occupational Exposure* da AIHA, que recomenda:

“Até que as estatísticas da exposição média de longo prazo sejam disponíveis, será tolerável, no curto prazo, que a média geométrica seja igual ou inferior ao nível de ação e o desvio-padrão geométrico dessa distribuição ajustado aos dados das exposições seja igual ou inferior a 1,5”.

A conduta recomendada quando se obtém uma exposição de um GHE acima do Nível de Ação é a realização de nova coleta e dosagem de três a cinco amostras aleatórias em duas semanas. No CENPES adotou-se a realização de mais três avaliações para cada situação acima do nível de ação.

Metade das medições realizadas, tendo por base as informações recolhidas na etapa de reconhecimento, evidenciou concentração ambiental inferior ao nível de detecção do método analítico. Podendo ter havido falha na estimativa da exposição, evidenciando a necessidade de reavaliar o treinamento das pessoas envolvidas na etapa de reconhecimento e esclarecimento aos trabalhadores.

Os trabalhadores permanecem na atividade por longo período de tempo, devendo ser consideradas as exposições cumulativas e repetidas ao longo do tempo, pois apenas um em cada três empregados tem menos de 5 anos de trabalho, enquanto no outro extremo, 41% dos empregados têm mais de 20 anos de atividade, demonstrando que a exposição aos agentes químicos ocorre ao longo de anos de trabalho. Em parte, isto se deve a política de Recursos Humanos da empresa, que entre 1995 e 2001 restringiu a admissão de novos empregados.

Como o estudo foi transversal e não foi avaliado o tempo total de exposição a agentes químicos, pode-se inferir a partir das informações disponíveis (tempo de contrato de trabalho, baixo índice de renovação, idade dos empregados, experiência profissional e frequência na utilização de substâncias químicas), que os empregados permanecem na atividade de laboratório por longos períodos de tempo. O que tem sido constatado por ocasião da emissão dos LTCAT e dos PPP para subsidiar processos de aposentadoria por tempo de serviço.

Em relação aos contratados, esta informação não estava disponível, contudo, historicamente devido ao conhecimento das atividades realizadas, é comum permanecerem na atividade, mesmo após o final do contrato da empresa prestadora de serviços, sendo absorvidos pela empresa sucessora, que preferem contratar a mão

de obra já treinada e com experiência. Porém este perfil pode não se reproduzir em outros locais, empresas ou ramos de atividade.

Manter um sistema de avaliação do conjunto de trabalhadores, mesmo que em concentrações muito baixas, é complexo, dispendioso e poderá colocar esforço desnecessário sobre exposições cujo LEO poderá nunca ser atingido ou até mesmo que venha a ser revisto e seu valor ampliado no sentido de se tornar mais tolerante. Portanto, a estratégia de abordagem das exposições a baixas concentrações deve ser alvo de discussão no contexto do gerenciamento de risco, apoiada por um sistema de informações e vigilância que possa notificar dados relevantes ou a necessidade de revisar condutas na proteção da saúde dos trabalhadores, tendo por base o conhecimento científico, a legislação vigente e a ética. Para tal, é fundamental a integração do PPRA com o PCMSO e com os sistemas de gestão e de informação.

Dois recursos poderão ser também utilizados no acompanhamento de trabalhadores expostos a baixas concentrações: os grupos sentinela, compostos por indivíduos mais susceptíveis; e a avaliação do exposto de maior risco ou de indivíduo representativo do GHE, cuja avaliação mesmo com resultados abaixo do nível de ação pode vir a ser valiosa nos casos de redução do LEO, para que se possa estimar a exposição pretérita. O segundo recurso é a avaliação pontual da situação mais crítica do processo de trabalho, útil para definir se o valor teto foi ultrapassado, avaliar a digressão dos valores de medições em relação ao TLV-TWA, estabelecer a necessidade de acompanhamento tendo por parâmetro o STEL; identificar a necessidade de interposições de barreiras (EPI e EPC) e mudanças no processo; ou ainda evitar a realização de amostragem contínua ao longo de toda a jornada de trabalho. Estas informações também serão utilizadas para fins previdenciários.

5. CONCLUSÕES

- A exposição a substância química é o tipo de exposição mais freqüente e corresponde a 81% das situações de exposição ocupacional, nos laboratórios avaliados;
- Existe grande diversidade de agentes químicos, tendo sido identificados, 484 substâncias químicas (246 agentes e produtos e 238 misturas);
- O resultado das avaliações ambientais evidenciou que 91,9% das avaliações, que correspondem 92,5% dos trabalhadores expostos a substâncias químicas, apresentaram resultados abaixo do nível de ação;

- A exposição a agentes químicos é repetitiva, pois em 96,1% das situações, ocorre com intervalo máximo de três dias, sendo diária em 14% das situações;
- Dentre as dez substâncias mais freqüentemente utilizadas, nove eram hidrocarbonetos. O etanol foi a substância química mais encontrada, estando presente em 6% dos locais de trabalho;
- O trabalho e a exposição a substâncias químicas são diversificados, tendo sido necessário constituir 168 diferentes GHE (média de 4,55 empregados por grupo);
- Em cada local de trabalho foram identificados, em média, 4,91 GHE (variando de 1 a 19);
- Em cada local de trabalho foram identificadas, em média, 3,73 substâncias químicas, variando de 1 a 12.
- Em relação à freqüência de utilização, 71,5% dos agentes químicos eram usados diariamente.
- No grupo estudado, 59% dos trabalhadores permanecem na atividade por mais de dez anos, configurando exposição por longo tempo (crônica).

5. REFERÊNCIAS

1. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2004 TLVs and BEIs**. Cincinnati: ACGIH Worldwide Signature Publications, 2004. 200p.
2. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1994. **Portaria 25, de 29 de dezembro de 1994**. Aprova o Texto da Norma Regulamentadora n.9 - Riscos Ambientais. Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/1994/CONTEUDO/port25.asp>. Acesso em: dia mês abrev. ano.)
3. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1995. **Portaria 14, de 20 de dezembro de 1995**. Aprova o nova redação da NR-15 Atividades e operações insalubres Disponível em: http://www.mtb.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Normas/Download/NR_15.pdf. Acesso em 25 ago.2005
4. CRUMP, C.; CRUMP, K.; HACK, E.; LUIPPOLD, R.; MUNDT, K.; LIEBIG, E.; PANKO, J.; PAUSTENBACH, D.; PROCTOR, D. Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. **Risk Analysis**, v.23, n.6, p.1147-1163, 2003
5. IAVICOLI, I.; CARELLI, G. Possibile ruolo dell'ormesi nella valutazione del rischio in tossicologia occupazionale. **Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia**, v.25, suppl.3, p.174-175, 2003.

-
6. LEIDEL, N.A.; BUSCH, K.A.; LYNCH, J.R. **Occupational exposure sampling strategy manual**. Cincinnati: U.S. Department of Health and Human Services, 1977. 150p. (NIOSH Publication, n.77-173).
 7. MARTINS, D.I. **Exposição ocupacional a solventes orgânicos em trabalhadores de laboratórios e efeitos genotóxicos**. Tese de Doutorado. Apresentada à Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Saúde Ambiental, para obtenção do grau de Doutor. São Paulo. 2002 107

Capítulo 7. MUDANÇAS NA LEGISLAÇÃO FEDERAL RELACIONADA À EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AOS AGENTES QUÍMICOS

1. INTRODUÇÃO

A responsabilização pelo dano ao trabalhador, em decorrência de condições laborativas e a respectiva compensação, já constava da mais antiga coleção de leis conhecida ⁽⁵³⁾, o Código de Hamurabi, rei da Babilônia (1730-1685 a.C.). Ali estava definido que aquele que ferisse o seu próximo deveria pagar a conta do médico, e que o dono de um escravo era responsável por sua saúde. Esta é a base conceitual e filosófica da proteção à saúde dos trabalhadores.

No Brasil, a existência de normas de proteção ao trabalhador remota ao Código Commercial do Império do Brasil, promulgado pela Lei do Império (LIM) 556 ⁽⁵⁾, de 25 de junho de 1850, revogado apenas pela Lei 10.406, de 10 de janeiro de 2002, que instituiu o Novo Código Civil, com vigência um ano após sua publicação.

O principal instrumento legal de ordenação das relações e da proteção ao trabalho, que é a Consolidação das Leis do Trabalho (CLT), foi aprovado no primeiro período de governo de Getúlio Vargas (1930-1945), pelo Decreto-Lei 5.452, de 1º de maio de 1943, e publicado no Diário Oficial da União (DOU), de 09 de maio de 1943 ⁽³⁹⁾. Ainda em vigor, regulamenta a maioria dos contratos de trabalho, ficando à parte os estatutários, autônomos e cooperados, regidos por instrumentos específicos.

A Organização Internacional do Trabalho (OIT), por meio da Recomendação 97 – Proteção da Saúde dos Trabalhadores (1953) e da Recomendação 112 – Serviços de Medicina do Trabalho, forneceu o referencial para o estabelecimento de diplomas legais nacionais, no qual tem base a norma brasileira de organização dos serviços de medicina do trabalho ⁽⁵⁶⁾.

Mesmo a CLT tendo determinado, desde sua promulgação, no artigo 162, que “as empresas, de acordo com normas a serem expedidas pelo Ministério do Trabalho, estarão obrigadas a manter serviços especializados em segurança e saúde do trabalhador”, estes serviços só foram tornados obrigatórios pela Portaria 3.237 ⁽²⁹⁾, de 27 de junho de 1972. Estabelecia a obrigatoriedade dos Serviços Especializados de Engenharia de Segurança e Medicina do Trabalho nas empresas, dependendo do grau de risco de suas atividades e do número de empregados; criava as especializações e funções de médico do trabalho, engenheiro de segurança do trabalho, enfermeiro do trabalho, auxiliar de enfermagem do trabalho e do supervisor

de segurança do trabalho – o atual técnico de segurança do trabalho; e instituiu a formação emergencial desses profissionais, a cargo da Fundacentroⁿ.

A CLT sofreu várias alterações, mas nenhuma que a modificasse de forma substancial, até a revisão do Capítulo V (Da Segurança e Medicina do Trabalho), que resultou em profundas modificações aprovadas pela Lei 6.514⁽⁴⁵⁾, de 22 de dezembro de 1977. Teve como objetivo principal reforçar os preceitos e as orientações de ordem preventiva contidas na legislação, que passou a ser o campo principal de atuação do Ministério do Trabalho.

Seis meses depois, a Portaria 3.214⁽³⁰⁾, de 08 de junho de 1978, do Ministério do Trabalho, aprovou as Normas Regulamentadoras – NR (que orientam especificadamente a aplicação da legislação de promoção da segurança e da proteção da saúde dos trabalhadores), inclusive aquela que obriga a implantação dos então denominados "Serviços Especializados em Segurança, Higiene e Medicina do Trabalho" (NR-4), que eram objeto da Portaria 3.237/72. Sua criação veio a se constituir no divisor de águas, com o Poder Público assumindo de forma ordenada e permanente o controle da política nos assuntos de segurança e saúde do trabalhador.

As Normas Regulamentadoras para o Trabalho Rural (NRR) foram aprovadas pela Portaria 3.067⁽³¹⁾, de 12 de abril de 1988, incluindo a NRR-5 – Produtos Químicos, que trata da utilização no trabalho rural de: "agrotóxicos, fertilizantes e corretivos".

O Decreto 97.458⁽⁴⁰⁾, de 15 de janeiro de 1989, regulamenta a concessão dos adicionais de Periculosidade e Insalubridade.

No campo previdenciário, foi durante o governo de Juscelino Kubitschek que a aposentadoria especial foi instituída pela Lei 3.807/60⁽⁴³⁾, de 26 de agosto de 1960, mais conhecida como LOPS (Lei Orgânica da Previdência Social). Estabelecia a concessão ao

"segurado que contando no mínimo 50 anos de idade e 15 anos de contribuição tenha trabalhado durante 15, 20 ou 25 anos pelo menos, conforme a atividade profissional, em serviços, que, para esse efeito, forem considerados penosos, insalubres ou perigosos, por decreto do Poder Executivo".

Este benefício foi mantido, com modificações nos critérios de concessão que se introduziram na legislação previdenciária, cuja base foi, durante muitos anos, o Decreto 53.831⁽⁷⁾, de 25 de março de 1964, que regulamentou a LOPS, o qual garantia a aposentadoria especial, dentre outros, aos engenheiros de metalurgia e aos químicos.

ⁿ Criada em 21 de outubro de 1966, pela Lei 5.161, com o nome de Fundação Centro Nacional de Segurança, Higiene e Medicina do Trabalho, para realizar estudos e pesquisas pertinentes aos problemas de segurança, higiene e medicina do trabalho. A denominação foi alterada em 1978 para Fundação Jorge Duprat Figueiredo de Segurança e Medicina do Trabalho, por meio da Lei 6.618, de 16 de dezembro⁽⁶⁾.

Também garantia a aposentadoria aos expostos aos seguintes agentes nocivos e seus compostos: arsênio; berílio; Cd; Pb seus sais e ligas; cromo e seus sais; fósforo; manganês; mercúrio e seus sais e amálgamas; outros tóxicos inorgânicos (poeiras, gases, vapores, neblinas, fumos metálicos, ácidos, bases); poeiras minerais (sílica, carvão, cimento, asbesto e talco); e tóxicos orgânicos (hidrocarbonetos, ácidos, álcoois, aldeídos, cetonas, ésteres, éteres, aminas-amidos, aminas-animais, nitrilas e isonitrilas e compostos organometálicos, halogenados, metalóidicos e nitratos).

A Lei 5.890 ⁽⁴⁴⁾, de 08 de junho de 1973, dava nova redação à aposentadoria especial, que passava a ser concedida ao

“segurado que, contando no mínimo 5 anos de contribuição, tenha trabalhado durante 15, 20 ou 25 anos pelo menos, conforme a atividade profissional, em serviços que, para esse efeito, forem considerados penosos, insalubres ou perigosos, por decreto do Poder Executivo”,

excluindo, portanto, a idade mínima e reduzindo o tempo de contribuição.

Em 24 de janeiro de 1979, pelo Decreto 83.080 ⁽⁴⁶⁾, se aprovou o Regulamento dos Benefícios da Previdência Social, no qual se abordava a Aposentadoria Especial e garantia a sua concessão a vários grupos profissionais, entre eles: engenheiros químicos; engenheiros metalúrgicos; engenheiro de minas; químicos industriais; soldadores; técnicos em laboratórios químicos; e trabalhadores ocupados em caráter permanente na perfuração de poços petrolíferos e na extração do petróleo.

Também fazia parte um anexo com os seguintes agentes nocivos: arsênio; berílio ou glicínio; cádmio; chumbo; cromo; fósforo; manganês; mercúrio; ouro; hidrocarbonetos e outros compostos de carbono; associação de outros agentes tóxicos; sílica; silicatos; carvão; cimento e asbesto. A exposição de modo habitual e permanente a estes agentes também assegurava o direito à aposentadoria especial, mesmo que não pertencesse a um dos grupos profissionais listados. A comprovação da exposição devia ser feita no formulário Solicitação de Benefício, de número 40 (SB-40), sem necessidade de medição, exceto para o agente físico ruído.

A Constituição Brasileira de 1988 ⁽⁴⁾ consagrou a saúde como “direito de todos e dever do Estado”, e estabeleceu a necessidade de garantir, aos trabalhadores, condições seguras e salubres nos ambientes de trabalho; a reforma do Sistema Previdenciário; e a implantação do Sistema Único de Saúde (SUS).

A necessidade de adequar a legislação à nova Carta Constitucional e à conjuntura política, social e tecnológica desencadeou vasta discussão no âmbito dos Ministérios da Saúde, do Trabalho e Emprego e da Previdência e Assistência Social. Resultaram em profundas modificações nos instrumentos legais relacionados à saúde

dos trabalhadores, por revisões, compatibilizações, adaptações e esclarecimentos – algumas vezes decorrentes de questionamentos judiciais. Também houve a implementação das Comissões Tripartites, com a representação do governo, empresariado e trabalhadores, para discussão das sugestões de mudanças na legislação e elaboração de propostas de consenso.

A Portaria 3.311 ⁽³²⁾, de 29 de novembro de 1989, estabelecia os princípios norteadores do Programa de Desenvolvimento do Sistema Federal de Inspeção do Trabalho e dava outras providências. Os auditores fiscais foram orientados a levar em consideração, na avaliação o tempo de exposição ao risco. Foi adotado como regra, a exigência de exposição à condição especial acima de 80% da jornada de trabalho, com base em reconhecimento de higiene ocupacional, sendo que, nos casos de misturas, a ultrapassagem do limite de exposição ocupacional de exposição para um dos componentes já era suficiente para caracterizar o enquadramento.

A Lei 8.212 ⁽⁸⁾, de 24 de julho de 1991, e alterações posteriores, dispunha sobre a organização da Seguridade Social, instituía o Plano de Custeio e dava outras providências; e a Lei 8.213 ⁽⁹⁾, do mesmo dia, que tratava dos Planos de Benefícios da Previdência Social e dava outras providências, no seu artigo 20, listava os 27 agentes patogênicos reconhecidos como causadores de Doenças Profissionais e do Trabalho.

Na área do Ministério da Saúde (MS), as modificações foram menos intensas, pois as questões referentes aos ambientes de trabalho eram tratadas pelos Ministérios do Trabalho e da Previdência Social. Entretanto, nas unidades de saúde pública houve a implantação dos serviços de saúde do trabalhador, crescendo o interesse pelas questões de saúde relacionadas ao trabalho. O Ministério da Saúde, em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), publicou o Manual de Procedimentos para Serviços de Saúde – Doenças Relacionadas ao Trabalho ⁽²⁸⁾.

Apesar desse conjunto de mudanças também ter tido reflexos nos processos administrativos das áreas de gestão de pessoas e nos trabalhos com exposição aos agentes físicos e biológicos, o foco desta análise se restringe às questões de saúde associadas à exposição aos agentes químicos.

Este estudo tem por objetivo identificar na legislação federal de saúde, trabalhista e previdenciária, os diplomas legais relacionados à exposição ocupacional às substâncias químicas, e seu alinhamento com as condutas técnicas preconizadas pela toxicologia, medicina do trabalho e higiene ocupacional.

2. METODOLOGIA

Foi realizada revisão da legislação federal trabalhista, previdenciária e de saúde relacionada à exposição aos agentes químicos potencialmente prejudiciais à saúde, nos últimos vinte anos, atualizada até a data limite de 31 de dezembro de 2006. Este período foi selecionado devido à ocorrência de grandes mudanças, com destaque para a promulgação da Constituição de 1988, mudanças nas Normas Regulamentadoras 5⁽³⁴⁾, 7⁽³³⁾, 9⁽³⁴⁾ e do Anexo 13-A⁽³⁵⁾ da NR-15 do Ministério do Trabalho, modificações nos critérios para concessão de aposentadoria especial (legislação previdenciária) e publicação da Lei Orgânica da Saúde⁽²⁵⁾.

Foram consultados a Constituição Brasileira de 1988, a Consolidação das Leis do Trabalho (CLT), suas legislações complementares e os sítios do Palácio do Planalto [<http://www.planalto.gov.br>], do Senado Federal [<http://www.senado.gov.br/>], dos Ministérios do Trabalho e Emprego [<http://www.mte.gov.br/>], da Previdência e Assistência Social [<http://www.mpas.gov.br> e <http://www010.dataprev.gov.br/>] e da Saúde [<http://portal.saude.gov.br/saude/> e <http://www.datasus.gov.br/>].

3. RESULTADOS

Foram identificados, além da Constituição Federal, do Código Civil e da CLT, 47 Diplomas legais vinculados à exposição a agentes químicos nocivos, distribuídos em: 1 Emenda Constitucional, 1 Medida Provisória, 1 Ação Civil, 12 Leis, 8 Decretos, 6 Portarias, 3 Normas Regulamentadoras, 2 Anexos de Normas Regulamentadoras, 1 Resolução do Conselho Federal de Medicina e 9 Instruções Normativas, 2 Protocolos e 1 Ordem de Serviço.

3.1 Legislação trabalhista

Até 1994, poucas modificações e atualizações foram realizadas, na CLT, para adequá-la ao avanço científico e tecnológico dos ambientes de trabalho. A partir daí, as NR foram ampliadas, por modificações nas existentes ou elaborações de novas NR, para dar conta de temas ainda não abordados.

A Portaria 25, de 29 de dezembro de 1994 (republicada em 15 de fevereiro de 1995 para corrigir erros), inclui na NR-15, nas atribuições da Comissão Interna de Prevenção de Acidentes (CIPA) a responsabilidade pela elaboração do Mapa de Risco

(anexo IV), que tem por objetivo reunir as informações necessárias para o diagnóstico da situação de segurança e saúde – sob a óptica dos trabalhadores; possibilitar a disseminação e a troca de informações entre eles; e estimular sua participação nas atividades de prevenção.

A mesma Portaria estabelece, na NR-9, a obrigatoriedade de elaboração e implantação do Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA^o), visando a preservação da saúde e da integridade dos trabalhadores por meio das etapas de antecipação, reconhecimento, avaliação e conseqüente controle da ocorrência de riscos ambientais, e a recomendação da articulação com o Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO).

A Portaria 24, de 29 de dezembro de 1994 (alterada em parte pela Portaria SSST nº 8, de 08/05/1996, e modificada pela Portaria 8, de 08 de maio de 1996), estabelece, na NR-7, a obrigatoriedade de elaboração e implementação do PCMSO, por todos os empregadores e instituições que admitam trabalhadores como empregados, com o objetivo de promoção e preservação da saúde do conjunto dos seus trabalhadores, devendo ser elaborado e implementado a partir do PPRA.

Para tal, definiu os parâmetros mínimos e as diretrizes gerais a serem observadas, podendo os mesmos ser ampliados mediante negociação coletiva de trabalho. Também estabeleceu que a empresa contratante de mão-de-obra prestadora de serviços deve informar a empresa contratada os riscos existentes e auxiliar na elaboração e implementação dos respectivos PCMSO nos locais de trabalho onde os serviços são prestados.

Consta desta NR-7 o Quadro I – Parâmetros para Controle Biológico da Exposição a Alguns Agentes Químicos, no qual foram incluídos 26 agentes químicos. O benzeno foi incluído no Quadro II – Parâmetros para monitorização da exposição ocupacional a alguns riscos à saúde, pois à época estava em discussão a necessidade de abordagem específica, inclusive com escolha do novo indicador a ser usado para monitoração individual da exposição ocupacional. Posteriormente, o Ministério do Trabalho e Emprego (MTE) elaborou a Portaria 34 ⁽³⁶⁾, de 20 de dezembro de 2001, com um anexo para orientar o controle de expostos (Protocolo para a utilização de indicador biológico da exposição ocupacional ao benzeno). Após ampla discussão em diferentes foros, o MTE estabeleceu, no Anexo 13-A da NR-15 –

^o Nos estabelecimentos que desenvolvem indústria da construção devem ser implementados o Programa de Condições e Meio Ambiente de Trabalho na Indústria da Construção (PCMAT), nos termos da NR-18. Para atividades relacionadas à mineração, o programa a ser elaborado é o Programa de Gerenciamento de Riscos (PGR), em substituição ao PPRA, nos termos da NR – 22. Ambos devem estar integrados ao PCMSO.

Atividades e Operações Insalubres, o Programa de Prevenção da Exposição Ocupacional ao Benzeno (PPEOB) ⁽³⁷⁾.

3.2 Legislação previdenciária

A mais profunda mudança ocorreu com a promulgação da Lei 9.032 ⁽⁴⁷⁾, de 28 de abril de 1995, que alterou os critérios para a concessão da aposentadoria especial e os critérios de avaliação e controle da exposição ocupacional aos agentes químicos. Preconizava sua aplicação com efeito retroativo e impossibilitava a conversão do tempo de trabalho entre atividade comum e especial. Estabelecia que

“a aposentadoria especial será devida, uma vez cumprida a carência exigida nesta Lei, ao segurado que tiver trabalhado sujeito a condições especiais que prejudiquem a saúde ou a integridade física, durante 15, 20 ou 25 anos, conforme dispuser a Lei”.

Também determina que

“a concessão da aposentadoria especial dependerá de comprovação pelo segurado, perante o Instituto Nacional do Seguro Social – INSS, do tempo de trabalho permanente, não ocasional nem intermitente, em condições especiais que prejudiquem a saúde ou a integridade física, durante o período mínimo fixado”.

Assim, a partir de 29 de abril de 1995, passava a ser cobrada pelo INSS a comprovação da exposição em toda a jornada de trabalho e em condições de comprovado prejuízo à saúde, que devia ser feita por meio dos formulários DISES.BE-5235, DSS-8030 e DIRBEN-8030, corroborados pelo Laudo Técnico (LTCAT), emitido por engenheiro de segurança ou médico do trabalho empregado da empresa, ou por ela contratado, não sendo aceito laudo individual ou de profissional contratado pelo próprio trabalhador.

Em 5 de março de 1997, o Decreto 2.172 ⁽¹⁰⁾ apresentava um novo anexo, com mudanças na relação dos agentes e compostos químicos, ressaltando a necessidade de caracterização da utilização da substância tóxica como sendo nociva ao organismo. A nova lista é composta pelas seguintes substâncias químicas e seus respectivos compostos tóxicos: arsênio; asbesto; benzeno; berílio; bromo; Cd; carvão mineral; Pb; cloro; cromo; dissulfeto de carbono; fósforo; iodo; manganês; mercúrio; níquel; petróleo, xisto betuminoso, gás natural e seus derivados; e sílica livre. Também foi incluída a possibilidade de concessão tendo por base a associação de agentes tóxicos.

A Medida Provisória 1.523, de 11 de outubro de 1996, posteriormente convertida na Lei 9.528 ⁽⁴⁸⁾, de 10 de dezembro de 1997, extinguiu o quadro de categorias profissionais do Decreto 83.080/79, modificado pelas Leis 8.212 e 8.213/91; criou o Perfil Profissiográfico (PP), sem, no entanto, definir seu conteúdo e forma; e alterou dispositivos das Leis 8.212/91 e 8.213/91. No seu artigo 58 estabelecia que

a relação dos agentes nocivos químicos, físicos e biológicos ou associação de agentes prejudiciais à saúde ou à integridade física considerados para fins de concessão da aposentadoria especial será definida pelo Poder Executivo.

A Diretoria do Seguro Social do INSS, pela Ordem de Serviço (OS) 600 ⁽¹¹⁾, de 02 de junho de 1998, apresentou pela primeira vez referência sobre o Perfil Profissiográfico, sem explicitar como seria elaborado, dando margem a várias interpretações a respeito do que seria um perfil profissiográfico.

Em 11 de dezembro de 1998, a Lei 9.732 ⁽⁶⁾ alterou dispositivos das Leis 8.212 e 8.213 (de 1991) e deu outras providências. Esta Lei introduziu uma importante mudança, que foi a obrigatoriedade do recolhimento do adicional de contribuição, a cargo das empresas, para financiar a aposentadoria especial, no valor de 6% incidente sobre a remuneração dos trabalhadores cuja atividade enseja concessão de aposentadoria especial aos 25 anos de contribuição. A empresa deve fazer o recolhimento individual utilizando a Guia de Recolhimento do Fundo de Garantia do Tempo de Serviço e Informações à Previdência Social (GFIP), no qual são também fornecidas informações sobre o trabalhador. Sua implementação foi gradativa, sendo 2% de abril a agosto de 1999, alíquota de 4% no período de setembro de 1999 a fevereiro de 2000 e somente a partir de março de 2000, o valor previsto de 6%. Enquadram-se, para efeito de recolhimento, os empregados que estiverem expostos em caráter habitual e permanente, não ocasional nem intermitente, no conceito de toda jornada de trabalho.

Quatro dias depois da publicação da Lei 9.732, foi aprovada a Emenda Constitucional 20 ⁽⁴¹⁾, de 15 de dezembro de 1988, que estabeleceu medidas de reforma do Sistema Previdenciário incluídas na Constituição Federal de 1988.

No ano seguinte, o Decreto 3.048 ⁽⁴⁹⁾, de 06 de maio de 1999, aprovava o novo Regulamento da Previdência Social (RPS), e dava outras providências; contudo, manteve o anexo de agentes nocivos do Decreto 2.172 de 5 de março de 1997.

Entre tantas mudanças, perduravam as discussões em relação à caracterização, ao controle e ao estabelecimento de nexos causais nas exposições ocupacionais ao benzeno. Para dirimir dúvidas relativas à caracterização de

manifestações clínicas relacionadas à exposição ocupacional ao benzeno, foram elaborados os Protocolos de Procedimentos Médico-Periciais N 3.IV e 3.V – Doença: “Anemia aplástica devida a outros agentes externos” e “Anemia aplástica não especificada”⁽¹²⁾, versão 6/99, para nortear a conduta dos peritos do INSS.

Na justiça, aumentava o número das ações relativas à aplicação da Lei 9.032, de 28 de abril de 1995, em especial, quanto à retroação na sua aplicação e na impossibilidade de conversão do tempo entre atividade comum e especial. Neste contexto, fato relevante foi a Ação Civil Pública nº 2000.71.00.030435-2⁽²⁴⁾ – Tutela Antecipada - da Juíza Federal Substituta da 4ª Vara Previdenciária do Ministério Público Federal/RS, Dra. Marina Vasques Duarte, em 26 de outubro de 2000, propondo:

“a) atacar a exigência de comprovação de tempo de trabalho permanente, não ocasional nem intermitente, exercido em efetiva exposição a agentes nocivos químicos, físicos, biológicos ou associação de agentes prejudiciais à saúde ou à integridade física para as atividades insalubres desenvolvidas anteriormente a 29 de abril de 1995, data em que entrou em vigor a Lei 9032/95; b) reconhecer que o fornecimento de Equipamentos de Proteção Individual não elide a natureza insalubre da atividade, apesar de laudo técnico atestar a eliminação ou a neutralização do agente nocivo; c) garantir - para efeito de qualquer benefício – o direito do segurado que tenha tempo de serviço exercido, alternadamente, em atividade comum e em atividade profissional sob condições especiais que sejam ou venham a ser consideradas prejudiciais à saúde ou à integridade física de somar, após a respectiva conversão, e independentemente do período em que foi prestado o serviço”.

A Instrução Normativa (IN) 42⁽¹³⁾, de 22 de janeiro de 2001, da Diretoria Colegiada do INSS, dispunha sobre as alterações dos parâmetros para o reconhecimento das atividades exercidas sob condições especiais, disciplinando procedimentos a serem adotados quanto ao enquadramento, conversão e comprovação do exercício de atividade especial.

A IN 49⁽¹⁴⁾, de 3 de maio de 2001, revogou a IN 42/2001 e as Ordens de Serviço 600/98, 612/98 e 623/99. Mantinha a necessidade das empresas elaborarem o PP para o período de trabalho posterior a 29/04/1995, devendo o empregador fornecer cópia autenticada do documento ao trabalhador, quando da rescisão do contrato de trabalho, e proibia sua substituição pelo formulário DIRBEN – 8030.

A Diretoria Colegiada, em 10 de outubro de 2001, publicou a IN 57⁽¹⁵⁾, que tratou da aposentadoria especial, definiu os procedimentos a serem adotados pelo INSS, nas auditorias fiscais e de inspeções médico-periciais em empresas que exponham seus trabalhadores a riscos ambientais e ergonômicos, determinando que compete ao INSS verificar se a empresa gerencia adequadamente seus riscos

ambientais e ergonômicos, de forma a proteger seus trabalhadores dos infortúnios trabalhistas, incluindo entre estas exigências a elaboração do Perfil Profissiográfico.

O Decreto 4.032 ⁽⁵⁰⁾, de 26 de novembro de 2001, que alterou o Decreto 3.048/99, mudou a denominação do PP para Perfil Profissiográfico Previdenciário (PPP) e manteve a obrigatoriedade das empresas elaborarem e manterem atualizados os documentos. Acrescentou ao histórico laboral do trabalhador, além das informações administrativas, registros ambientais e resultados de monitoração biológica, abrangendo as atividades desenvolvidas pelo trabalhador, e fornecer a este cópia do documento, quando da rescisão do contrato de trabalho. Foi então gerada nova polêmica em relação aos aspectos éticos envolvidos na inclusão de resultados de avaliações biológicas no documento do PPP, o que resultou na Resolução 1.715 de 8 de janeiro de 2004, do Conselho Federal de Medicina ⁽⁵²⁾, que vetou ao médico do trabalho disponibilizar à empresa ou equiparada, os resultados da monitoração biológica, sendo o mesmo responsável pelo encaminhamento das informações à perícia médica do INSS.

O Decreto 4.079 ⁽³⁸⁾, de 9 de janeiro de 2002, alterou dispositivos do Regulamento da Previdência Social aprovado pelo Decreto 3.048/99, e estabeleceu que o segurado deve comprovar a efetiva exposição aos agentes nocivos químicos, físicos, biológicos ou associação de agentes prejudiciais à saúde ou à integridade física, pelo período equivalente ao exigido para a concessão do benefício.

Na tentativa de disciplinar os procedimentos a serem adotados pelas linhas de Benefícios e Arrecadação, a Diretoria Colegiada do INSS (DC) emitiu a IN 78 ⁽¹⁶⁾, de 16 de junho de 2002, que foi posteriormente revogada pela IN INSS/DC 84 ⁽¹⁷⁾, de 17 de dezembro de 2002, que estabeleceu os procedimentos a serem adotados. Determinava que até 30/06/2003 seriam aceitos os laudos técnicos por meio dos formulários SB-40, DISES-BE-5235, DSS-8030 e DIRBEN-8030 como alternativas ao PPP, mas que a partir de 1º de julho de 2003 perderiam sua eficácia e o PPP seria obrigatório e de responsabilidade da empresa. Além disto, tratou, entre outros, das condições para concessão da aposentadoria especial; da comprovação do exercício da atividade especial; do LTCAT; do enquadramento do tempo de trabalho exercido sob condições especiais; da conversão de tempo de serviço; das disposições diversas relativas à aposentadoria especial; das inspeções aos locais de trabalho pela perícia médica e da revisão da aposentadoria especial com fulcro na Ação Civil Pública nº 2000.71.00.030435-2.

Como decorrência dos questionamentos relativos ao PPP, a IN-INSS/DC 90 ⁽¹⁸⁾, de

16 de junho de 2003, alterava – mais uma vez – a data de entrada em vigor do PPP, de 1º de julho de 2003 para 1º de novembro de 2003, estabelecia os critérios a serem adotados pelas áreas de Receita Previdenciária e de Benefícios e informava que a comprovação do exercício de atividade especial seria feito pelo PPP emitido pela empresa com base no LTCAT expedido por médico do trabalho ou engenheiro de segurança. Deixava de ser obrigatório a apresentação do LTCAT, que, no entanto, deveria permanecer na empresa à disposição da Previdência Social. Também estabelecia que a Perícia Médica do INSS poderia solicitar o PPP para fins de concessão de benefício por incapacidade, com vistas à fundamentação do reconhecimento técnico do nexo causal e para avaliar o potencial laborativo, objetivando processo de reabilitação profissional.

Um consolidado de todas as modificações na legislação veio com a IN 95 ⁽¹⁹⁾, de 7 de outubro de 2003, que revogava a IN 90/2003, e estabelecia os parâmetros a serem utilizados em cada período trabalhado, segundo a legislação vigente à época. Também apresentava os conceitos de trabalho permanente; trabalho não ocasional e nem intermitente e agentes nocivos. Definia como agente químico nocivo os manifestados por: névoas, neblinas, poeiras, fumos, gases, vapores de substâncias nocivas presentes no ambiente de trabalho, absorvidos pela via respiratória, bem como aqueles que forem passíveis de absorção por meio de outras vias.

A IN 96 ⁽²⁰⁾, de 23 de outubro de 2003, estabeleceu os critérios a serem adotados pelas áreas de Benefício e da Receita Previdenciária. Determinou modificação do texto da IN 95, passando a comprovação do exercício de atividade especial a ser feita pelo PPP, emitido com base no LTCAT expedido por médico do trabalho ou engenheiro de segurança ou alternativamente, até 31 de dezembro de 2003, pelo DIRBEN-8030, os quais deixariam de ter eficácia a partir de 1º de janeiro de 2004.

O Decreto 4.882 ⁽⁵¹⁾, de 18 de novembro de 2003, alterou o Decreto 3.048, de 1999, que aprovara o RPS. Introduziu duas mudanças na legislação que tratava da aposentadoria especial: a harmonização das regras previdenciárias e trabalhistas pertinentes à classificação de agentes nocivos, passando o Ministério da Previdência e Assistência Social (MPAS) a observar a classificação e os limites de exposição ocupacional estabelecidos pela legislação trabalhista; e o ajuste do conceito de permanência nos trabalhos sujeitos à concessão de aposentadoria especial. Também foi definido que as empresas ou equiparadas às empresas deveriam elaborar o PPP, a partir 1º de janeiro de 2004, de forma individualizada para seus empregados,

trabalhadores avulsos e cooperados, que trabalhem expostos a agentes nocivos ou associação de agentes prejudiciais à saúde ou à integridade física. O PPP deve ser considerado para fins de concessão de aposentadoria especial, ainda que não presentes os requisitos para a concessão desse benefício, seja pela eficácia dos equipamentos de proteção, coletivos ou individuais, seja por não caracterizar a permanência.

A Diretoria Colegiada do INSS, em 5 de dezembro de 2003, baixou a IN 99 ⁽²¹⁾, que alterou profundamente a IN 95/2003, condicionando a emissão do PPP em relação aos agentes químicos e ao agente físico ruído, ao alcance dos níveis de ação de que tratava a NR-9 do MTE e aos demais agentes, à simples presença no ambiente de trabalho. Assim, a partir de 1º de janeiro de 2004, o PPP deve ser elaborado apenas para os trabalhadores expostos aos agentes nocivos considerados para fins de aposentadoria especial, de acordo com o Decreto 3.048/99. Para os demais trabalhadores, deverá ocorrer posteriormente, a partir da criação de solução tecnológica que permita ao INSS migrar os dados dos formulários para o banco de dados da Previdência Social, o Cadastro Nacional de Informações Sociais^p (CNIS). No caso de empregado de empresa prestadora de serviço, cabe a ela o preenchimento do formulário DIRBEN-8030 ou PPP, devendo se utilizar o LTCAT da empresa onde os serviços foram prestados.

A Medida Provisória 242, de 24 de março de 2005, alterava a Lei 8.213, de 24 de julho de 1991, tendo sido posteriormente rejeitada pelo Ato Declaratório 1 do Senado Federal, em 20 de julho de 2005.

A Instrução Normativa INSS/DC 118 ⁽²²⁾, de 14 de abril de 2005, reconheceu como condição especial que prejudique a saúde ou a integridade física, a exposição a agentes nocivos químicos, físicos ou biológicos, a exposição à associação desses agentes, em concentração ou intensidade e tempo de exposição que ultrapasse os limites de tolerância ou que, dependendo do agente, torne a simples exposição em condições especial prejudicial à saúde. Também estabeleceu a obrigatoriedade de fornecimento do PPP aos trabalhadores expostos a agentes químicos nocivos e ao ruído, acima do nível de ação, e aos demais agentes, à simples presença no ambiente de trabalho. E alertou que após a implantação do PPP em meio magnético pela Previdência Social, este documento será exigido para todos os segurados, independentemente do ramo de atividade da empresa e da exposição a agentes

^p Base de dados nacional com informações cadastrais de trabalhadores empregados e contribuintes individuais, empregadores, vínculos empregatícios e remunerações, na forma de consórcio entre o MPAS, MTE e CEF.

nocivos; e deverá abranger também informações relativas aos fatores de riscos ergonômicos e mecânicos. Na IN 118 foi incluída uma tabela para nortear a aplicação da legislação vigente em cada período de tempo a ser analisado no requerimento de benefício previdenciário. Em 20 de setembro de 2006, a Presidência do INSS emitiu uma nova Instrução Normativa (IN INSS/PR 11), contudo, seu texto não trouxe impacto significativo em relação às avaliações ambientais ⁽²³⁾.

Nova situação de conflito se estabeleceu entre os médicos do trabalho e a Previdência Social, com a promulgação da Lei 11.430, de 26 de dezembro de 2006, que revoga a Medida Provisória (MP) 316, de 11 de agosto de 2006 e estabelece que a perícia médica do INSS pode caracterizar a natureza acidentária da incapacidade do trabalhador com base no nexó técnico epidemiológico entre trabalho, decorrente da relação entre a atividade da empresa e a doença motivadora da incapacidade. Cabendo a empresa requerer a não aplicação do nexó técnico epidemiológico. Assim, desde que no ramo de atividade da empresa possa haver, por exemplo, uma substância química capaz de causar o dano à saúde, independente da avaliação de risco e da comprovação da exposição, poderá ser imputado a esta empresa a responsabilidade pelo aparecimento da doença do trabalhador, cabendo a esta, requerer a não aplicação do nexó epidemiológico ⁽⁴²⁾.

3.3 Legislação de saúde

Para adequação das atribuições do Ministério da Saúde, quando da promulgação da Constituição Federal de 1988, tornou-se necessário criar um novo conjunto de Leis, o que foi feito pela Lei 8.080, de 19 de agosto de 1990, conhecida como Lei Orgânica da Saúde (LOS). Dispôs sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e deu outras providências. Foi complementada pela Lei 8.142 ⁽²⁶⁾, de 28 de dezembro de 1990, que dispôs sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e deu outras providências. Deste conjunto também fazem parte as ações da Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador no SUS.

O papel do MS na proteção à saúde dos trabalhadores também foi discutido e, como decorrência, foi editado o Manual de Procedimentos para Serviços de Saúde – Doenças Relacionadas ao Trabalho, com extensa lista de doenças, nas quais o

trabalho pode ser fator contributivo ou desencadeante de um processo latente, de acordo com a classificação de Schilling (quadro 32).

Quadro 1. Classificação das doenças segundo sua relação com o trabalho

Categoria	Exemplos
I – Trabalho como causa necessária	Intoxicação por chumbo Silicose “Doenças profissionais” legalmente reconhecidas
II - Trabalho como fator contributivo, mas não necessário	Doença coronariana Doenças do aparelho locomotor Câncer Varizes dos membros inferiores
III - Trabalho como provocador de um distúrbio latente, ou agravador de doença já estabelecida	Bronquite crônica Dermatite de contato alérgica Asma Doenças mentais

Adaptado de Schilling, 1984 ⁽⁵⁵⁾.

O MS também estabeleceu os critérios para a Vigilância da Saúde dos Trabalhadores Expostos ao Benzeno, que foram explicitados pela Portaria 776/GM ⁽³⁷⁾, de 28 de abril de 2004, complementando o conjunto de instrumentos legais que ao longo dos últimos dez anos norteou as ações no âmbito da saúde do trabalhador.

No XIV Congresso Brasileiro de Toxicologia (2005), em comemoração aos dez anos do acordo do benzeno, a Comissão Nacional Permanente do Benzeno realizou debate em torno de ações para prevenção da exposição ocupacional. Resultou na proposta de revisão dos critérios de cadastramento e boas práticas nas empresas que produzem, transportam, armazenam, manuseiam ou manipulam benzeno ⁽³⁾, como parte do Sistema Nacional de Prevenção de Exposição a Agentes Químicos (SINPEAQ), que está sendo desenvolvido pela Fundação Oswaldo Cruz, em parceria com a Secretaria de Vigilância Sanitária, e com o Ministério do Trabalho e Emprego ⁽²⁷⁾. As empresas devem se cadastrar e fornecer informações sobre os empregados expostos ao benzeno e sua inclusão no PPEOB, surgindo novamente a discussão sobre os critérios a serem adotados na caracterização de expostos ao benzeno – se todos os empregados que trabalham com benzeno, pois na legislação brasileira não existe limite de tolerância, ou se será adotado o limite da ACGIH.

4. DISCUSSÃO

Na década de noventa do século passado ocorreram sucessivas modificações com importantes alterações na legislação relacionada à exposição ocupacional aos agentes químicos, em especial na área trabalhista e previdenciária.

As alterações das NR-7 e NR-9, que instituíram a obrigatoriedade de elaboração e implantação do Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional (PCMSO da NR-7) e do Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA da NR-9), com aplicação mesmo em pequenas empresas, ampliaram e deram impulso à abordagem criteriosa de exposições ocupacionais a substâncias químicas. Tornaram obrigatórios a avaliação e o controle de ambientes e trabalhadores e a elaboração de planos de ação para correção de situações de exposição acima dos níveis de ação. O Mapa de Risco (NR-5) agregou a avaliação de risco sob a percepção dos trabalhadores e, por conseguinte, aumentou sua participação e seu envolvimento.

Somam-se às mudanças da legislação trabalhista, um emaranhado de Leis, Decretos, Medidas Provisórias, Portarias, Pareceres, Ações Cíveis, Notas Técnicas, Normas, Instruções Normativas e Ordens de Serviço, decorrentes das sucessivas mudanças na legislação previdenciária trabalhista, que, com o objetivo de reduzir as perícias médico-previdenciárias e de equilibrar as finanças da previdência social, reduziam benefícios e aumentavam a arrecadação.

Neste contexto, os profissionais de saúde e segurança industrial, nas empresas, assumem a responsabilidade de elaborar Laudos Técnicos e Pareceres, além das decorrentes assessorias a gerentes, sindicatos, órgãos de classe (aos quais estão subordinados ou vinculados) e trabalhadores, sem esquecer das estressantes demandas oriundas dos órgãos de fiscalização, que se apresentavam com ameaças de multas e denúncias ao Ministério Público e à Procuradoria da Previdência.

Para atender a estas complexas demandas, por si só, já se justificaria montar um sistema de acompanhamento da legislação e de gerenciamento das atividades de saúde e segurança nas empresas, que, no entanto, deve estar estruturado para atender primordialmente ao programa de higiene e, secundariamente, dar conta de outras demandas.

Por outro lado, houve a necessidade de capacitação de pessoal e implantação de estrutura de apoio, resultando em maior critério na avaliação, no controle e na preservação das informações referentes às exposições ocupacionais, havendo, por conseguinte, elevação do padrão técnico dos profissionais e serviços dedicados à saúde dos trabalhadores.

A mais profunda mudança veio com a Lei 9.032, de 28 de abril de 1995, que exigia para fins de concessão da aposentadoria especial, a apresentação do laudo do empregador, no qual estivesse explicitada a exposição habitual e permanente, não ocasional nem intermitente, em condição de comprovado prejuízo à saúde e corroborado pelo LTCAT. Esta demanda deixava os profissionais de saúde e segurança apreensivos, em relação à emissão do documento, por ficarem vulneráveis a ações cíveis e criminais. Possibilidade decorrente de serem responsabilizados por terem permitido a permanência de trabalhadores nestas condições, mesmo que tendo por base o conhecimento científico de que a nocividade possa ser apenas uma possibilidade (como nas respostas do tipo estocástico) e que a aposentadoria especial está vinculada ao risco e não ao adoecimento.

A revisão nos critérios de concessão da aposentadoria especial motivaram questionamentos judiciais que, por sua vez, levaram a novas mudanças de curso e à necessidade das decorrentes adaptações, nem sempre em consonância com critérios técnicos e legais.

Na justiça, ações questionavam a aplicação da Lei 9.032/95, principalmente em referência à retroação de sua aplicação e na impossibilidade de conversão do tempo entre atividade comum e especial.

A Ação Civil Pública do RS contra a exigência de comprovação de tempo de trabalho permanente, não ocasional nem intermitente, exercido em efetiva exposição a agentes nocivos prejudiciais à saúde ou à integridade física para as atividades insalubres desenvolvidas anteriormente à entrada em vigor da Lei 9032/95. Defendia: o reconhecimento que o fornecimento de Equipamentos de Proteção Individual não elide a natureza insalubre da atividade, apesar de laudo técnico atestar a eliminação ou a neutralização do agente nocivo; a garantia – para efeito de qualquer benefício – do direito do segurado que tenha tempo de serviço exercido, alternadamente, em atividade comum e em atividade profissional sob condições especiais que sejam ou venham a ser consideradas prejudiciais à saúde ou à integridade física de somar, após a respectiva conversão, e independentemente do período em que foi prestado o serviço. Constituiu um divisor de águas, levando o INSS a rever seu posicionamento.

Com as mudanças introduzidas pela Lei 9.732/98, que obrigava as empresas ao recolhimento do adicional de contribuição, para financiar a aposentadoria especial, aumentou a pressão sobre os profissionais de saúde e de segurança do trabalho. Os empregadores temiam o aumento dos encargos da folha de pagamento, enquanto os trabalhadores acreditavam que, ao terem seus nomes incluídos no recolhimento,

estavam garantindo sua aposentadoria especial, o que não é verdade, pois a concessão dependerá de homologação pela Previdência, ficando garantido apenas o direito de pleiteá-la. Por outro lado, se a auditoria do INSS constatar o não recolhimento do adicional devido, a cobrança será feita sobre a folha de pagamento, além das multas e ações administrativas, cabendo a empresa, no sentido contrário, descaracterizar individualmente, os casos nos quais não há exposição.

Com a criação do Perfil Profissiográfico, pela OS-600, nova discussão é gerada entre profissionais de saúde, segurança e recursos humanos (RH), em relação ao conteúdo do documento e seu preenchimento. Nem mesmo os profissionais da Previdência tinham consenso sobre o assunto. Após várias modificações, foi finalmente apresentado o formulário elaborado pelo Governo. Surge então o receio de que o documento emitido por ocasião do desligamento de uma empresa viesse a ser utilizado nos processos seletivos subseqüentes, cerceando o direito de trabalho daqueles que apresentassem o registro de algum problema de saúde. Pelos aspectos éticos envolvidos, o Conselho Federal de Medicina se posicionou, proibindo os médicos de fornecerem ao RH as informações relativas às avaliações de saúde para o PPP e orientando que fossem entregues ao trabalhador e colocados à disposição da perícia médica do INSS.

A Instrução Normativa 95, de outubro de 2003, consolidou todas as modificações ocorridas na legislação previdenciária desde 1995 e estabeleceu os parâmetros a serem utilizados em cada período trabalhado, segundo a legislação vigente à época. Assim, os profissionais de saúde e segurança necessitam conhecer as diferentes legislações e seus respectivos períodos de vigência, para adequar a emissão dos documentos legais, situação que perdura atualmente.

Com o Decreto 4.882/2003, nova alteração significativa buscava harmonizar as regras previdenciárias e trabalhistas, passando a Previdência Social a observar os limites de tolerância estabelecidos pela legislação trabalhista. Para as substâncias que não apresentem limite de exposição ocupacional, só serão consideradas, para efeito de concessão de aposentadoria especial, se assinaladas no PPRA, PCMSO e PPP como de nocividade comprovada para o grupo homogêneo de exposição, do qual o segurado faça parte. Também passa a ser caracterizado como trabalho permanente, para efeito da aposentadoria especial, aquele exercido de forma não ocasional e não intermitente, no qual a exposição do trabalhador ao agente nocivo seja indissociável da produção do bem ou da prestação do serviço.

Finalmente, depois de várias modificações, a IN INSS/DC 118, de 14 de abril de 2005, no artigo 156, considera como condição especial que prejudique a saúde ou a integridade física a exposição ao agente nocivo acima dos limites de exposição, ou dependendo do agente, a simples exposição em condições que prejudiquem a saúde. Entretanto, o artigo 157 § 1, estabelece no item I que se considere a avaliação apenas qualitativa, sendo a nocividade presumida e independente de mensuração, constatada pela simples presença do agente no ambiente de trabalho. Esta parece ser uma adaptação do conceito de periculosidade, uma vez que não exige a interação advinda da exposição. Por outro lado, ao adotar o conceito de simples presença, deixa de considerar o emprego de medidas de controle e uso de EPI.

Outra incoerência neste mesmo item é incluir como qualitativa a exposição a agentes constantes do Anexo 13 da NR-15, que, na sua introdução, exclui da relação das atividades ou operações os agentes químicos dos anexos 11 e 12, como, por exemplo, a arsina, que está incluída no agente arsênio, incorretamente denominado de arsênico. Também definiu a obrigatoriedade de fornecimento do PPP, com dados administrativos, registros ambientais e resultados de monitoração biológica, durante todo o período em que o trabalhador exerceu suas atividades, cujo preenchimento deverá fundamentar-se no LTCAT, PPRA, PCMSO e, nos locais onde for indicado, o PGR ou o PCMAT.

Durante este período, a exposição ocupacional ao benzeno mereceu discussão à parte, que resultou no estabelecimento, pelo MTE, das premissas do Programa de Prevenção da Exposição Ocupacional ao Benzeno (PPEOB) no Anexo 13-A da NR-15 – Atividades e Operações Insalubres; na caracterização da exposição ocupacional por parte da Previdência Social, pela presunção decorrente da simples presença no ambiente de trabalho, tendo em vista tratar-se de substância reconhecidamente carcinogênica para humanos; e na elaboração dos critérios para a Vigilância da Saúde dos Trabalhadores Expostos ao Benzeno, pelo MS.

Contudo, está longe de se chegar a consenso, pois a legislação trabalhista define que não existe limite seguro, mas estabelece como valor de referência tecnológico para controle de exposição, 1ppm (e 2,5 ppm para siderúrgicas). A Previdência Social adota a interpretação de que não existe exposição segura. O Ministério da Saúde estabelece que os trabalhadores afastados por benzenismo podem retornar ao trabalho, desde que a exposição seja inferior a $< 0,1$ ppm. Se buscadas referências internacionais, a NIOSH utiliza o limite de 0,1 ppm, a ACGIH de 0,5 ppm e a OSHA de 1 ppm ⁽²⁾. Ressalte-se que o benzeno é encontrado em

ambientes não ocupacionais, como decorrência de atividades humanas, não estando estabelecido o nível desta exposição geral e aquele que seria atribuído à exposição ocupacional.

Estas constantes mudanças na legislação, se por um lado obrigaram as empresas a terem maior controle e informações sobre as condições de trabalho dos seus empregados, trouxe uma deletéria interferência na área de higiene, pois a maioria das avaliações é vista com desconfiança por todos aqueles que ainda não entendem que as mudanças na legislação retiram benefícios e direitos que seus colegas de trabalho tiveram acesso, entre elas, a aposentadoria especial.

Por outro lado, para a higiene ocupacional foi um importante passo, forçando a criação da demanda de aprimoramento dos profissionais responsáveis pela avaliação ambiental e a implantação de estrutura mais sólida e confiável de informações sobre as exposições ocupacionais.

Entretanto, segundo Adams ⁽¹⁾, vive-se numa sociedade legal, onde as pessoas pedem compensação monetária quando se sentem lesadas ou preteridas em seus direitos. Justamente esta sociedade, que pretende encontrar culpado para cada infortúnio, será tímida, aborrecida, paranóica e poderá levar ao encerramento de atividades de risco – em ciências, engenharia, medicina, educação, esportes e empresas – que tem feito da sociedade atual a mais saudável e rica da história.

Mais que nunca, há a necessidade de se ter prova documental da avaliação e controle dos ambientes de trabalho, não só para atender a demandas atuais, mas, principalmente, para atender as demandas futuras, quando os parâmetros de avaliação possam ser diferentes e não houver mais a condição de reconstrução das atuais condições de trabalho. Situação que foi vivenciada no transcurso das recentes mudanças na legislação trabalhista que exigiam laudos retroativos. As empresas mais organizadas e com disponibilidade de recursos financeiros se adequaram. Entretanto, nas empresas pequenas ou menos organizadas, grande parte dos trabalhadores realmente expostos devido a condições precárias de trabalho – inclusive aqueles do mercado informal – têm tido muita dificuldade de comprovar exposição ocupacional.

Vale ressaltar que a legislação deve ser aplicada, mesmo que não seja concordante com aspectos técnicos, éticos, morais e convicções pessoais. Seu questionamento se faz na justiça, sendo importante o papel dos profissionais de saúde e segurança industrial como assistentes técnicos.

5. CONCLUSÕES

- Nos últimos vinte anos, houve freqüentes e intensas mudanças na legislação federal referente ao trabalho com exposição a substâncias químicas;
- As constantes mudanças na legislação obrigaram as empresas a terem sistema de acompanhamento da legislação e assessoramento jurídico às áreas de saúde, segurança industrial e RH, cujos profissionais devem incorporar estes conhecimentos a sua prática de trabalho;
- As empresas necessitam ter maior controle e informações sobre os ambientes e as condições de trabalho dos seus empregados;
- A emissão de documentos, para a Previdência Social, referentes ao trabalho com exposição a substâncias químicas, deve ser feita tendo por base o conhecimento técnico e também deve estar em acordo com a legislação em vigor, no período em avaliação;
- É necessário observar a estrita concordância entre as informações referentes às exposições ocupacionais (CAT, GFIP, PPP, PPRA, PCMSO, PPEOB, SINPEAQ, adicional de insalubridade etc), pois elas guardam coerência entre si e são cruzadas nos sistemas de informação governamentais. Toda vez que uma informação for atualizada, necessita também ser revisada nos demais programas e documentos da empresa;
- Ainda não há consenso e novas mudanças na legislação devem ocorrer.

6. REFERÊNCIAS

1. ADAMS, J. In defence of bad luck. In: **INTERNATIONAL CONFERENCE ON OCCUPATIONAL RISK PREVENTION**, 3., Santiago de Compostela, 2004. Proceedings. Santiago de Compostela, 2004. 1 CDROM.
2. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. 2006 **Guide to occupational exposure values**. Cincinnati: ACGIH Worldwide Signature Publications, 2006. 161p
3. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DA INDÚSTRIA QUÍMICA. **Relatório anual 2005 – Relação com o governo**. Disponível em: http://www.abiquim.org.br/relat5/relacoes_governo.pdf. Acesso em 18 dez.2006.
4. BRASIL. Assembléia Nacional Constituinte. **A Constituição do Brasil**. Rio de Janeiro: Bloch, 1988. 140p.

5. BRASIL. Império do Brasil. Legislação. Código Commercial do Império do Brasil. **Lei do Império LIM 556** de 25 de junho de 1850. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ListaReferencias.action?codigoBase=2&codigoDocumento=229535>. Acesso em: 31 mar. 2006.
6. BRASIL. Ministério da Fazenda. Receita. Portal: Legislação. **Lei 9.732, de 11 de dezembro de 1998** – DOU de 14/12/98. Altera dispositivos das leis 8.212 e 8.213, ambas de 24 de julho de 1991, da Lei 9.317 de 5/12/96, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.receita.fazenda.gov.br/Legislacao/Leis/Ant2001/lei973298.htm>. Acesso em 03 set. 2006.
7. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Dataprev. Portal: Legislação previdenciária. **Decreto 53.831, de 25 de março de 1964**. Dispõe sobre a aposentadoria especial, instituída pela Lei 3807, de 26 de agosto de 1960. Disponível em: <http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/23/1964/53831.htm> Acesso em: 21 fev. 2006.
8. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social – Dataprev. Portal: Legislação previdenciária. **Lei 8.212, de 24 de julho de 1991** - DOU de 25/7/91 - Dispõe sobre a organização da Seguridade Social, institui Plano de Custeio, e dá outras providências. Disponível em: <http://www010.dataprev.gov.br/sislex/imagens/paginas/Download/rtf/w8212.zip> Acesso em: 21 fev. 2006.
9. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social – Dataprev. Portal: Legislação previdenciária. **Lei 8.213, de 24 de julho de 1991** - DOU de 14/08/91. Dispõe sobre os Planos de Benefícios da Previdência Social e dá outras providências. Disponível em: <http://www010.dataprev.gov.br/sislex/imagens/paginas/Download/rtf/w8213.zip> Acesso em: 21 fev. 2006.
10. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Dataprev. Portal: Legislação previdenciária. **Decreto 2.172, de 5 de março de 1997** - DOU de 06/03/97. Aprova o Regulamento dos Benefícios da Previdência Social. Disponível em: <http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/23/1997/2172.htm> Acesso em: 21 fev. 2006.
11. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Diretoria do Seguro Social do INSS. **Ordem de Serviço 600, de 02/06/1998**. Disciplina procedimentos a serem adotados quanto ao enquadramento, conversão e comprovação do exercício de atividade especial. Disponível em: <http://www010.dataprev.gov.br/publique/dat/doc/RPFE9302.pdf>. Acesso em: 19 abr.2006.
12. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Perícia Médica. **Protocolos de Procedimentos Médico-Periciais N 3.IV e 3.V – Doença: “Anemia aplástica devida a outros agentes externos” e “Anemia aplástica não especificada”**, versão 6/99, para nortear a conduta dos peritos do INSS. Disponível em: <http://www.mpas.gov.br/periciamedica/manual%2003.doc>. Acesso em: 28/04/2006.
13. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Legislação. Confira. **Instrução Normativa 42, de 22 de janeiro de 2001**. Dispõe sobre alterações nos parâmetros para reconhecimento de atividades exercidas sob condições especiais em cumprimento à decisão que antecipou parcialmente os efeitos da tutela, prolatada pela MM. Juíza Substituta da 4ª Vara Previdenciária de Porto Alegre – RS, nos atos da Ação Civil Pública n.2000.71.00.0435-2, proposta pelo Ministério Público Federal. Disponível em: <http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2001/42.htm>. Acesso em: 18 mar.2006.

14. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Legislação. Confira. **Instrução Normativa 49, de 03 de maio de 2001**. Revoga a IN-42, OS-600, OS-612 e OS-623 e mantém a necessidade de elaboração do Perfil Profissiográfico. Disponível em: <http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2001/42.htm>. Acesso em: 15 mar. 2006.
15. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Legislação. Confira. **Instrução Normativa 57, de 10 de outubro de 2001**. Estabelece critérios a serem adotados pelas linhas de arrecadação e de benefícios. Disponível em: <http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2001/57.htm>. Acesso em: 15 mar. 2006.
16. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Legislação. Confira. **Instrução Normativa 78, de 16 de junho de 2002**. Estabelece critérios a serem adotados pelas áreas de Arrecadação e Benefícios. Disponível em: <http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2002/78.htm>. Acesso em: 23 mai. 2006.
17. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Legislação. Confira. **Instrução Normativa 84, de 17 de dezembro de 2002**. Estabelece critérios a serem adotados pelas áreas de Arrecadação e Benefícios. Disponível em: <http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2002/84.htm>. Acesso em: 23 mai. 2006. Revoga a Instrução Normativa Nº 78 de 16/06/2002.
18. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Legislação. Confira. **Instrução Normativa 90, de 16 de junho de 2003**. Estabelece critérios a serem adotados pelas áreas de Receita Previdenciária e Benefícios. Disponível em: <http://www81.dataprev.gov.br/sislex/superpes.asp>. Acesso em: 23 mar. 2006.
19. BRASIL. Ministério da Previdência Social. Legislação. Confira. **Instrução Normativa 95, de 7 de outubro de 2003**. Revoga a IN 90 e estabelece critérios a serem adotados pelas áreas de benefícios e de Receita Previdenciária. Disponível em: <http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2003/95.htm>. Acesso em: 20 mai. 2006.
20. BRASIL. Ministério da Previdência Social. Legislação. Confira. **Instrução normativa INSS/DC Nº 96, de 23 de outubro de 2003** - DOU de 27/10/2003 – Estabelece critérios a serem adotados pelas áreas de Benefícios e da Receita Previdenciária. Revogada pela [Instrução Normativa/Nº 118/INSS/DC, de 14 de abril de 2005 – DOU de 18/4/2005](http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2003/96.htm). Disponível em: <http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2003/96.htm>. Acesso em 04 set. 2006
21. BRASIL. Ministério da Previdência Social. Legislação. Confira. **Instrução Normativa 99, de 5 de dezembro de 2003**. Estabelece critérios a serem adotados pelas áreas de Benefícios e da Receita Previdenciária. Disponível em: <http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2003/99.htm>. Acesso em: dia mês abrev. ano.
22. BRASIL. Ministério da Previdência Social. Legislação. Confira. **Instrução Normativa 118, de 14 de abril de 2005**. Estabelece critérios a serem adotados pela área de benefício. Disponível em: <http://www81.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/INSS-DC/2005/118.htm>. Acesso em: 20 ago. 2006.
23. BRASIL. Ministério da Previdência e Assistência Social. Dataprev. Portal: Legislação previdenciária. **IN INSS/PR Nº 11, de 20 de setembro de 2006 – DOU de 21/09/2006**. Disponível em [HTTP://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/inss-pr/2006/11.htm](http://www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/38/inss-pr/2006/11.htm). Acesso em 19 dez. 2006.

24. BRASIL. Ministério Público Federal/RS. 4ª Vara Previdenciária. Ação Civil Pública nº 2000.71.00.030435-2 – **Tutela Antecipada da Juíza Federal Substituta Dra. Marina Vasques Duarte**, em 26/10/2000. Disponível em: <http://jfrs.gov.br/decisooes/sentencaACP.htm>. Acesso em 10 jun. 2006.
25. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. **Lei 8.080, de 19 de agosto de 1990**. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências - Lei Orgânica da Saúde. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=16619&word=>. Acesso em: 11 abr. 2005.
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Legislação. VisaLegis. **Lei 8.142, de 28 de dezembro de 1990**. Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. Disponível em: <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=254&word=>. Acesso em: 29 mar. 2006.
27. Brasil. Ministério da Saúde. Portal. **Ações de Saúde do Trabalhador em Andamento**. Disponível em http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/acoes_saude_trabalhador.pdf Acesso em 19 dez. 2006.
28. BRASIL. Ministério da Saúde / Organização Pan-Americana da Saúde-Brasil. **Manual de Procedimentos para Serviços de Saúde – Doenças Relacionadas ao Trabalho**. Disponível em: <http://www.opas.org.br/sistema/arquivos/Saudedotrabalhador.pdf>. Acesso em: 23 mar. 2006.
29. Brasil. Ministério do Trabalho e Emprego. **Histórico do Ministério do Trabalho e Emprego**. Disponível em <http://www.mte.gov.br/Menu/Ministerio/conteudo/historico.asp>. Acesso em 02 set. 2006
30. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. **Portaria n. 3.214, de 8 de junho de 1978**. Aprova as Normas Regulamentadoras - NR - do Capítulo V, Título II, da Consolidação das Leis do Trabalho, relativas a Segurança e Medicina do Trabalho. In: _____. Consolidação das Leis do Trabalho: CLT. 96.ed. São Paulo: Atlas, 1996. pag.416-417.
31. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. **Portaria 3.067, de 12 de dezembro de 1988** Aprova as Normas Regulamentadoras para o Trabalho Rural (NRR) In: _____. Consolidação das Leis do Trabalho: CLT. 96.ed. São Paulo: Atlas, 1996. pág.663-670.
32. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. **Portarias. 1989. Portaria 3.311, de 29 de novembro de 1989**. Estabelece os princípios norteadores do programa de desenvolvimento do sistema de inspeção do trabalho e dá outras providências. Disponível em: http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/1989/Conteudo/port_3311.asp. Acesso em: 26 abr. 2006.
33. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1994. **Portaria 24, de 29 de dezembro de 1994**. Aprova o Programa de Controle Médico de Saúde Ocupacional – PCMSO (NR-7). . (Modificada pela Portaria 8 de 08/05/1996). Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/1994/CONTEUDO/port24.asp>. Acesso em: 4 abr. 2006.

34. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1994. **Portaria 25, de 29 de dezembro de 1994**. Aprova o texto da Norma Regulamentadora n.9 - riscos ambientais e modifica a nr-5, inclui o mapa de risco. (republicada com correções em 15/02/95). Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/1994/CONTEUDO/port25.asp>. Acesso em: 20 abr. 2006.
35. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 1995. **Portaria 14, de 20 de dezembro de 1995**. Altera o item “substâncias cancerígenas” do anexo 13 da Norma Regulamentadora 15 (NR-15) - atividades e operações insalubres. Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/1995/CONTEUDO/port14.asp>. Acesso em: 26 abr. 2006.
36. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 2001. **Portaria 34, de 20 de dezembro de 2001**. Protocolo para a utilização de indicador biológico da exposição ocupacional ao benzeno. Disponível em: http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/2001/conteudo/port_34.asp. Acesso em: 08 mar. 2006.
37. BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Empregador. Segurança e Saúde no Trabalho. Legislação. Portarias. 2004. **Portaria 776/GM, de 28 de abril de 2004**. Estabelece critérios para a Vigilância da Saúde dos Trabalhadores Expostos ao Benzeno. Disponível em: <http://www.mte.gov.br/Empregador/segsau/Legislacao/Portarias/2004/default.asp>. Acesso em: 15 MAI, 2006.
38. BRASIL. Planalto. Legislação. Confira. **Decreto 4.079, de 9 de janeiro de 2002**. Altera dispositivos do Regulamento da Previdência Social, aprovado pelo decreto 3.048, de 6 de maio de 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil/decreto/2002/D4079.htm>. Acesso em: 24 mar. 2006.
39. BRASIL. Presidência da República. **Consolidação das leis do trabalho e legislação complementar**. 96.ed. São Paulo: Atlas 1996. 827p.
40. BRASIL. Presidência da República. **Decreto 97.458, de 15 de janeiro de 1989** Regulamenta a concessão dos adicionais de Periculosidade e Insalubridade In: _____. Consolidação das Leis do Trabalho: CLT. 96.ed. São Paulo: Atlas, 1996. pág.671-672.
41. BRASIL. Presidência da República. 1998. Emenda **Constitucional 20, de 15 de dezembro de 1998**. Modifica o sistema de previdência social, estabelece normas de transição e dá outras providências. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Emendas/Emc/emc20.htm. Acesso em: 30 mar. 2006.
42. BRASIL. Presidência da República. **Lei 11.430, de 26 de dezembro de 2006 – DOU de 27/12/2006**. Disponível em www010.dataprev.gov.br/sislex/paginas/42/2006/11430.htm. Acesso em 02 JAN. 2007.
43. BRASIL. Senado Federal. Sistema de Informações do Congresso Nacional. Portal: Legislação. **Lei 3.807, de 26 de agosto de 1960**. Dispõe sobre a Lei Orgânica da Previdência Social. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ExecutaPesquisaLegislacao.action>. Acesso em: 21 fev. 2006.
44. BRASIL. Senado Federal. Sistema de Informações do Congresso Nacional. Portal: Legislação. **Lei 5.890, de 8 de junho de 1973**. Altera a legislação de Previdência Social e dá outras providências. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ExecutaPesquisaLegislacao.action>. Acesso em: 23 mar. 2006.

45. BRASIL. Senado Federal. Sistema de Informações do Congresso Nacional. Portal: **Legislação. Lei 6.514, de 22 de dezembro de 1977**. Altera o Capítulo V, do Título II, da Consolidação das Leis do Trabalho, relativo a segurança e medicina do trabalho e dá outras providências. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ExecutaPesquisaLegislacao.action>. Acesso em: 12 abr. 2006.
46. BRASIL. Senado Federal. Sistema de Informações do Congresso Nacional. Portal: Legislação. **Decreto 83.080, de 24 de janeiro de 1979**. Aprova o Regulamento dos Benefícios da Previdência Social. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ExecutaPesquisaLegislacao.action>. Acesso em: 14 mar.2006.
47. BRASIL. Senado Federal. Sistema de Informações do Congresso Nacional. Portal: Legislação. **Lei 9.032, de 28 de abril de 1995** – DOU de 29/4/95. Dispõe sobre o valor do salário mínimo, altera dispositivos [das Leis n.8.212 e n.8.213, ambas de 24 de julho de 1991](#), e dá outras providências. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ExecutaPesquisaLegislacao.action>. Acesso em: 23 mar. 2006.
48. BRASIL. Senado Federal. Sistema de Informações do Congresso Nacional. Portal: Legislação. **Medida Provisória 1.523, de 12 de novembro de 1996, convertida na Lei 9.528, de 10/12/1997**. Altera dispositivos das Leis 8212 e 8213, ambas de 1991, e extingue o quadro de categorias profissionais e cria o Perfil Profissiográfico. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ExecutaPesquisaLegislacao.action>. Acesso em: 24 mar. 2006.
49. BRASIL. Senado Federal. Sistema de Informações do Congresso Nacional. Portal: Legislação. **Decreto 3.048, de 06 de maio de 1999**. Aprova o Regulamento da Previdência Social, e dá outras providências. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ExecutaPesquisaLegislacao.action>. Acesso em: 28 abr. 2006.
50. BRASIL. Senado Federal. Sistema de Informações do Congresso Nacional. Portal: Legislação. **Decreto 4.032, de 26 de novembro de 2001**. Altera dispositivos do Regulamento da Previdência Social, aprovado pelo Decreto 3.048, de 6 de maio de 1999. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ExecutaPesquisaLegislacao.action>. Acesso em: 18 mar. 2006.
51. BRASIL. Senado Federal. Sistema de Informações do Congresso Nacional. Portal: Legislação. **Decreto 4.882, de 18 de novembro de 2003**. Altera dispositivos do Regulamento da Previdência Social, aprovado pelo decreto n.3.048, de 6 de maio de 1999. Disponível em: <http://www6.senado.gov.br/sicon/ExecutaPesquisaLegislacao.action>. Acesso em: 20 mai. 2006.
52. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA – PORTAL MÉDICO. Legislação. Resoluções. **Resolução 1.715, de 8 de janeiro de 2004**. Regulamenta o procedimento ético-médico relacionado ao perfil Profissiográfico Previdenciário (PPP). Disponível em: http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2004/1715_2004.htm. Acesso em: 29 mai. 2006.
53. KOOGAN, A; HOUAISS, A. **Enciclopédia e Dicionário Ilustrado**. Rio de Janeiro: Edições Delta, 2.ed.1998. pag. 805.
54. MENDES, R; DIAS, E.C. Da Medicina do Trabalho à Saúde do Trabalhador. **Revista de Saúde Pública**. v.25, n.5, p.341-9. 1991 [Revisão]

55. SCHILLING, R.S.F. More effective prevention in occupational health practice? **Journal of the Society of Occupational Medicine**, v.34, n.3, p.71-79, 1984.
56. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENGENHARIA DE SEGURANÇA. **A história dos serviços especializados e a revisão da NR-4**. Disponível em: <http://www.sobes.org.br/revisaonr4.htm>. Acesso em 15 jun.2006.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

1. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O avanço científico e tecnológico tem sido feito de modo desequilibrado, com capacidade quase ilimitada de criar novos processos de trabalho e produtos, sem a correspondente geração de conhecimento para gerenciamento e proteção dos riscos deles decorrentes.

Substâncias químicas são amplamente utilizadas em diferentes processos produtivos ou atividades de trabalho, sejam como matérias-primas, insumos, aditivos, produtos intermediários, produtos finais, subprodutos, ou resíduos para descarte, enquanto trabalhadores podem estar expostos em graus diferenciados de intensidade, duração, proteção e nível de informações, relativos aos riscos aos quais estão submetidos.

Dentro de um mesmo ramo de atividade encontram-se condições de trabalhos díspares, seja pelo uso de processos e tecnologias diferentes; pela desigualdade na organização e poder de reivindicação de trabalhadores; pelo posicionamento de empregadores relativo à responsabilidade e compromisso ético e social; por existência de fiscalização mais eficiente do governo; ou pela mobilização da sociedade, que resultam na adoção de tecnologias mais limpas e seguras, na interposição de barreira ou, até mesmo, na interrupção da atividade.

Contudo, em algumas áreas ainda é pequeno o número de trabalhos científicos publicados. Com referência específica à exposição química em laboratórios, com exposição múltipla e em baixas concentrações, é reduzido, e em grande parte, relacionado à área biomédica.

Estudo de monitoração citogenética realizado por Testa *et al.* ⁽¹⁶⁾ para investigar o risco da exposição ocupacional a substâncias químicas em baixas concentrações, em 50 trabalhadores de laboratório de análises clínicas e 53 controles (doadores de sangue saudáveis), pareados por gênero e idade, utilizou estudos de aberrações cromossômicas e testes de micronúcleos, na avaliação de aproximadamente 300 substâncias. Constataram entre os expostos uma frequência significativamente aumentada de dano genético (aberrações cromossômicas e cromátide) e também aumento significativo de frequência de células binucleadas com micronúcleos e de micronúcleos totais.

Em tese de doutorado defendida na Faculdade de Saúde Pública da USP,

Martins ⁽⁹⁾ estudou a estimativa da exposição ocupacional a solventes orgânicos e avaliou os danos genotóxicos em 23 trabalhadores de laboratórios, comparados a 22 trabalhadores de escritório não expostos. Encontrou diversidade de solventes em cada amostra analisada (5 solventes, em média, por amostra) em concentrações geralmente baixas – inferiores ao nível de ação. Os efeitos genotóxicos foram avaliados por teste citogenético do micronúcleo (MN) em linfócitos de sangue periférico, pareados por idade, gênero e hábito de fumar. A frequência de MN foi verificada em 1.000 células binucleadas, sendo encontrada diferença significativa ($p < 0,0001$) nas frequências de MN nos trabalhadores de laboratório (4,7 MN/1000 binucleadas) comparada a dos não-expostos (1,9 MN/1000 binucleadas). Uma fraca correlação positiva (coeficiente de Correlação de Pearson = 0,38) foi encontrada entre o tempo de exposição ocupacional aos solventes em laboratório e a frequência de MN.

Rachet *et al.* ⁽¹²⁾ revisaram 45 estudos referentes a risco de câncer em trabalhadores e pessoal de pesquisas biológicas, evidenciando risco elevado de câncer de pâncreas, tumores cerebrais, linfoma não-Hodgkin e hepatopatias. Sugerem a realização de levantamentos mais precisos de exposições múltiplas e que se leve em conta os fatores de confusão.

O formaldeído, substância largamente utilizada na indústria e em laboratórios de anatomia, é reconhecido como carcinógeno em animais e possível agente causal do câncer de nasofaringe e cavidade nasal em humanos. Burgaz *et al.* ⁽⁴⁾ estudaram a frequência de micronúcleos nas células da mucosa nasal de 23 trabalhadores que utilizaram formaldeído em laboratório de anatomia e 25 controles saudáveis. Também avaliaram os efeitos do tabagismo, da idade, do gênero e da duração da exposição sobre os parâmetros de genotoxicidade. Seus dados sugerem que baixas exposições estão associadas com alterações citogenéticas nas células epiteliais da região nasal e que as células da mucosa nasal expostas na respiração são importantes alvos dos efeitos genotóxicos do formaldeído.

Papaleo *et al.* ⁽¹⁰⁾ avaliaram exames hematológicos de 135 trabalhadores de sete laboratórios de pesquisas biomédicas com exposição múltipla a 22 solventes, em baixas concentrações, comparados a 157 controles (não-expostos a solventes). Encontraram correlação entre exposição e aumento no número de plaquetas ($p < 0,004$) e também constataram diferença no número de plaquetas estatisticamente significativa ($p < 0,004$) em relação ao tempo de exposição (< 1 ano, 2–5 anos, 6–10 anos e >10 anos). Não encontraram modificações estatisticamente significantes nos valores médios de glóbulos brancos, glóbulos vermelhos, hematócrito e hemoglobina.

Zibrowski e Robertson ⁽²²⁾ realizaram estudo piloto para medir a capacidade de quimiorreceptores em 24 técnicos de laboratório médico, expostos ocupacionalmente a misturas de solventes orgânicos, comparados a controles, para correlacionar o histórico de exposição a solventes e a percepção de odor desagradável. Observaram correlação positiva entre a estimativa de horas acumuladas de exposição aos solventes e o grau de relato de odor, quando presente nos locais de trabalho. Concluíram que os técnicos de laboratório, expostos às misturas de solventes orgânicos, em baixos níveis, apresentavam evidência de elevada sensibilidade olfativa (hiperosmia) para o odor da piridina, recomendando a continuidade das investigações.

O trabalho em laboratório e a exposição a solventes têm sido associados a efeitos reprodutivos adversos. Solomon *et al.* ⁽¹⁴⁾ constataram, em animais, que N-metil-2-pirrolidona apresenta efeitos fetotóxicos – que compreendem reabsorção, natimorto, baixo peso ao nascer e retardo na ossificação em sobreviventes jovens – como decorrência da exposição materna em doses que, sobre elas, não produzem efeito ou foram mínimos.

Taskinen *et al.* ⁽¹⁵⁾ observaram, em mulheres que trabalhavam em laboratório, associação estatisticamente significativa com aborto espontâneo e exposição, com frequência semanal superior ou igual a 3 dias, ao tolueno (OR=4,7, 95% IC=1,4–15,9), ao xileno (OR=3,1 IC=1,3–7,5) e à formalina (OR=3,5 IC=1,1–11,2). A maioria das expostas à formalina e ao xileno trabalhava na anatomia patológica. Não foi encontrada associação com malformações congênitas.

Wennborg *et al.* ⁽¹⁹⁾ estudaram uma coorte de mulheres expostas a solventes em laboratórios biomédicos e observaram discreto aumento do risco de partos pré-termo e pós-termo. Também encontraram ⁽¹⁸⁾ decréscimo na taxa de fecundidade de trabalhadoras com acetona. Em outro estudo ⁽²⁰⁾, encontraram aumento na incidência de malformação da crista neural relacionada aos solventes, especialmente benzeno. Contudo, chama atenção o reduzido número de participantes no estudo. Torchia, ⁽¹⁷⁾ estudando tecnologistas de laboratórios médicos, não encontrou diferença na incidência de defeitos congênitos.

Nas últimas décadas, vários motivos têm levado ao maior conhecimento a respeito de riscos relacionados ao uso de substâncias químicas, pelos trabalhadores, pelos órgãos governamentais, pela população e por organizações com interesse na preservação da saúde de trabalhadores.

Ressalte-se a socialização da informação com forte participação da mídia e da

rede mundial de computadores; a ocorrência de acidentes químicos vitimando trabalhadores e comunidades adjacentes; a concessão de indenizações bilionárias a consumidores finais; a implantação dos programas de qualidade total; e a elevação da escolaridade dos trabalhadores decorrente de maior exigência do mercado de trabalho, que são alguns dos fatores que também proporcionaram aumento na cobrança de responsabilidades.

Como decorrência, houve o posicionamento de trabalhadores na busca de ambientes de trabalho seguros, tendo como marco o movimento sindical italiano, com a premissa de que saúde não se negocia. A sociedade questiona o preço a ser pago pelo uso e a pertinência de determinadas tecnologias. Mais recentemente, atenção foi dedicada em relação à segurança e ao bem-estar das futuras gerações, com a adoção do conceito de desenvolvimento sustentável⁹. Governos preocupados com sua imagem e com a cobrança da sociedade civil procuram aumentar a vigilância, a regulamentação e a cobrar responsabilidades na proteção dos riscos químicos. Empresários alertados sobre o pagamento de indenizações, responsabilização criminal e a possibilidade de comprometimento da imagem e do futuro de suas empresas buscam estratégias de minimizar os riscos e agora vislumbram transformar a ameaça em oportunidade pela incorporação da responsabilidade social à estratégia de negócio.

Se as questões ligadas a equipamentos e instalações físicas podem ser quantificadas, monetizadas e, no caso de dano, rapidamente repostas ou compensadas, portanto, passíveis de cobertura por seguro, as questões referentes à saúde das pessoas e dano ao meio ambiente são, em princípio, não completamente mensuráveis e não consensualmente monetizáveis, pois dependem das circunstâncias e podem ter reflexo inclusive no longo prazo, comprometendo futuras gerações, sendo também a capacidade e o valor de reposição indeterminados.

Neste novo contexto, aquelas organizações que já se adaptaram à nova exigência do mercado controlaram, de modo reativo, as grandes exposições e agora deverão se antecipar na direção das pequenas exposições, que constituirão no futuro o foco de interesse. Estas exposições correspondem àquela fração na qual serão necessários maiores esforços para atingir ganhos menos intensos, predominantemente à custa de envolvimento das pessoas, pois já ultrapassaram a etapa de mudanças em instalações e equipamentos e elaboração de procedimentos.

⁹ "A humanidade de hoje tem a habilidade de desenvolver-se de uma forma sustentável; entretanto, é preciso garantir as necessidades do presente sem comprometer as habilidades das futuras gerações em encontrar suas próprias necessidades" (Agenda 21).

As ações de segurança industrial no trabalho deixarão de ser ostensivas para tornar-se “invisíveis”, pois estarão incorporadas aos processos de trabalho e assumidas por cada trabalhador dentro e fora dos ambientes de trabalho, internalizadas à cultura de segurança como valor individual e direito do cidadão.

Nas duas últimas décadas as ciências biomédicas apresentaram intenso desenvolvimento das áreas de biologia molecular e genética, resultando na mudança do foco de estudo – dos órgãos e sistemas orgânicos para as interações que ocorrem no interior das células. Assim, as estratégias efetivas para redução dos riscos de doenças e mortes devem incluir o controle das substâncias já reconhecidas como carcinógenas, mutagênicas, teratogênicas, alergênicas, sensibilizantes e aquelas capazes de produzir qualquer efeito adverso sobre a saúde dos expostos ou sua descendência, mesmo em baixas doses, pelo impedimento total da exposição, por interposição de barreira ou substituição do processo de trabalho. Estas ações voltam-se primariamente para os fatores de risco extrínsecos aos indivíduos (fatores ambientais) e considerados, em princípio, evitáveis. Por outro lado, o componente de risco genético – a priori considerado como não evitável – e sua expressão fenotípica, só se dará a partir da interação do indivíduo com o ambiente. Estas duas vertentes devem ser analisadas em conjunto, pois a vulnerabilidade intrínseca e o efeito adverso extrínseco são partes de um mesmo processo.

São estratégias com visão necessariamente de longo prazo, que dependem do apoio gerencial, da liderança e da dedicação de profissionais de toxicologia, higiene, medicina e segurança do trabalho e da adesão dos trabalhadores, além de infraestrutura adequada, com suporte de recursos financeiros e de pessoal capacitado.

Disponer de informações sobre exposição é importante para controle, acompanhamento ou até mesmo para a realização de estudos retrospectivos.

Três aspectos devem ser considerados nas avaliações dos ambientes de trabalho, aqueles de caráter médico-legal e, portanto, mais amplos; os de caráter técnico especificamente relacionado aos ambientes ocupacionais; e os legais oriundos da legislação trabalhista, previdenciária e de saúde. Todos mutáveis e aperfeiçoáveis, sendo influenciados pelo avanço do conhecimento científico e grau de exigência.

Mudanças que tiveram influência também nas estratégias gerenciais. Atualmente empresas incluem as questões de Segurança, Meio-ambiente e Saúde (SMS) como variáveis de suas estratégias de negócio, inclusive com reflexo nas bolsas de valores. Em 1999, foi criado na bolsa de Nova Iorque o *Dow Jones Sustainability Indexes*, no qual estão atualmente incluídas 57 companhias de 14

países, cujas ações são mais valorizadas que as das concorrentes e asseguradas vantagens adicionais na captação de recursos a taxas mais favoráveis e, redução no valor das apólices de seguro contra sinistros, em decorrência do comprometimento com o desenvolvimento sustentado e a gestão de riscos.

Outra mudança que se faz necessária na avaliação de risco é no enfoque preponderante de considerar todos os indivíduos como respondendo a agentes químicos ou misturas de modo uniforme, ignorando a ampla variação inter-individual nas populações, quando expostas em nível similar a diferentes substâncias ou misturas tóxicas.

O polimorfismo genético é fator importante da variabilidade individual, e na capacidade de modificar o nível de risco, quando existir uma exposição aos agentes químicos exógenos que pode atacar a integridade da molécula de DNA, que é defendida por grande número de mecanismos altamente complexos ⁽¹³⁾.

Os indivíduos ou populações apresentam diferenças biológicas capazes de afetar a resposta do organismo a agentes ambientais, e entre os mais significativos marcadores de susceptibilidade estão as diferenças genéticas na capacidade das células repararem lesões no DNA causadas por agentes ambientais ⁽³⁾. Sendo a habilidade individual de prevenção e reparação o resultado da combinação de múltiplos genes ⁽¹³⁾.

O reparo do dano no DNA é essencial para a sobrevivência da célula e a diversidade entre os indivíduos é importante para explicar as diferenças na susceptibilidade aos genotóxicos presentes nos ambientes. A exposição a agentes químicos capazes de produzir dano ao DNA leva as células expostas a responder invariavelmente com atraso no ciclo celular, para prover o tempo necessário ao reparo do dano, antes que a célula reinicie a síntese replicativa do DNA ou inicie a mitose.

Entretanto, o desenvolvimento do câncer e outras doenças não é uma consequência hereditária do processo de envelhecimento e a espécie humana não está fadada a sofrer alta incidência de câncer, pois fatores externos representam a maior oportunidade para implantação de medidas de caráter preventivo e, segundo Perera e Weinstein ⁽¹¹⁾, esta é uma mensagem otimista.

Por outro lado, o organismo humano dispõe de uma variada gama de recursos de adaptação e compensação, que se não forem saturados, darão conta de neutralizar o efeito adverso das substâncias químicas e do reparo dos danos decorrentes da exposição.

O estudo transversal realizado no Centro de Pesquisas confirmou as premissas

de que o trabalho em laboratórios envolve a utilização de grande diversidade de substâncias químicas, em baixas concentrações e por longo período, configurando situações variadas de exposição. O processo de avaliação e acompanhamento é complexo, sendo necessário ter à disposição infra-estrutura e equipe capacitada a trabalhar com tamanha diversidade, para a implantação da cultura de promoção e proteção da saúde dos trabalhadores. Tal necessidade se justifica pelo grande número de variáveis a serem controladas e monitoradas para que se possa ter bom nível de informações, referente às exposições ocupacionais, em geral restrito quase que exclusivamente às empresas mais ricas e bem estruturadas ou aquelas com forte conteúdo ético e de responsabilidade sócioambiental, deixando de fora um grande número de trabalhadores, em cujo bojo estão, muitas vezes, os mais expostos.

Atualmente, tem prevalecido o posicionamento de adoção dos limites de tolerância como parâmetros quase absolutos no acompanhamento de exposições e avaliação de risco toxicológico. Entretanto, a avaliação das tendências dos LEO da ACGIH dos últimos vinte anos aponta no sentido de comportamento dinâmico destes limites e da redução dos seus valores absolutos ao longo do tempo.

Embora seja pouco provável, a exposição a concentrações abaixo dos limites de exposição ocupacional (LEO) pode causar danos à saúde, em graus variados de severidade. Deste modo, a situação desejada é aquela na qual a exposição a qualquer agente químico, além de ser inferior ao LEO, seja tão baixo quanto possível, em intensidade e duração (princípio ALARA), pois não há segurança absoluta fora da inexistência de riscos.

Assim, à luz dos parâmetros técnico-legais em vigor, trabalhadores expostos abaixo do nível de ação podem não estar adequadamente protegidos, o que poderá vir a ser demonstrado em futuro próximo, quando da divulgação de novas listagens dos valores dos LEO.

O binômio formado pelos mecanismos de homeostase com a adoção do princípio ALARA pode, isoladamente ou em conjunto, reduzir ou anular os efeitos tóxicos das substâncias químicas sobre os organismos vivos.

Portanto, um sistema de gerenciamento que dê conta, tanto da avaliação e controle de riscos aos quais estão atualmente submetidos os trabalhadores, quanto que venha a permitir o acompanhamento temporal e o resgate futuro de informações sobre o histórico das exposições ocupacionais destes trabalhadores, é imprescindível para quem trabalha em pesquisa ou utilizando novas tecnologias.

Outra vertente que não é estabelecida unicamente em bases técnicas, mas

que é intensamente influenciada por pressão política, é a legal. Nos últimos vinte anos, muitas modificações foram efetuadas na legislação – nas áreas da saúde, trabalho e principalmente previdenciária – interferindo nas avaliações dos ambientes de trabalho. Parece estar longe de se conseguir um ponto de equilíbrio entre os aspectos técnicos e legais, o que tem resultado em questionamentos técnicos e processos judiciais que levam a novas revisões da legislação, que, por sua vez, desencadeiam outra onda de questionamentos e processos, num ciclo que traz insegurança aos trabalhadores, dúvidas e retrabalho aos técnicos. Isto tem levado a um salutar e crescente envolvimento dos profissionais de saúde, de toxicologia, de higiene, de segurança no trabalho e de gestão de pessoas, com o acompanhamento e interpretação da legislação, criando *interface* com advogados, que, por sua vez, necessitam de noções básicas de toxicologia.

Se, por um lado, existe a necessidade de registros e adequações administrativas de informações pretéritas, por outro lado, mais importante e necessário são a avaliação e o controle das exposições atuais. Há necessidade de adequação as novas realidades e construção de sólido embasamento em conhecimentos científicos, para que se possa efetivamente atuar na proteção da saúde dos trabalhadores em geral e naqueles de laboratórios, de modo mais específico.

Também é importante que se dedique atenção ao acompanhamento dos avanços da biologia molecular no monitoramento de exposições. Há a perspectiva de que, em futuro próximo, as avaliações das exposições ocupacionais por baixas doses e misturas complexas estejam mais associadas às técnicas de monitoração biológica (estimando a carga total de exposição individual a várias fontes) que as avaliações ambientais (cujos parâmetros consideram as substâncias isoladamente, sem considerar as possíveis interações).

Ressalte-se que nenhuma substância química deve ser utilizada sem prévio levantamento das informações toxicológicas e sem implantação de medidas de proteção e acompanhamento, e que qualquer alteração clínica ou laboratorial que os trabalhadores venham a apresentar deve ser registrada, para possibilitar que, no futuro, sejam revistas caso surjam informações relevantes a respeito do risco potencial à saúde destes agentes, ou ainda para a realização de estudos científicos com objetivo de estabelecer ou afastar associação dose-efeito.

Outra vertente deste processo de promoção e proteção à saúde dos trabalhadores, e não menos importante, é a educativa. Este valioso instrumento de transformação produzirá transformação pela motivação no sentido de criar uma cultura

que valorize os ambientes seguros, seja pela disseminação de informações, a divulgação de experiências (inclusive os acidentes, sejam eles internos ou externos à organização), e atuação firme na gestão de mudança e no treinamento contínuo. Buscando-se como resultado a redução das intoxicações e a ausência de acidentes pela minimização do risco. O trabalhador tem o direito de saber a respeito dos riscos aos quais está sujeito no seu trabalho e de ser chamado a participar e se comprometer com a adoção das medidas de avaliação e controle.

Atualmente, inserido em uma perspectiva de preservação do meio ambiente, de responsabilidade social e do ciclo de vida dos produtos, assume importância a destinação final de resíduos. As atividades produtivas podem impactar positiva ou negativamente o ambiente e as comunidades vizinhas, e pode-se participar desta escolha.

Nas últimas décadas, os microorganismos têm sido reconhecidos como capazes de participar de processos remediação de água e solo, por processos de degradação de poluentes ambientais e também são usados para monitorar contaminações ambientais ⁽²⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾. Mais recentemente, foram publicados trabalhos científicos que apontam a fitorremediação como mais uma rota de controle da poluição do ar ambiente ⁽⁵⁾⁽²¹⁾. Portanto, esta é uma promissora área de pesquisa que utiliza plantas – inclusive ornamentais – para auxiliar no controle de exposições e que podem vir a ser incorporadas aos ambientes de trabalho. Embora ainda exista a necessidade de determinar o potencial de detoxicação, e para quais substâncias químicas, sem comprometimento da capacidade vital da planta ou bioacumulação de resíduos tóxicos, que venham a necessitar de tratamento específico.

Finalmente, não se pode descuidar das situações imprevistas. Caso venham a ocorrer, os trabalhadores devem estar preparados para acionar os planos de contingência e com isto minimizar as conseqüências para pessoas, patrimônio, ambiente e comunidade. Nesse sentido, o treinamento freqüente em simulados gera confiança e mantém viva a prontidão para que, apesar de todas as medidas adotadas, se vier a acontecer acidentes, todos estejam preparados.

A abordagem sistêmica é necessária, pois a lógica dos sistemas complexos é a inclusão: o todo está em cada parte e cada parte está no todo. Caracterizam-se pelo caráter emergente, a partir de novas formas de conexão entre os mesmos elementos, ou de rupturas de simetria no sistema. Os grupos sociais organizam-se em forma de redes dinâmicas, onde cada acontecimento se relaciona com os demais, cada ação é local, porém seus efeitos são globais, ou seja, seus resultados se percebem na

totalidade ampla da rede.⁽⁶⁾ Assim, funcionam o organismo humano, o trabalho, as organizações e a sociedade.

As prospecções na área científica apontam no sentido da convergência de quatro novas áreas de conhecimento, a nanotecnologia, a biotecnologia, a tecnologia de materiais e a tecnologia da informação. Sua sinergia resultará num novo potencial tecnológico, cujas dimensões e importância não são ainda completamente conhecidas, mas que poderão superar as previsões mais otimistas, resultando em novos riscos e também em novas maneiras de monitorar e proteger os trabalhadores. Contudo, independente das conexões que venham a se estabelecer, certamente as atividades em laboratórios químicos participarão neste processo.

2. CONCLUSÕES

- No trabalho em laboratório químico de pesquisa na área petroquímica, as exposições, em geral, são múltiplas, variadas, repetitivas, em baixas concentrações, por longo período e predominantemente relativas a solventes;
- Os valores estabelecidos para os LEO pelas várias agências e associações apresentam variações e, também, quando existente, com o limite de tolerância da legislação brasileira. Os TLV-TWA da ACGIH têm apresentado tendência consistente de redução, que na maioria das vezes é superior a 50%, colocando em questionamento a segurança na aplicação do conceito de nível de ação;
- Mudanças sucessivas e freqüentes na legislação federal brasileira e na previdenciária, em especial, principalmente aquelas que modificaram os critérios de concessão da aposentadoria especial, exigiram das empresas e profissionais de medicina do trabalho, engenharia de segurança, recursos humanos, toxicologia e higiene ocupacional, adaptações às novas demandas – deixou de ser um conhecimento adicional na área da saúde do trabalhador, para se tornar conhecimento nuclear da atividade.

3. RECOMENDAÇÕES

No trabalho em ambientes de laboratórios químicos, clínicos e toxicológicos deve-se considerar que:

- Anualmente, deve ser consultadas as revisões dos LEO, tomando-se por base as publicações *Guide to Occupational Exposure Values* ⁽¹⁾ e *TLVs[®] and BEIs[®]* da ACGIH, para verificação dos valores adotados no ano e das substâncias da lista de alterações pretendidas, pois modificações nos LEO demandam reavaliações dos parâmetros usados na elaboração do LTCAT e do PPP e ajustes no recolhimento na GFIP. Quando houver mais de um valor para o LEO de uma determinada substância química, deve ser considerado como parâmetro de excelência para referência, o valor mais restrito;
- A etapa de reconhecimento deve ser sistematizada de modo a abranger todos os trabalhadores com contato com substâncias químicas, e ser revista pelo menos uma vez ao ano, retratando fielmente as condições de trabalho, para subsídio da elaboração do PPRA e em decorrência, também do PCMSO;
- As mudanças na legislação previdenciária, trabalhista e de saúde, devem ser acompanhadas, pois suas freqüentes alterações têm resultado na introdução de novos requisitos legais, em modificações dos parâmetros de acompanhamento e controle da exposição ocupacional, e na elaboração de documentos para concessão de benefícios;
- Manter um sistema de registro sistemático e detalhado das informações referentes aos ambientes ocupacionais e aos níveis de exposição aos quais estejam submetidos os trabalhadores é fundamental para controle das exposições, para atendimento da demanda de informações e de laudos para os órgãos de governo, e para proteção dos profissionais de saúde e segurança do trabalho, que são responsáveis pela geração, guarda e liberação destas informações;
- Mesmo que apresentem imperfeições em relação à boa técnica e contradições, os diplomas legais devem ser cumpridos, cabendo, caso seja considerado pertinente, recurso nos foros adequados;

- Na estimativa de risco de exposição, o conhecimento dos LEO pode ajudar na identificação de substâncias com maior potencial de risco (menor LEO), e para a priorização na etapa de reconhecimento e na amostragem. Apesar destes limites não poderem ser utilizados como índice de toxicidade relativa (vide Apêndice 2 – quadro A1);
- O uso de substâncias químicas com valor teto muito baixo deve ser feito com parcimônia, devido a seu risco potencial (Apêndice 2 – quadro A2);
- Um livro de ocorrências deve manter todas as informações referentes a mudanças: de limites de exposição; de técnicas de amostragem; de técnica analítica; nos processos de trabalho; qualquer outra mudança – inclusive na legislação – pois poderão ser extremamente úteis no futuro;
- A introdução de novas substâncias químicas nos locais de trabalho, em especial para aquelas sem LEO estabelecido, deve ser precedida de revisão da literatura médica e científica para identificar os potenciais efeitos adversos ao trabalhador;
- Devem ser desenvolvidos trabalhos com foco na avaliação biológica de trabalhadores expostos a baixas concentrações;
- Existe a necessidade de mais estudos e orientações específicas sobre exposições a agentes químicos em baixas concentrações, sendo pertinente dar continuidade a esta linha de pesquisa, estendendo a outros tipos de laboratório e a outros tipos de atividades, assim como a elaboração de um manual referente ao tema.

4. REFERÊNCIAS

1. AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2006 Guide to occupational exposure values**. Cincinnati: ACGIH Worldwide Signature Publications, 2006. 161p.
2. ANTIC, M.P.; JOVANCICEVIC, B.S.; ILIC, M.; VRVIC, M.M.; SCHWARZBAUER, J. Petroleum pollutant degradation by surface water microorganisms. **Environmental science and pollution research international**, v.13, n.5 p.320-327, 2006.
3. BARTSCH, H.; HIETANEN, E. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure, **Environmental health perspectives**. v.104, suppl.3, p.569-577, 1996
4. BURGAZ, S.; CAKMAK, G.; ERDEM, O.; YILMAZ, M.; KARAKAYA, A.E. Micro nuclei frequencies in exfoliated nasal mucosa cells from pathology and anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Neoplasma*, v.48, n.2, p.144-147, 2001.

5. COZATI, D.G.M.; GONZALEZ, E.R.; SANCHEZ, R.M. Simultaneous Cd²⁺, Zn²⁺, and Pb²⁺ uptake and accumulation by photosynthetic *Euglena gracilis*. **Archives of environmental contamination and toxicology**, v.51, n.4 p.521-528, 2006.
6. IZQUIERDO, G.; LEON, A. **Los accidentes laborales desde la perspectiva del comportamiento complejo de sistemas**. In: INTERNATIONAL CONFERENCE ON OCCUPATIONAL RISK PREVENTION, 3., Santiago de Compostela, 2004. Proceedings. Santiago de Compostela, 2004. 1 CDROM.
7. JEONG, E.; HIRAI, M.; SHODA, M. Removal of p-xylene with *Pseudomonas* sp. NBM21 in Biofilter. **Journal of Bioscience and Bioengineering**, v.102, n.4 p.281-287, 2006.
8. KARPOUZAS, D.G.; SINGH, B.K. Microbial degradation of organophosphorus xenobiotics: metabolic pathway and molecular basis. **Advances in microbial physiology**, v.51 p.119-185, 2006.
9. MARTINS, D.I. Exposição ocupacional a solventes orgânicos em trabalhadores de laboratórios e efeitos genotóxicos. Tese de doutorado. Apresentada à Universidade de São Paulo. Faculdade de Saúde Pública. Departamento de Saúde Ambiental para obtenção do grau de Doutor. São Paulo. 2002 107p.
10. PAPAEO, B.; CAPOROSI, L.; De ROSA, M.; PERA, A.; SIGNORINI, S. Rischio per la salute da esposizione ad agenti chimici a basse dosi nei laboratori di ricerca. *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, v.25, suppl.3, p.100-101, 2003.
11. PERERA, F.P.; WEINSTEIN, I.B. Molecular epidemiology; recent advances and future directions. **Carcinogenesis**. V.21, n.3, p.517-524, 2000.
12. RACHET, B.; PARTANEN, T.; KAUPPINEN, T.; SASCO, A.J. Cancer risk in laboratory workers: an emphasis on biological research. *American Journal of Industrial Medicine*, v.38, n.6, p.651-665, 2000. [Review]
13. SEEDHOUSE, C.; FAULKNER, R.; ASHRAF, N.; DAS-GUPTA, E.; RUSSELL, N. Polymorphism in genes involved in homologous recombination repair interact to increase the risk of developing acute myeloid leukemia. **Clinical Cancer research**, v.10 p.2675-2680, 2004
14. SOLOMON, G.M.; MORSE, E.P.; GARBO, M.J.; MILTON, D.K. Stillbirth after occupational exposure to N-methyl-2-pyrrolidone. A case report and review of the literature. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, v.38, n.7, p.705-713, 1996.
15. TASKINEN, H.; KYIRONEN, P.; HEMMINKI, K.; HOIKKALA, M.; LAJUNEN, K.; LINDBOHM, M.L. Laboratory work and pregnancy outcome. *Journal of Occupational Medicine*, v.36, n.3, p.311-319, 1994.
16. TESTA, A.; RANALDI, R.; CARPINETO, L.; PACCHIEROTTI, F.; TIRINDELLI, D.; FABIANI, L.; GIULIANI, A.R.; URSO, M.; ROSSINI, A.; MATERAZZO, F.; PETYX, M.; LEONI, V. Cytogenetic biomonitoring of workers from laboratories of clinical analyses occupationally exposed to chemicals. *Mutation Research*, v.520, n.1-2, p.73-82, 2002.
17. TORCHIA, M.G. Report of survey: pregnancy outcomes in medical laboratory technologists. *Canadian Journal of Medical Technology*, v.56, n.1, p.20-29, 1994.

-
18. WENNBORG, H.; BODIN, L.; VAINIO, H.; AXELSSON, A. Solvent use and time to pregnancy among female personnel in biomedical laboratories in Sweden. *Occupational and Environmental Medicine*, v.58, p.225-231, 2001.
 19. WENNBORG, H.; BONDE, J.P.; STENBECK, M.; OLSEN, J. Adverse reproduction outcomes among employees working in biomedical research laboratories. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, v.28, n.1, p.5-11, 2002.
 20. WENNBORG, H.; MAGNUSSON, L.L.; BONDE, J.P.; OLSEN, J. Congenital malformations related to maternal exposure to specific agents in biomedical research laboratories. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, v.47, n.1, p.11-19, 2005.
 21. ZEEB, B.A.; AMPHLETT, J.S.; RUTTER, A.; REIMER, K.J. Potential for phytoremediation of polychlorinated biphenyl-(PCB-)contaminated soil. ***International journal of phytoremediation***, v.8, n.3 p.199-221, 2006.
 22. ZIBROWSKI, E.M.; ROBERTSON, J.M. Olfactory sensitivity in medical laboratory workers occupational exposed to organic solvent mixtures. *Occupational Medicine*, v.56, n.1, p.51-54, 2006.

ANEXOS

1 – Ficha do aluno
2 – Instruções para Defesa
3 – Declaração de dispensa do parecer do Comitê de Ética
4 – Autorização da Petrobrás para uso das informações
5 – Primeira relação de limites de exposição da ACGIH - 1947
6 – Meia-vida biológica de algumas substâncias químicas
7 – Classificação de Carcinógenos Adotada pela ACGIH
8 – Exemplos de limites de exposição ocupacional, modificados no período de 1947 a 2005
9 – Comparativo de LEO selecionados, das principais agências, em ppm
10 – Correlação entre as classificações de potencial de carcinogenicidade

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial

9141 - 4852912/1 - Paulo Antonio de Paiva Rebelo

Email: prebelo@rio.com.br
Data de Nascimento: 08/08/1956
Cédula de Identidade: RG - 3674251 - RJ
Local Nascimento: Estado do Piauí
Nacionalidade: Brasileira
Graduação: Médico - Universidade do Rio de Janeiro - - Rio de Janeiro - Brasil - 1979

Curso: Doutorado em Toxicologia e Análises Toxicológicas
Área: Toxicologia e Análises Toxicológicas
Data da Matrícula: 06/02/2003
Início da Contagem de Prazo: 06/02/2003
Data Limite: 06/06/2007
Orientador(es): Prof(a). Dr(a). Henrique Vicente Della Rosa - 06/02/2003 a --
 E.Mail: hvdrosa@usp.br
Proficiência em Línguas: Inglês, Aprovado em 04/05/2005
Prorrogação: 120 dias - Período de 06/02/2007 a 06/06/2007
Exame de Qualificação: Reprovado em 31/05/2005Aprovado em 03/08/2006
Data do Depósito do Trabalho:
Data máxima para aprovação da Banca:
Título do Trabalho:
Data de Aprovação da Banca:
Data Máxima para Defesa:
Data da Defesa:
Resultado da Defesa:
Ocorrência: Última matrícula em 05/02/2007

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Hor.	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Sit. Matric.
FBC5771-6	Seminários Gerais em Toxicologia	17/03/2003	29/06/2003	30	2	90.00	A	N	Concluída
HEP5757-3	Epidemiologia de agravos à saúde relacionados ao trabalho	30/04/2003	25/06/2003	60	4	90.00	A	N	Concluída
HSA5742-3	Saúde dos	06/05/2003	15/07/2003	60	4	95.00	A	N	Concluída

	Trabalhadores e a Saúde Pública								
FBC5729-4	Fundamentos Básicos da Avaliação da Toxicidade a Substâncias Químicas	05/08/2003	25/08/2003	75	5	80.00	A	N	Concluída
Atividade do Prog.	Participou do XIII Congresso Brasileiro de Toxicologia, com apresentação do trabalho "Avaliação e gerenciamento da exposição ocupacional a múltiplos agentes químicos em baixas concentrações", publicado na Revista Brasileira de Toxicologia, v. 16, n. 1, p. 222, 2003, Brasil	04/09/2003	04/09/2003	-	1	0.00	-	-	-
MPR5743-1	Epidemiologia Ambiental	07/10/2003	08/12/2003	90	6	100.00	A	N	Concluída
FBC5894-3	Embriofetotoxicidade de Agentes Químicos	03/11/2003	07/12/2003	75	5	100.00	A	N	Concluída

Créditos mínimos exigidos	Para Exame de Qualificação	Para Depósito de Dissertação/Tese	Créditos obtidos	
Disciplinas:	25	25	Disciplinas:	27
Atividades Programadas:	0	0	Atividades Programadas:	0
Seminários:	0	0	Seminários:	0
Estágios:	0	0	Estágios:	0
Total:	25	25		27

Créditos Atribuídos à Tese : 167

<p>Conceito até 31/12/1996: A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; D - Insuficiente, sem direito a crédito; E - Reprovado, sem direito a crédito; I - Incompleto; J - Abandono Justificado; T - Transferência.</p> <p>Conceito a partir de 02/01/1997: A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.</p> <p>Um(1) crédito equivale a (15) horas de atividade programada.</p>

Situação em: 20/04/2007 18:31

Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a argüição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para argüir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a argüição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a argüição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na argüição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 18 de março de 2005.

Profa. Dra. Bernadette D. G. M. Franco
Presidente da CPG/FCF/USP

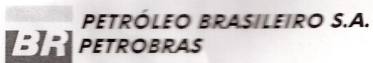
DECLARAÇÃO

Declaramos, para atender ao inciso VII - Exame de Qualificação (item 3.1.3, letra c), das Normas Específicas da CPG da FCF-USP, que a tese “Avaliação e gerenciamento da exposição ocupacional a agentes químicos – múltiplos, por longo período e em baixas concentrações – em laboratórios de pesquisas”, está dispensada da análise do Comitê de Ética em Pesquisa e/ou Comitê de Ética em Experimentação Animal, por utilizar apenas dados secundários, não tendo qualquer envolvimento direto de pessoas ou animais.

São Paulo, 20 de abril de 2007

Paulo Antonio de Paiva Rebelo
Aluno

Prof. Dr. Henrique Vicente Della Rosa
Orientador



Observação:

Uma cópia desta avaliação será enviada ao(s) autor(es).

Você desejaria:

ser identificado

permanecer anônimo

Avaliador: Leonardo Borges Medeiros Coelho / CENPES/SMS
nome e lotação

15/09/2006
data

Leonardo B. Medeiros Coelho
assinatura

Parte 4 – Avaliação Gerencial (a ser preenchido pelo Gerente – Geral)

(OBS: Caso o artigo seja considerado como de grande relevância ou aborde assuntos críticos, encaminhar para aprovação final do GE).

1. A divulgação deste artigo é conveniente e oportuna para a Companhia?

Sim

Não Justifique:

2. As informações contidas no artigo comprometem o negócio ou a imagem da Companhia?

Não

Sim Justifique:

3. O artigo revela tecnologias ou conhecimentos estratégicos da empresa que deveriam estar protegidos pelos mecanismos de Propriedade Intelectual?

Não

Enviar para avaliação do AG/PI → Liberado pelo AG/PI

Contra-indicado Justifique:

AG/PI

APROVAÇÃO FINAL:

[Assinatura]
Gerente
MARCO AURELIO BOSSIN
Gerente
Segurança, Meio Ambiente e Saúde
Matr.: 595.147-0
CENPES/PETROBRAS

Gerente Geral

August 1947

Industrial Hygiene Newsletter

15

1947 M. A. C. VALUES

The following maximum allowable concentration values were a part of the report submitted by the Committee on Threshold Limits and accepted by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists at the 1947 meeting. These values are revised annually.

GASES AND VAPORS

Substance	M. A. C. (ppm*)
Acetaldehyde	200
Acetic acids	10
Acetic anhydride	5
Acetone	500
Acrolein	0.5
Acrylonitrile	20
Ammonia	100
Amyl acetate	200
iso-Amyl alcohol	100
Aniline	5
Arsine	0.05
Benzene (benzol)	50
Bromine	1
1,3-Butadiene	1,000
n-Butanol	50
2-Butanone	200
n-Butyl acetate	200
Butyl "cellosolve"	200
Carbon dioxide	5,000
Carbon disulfide	20
Carbon monoxide	100
Carbon tetrachloride	50
"Cellosolve"	200
"Cellosolve" acetate	100
Chlorine	2
2-Chlorobutadiene	25
Chloroform	100
1-Chloro-1-nitropropane	20
Cyclohexane	400
Cyclohexanol	100
Cyclohexanone	100
Cyclohexene	400
Cyclopropane (propene)	400
o-Dichlorobenzene	50
Dichlorodifluoromethane	1,000
1,1-Dichloroethane	100
1,2-Dichloroethane (ethylene dichloride)	75
1,2-Dichloroethylene	200
Dichloroethyl ether	15
Dichloromethane	500
Dichloromonofluoromethane	1,000
1,1-Dichloro-1-nitroethane	10
Dichlorotetrafluoroethane	1,000
Dimethylaniline	5
Dimethylsulfate	1
Dioxane	100
Ethyl acetate	400
Ethyl alcohol	1,000
Ethyl benzene	200
Ethyl bromide	200
Ethyl chloride	1,000
Ethylene chlorhydrin	5
Ethylene oxide	100
Ethyl ether	400
Ethyl formate	100

Ethyl silicate	100
Formaldehyde	10
Gasolene	500
Heptane	500
Hexane	500
Hydrogen chloride	10
Hydrogen cyanide	20
Hydrogen fluoride	3
Hydrogen selenide	0.1
Hydrogen sulfide	20
Isophorone	25
Mesityl oxide	50
Methanol	200
Methyl acetate	200
Methyl bromide	20
Methyl butanone	100
Methyl "cellosolve"	25
Methyl "cellosolve" acetate	25
Methyl chloride	100
Methylcyclohexane	500
Methyl cyclohexanol	100
Methyl cyclohexanone	100
Methyl formate	100
Methyl iso-butyl ketone	100
Monochlorobenzene	75
Monofluorotrichloromethane	1,000
Mononitrotoluene	5
Naphtha (coal tar)	200
Naphtha (petroleum)	500
Nickel carbonyl	1
Nitrobenzene	1
Nitroethane	100
Nitrogen oxides (other than nitrous oxide)	25
Nitroglycerine	0.5
Nitromethane	100
2-Nitropropane	50
Octane	500
Ozone	1
Pentane	1,000
Pentanone (methyl propanone)	200
Phosgene	1
Phosphine	0.05
Phosphorus trichloride	0.5
iso-Propanol	400
Propyl acetate	200
iso-Propyl ether	400
Stibine	0.1
Stoddard solvent	500
Styrene monomer	200
Sulfur chloride	1
Sulfur dioxide	10
1,1,2,2-Tetrachloroethane	5
Tetrachloroethylene	100
Toluene	200
Toluidine	5
Trichloroethylene	150
Turpentine	100
Vinyl chloride (chloroethane)	500
Xylene	200

TOXIC DUSTS, FUMES, AND MISTS

Substance	Mg/M ³ *
Antimony	0.1
Arsenic	0.1

Barium	0.5
Cadmium	0.1
Chlorodiphenyl	1
Chromic acid and chromates (as CrO ₃)	0.1
Cyanide as CN	5
1, 2-Dichloropropene (propylene dichloride) (ppm)	75
Dinitrotoluene	1.5
Fluorides	2.5
Iodine	0.1
Iron oxide fume	15
Lead	0.15
Magnesium oxide fume	15
Manganese	6
Mercury	0.1
Pentachloronaphthalene	0.5
Pentachlorophenol	0.5
Phosphorus (yellow)	0.1
Phosphorus pentachloride	1
Phosphorus pentasulfide	1
Selenium, compounds as selenium	0.1
Sulfuric acid	0.5
Tellurium	0.1
Tetryl	1.5
Trichloronaphthalene	5
Trinitrotoluene	1.5
Zinc oxide fumes	15

MINERAL DUSTS

Substance	M. P. P. C. F.*
Alundum	50
Asbestos	5

M. A. C. VALUES—

Carborundum	50
Dust (nuisance, no free silica)	50
Mica (below 5 percent free silica)	50
Portland cement	50
Silica—high (above 50 percent free SiO ₂)	5
Silica—medium (5 to 50 percent free SiO ₂)	20
Silica—low (below 5 percent free SiO ₂)	50
Slate (below 5 percent free SiO ₂)	50
Soapstone (below 5 percent free SiO ₂)	50
Talc	20
Total dust (below 5 percent free SiO ₂)	50

RADIATIONS

Material or radiation	Radiant energy
Gamma radiation	0.1 roentgen per day.
Radon	10 ⁻⁸ curies per cubic meter.
Thoron	10 ⁻⁸ curies per cubic meter.
X-ray	0.1 roentgen per day.

*ppm=parts per million.
*Mg/M³=milligrams per cubic meter.
*M. P. P. C. F.=million particles per cubic foot of air, standard light field count.

755524-47

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	Óxido de Ferro (Fe ₂ O ₃) fumos	12 h
Cloro	< 20 min	Poeira mineral	> 6 meses
Clorofórmio	15-30 min	Sulfeto de hidrogênio	< 20 min
DDT(Diclorodifeniltricloroetano)	1-3 anos	Tetracloroeto de Carbono	3 h
Dicloro-difluoro-metano	9,4 min	Tetracloroetileno	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, B.E. Lognormal model for determining dose-response curves from epidemiological data and for health risk assessment. **Applied Occupational and Environmental Hygiene**, v.16, n.7, p.745-54, 2001.

CLASSIFICAÇÃO DE CARCINÓGENOS ADOTADA PELA ACGIH

- A1.** Carcinogênico confirmado para humanos: o agente é carcinogênico para humanos com base no peso de evidência proveniente de estudos epidemiológicos;
- A2.** Suspeito de ser carcinogênico para humanos: são aceitos dados de estudos em humanos como adequados em qualidade, mas são conflitantes ou insuficientes para classificar o agente como confirmado de ser carcinógeno em humanos; ou o agente é carcinógeno em modelos experimentais animais, em dose, por rota de exposição, em localização, tipo histológico, ou por mecanismos considerados relevantes para exposição de trabalhadores. O tipo A2 é utilizado primariamente quando a evidência de carcinogenicidade em humanos é limitada e existe suficiente evidência em experimentos animais, com relevância para humanos;
- A3.** Confirmado como carcinógeno para animais com relevância desconhecida para humanos: o agente é carcinogênico em experimentos animais em dose relativamente alta, por rota de administração, na localização, de tipo histológico, ou por mecanismos que pode não vir a ser relevante para trabalhadores expostos. Estudos epidemiológicos disponíveis não confirmam aumento de risco para câncer em humanos expostos. Evidências disponíveis não sugerem de modo plausível, que o agente cause câncer em humanos, exceto sob condições incomuns, rotas ou níveis de exposição improváveis;
- A4.** Não classificável como um carcinógeno para humanos: qualquer agente que causa preocupação que possa ser carcinogênico para humanos, mas que ainda não pode ser estimado conclusivamente, porque necessita dados. Estudos animais ou *in vitro* não proporcionam indicativos de carcinogenicidade suficientes para classificá-lo em uma das outras categorias;
- A5.** Não suspeito como um carcinógeno para humanos: o agente não é suspeito de ser carcinógeno em humanos com base em estudos epidemiológicos em humanos, apropriadamente realizados. Estes estudos têm seguimento suficientemente longos, histórico de exposição confiável, doses suficientemente altas e poder estatístico para concluir que a exposição ao agente não mostra risco de câncer significativo para humanos; ou a evidência sugere falta de carcinogenicidade em experimentos animais suportados por dados mecanísticos.

Exemplos de limites de exposição ocupacional, modificados no período de 1947 a 2005

SUBSTÂNCIA	Número CAS	MAC 1947	TLV-TWA 1988-1989	TLV-TWA 1993-1994	TLV-TWA 1998	TLV-TWA 2003	TLV-TWA 2004	TLV-TWA 2005
Acetato de isopropila	108-21-4	200 ppm	250 ppm	250 ppm	250 ppm	100 ppm	100 ppm	100 ppm
Ácido sulfúrico	7664-93-9	0,5 mg/m ³	1 mg/m ³	1 mg/m ³	1 mg/m ³	1 mg/m ³	0,2 mg/m ³	0,2 mg/m ³
Benzeno	71-43-2	50 ppm	10 ppm	10 ppm	0,5 ppm	0,5 ppm	0,5 ppm	0,5 ppm
Brometo de metila	74-83-9	20 ppm	5 ppm	5 ppm	1 ppm	1 ppm	1 ppm	1 ppm
1,3- Butadieno	106-99-0	1.000 ppm	10 ppm	10 ppm	2 ppm	2 ppm	2 ppm	2 ppm
Cádmio e compostos como Cd	7440-43-9	0,1 mg/m ³	0,05 mg/m ³	0,01 mg/m ³	0,01 mg/m ³	0,01 mg/m ³	0,01 mg/m ³	0,01 mg/m ³
Cloreto de vinila	75-01-4	500 ppm	5 ppm	5 ppm	5 ppm	1 ppm	1 ppm	1 ppm
Cloro	7782-50-5	2 ppm	1 ppm	0,5 ppm	0,5 ppm	0,5 ppm	0,5 ppm	0,5 ppm
Diclorvos (DDVP)	62-73-7		0,1 ppm	0,1 ppm	0,9 mg/m ³	0,1 mg/m ³	0,1 mg/m ³	0,1 mg/m ³
1,4- Dioxano	123-91-1	100 ppm	25 ppm	25 ppm	25 ppm	20 ppm	20 ppm	20 ppm
Estireno, monômero	100-42-5	200 ppm	50 ppm	50 ppm	20 ppm	20 ppm	20 ppm	20 ppm
Manganês e compostos inorgânicos c/ Mn	7439-96-5	6 mg/m ³	5 mg/m ³	5 mg/m ³	0,2 mg/m ³	0,2 mg/m ³	0,2 mg/m ³	0,2 mg/m ³
Mercúrio Elemental e compostos inorgânicos incluindo vapor de Hg	7439-97-6	0,1 mg/m ³	0,05 mg/m ³	0,05 mg/m ³	0,025 mg/m ³	0,025 mg/m ³	0,025 mg/m ³	0,025 mg/m ³
2- Metoxietanol (EMMEG)	109-86-4	25 ppm	5 ppm	5 ppm	5 ppm	5 ppm	5 ppm	5 ppm
Monóxido de Carbono	630-08-0	100 ppm	50 ppm	25 ppm	25 ppm	25 ppm	25 ppm	25 ppm
Percloroetileno (tetracloroetileno)	127-18-4	100 ppm	50 ppm	25 ppm	25 ppm	25 ppm	25 ppm	25 ppm
Tolueno	108-88-3	200 ppm	100 ppm	50 ppm	50 ppm	50 ppm	50 ppm	50 ppm

Fonte: TLVs[®] and BEIs[®] da ACGIH

Notas: Para o Manganês foi proposto o valor de 0,03 mg/m³, recusado em 2004. Para o 2- Metoxietanol está sendo proposto o novo limite de 0,1 ppm

MAC – Concentrações Máximas Permissíveis (Denominação adotada pela ACGIH até 1955 para os limites de exposição)

CAS – Número de registro no *Chemical Abstracts Sistem da American Chemical Society*

Legenda: Célula azul – Ano no qual o valor foi adotado – e Célula amarela – Substância com proposta de mudança no valor

Comparativo de LEO selecionados, das principais agências, em ppm

Substância	ACGIH – TLV-TWA	OSHA – PEL	NIOSH – REL	DFG – MAK	Maior Diferença
Acetona	500	1.000	250	500	75 %
Amônia	25	50	25	20	60 %
Benzeno	0,5	1	0,1	-	90 %
2-butoxietanol	20	50	5	20	90 %
Dissulfeto de carbono	1	20	1	5	95 %
Monóxido de Carbono	25	50	35	30	50%
Clorodifenil	0,5	0,5	0,001	0,05	99,8 %
Cicloexano	100	300	300	200	66,7 %
Cicloexanona	20	50	25	-	60 %
Dietilamina	5	25	10	5	80 %
2-Dietilaminoetanol	2	10	10	5	80 %
2-Etoxietanol	5	200	0,5	5	99,7 %
2-Etoxietyl acetato	5	100	0,5	5	99,5 %
Heptano	400	500	85	500	83 %
Isopentano	600	1.000	120	1.000	88 %
Éter Isopropílico	250	500	500	200	60 %
Óxido mesitílico	15	25	10	25	60 %
2-Metóxietyl	0,1	25	0,1	5	99,6 %
Metil n-butyl cetona	5	100	1	5	99 %
Metilcicloexano	400	500	400	200	60 %
Metil isoamil cetona	50	100	50	10	90 %
Metil isobutyl cetona	50	100	50	20	80 %
Octano, todos isômeros	300	500	75	500	85 %
Pentano, todos isômeros	600	1.000	120	1.000	88 %
Estireno, monomero	20	100	50	20	80 %
Dióxido de enxofre	2	5	2	0,5	90 %
Chumbo tetrametila	0,15	0,075	0,075	0,05	66,6 %
Tolueno	50	200	100	50	75 %
Fosfato de tributíla	0,2	5	0,2	1	96 %
2,4,6-Trinitrotolueno-TNT	0,1	1,5	0,5	0,011	99,3 %

Fonte: 2006 Guide to Occupational Exposure Values ⁽¹³⁾, compilado pela ACGIH

Legenda: Na célula vermelha está o valor mais restritivo e na célula azul o maior valor

Correlação entre as classificações de potencial de carcinogenicidade

Categoria	ACGIH	EPA	IARC	MAK	NIOSH	NTP
Carcinogênico confirmado para humanos	A1	EPA-A	IARC-1	MAK-1	NIOSH-Ca	NTP-K
Provável de ser carcinogênico para humanos	A2	EPA-B	IARC-2A	MAK-2		NTP-R
		EPA-B1 EPA-B2				
Confirmado como carcinógeno para animais com relevância desconhecida para humanos	A3	EPA-C				
Possível carcinógeno em humanos*			IARC-2B	MAK-3		
				MAK-3A MAK-3B		
Não classificável como um carcinógeno para humanos	A4	EPA-D	IARC-3	MAK-4		
Não suspeito como carcinógeno para humanos	A5	EPA-E	IARC-4	MAK-5		

Fonte: 2006 Guide to Occupational Exposure Values ⁽¹³⁾, compilado pela ACGIH

Notas: EPA-B1 – evidência limitada de carcinogenicidade nos estudos epidemiológicos.

EPA-B2 – suficiente evidência em animais; inadequada evidência ou ausência de dados em estudos epidemiológicos.

IARC-2A – provável carcinogênico para humanos

IARC-2B – possível carcinogênico para humanos

MAK 1 – carcinógeno para humano

MAK 2 – carcinógeno em animais

MAK 3 – suspeito de ser carcinógeno

MAK-3A – substâncias para as quais o critério para classificação nas categorias 4 e 5 são atendidos, mas para os quais os dados são insuficientes para estabelecer um valor MAK

MAK-3B – substâncias para as quais testes *in vitro* ou estudos animais têm fornecido evidência de efeito carcinogênico que não é suficiente para classificar em outra categoria

MAK 4 – substâncias químicas com mecanismos de ação conhecidos como não-genotóxicas

MAK 5 – agentes químicos para os quais, com base na relação dose-resposta e toxicocinética, pode ser avaliado baixo potencial carcinogênico genotóxico.

NIOSH-Ca – Definido como carcinógeno, sem outra categorização

NTP-K – Carcinógeno confirmado (*Known*)

NTP-R – Razoavelmente previsto como carcinógeno para humanos (*RAHC = Reasonably anticipated to be a human carcinogen*)

* Limitada evidência de carcinogenicidade em animais na ausência de dados em humanos