

José Tarcísio Penteado Buschinelli

# Toxicologia ocupacional

Toxicologia ocupacional



FUNDACENTRO  
FUNDACAO JORGE DUPRAT FIGUEIREDO  
DE SEGURANCA E MEDICINA DO TRABALHO

# *Toxicología ocupacional*



**Presidência da República**

Jair Messias Bolsonaro

**Ministério da Economia**

Paulo Roberto Nunes Guedes

**Fundacentro**

**Presidência**

Felipe Mêmolo Portela

**Diretoria de Conhecimento e Tecnologia**

Marina Brito Battilani

**Diretoria de Pesquisa Aplicada**

Marcelo Prudente de Assis

**Diretoria de Administração e Finanças**

Francisco Rogério Lima da Silva

José Tarcísio Penteado Buschinelli

# *Toxicologia ocupacional*

São Paulo



2020

Qualquer parte desta publicação pode ser reproduzida, desde que citada a fonte.  
Disponível também em: [www.fundacentro.gov.br](http://www.fundacentro.gov.br)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)  
Serviço de Documentação e Biblioteca – SDB / Fundacentro  
São Paulo – SP  
Sergio Roberto Cosmano CRB-8/7458

Buschinelli, José Tarcísio Penteado.

Toxicologia ocupacional [Texto] / José Tarcísio Penteado

Buschinelli. – São Paulo: Fundacentro, 2020.

622 f. : il.

ISBN 978-85-92984-30-4.

1. Toxicologia. 2. Produtos Químicos. 3. Doenças Ocupacionais. 4. Avaliação de Risco. 5. Contaminação. 6. Locais de Trabalho.
- I. Buschinelli, José Tarcísio Penteado. II. Título.

CIS

CDU

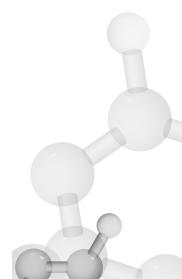
Mg Gi Mc Qra Yiq Hb

615.9 : 54-4 : 349.24

### Ficha técnica

*Editora-chefe:* Gláucia Fernandes

*Preparação de originais:* Karina Penariol Sanches  
*Capa, projeto gráfico e diagramação:* Flávio Galvão



## *Agradecimentos*

Esta obra não seria possível sem um longo aprendizado que teve o concurso de muitos. Com certeza, os trabalhadores com doenças causadas por agentes químicos no trabalho que atendi ao longo destes quarenta anos foram os principais professores, juntamente com os trabalhadores que nos ensinaram os detalhes dos processos de produção por ocasião das visitas aos locais de trabalho. Também nas visitas que permitiram a compreensão das nuances dos processos e das formas de exposição e absorção de substâncias químicas nos locais de trabalho, o concurso dos colegas higienistas da Fundacentro teve grande importância.

Quanto aos professores formais, tenho que agradecer a todos, mas alguns naturalmente se destacam, em especial as professoras Olga e Lurdes, respectivamente de Biologia e Química no ensino médio de uma escola pública, que me deram o gosto pelas duas disciplinas – e a Toxicologia é uma das junções prática delas.

Nos cursos superiores, graduação, residência e pós-graduação, tive a oportunidade de aprender com grandes professores. Não é possível nomear todos, mas é impossível não citar, na Medicina, os inesquecíveis Luiz Carlos Morrone, Bernardo Bedrikow e Diogo Pupo Nogueira e, na Farmácia, Henrique Della Rosa e Seize Oga. E a também inesquecível professora Ester Fonseca Moraes, pioneira da Toxicologia no Brasil.

Também os agradecimentos vão para todos os alunos a quem tive a oportunidade de ensinar em todos os níveis, graduação, residência e pós-graduação, pois, com suas dúvidas, muito aprendemos e estámos sempre estimulados a estudar.

Na elaboração da obra em si, além dos colegas e amigos que são coautores, gostaria de agradecer à equipe de Publicações da Fundacentro, coordenada pela Glauzia Fernandes e composta da revisora Karina Sanches e do designer Flávio Galvão, que, apesar de diminuta, esforçou-se muito para a concretização desta publicação, e em especial à biblioteconomista Erika Santos, que não obstante ter ido cursar o seu doutorado na Europa, fez questão de continuar seu cuidadoso trabalho de normalização da bibliografia do livro.





## Prefácio

*- Professor, onde eu acho isso aí que você falou?* – Quase invariavelmente ouço essa frase após ministrar aulas, em especial as do curso de Doenças Profissionais por Agentes Químicos. A resposta é sempre a mesma: não existe em um só livro.

Para um bom entendimento do aluno, é necessário combinar de forma didática conceitos de Química Básica, Higiene do Trabalho e Toxicologia. Por normalmente partirem do princípio de que os alunos/leitores dominam esses conhecimentos, os livros de Toxicologia Ocupacional não se detêm a eles, razão pela qual resolvi elaborar uma obra que os trouxesse juntos.

Após mais de três décadas de trabalho e ensino na área de Toxicologia Ocupacional, ficou claro que um dos problemas principais está no conhecimento básico de Química e suas implicações na exposição a agentes químicos nos ambientes de trabalho – objeto da Higiene do Trabalho – e na interpretação correta das informações a respeito de seus efeitos – objeto da Toxicologia Aplicada à Saúde dos Trabalhadores.

Este panorama foi o principal móvel para elaborar este livro. A obra não é um tratado sobre o assunto nem tem a pretensão de sê-lo, mas traz informações básicas que permitam ao leitor ter alguns conhecimentos para aplicar em seu dia a dia e também buscar informações disponíveis na internet dispondo de mais facilidade para interpretá-las.

Não obstante a maioria dos capítulos ser de minha autoria, na verdade não me sinto escritor solitário, visto ter me embasado em vários grandes professores com os quais tive o privilégio de ter convivido.

O tempo de elaboração desta obra não foi dos quase dois anos utilizados em sua redação, mas sim dos quase quarenta anos de vivência na área. Ela se constituiu basicamente de estudos dos locais de trabalho, atendimento aos trabalhadores com doenças relacionadas a agentes químicos e ensino em residência, especialização e graduação. A experiência nos locais de trabalho também permitiu o aprendizado por meio da interação com vários profissionais, como químicos, físicos, engenheiros, farmacêuticos, médicos, técnicos de segurança, entre outros, além de, evidentemente, com os trabalhadores, que nos ajudam muito com o saber operário. Essas vivências e o contato com as dúvidas manifestadas pelos alunos e os profissionais, tanto na área pública quanto privada, nortearam a elaboração deste livro.



## *Apresentação*

Honrado pelo convite do prezado colega e querido amigo Prof. José Tarcísio Penteado Buschinelli para escrever a apresentação da presente obra, fui obrigado a usufruir do privilégio inaudito de tomar conhecimento e ler, em primeira mão, aquilo que seria esperado que eu apresentasse aos leitores, aos estudiosos, aos consultentes, aos profissionais das mais diferentes extrações e aos curiosos. E o faço com alegria e orgulho, pois tal privilégio oportunizou que eu aferisse, de alguma forma, meus conhecimentos em Química Básica Aplicada, Higiene Ocupacional (do Trabalho), Toxicologia Ocupacional e Medicina do Trabalho, especialidade médica a que me dedico desde 1972.

Aliás, deve ter sido em 1972, no máximo 1973, a época em que, trabalhando na Fundacentro, fui convidado a escrever uma resenha do livro *Précis de Toxicologie Industrielle et des Intoxications Professionnelles*, do belga Robert Lauwerys. Já movido pela eterna curiosidade e sede de estudar, e por boas pitadas de humor que sempre me ajudaram a viver, iniciei a dita resenha pela tradução literal da palavra francesa “précis”, exclamando, logo na primeira linha: “preciso de Toxicologia!”. O substantivo também existe em português, como obra literária concisa, mas eu exclamava enquanto na primeira pessoa do verbo “precisar”, declarando ser esta uma grande necessidade para mim e para todos os profissionais de Saúde e Segurança do Trabalho. Foram-se 47 anos, e eu continuo precisando muito de Toxicologia...

Felizmente, agora, já não são necessários outros idiomas – francês, inglês, espanhol, alemão – que na época eu aprendia para poder estudar Medicina do Trabalho. Posso e podemos fazê-lo, agora, em português.

Mais do que isso: como bem observou o Prof. Tarcísio, podemos fazê-lo começando por estudar ou reestudar a Química Básica, e isto pela instrumentalização de professores que têm duas formações de graduação – Medicina e Farmácia/Bioquímica – como é o caso do Prof. Tarcísio e da Prof.<sup>a</sup> Cláudia Esteban, uma das colaboradoras da presente obra. O Prof. Tarcísio convidou também outros colegas muito conhecidos e reconhecidos, como o Prof. Eduardo Algranti, o Prof. Eduardo Mello De Capitani e o Prof. Jefferson Benedito de Freitas, os quais ampliam a solidez deste compêndio, pelo muito que sabem, pelo o que ensinam e pelo o que fazem. Há muito tempo também!



Assim, esta obra tem um diferencial importante, pois reúne experiências e pessoas do nosso contexto, que vivem o mundo real dos nossos problemas, que honram nossas instituições de pesquisa, de ensino ou de serviço onde estão inseridos e que valorizam o que há de melhor em nosso país. São nossos colegas ilustres, são nossos amigos tão respeitados e queridos, são os construtores do conhecimento clínico, toxicológico e ambiental na confluência dos campos da Medicina do Trabalho, da Higiene do Trabalho, da Toxicologia Ocupacional, inseridos em nossas melhores instituições.

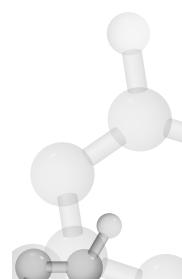
Lembrando-me dos nossos três pneumologistas, eu diria que esta é uma obra de muito fôlego... São dez capítulos com muitas subdivisões e ramificações taxonómicas, as quais, por si só, já mostram o caráter enciclopédico deste livro. Chamou-me a atenção, também, uma série de quadros – ou *box* (na linguagem de diagramação gráfica) – em que são contados *cases* ou inseridas “dicas” extremamente valiosas. A leitura é fácil, agradável e tem sempre um gostinho de quero mais. Assim, um texto que tinha tudo para ser insípido e chato é, na verdade, superatraente e agradável. Quem começa a ler não quer mais parar. E, se quiser saber mais, há centenas de referências e indicações bibliográficas, além de esquemas, figuras e até imagens históricas ou emblemáticas do desenvolvimento destas áreas no mundo e no Brasil.

Assim, apresento e recomendo este belíssimo texto organizado e majoritariamente escrito pelo Prof. Tarcísio, enriquecido com preciosas contribuições de outros colegas ilustres. Faço-o como um profissional sênior (para não dizer idoso); como professor nos campos da Saúde Pública, da Saúde Coletiva, da Saúde do Trabalhador e da Medicina do Trabalho; mas, ainda, como autor de obras coletivas bem conhecidas em nosso meio, as quais sempre contaram também com as contribuições dos colegas Tarcísio, Algranti, Capitani, Jefferson, entre outros.

Preciso de Toxicologia! Precisamos de Toxicologia! Mas com as bases da lógica química e bioquímica bem visíveis e compreendidas. E agora já temos por onde estudar, por onde apreender, por onde praticar, e mesmo, por onde ensinar!

Bem-vindos a esta preciosa obra!

Prof. René Mendes



## ***Lista de abreviaturas e siglas***

°C – Graus Celsius

Δ-ALA-D – Delta Ala-dehidrase

μg – micrograma

μg/cm<sup>2</sup> – Micrograma por centímetro quadrado

μg/dL – Microgramas por decilitro

μg/g.creat. – Microgramas por grama de creatinina

μg/L – Microgramas por litro

μg/m<sup>3</sup> – Microgramas por metro cúbico

μg/m<sup>2</sup>/hora – Micrograma por metro quadrado por hora

μm – Micrômetro

μmol – Micromol

1-HP – 1-hidroxipireno

1PG2ME – 1-Propileno glicol 2-metil-éter

2,4D – 2,4 Diclorofenóxiacético-

2,5HD – 2,5 hexanodiona

2PG1EE – 2-Propileno glicol 1 etil éter

2PG1ME – 2-Propileno glicol 1-metil-éter

2PG1PhE – 2-Propileno glicol 1-fenil éter

3-HBAP – 3-hidroxibenzo(a)pireno

AAT – Asma agravada pelo trabalho

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

ABRASCO – Associação Brasileira de Saúde Coletiva

ABS – Acrylonitrile-butadiene-styrene (acrilonitrila butadieno estireno)

ACGIH – American Conference of Governmental Industrial Hygienists  
(Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais)



AChE – Acetilcolinesterase

ADH – Álcool desidrogenase

AGS – Ausschuss für Gefahrstoffe (Comitê de Substâncias Perigosas)

AIHA – American Industrial Hygienists Association (Associação Americana de Higienistas Industriais)

ALA – Ácido aminolevulínico

ALA-U – Ácido aminolevulínico na urina

ALA-D – Ácido delta-aminolevulínico dehidrase

ALDH – Aldeído desidrogenase

Al-U – Alumínio na urina

AMCC – N-acetyl-S-(metilcarbamoil)cisteína

AMMA – Ácido S-acetamido-metil mecaptúrico

AO – Asma ocupacional

ART – Advanced Reach Tool (Ferramenta Avançada Reach)

ATSDR – Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Agência para Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças)

B(a)P – Benzo(a)pireno

B2MG –  $\beta$ -2-microglobulina

BAL – British anti Lewisite (antilevisita britânico)

BAR – Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (valor de referência biológica ocupacional)

BAT – Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (valor de tolerância biológica ocupacional)

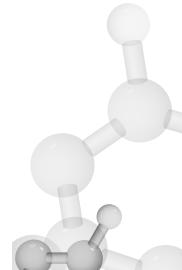
BEI – Biological Exposure Indice (índice biológico de exposição)

BeLPT – Beryllium lymphocyte proliferation test (teste de proliferação de linfócitos por berílio)

BGV – Biological Guidance Value (Valor biológico guia)

BLV – Biological Limit Value (valor limite biológico)

BLW – Biologische Leit-Werte (valor de orientação biológica)



BMGV – Biological monitoring guide value (valor guia para monitoramento biológico)

BPA – Bisfenol A

BuChE – Butirilcolinesterase

CAS – Chemical Abstracts Service

CAT – Comunicação de Acidente de Trabalho

CCE – Comissão da Comunidade Europeia

Cd-MT – Cádmio metalotioneína (complexo)

Cd-S – Cádmio no sangue

Cd-U – Cádmio urinário

CE – Comissão Europeia

CEO – 2- cloroetileno óxido

CFC – Clorofluorcarbono

CG-MS – Cromatografia gasosa com detector de massa

CL50 – Concentração letal 50%

cm<sup>3</sup> – Centímetro cúbico

COHb – Carboxihemoglobina

COMb – Carboximioglobina

COV – Composto orgânico volátil

CrIII – Cromo trivalente

CrU – Cromo urinário

CrVI – Cromo hexavalente

CSE – Chronic Solvent Encephalopathy (encefalopatia crônica por solventes)

CYP – Citocromo P450

CYP2E1 – Citocromo P4502E1

CYS – Cisteína

DA – Doença de Alzheimer



DAD – Dano alveolar difuso

DCB – Doença crônica do berílio

DCM – Diclorometano

DCPA – 3,4- dicloropropionanilida

DCVC – S-(1,2 diclovinil)-L-cisteína

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

DECOS – Dutch Council's Expert Committee on Occupational Safety (Conselho de Especialistas do Comitê Holandês de Segurança Ocupacional)

DEGBE – Dietileno glicol butil éter

DEGDEE – Dietileno glicol dietil éter

DEGDME – Dietileno glicol dimetil éter

DEGEE – Dietileno glicol etil éter

DEGME – Dietileno glicol metil éter

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft (Fundação Alemã de Pesquisa)

DHDD – Dihidrodiolhidrogenase

DHMO – Dyhidrogen monoxide (monóxido de dihidrogênio)

DL50 – Dose letal 50%

DLCO – Difusão pulmonar de monóxido de carbono

DMA – Ácido dimetil-arsínico

DMA – Dimetilacetamida

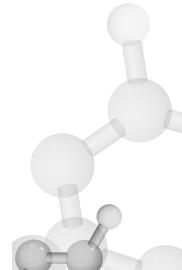
DMAC – Dimetilacetamida

DMEL – Derived minimal effect level (nível de mínimo efeito derivado)

DMF – Dimetilformamida

DMPS – Ácido dimercaptopropanosulfonato

DMSA – Ácido dimercaptosuccínico



DMT 1 – Divalent metal transporter 1 (transportador de metais divalentes 1)

DNA – Deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)

DNEL – Derived no-effect level (nível de não efeito derivado)

DNS – Delayed neurological syndrome (síndrome neurológica retardada)

Dp – Depuração

DP – Doença de Parkinson

DPGBE – Dipropileno glicol butil éter

DPGME – Dipropileno glicol metil éter

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica

E-200 – Ácido sórbico

E-210 – Ácido benzoico

ECETOC – European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (Centro Europeu para Toxicologia de Substâncias Químicas)

EDTANa<sub>2</sub>Ca – Etileno Diamino Tetra-acetato de Cálcio e Sódio

EE – Exposição excessiva

EFSA – European Food Safety Authority (Autoridade Europeia para Segurança de Alimentos)

EGBE – Etileno glicol n-butil éter

EGDEE – Etileno glicol dietil éter

EGDME – Etileno glicol dimetiletileno

EGEE – Etileno glicol etil éter

EGiPE – Etileno glicol isopropil éter

EGME – Etileno glicol monometil éter

EGnPE – Etileno glicol n-propil éter

EGPhE – Etileno glicol fenil éter

EH – epóxi-hidrolase



EKA – Expositionsäquivalente für krebserzeugende arbeitsstoffe  
(equivalentes de exposição para substâncias cancerígenas ocupacionais)

EMKG – Einfaches maßnahmenkonzept gefahrstoffe (conceito de ação simples para substâncias perigosas)

eNOS – Óxido Nítrico Sintetase Endodelial

EP – Protoporfirina eritrocitária

EPA – Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental)

EPI – Equipamento de proteção individual

FAO – Food and Agriculture Organization (Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação)

FID – Flame ionization detector (detector de ionização de chama)

FISPQ – Ficha de informações sobre produtos químicos

FJ – Coleta da amostra de urina no final da jornada

FS – Coleta da amostra de urina no final da última jornada de trabalho da semana

g/Kg – Gramas por quilograma

G6PD – Glicose-6-Fosfato desidrogenase

GABA – Ácido gama aminobutírico

gamaGT – Gama glutamiltransferase

GES – Grupo de Exposição Similar

GHS – Sistema globalmente harmonizado de classificação e rotulagem de produtos químicos

GLP – Gás liquefeito de petróleo

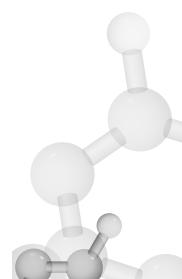
GSH – Glutationa

GST – Glutiona-S-transferase

Hb – Hemoglobina

HbCO – Carboxi-hemoglobina

HCH – Hexaclorociclohexano



HDI – Hexametileno diisocianato

Hg-S – Mercúrio no sangue

Hg-U – Mercúrio na urina

HMF – N-hidroximetilformamida

HMMAC – N-Hidroximetil-N-Metilacetamida

HMMF – N-hidroxi-N-metilformamida

HPA – Hidrocarboneto policíclico aromático

HSE – Health Safety Executive (Executivo de Segurança e Saúde)

IARC – International Agency on Research on Cancer (Agência Internacional de Pesquisa em Câncer)

IBEf – Indicador biológico de efeito

IBEx- Indicador biológico de exposição

IBMP – Índice biológico máximo permitido

IDA – Ingestão diária aceitável

IDLH – Immediately dangerous to life or health (imediatamente perigoso para a vida ou saúde)

IFN $\gamma$  – Interferon gama

IFV – Inhalable fraction and vapor (fração inalável e vapor)

IgE – Imunoglobulina E

IgG – Imunoglobulina G

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

INRS – Institut National de Recherche et de Sécurité (Instituto Nacional de Pesquisa e Segurança)

IPCS – International Programme of Chemical Safety (Programa Internacional de Segurança Química)

IPVS – Imediatamente perigoso para a vida ou saúde

IR – Infravermelho

JECFA – The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives  
(Comitê Conjunto de Especialistas da FAO/OMS em Aditivos de Alimentos)

KOW – Coeficiente de partição octanol/água

L – litro

LBE – Limite biológico de exposição

LD – Limite de detecção

LEO – Limite de exposição ocupacional

LLNA – Local lymph node assay (ensaio em linfonodo local)

LMA – Leucemia mieloide aguda

LNT – Linear no threshold (linear sem limiar)

LOAEL – Lowest observed adverse effect level (menor efeito adverso observado)

LogKOW – Logaritmo a base 10 do coeficiente de partição octanol/água

LQ – Limite de quantificação

m<sup>3</sup> – metro cúbico

MAG – Metal active gas (metal por gás ativo – solda)

MAK – Maximale arbeitsplatz-konzentration (concentração máxima em local de trabalho)

MAO – Monoaminoxidase

MB – Monitoramento biológico

MBK – Metil-butil-cetona

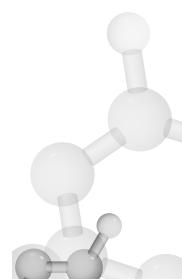
MDA – Metíleno dianilina

MDI – Metíleno Bisfenil Isocianato

Mdr – Multidrug resistant proteins (proteínas de resistências a múltiplas drogas)

MEASE – Metalease (ferramenta de avaliação de exposição a metais da Reach)

MeHg – Metilmercúrio



MEK – Metil-etil-cetona  
mg – Miligrama  
mg/g.creat. – Miligramas por grama de creatinina  
mg/Kg – Miligramas por quilograma  
mg/L – Miligramas por litro  
MHb – Meta-hemoglobina  
MHC – Major histocompatibility complex (complexo principal de histocompatibilidade)  
MIBK – Metil-isobutil-cetona  
MIC – Metil isocianato  
miRNA – Micro RNA  
ml – Mililitro  
MMA – Ácido metil-arsônico  
mmHg – Milímetros de mercúrio  
mmol/L – Milimoles por litro  
MMT – Manganês metilciclopentadienil tricarbonil  
MOA – Modo de ação  
MPTP – 1,2,3,6 Tetrahidro-1-metil-4-fenilpiridina  
MRL – Minimal risk levels (níveis de risco mínimo)  
MSDS – Material safety data sheet (ficha de segurança de materiais)  
MT – Metalotioneína  
N-AcCys – N-acetilcisteína  
NADH – Nicotinamide adenine dinucleotide (Dinucleotídio adeninanicotidamina na forma reduzida)  
NADPH – Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (Dinucleotídio adeninanicotidamina fosfatado na forma reduzida)  
NAG – N-Acetyl-  $\beta$ -D-glucosaminidase  
NCTB – Neurobehavioral core test battery (bateria de teste do núcleo neurocomportamental)

ng/L – Nanogramas por litro

NIOSH – National Institute for Occupational Safety and Health  
(Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional)

NIH – National Institutes of Health (Institutos Nacionais de Saúde)

Ni-U – Níquel urinário

nm – Nanômetro

NMAC – N-metilacetamida

NMF – N-metilformamida

NOAEL – Non observed adverse effect level (nível de efeito observado  
não observado)

NQO1 – NADPH quinonaoxiredutase

OASYS – Occupational asthma system (sistema de asma ocupacional)

OELV – Occupational exposure limit value (valor limite de exposição  
ocupacional)

OIT – Organização Internacional do Trabalho

OMS – Organização Mundial da Saúde

OP – Organofosforado

OSHA – Occupational Safety and Health Administration  
(Administração de Segurança e Saúde Ocupacional)

Pa – Pascal

PBG – Porfobilinogênio

PBPM – Proteinúria de baixo peso molecular

Pb-S – Chumbo no sangue

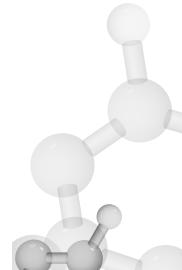
PCE – Percloroetileno

PCMSO – Programa de controle médico em saúde ocupacional

PE – Ponto de ebulação

PEG – Polietilenoglicol

PEL – Permissible exposure limit (Limite de exposição permitido)



PET – Positron emission tomography (tomografia de emissão de pósitrons)

PGDME – Propileno glicol dimetil éter

Pi/B(a)P – Proporções pireno/benzo(a)pireno

PLR – Proteína ligada ao retinol

pmol/g.Hb – Picomoles por grama de hemoglobina

PNOS – Particles not otherwise specified (partículas não especificadas de outra forma)

POD – Ponto de partida

ppb – Partes por bilhão

ppm -Partes por milhão

PVC – Policloreto de vinila

QSAR – Quantitative structure/activity relationships (Relação estrutura/atividade quantitativa)

RADS – Reactive Airways Dysfunction Syndrome (síndrome de disfunção reativa de vias aéreas)

REACH – Registration, evaluation, authorization and restriction of chemicals (registro, avaliação, autorização e restrição de substâncias químicas)

RfD – Reference Dose (dose de referência)

RNA – Ribonucleic Acid (Ácido ribonucleico)

ROS – Reactive oxygen species (espécies reativas de oxigênio ou radicais livres de oxigênio)

RX – Raios X

SARA – Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto

SBR – Styrene-butadiene rubber (Borracha estireno-butadieno)

SC – Significado clínico

SCOEL – Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (Comitê Científico em Limites de Exposição Ocupacional)

SDS – Safety data sheet (ficha de dados de segurança)

SINAN – Sistema de informação de agravos de notificação

SKF525-A – Éster dietilaminoetanol do ácido difenilpropilacético

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

SPB – Solvente para borracha

S-PMA – Ácido s-fenilmercaptúrico

SST – Saúde e Segurança no Trabalho

STEL – Short term exposure limit (limite de exposição por período curto)

SVOC – Semi volatile organic compounds (compostos orgânicos semivoláteis)

t<sub>1/2</sub> – Meia-vida

TCA – Tricloacético

TCDD – 2,3,7,8 Tetraclorodibenzodioxina

TCDD – Tetraclorodibenzodioxina

TCE – Tricloetileno ou tricloroeteno

TDI – Tolueno diisocianato

TE – Taxa de evaporação

TEGDME – Trietileno glicol dimetil éter

TEGEE – Trietileno glicol etil éter

TEGME – Trietileno glicol metil éter

TGF- $\alpha$  – Transforming growth factor alpha

TIG – Tungsten inert gas (Tungstênio e gás inerte – solda)

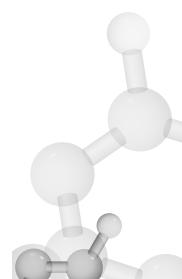
TLV – Threshold Limit Value (Valor limite)

TNT – Trinitrotolueno

TPGME – Tripropileno glicol metil éter

TTMA – Ácido trans-transmucônico

TWA – Time weighted average (média ponderada no tempo)



UV – Ultravioleta

VCM – Vinyl chloride monomer (monômero do cloreto de vinila)

Vd – Volume de distribuição

VEF1 – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

VOC – Volatile organic compounds (compostos orgânicos voláteis)

VRN – Valor de referência da normalidade

VVOC – Very volatile organic compounds (compostos orgânicos muito voláteis)

WEL – Workplace exposure limit (limite de exposição no trabalho)

ZPP – Zinco protoporfirina



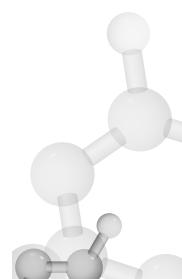


# *Sumário*

1. Introdução .....	43
1.1 Conhecimento e informação .....	44
1.1.1 Síndrome de Mordomo.....	48
1.2 História da toxicologia .....	49
1.2.1 Do Iluminismo à atual Toxicologia .....	51
Referências.....	55
2. Química aplicada à Higiene e à Toxicologia Ocupacional .....	57
2.1 Introdução .....	57
2.1.1 Reatividade .....	60
2.1.2 Compostos químicos.....	62
2.2 Tipos de ligação .....	64
2.2.1 Ligação iônica .....	65
2.2.1.1 Solubilidade de compostos iônicos .....	69
2.2.1.2 Absorção de íons .....	72
2.2.2 Ligações metálicas .....	76
2.2.2.1 Da forma metálica à iônica .....	77
2.2.3 Ligações covalentes.....	82
2.3 Propriedades importantes para a Toxicologia .....	88
2.3.1 Polaridade .....	89
2.3.1.1 Polaridade e solubilidade .....	92
2.3.1.2 Tensoativos: sabões, detergentes etc. ....	96
2.3.1.3 Polaridade e volatilidade .....	98



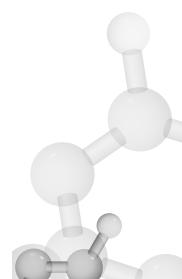
2.3.2 Ácidos e bases e os equilíbrios químicos .....	102
2.3.2.1 A “gangorra” ácido-base .....	109
2.3.2.2 pH e deslocamento de equilíbrios .....	111
2.3.3 A absorção de substâncias químicas: liposolubilidade e ionização.....	114
2.3.4 Oxidação e redução .....	117
2.3.5 Eletrófilos, nucleófilos e radicais livres .....	121
2.3.5.1 Epóxidos .....	125
2.4 Revendo alguns tópicos de química importantes para profissionais de SST .....	126
2.4.1 A parte e o todo.....	127
2.4.1.1 A parte, o todo e a biotransformação .....	127
2.4.1.1.1 A extrema especificidade da bioquímica .....	128
Referências.....	131
3 Conceitos básicos da Toxicologia .....	135
3.2 Duração e frequência da exposição.....	138
3.3 Efeitos locais e sistêmicos .....	139
3.3.1 Efeitos locais .....	139
3.3.2 Efeitos sistêmicos .....	140
3.3.2.1 Toxicocinética .....	141
3.3.2.1.1 Transporte nas membranas celulares .....	143
3.3.2.1.2 Absorção .....	146
3.3.2.1.3 Distribuição .....	152
3.3.2.1.4 Biotransformação.....	155
3.3.2.1.5 Excreção .....	164
3.3.2.1.6 Indicadores de eliminação .....	167
3.3.2.2 Toxicodinâmica .....	168
Referências .....	173



4 Avaliação de toxicidade .....	177
4.1 Toxicidade aguda .....	178
4.2 Relação dose-resposta.....	181
4.2.1 Doses NOAEL e LOAEL .....	185
4.2.2 Limites de exposição .....	187
4.2.3 Dose-resposta em substâncias sem limiar .....	192
4.3 Testes de avaliação da toxicidade .....	195
4.3.1 Estudo de toxicidade aguda.....	196
4.3.2 Estudo de toxicidade subaguda.....	196
4.3.3 Estudo de toxicidade subcrônica .....	196
4.3.4 Estudo de toxicidade crônica .....	197
4.3.5 Estudos de mutagênese e carcinogênese.....	197
4.3.6 Estudo de desenvolvimento.....	199
4.3.7 Estudos de efeitos locais sobre pele e olhos.....	199
4.3.8 Estudo de toxicocinética .....	200
4.4 Mutagênicos e carcinogênicos .....	201
4.4.1 Mutagênese .....	201
4.4.2 Carcinogênese .....	202
4.4.2.1 Classificações de carcinogênicos .....	204
4.4.2.2 Carcinogênicos: limiar x limites .....	209
4.5 Sensibilizantes .....	214
Referências.....	217
5 Identificando riscos químicos nos ambientes de trabalho.....	223
5.1 Perigo e risco .....	223
5.2 Reconhecimento de riscos químicos.....	225

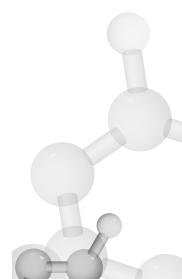


5.2.1 Toxicidade: identificando as substâncias químicas .....	226
5.2.1.1 Números de identificação de substâncias químicas...	226
5.2.1.2 Fontes de informações sobre produtos químicos: FISPQs, SDSs e boletins técnicos.....	228
5.3 Características físico-químicas e a exposição dos trabalhadores.....	230
5.3.1 Gases e vapores .....	230
5.3.2 Líquidos.....	230
5.3.2.1 Mistura de líquidos .....	231
5.3.2.2 Soluções líquidas .....	233
5.3.3 Sólidos .....	234
5.4 Conceito e nomenclatura de contaminantes no ar .....	234
5.5 Quando avaliar quantitativamente.....	237
5.5.1 Ferramentas de estimativa de concentração .....	238
5.6 Avaliação quantitativa .....	239
5.6.1 Escolha do prestador de serviços.....	240
5.6.1.1 Capacitação técnica do laboratório.....	240
5.6.1.2 Método de avaliação .....	240
5.6.2 Interpretação dos resultados .....	242
5.6.2.1 Critérios de interpretação dos resultados .....	243
Referências .....	245
6 Monitoramento biológico .....	249
6.1 Vigilância à saúde e monitoramento biológico .....	250



6.1.1 Vigilância à saúde .....	250
6.1.2 Monitoramento biológico da exposição ocupacional.....	251
6.1.3 A escolha do laboratório .....	252
6.1.4 Indicador biológico .....	254
6.1.4.1 Indicadores biológicos de exposição (IBEx) ou de dose interna .....	254
6.1.4.2 Limites biológicos de exposição (LBE) para Indicadores de exposição (IBEx) ou dose interna.....	259
6.1.4.2.1 O momento da coleta e a validade do LBE.....	262
6.1.4.3 Indicadores de efeito (IBEf).....	264
6.1.4.3.1 Limites biológicos de exposição para indicadores biológicos de efeito (IBEf) .....	265
6.1.4.4 Relação entre indicadores de efeito e de dose interna: utilizando IBEx como se fossem IBEf .....	265
6.1.4.5 Indicador de efeito (IBEf) com meia-vida curta deve ser utilizado como IBEx.....	266
6.2 Valor de referência da normalidade (VRN) ou de background .....	268
6.2.1 Contaminantes de ambiente .....	268
6.2.2 Aditivos alimentares .....	269
6.3 Elaboração de um programa de monitoramento de exposição a substâncias químicas.....	271
6.3.1 Caracterização básica do processo produtivo, do ambiente e das tarefas/atividades e definição dos grupos de exposição similar .....	272

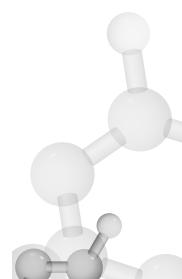
6.3.2 Caracterização qualitativa do(s) agente(s) químico(s) ....	273
6.3.3 Caracterização quantitativa da exposição .....	274
6.3.4 Situações de exposições a concentrações muito baixas ...	275
6.3.5 Exposições que devem ser monitoradas .....	275
6.3.6 Quando se pode dispensar o MB de exposição de um GES.....	276
6.3.7 Interpretação dos resultados do MB da exposição.....	276
6.3.7.1 Interpretação de indicadores biológicos de efeito ou de dose interna que têm relação com efeitos .....	277
6.3.7.2 Interpretação de indicadores de exposição de dose interna .....	277
6.4 Outros tipos de indicadores biológicos .....	280
Referências.....	283
<b>7 Gases e vapores asfixiantes e irritantes .....</b>	<b>289</b>
7.1 Gases asfixiantes .....	289
7.1.1 Gases asfixiantes simples.....	289
7.1.2 Gases asfixiantes “químicos”.....	290
7.1.2.1 Monóxido de carbono (CO) .....	290
7.1.2.1.1 Propriedades e exposição ocupacional .....	291
7.1.2.1.2 Toxicocinética.....	291
7.1.2.1.3 Toxicodinâmica .....	292
7.1.2.1.4 Quadro clínico .....	293
7.1.2.1.5 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	294
7.1.2.2 Cianeto e ácido cianídrico.....	295



7.1.2.2.1 Propriedades e exposição ocupacional .....	296
7.1.2.2.2 Toxicocinética .....	297
7.1.2.2.3 Toxicodinâmica.....	297
7.1.2.2.4 Quadro clínico .....	298
7.1.2.2.5 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	300
7.1.2.3 Ácido sulfídrico (H <sub>2</sub> S) ou sulfeto de hidrogênio.....	300
7.1.2.3.1 Propriedades e exposição ocupacional .....	301
7.1.2.3.2 Toxicocinética.....	301
7.1.2.3.3 Toxicodinâmica.....	301
7.1.2.3.4 Quadro clínico .....	302
7.1.2.3.5 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	303
7.1.2.4 Agentes meta-hemoglobinizantes .....	304
7.1.2.4.1 Monitoramento biológico de MHb .....	305
7.1.2.4.2 Anilina.....	306
7.1.2.4.3 Nitrobenzeno.....	308
7.1.2.4.4 Outros formadores de MHb.....	310
7.2 Gases e vapores irritantes .....	310
7.2.1 Efeitos traqueobrônquicos.....	312
7.2.2 Pneumonite química .....	312
Referências.....	315
8 Particulados sólidos e sensibilizantes .....	319
8.1 Particulados minerais .....	319
8.1.1 Definição de particulado sólido ou aerossol particulado sólido .....	319
8.1.2 Química básica dos minerais .....	320
8.1.3 Toxicidade.....	329
8.1.3.1 Particles not otherwise specified (PNOS) .....	330



8.1.4 Mecanismos de fibrose e inflamação .....	333
8.1.4.1 Sílica .....	333
8.1.4.2 Asbesto.....	334
8.1.5 Doenças relacionadas à sílica cristalina e ao asbesto .....	335
8.1.5.1 Sílica livre cristalina .....	335
8.1.5.1.1 Silicose.....	335
8.1.5.1.2 Tuberculose .....	336
8.1.5.1.3 Doenças pulmonares obstrutivas .....	336
8.1.5.1.4 Doenças autoimunes .....	337
8.1.5.1.5 Câncer de pulmão.....	337
8.1.5.2 Asbesto.....	338
8.1.5.2.1 Doença pleural não maligna .....	338
8.1.5.2.2 Asbestose.....	338
8.1.5.2.3 Câncer de pulmão.....	339
8.1.5.2.4 Mesotelioma .....	339
8.1.6 Controle da exposição .....	340
8.2 Sensibilizantes .....	342
8.2.1 História ocupacional .....	343
8.2.2 Diagnóstico.....	347
8.2.2.1 Diagnóstico clínico ocupacional .....	347
8.2.2.2 Diagnóstico laboratorial.....	347
8.2.2.3 Espirometria e teste de provação brônquica inespecífica.....	348
8.2.2.4 Testes de provação brônquica específica .....	348
8.2.2.5 Curva seriada de peak flow .....	348
8.2.2.6 Testes cutâneos e sorológicos.....	350
8.2.2.7 Contagem de células no escarro e exalação de óxido nítrico.....	350



8.2.3 Conduta e tratamento .....	351
8.2.4 Controle da exposição.....	352
Referências.....	355
<b>9 Metais .....</b>	<b>363</b>
9.1 Alumínio.....	365
9.1.1 Toxicocinética .....	367
9.1.2 Efeitos .....	368
9.1.2.1 Efeitos respiratórios .....	368
9.1.2.2 Efeitos no sistema nervoso.....	369
9.1.2.3 Outros efeitos .....	370
9.1.2.4 Tratamento .....	371
9.1.3 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	371
9.2 Arsênico.....	372
9.2.1 Toxicocinética.....	374
9.2.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	374
9.2.2.1 Tratamento .....	376
9.2.3 Controle de exposição e monitoramento biológico .....	376
9.2.I Arsina.....	378
9.2.II Toxicocinética.....	379
9.2.III Toxicodinâmica e efeitos .....	379
9.2.IV Tratamento .....	380
9.2.V Controle da exposição e monitoramento biológico .....	380
9.3 Berílio.....	381
9.3.1 Toxicocinética.....	382
9.3.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	382
9.3.2.1 Tratamento da DCB .....	384

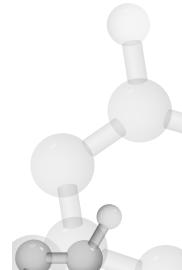


9.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	385
9.4 Cádmio .....	385
9.4.1 Toxicocinética.....	386
9.4.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	388
9.4.2.1 Efeitos agudos .....	388
9.4.2.2 Efeitos crônicos.....	389
9.4.2.2.1 Respiratórios.....	389
9.4.2.2.2 Anosmia .....	389
9.4.2.2.3 Renais .....	389
9.4.2.2.4 Efeitos ósseos.....	391
9.4.2.2.5 Carcinogênese .....	392
9.4.3 Tratamento .....	393
9.4.4 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	393
9.4.4.1 Cádmio no sangue (Cd-S).....	394
9.4.4.2 Cádmio na urina (Cd-U) .....	395
9.5 Chumbo inorgânico .....	396
9.5.1 Toxicocinética.....	397
9.5.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	400
9.5.2.1 Efeitos precoces .....	403
9.5.2.2 Intoxicação aguda e crônica.....	404



9.5.3 Tratamento .....	407
9.5.4 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	407
9.5.I Chumbo orgânico.....	410
9.5.II Toxicocinética.....	412
9.5.III Toxicodinâmica e efeitos .....	412
9.5.IV Tratamento .....	413
9.5.V Controle da exposição e monitoramento biológico .....	413
9.6 Cromo .....	414
9.6.1 Toxicocinética.....	417
9.6.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	418
9.6.2.1 Efeitos locais.....	418
9.6.2.2 Efeitos sistêmicos.....	419
9.6.3 Tratamento.....	419
9.6.4 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	420
9.7 Ferro .....	422
9.7.1 Toxicocinética .....	423
9.7.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	424
9.7.3 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	425
9.8 Manganês.....	426
9.8.1 Toxicocinética .....	427
9.8.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	429
9.8.3 Tratamento.....	432
9.8.4 Controle de exposição e monitoramento biológico .....	432
9.9 Mercúrio .....	434

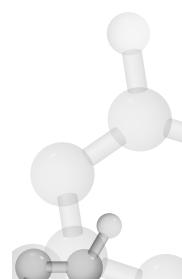
9.9.1 Toxicocinética.....	437
9.9.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	439
9.9.2.1 Mercúrio metálico.....	439
9.9.2.2 Compostos inorgânicos de mercúrio .....	441
9.9.3 Tratamento.....	442
9.9.4 Controle de exposição e monitoramento biológico .....	442
9.10 Níquel.....	444
9.10.1 Toxicocinética .....	445
9.10.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	446
9.10.3 Controle do risco e monitoramento biológico .....	448
9.11 Zinco .....	451
9.11.1 Toxicocinética .....	452
9.11.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	453
9.11.2.1 Fumos metálicos .....	453
9.11.2.2 Cloreto de zinco .....	454
9.11.2.3 Outros efeitos crônicos .....	454
9.11.3 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	454
Referências.....	457
10 Substâncias orgânicas .....	467
10.1 Solventes orgânicos .....	467
10.1.1 Identificação de riscos e solventes .....	468
10.1.2 Toxicocinética geral dos solventes.....	471
10.1.3 Toxicodinâmica geral e efeitos .....	472
10.1.3.1 Efeitos agudos .....	473
10.1.3.1.1 Efeitos irritantes .....	473
10.1.3.1.2 Efeitos agudos no SNC .....	473



10.1.3.2 Efeitos crônicos.....	475
10.1.3.2.1 Inespecíficos: encefalopatia crônica por solventes .....	475
10.1.3.2.2 Efeitos crônicos específicos .....	479
10.1.4 Hidrocarbonetos alifáticos .....	479
10.1.4.1 n-hexano .....	482
10.1.4.1.1 Toxicocinética .....	482
10.1.4.1.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	484
10.1.4.1.3 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	486
10.1.4.2 1,3 butadieno .....	486
10.1.4.2.1 Toxicocinética .....	487
10.1.4.2.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	489
10.1.4.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	489
10.1.5 Hidrocarbonetos Aromáticos.....	490
10.1.5.1 Benzeno .....	490
10.1.5.1.1 Toxicocinética .....	492
10.1.5.1.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	495
10.1.5.1.3 Controle de exposição e monitoramento biológico .....	498
10.1.5.2 Estireno .....	501
10.1.5.2.1 Toxicocinética .....	501
10.1.5.2.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	503
10.1.5.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	503
10.1.5.3 Tolueno .....	504
10.1.5.3.1 Toxicocinética .....	505
10.1.5.3.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	507

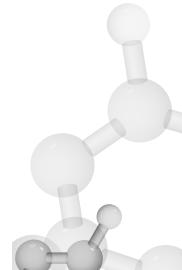


10.1.5.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	508
10.1.5.4 Xilenos e etil-benzeno .....	510
10.1.5.4.1 Toxicocinética .....	510
10.1.5.4.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	511
10.1.5.4.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	511
10.1.6 Hidrocarbonetos halogenados.....	513
10.1.6.1 Tricloroetileno .....	514
10.1.6.1.1 Toxicocinética .....	514
10.1.6.1.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	516
10.1.6.1.3 Controle da exposição e monitoramento biológico .....	517
10.1.6.2 Tetracloroetileno .....	518
10.1.6.2.1 Toxicocinética .....	519
10.1.6.2.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	519
10.1.6.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	520
10.1.6.3 Clorofórmio .....	521
10.1.6.3.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	523
10.1.6.4 Diclorometano.....	524
10.1.6.4.1 Toxicocinética .....	525
10.1.6.4.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	525
10.1.6.4.3 Controle de exposição e monitoramento biológico.....	526
10.1.6.5 Cloreto de vinila .....	527
10.1.6.5.1 Toxicocinética .....	527
10.1.6.5.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	529



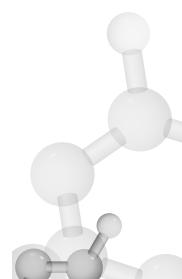
10.1.6.5.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	530
10.1.7 Éteres de glicol.....	531
10.1.7.1 Toxicocinética .....	532
10.1.7.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	533
10.1.7.3 Controle da exposição e monitoramento biológico	536
10.1.8 Cetonas.....	538
10.1.8.1 Toxicocinética .....	539
10.1.8.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	539
10.1.8.3 Controle da exposição e monitoramento biológico	541
10.1.9 Álcoois .....	542
10.1.9.1 Toxicocinética.....	543
10.1.9.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	544
10.1.9.3 Controle da exposição e monitoramento biológico	545
10.1.10 Ésteres .....	545
10.1.10.1 Toxicocinética.....	546
10.1.10.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	546
10.1.11 Solventes nitrogenados .....	546
10.1.11.1 Dimetilformamida .....	546
10.1.11.1.1 Toxicocinética .....	547
10.1.11.1.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	549
10.1.11.2 Dimetilacetamida.....	550
10.1.11.2.1 Toxicocinética .....	551
10.1.11.2.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	551
10.1.11.2.3 Controle de exposição e monitoramento biológico.....	551
10.1.11.3 Acrilamida.....	552
10.1.11.3.1 Toxicocinética .....	553

10.1.11.3.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	555
10.1.11.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	556
10.2 Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs).....	558
10.2.1 Toxicocinética .....	560
10.2.2 Toxicodinâmica e efeitos.....	562
10.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico da exposição .....	564
10.3 Óleos e graxas minerais .....	566
10.3.1 Efeitos à saúde .....	567
10.3.2 Controle de exposição e monitoramento biológico .....	568
10.4 Praguicidas .....	568
10.4.1 Classificação dos praguicidas.....	570
10.4.2 Inseticidas .....	570
10.4.2.1 Organoclorados .....	570
10.4.2.1.1 Toxicocinética .....	572
10.4.2.1.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	572
10.4.2.1.3 DDT.....	573
10.4.2.1.4 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	575
10.4.2.2 Organofosforados e carbamatos.....	575
10.4.2.2.1 Toxicocinética .....	576
10.4.2.2.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	577
10.4.2.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	579
10.4.2.3 Piretrinas e piretroides .....	580
10.4.2.3.1 Toxicocinética .....	581
10.4.2.3.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	581



10.4.2.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	584
10.4.3 Herbicidas.....	584
10.4.3.1 Sais inorgânicos herbicidas .....	586
10.4.3.2 Compostos bipiridílicos .....	586
10.4.3.2.1 Toxicocinética .....	587
10.4.3.2.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	587
10.4.3.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	588
10.4.3.3 Compostos clorofenozi.....	589
10.4.3.3.1 Toxicocinética .....	589
10.4.3.3.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	590
10.4.3.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	590
10.4.3.4 Cloroanilidas .....	591
10.4.3.5 Triazinas .....	591
10.4.3.5.1 Toxicocinética .....	592
10.4.3.5.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	592
10.4.3.5.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	592
10.4.3.6 Glifosato.....	592
10.4.3.6.1 Toxicocinética .....	593
10.4.3.6.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	593
10.4.3.6.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	594
10.4.4 Fumigantes .....	594
10.4.4.1 Fosfina.....	595
10.4.4.1.1 Toxicocinética .....	596
10.4.4.1.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	596

10.4.4.1.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	597
10.4.4.2 Brometo de metila.....	597
10.4.4.2.1 Toxicocinética .....	598
10.4.4.2.2 Toxicodinâmica e efeitos .....	598
10.4.4.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico.....	599
Referências.....	601
Autores.....	621



# 1

## *Introdução*

José Tarcísio Penteado Buschinelli

A Toxicologia estuda os efeitos danosos de substâncias químicas nos organismos vivos com vistas à prevenção e, em caso de falha, ao tratamento dos afetados. A questão, porém, é que não há substâncias químicas com ou sem efeitos danosos, mas sim doses com potencial nocivo – dose, neste contexto, entendida como aquela interna, ou seja, a quantidade de substância efetivamente absorvida pelo organismo a ponto de poder afetá-lo.

A Toxicologia Ocupacional é eminentemente preventiva, sendo-lhe fundamental a correta avaliação do risco a que o trabalhador está exposto. Para isso, o primeiro passo é a informação qualitativa: qual(is) substância(s) está(ão) sendo utilizada(s) ou gerada(s) no processo.

Este dado, todavia, é apenas um ponto de partida e não tem muito valor em Toxicologia, que é uma ciência essencialmente quantitativa, razão pela qual também é fundamental o detalhamento das características físico-químico da(s) substância(s) às quais há exposição.

Para um bom trabalho nesta área, no entanto, é essencial que, a essas informações, some-se a observação atenta do cenário da exposição em termos de: geração de poeira, vapores, névoas, fumos, gases; capacidade do composto gerado ser absorvido pelo organismo e por quais vias isso pode ocorrer.

Essas são as razões que motivam a inserção de uma parte de química básica neste livro. Seu objetivo é recordar as principais características das substâncias químicas, suas ligações químicas e propriedades físicas-químicas e buscar conectar estes conhecimentos com as situações reais encontradas nos ambientes de trabalho e com sua abordagem em Higiene do Trabalho.

É indispensável ao profissional de saúde e segurança do trabalho, em especial ao médico do trabalho e ao higienista, conhecer um pouco de química para abordar corretamente os riscos químicos nos ambientes de trabalho. A importância deste fato pode ser exemplificada



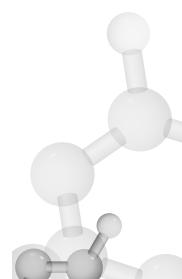
da pela necessidade de diferenciar a exposição a compostos de cromo hexavalente, carcinogênico, da exposição a compostos de cromo trivalente, não carcinogênicos, ou aos sais de chumbo muito hidrossolúveis mais facilmente absorvidos dos insolúveis e pouco absorvidos, ou a necessidade de se atentar para a pressão de vapor de solventes orgânicos para estabelecer o seu potencial de volatilidade em conjunto com a toxicidade.

## 1.1 Conhecimento e informação

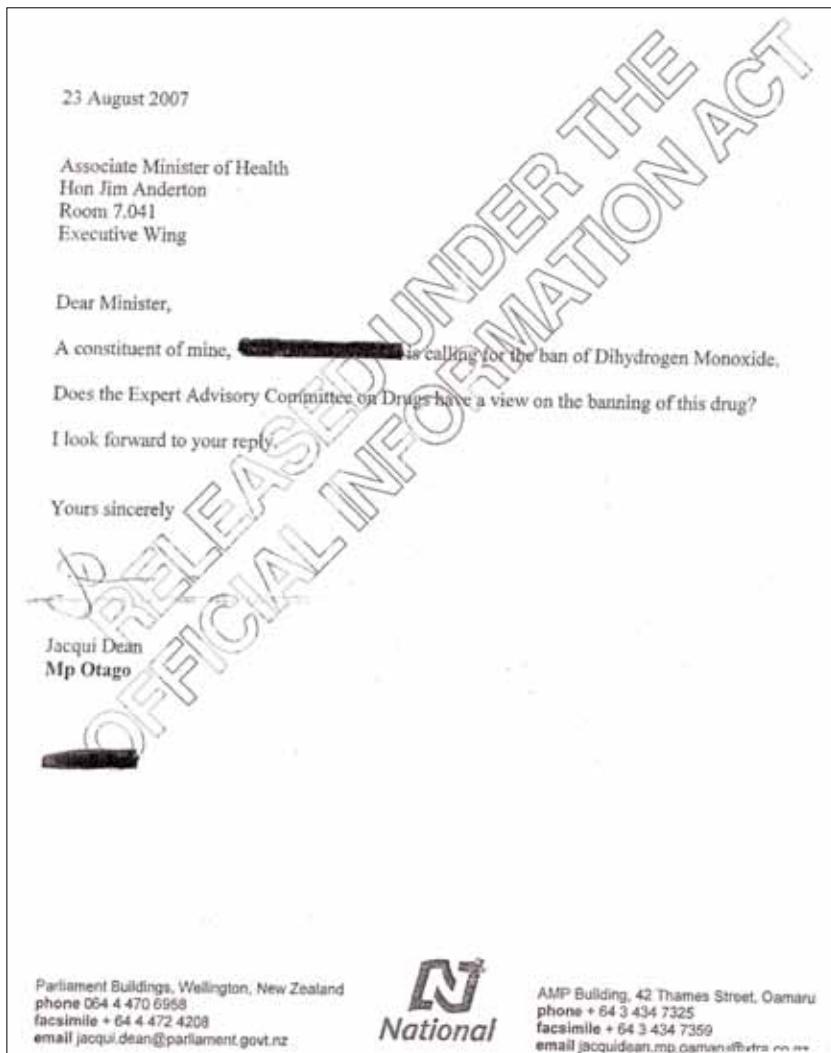
Muitos consideram conhecimento e informação como sinônimos, mas são coisas muito diversas. A informação é somente um dado transmitido por escrito ou oralmente, e decorá-lo não traz conhecimento a ninguém. O conhecimento se apropria de uma informação, faz conexões com outras e permite tirar conclusões que permitem ações. A informação sem conhecimento não gera nada, quando muito pode gerar confusão.

Na área de Toxicologia Ocupacional é grande a quantidade de informações disponíveis, inclusive neste mundo da internet, mas o problema é o conhecimento para uma correta interpretação destas informações. Um exemplo disto é a campanha pela proibição da água.

A campanha foi consequência da elaboração irônica de uma ficha toxicológica da água. A ficha utilizou o padrão de informações sobre os perigos de produtos químicos para trazer dados sobre a água, mas com outro nome: Monóxido de Dihidrogênio (ou em inglês Dihydrogen Monoxide – DHMO). Havia informações como: sua ingestão em excesso provoca aumento da diurese; a inalação da forma líquida provoca a morte; o contato com a forma sólida leva a necrose de tecidos; é encontrado em células de todos os tumores malignos; é substância fundamental para o funcionamento de reatores nucleares, entre outras. Foi o que bastou para que alguns com acesso à informação, mas sem conhecimento para interpretá-lo, começassem uma campanha para banimento de tal perigosa substância. Um caso bem documentado foi de membros do Parlamento da Nova Zelândia que, através de uma



carta, questionaram o então Ministro da Saúde sobre o que fazia o Comitê de Especialistas em Toxicologia do Ministério que ainda não tinha banido tal perigosa substância:



**Figura 1** Carta ao Ministro da Saúde da Nova Zelândia solicitando o banimento do DHMO.  
Fonte: DEAN (2007).

A resposta do ministro, talvez assessorada pelo citado Comitê, que informa que o DHMO é água, foi curta e objetiva:

# OFFICE OF HON Jim Anderton

Minister of Agriculture, Minister for Biosecurity, Minister of Fisheries, Minister of Forestry,  
Associate Minister of Health, Associate Minister for Tertiary Education, Minister responsible for Public Trust

Ms Jacqui Dean  
MP for Otago  
Parliament Buildings  
WELLINGTON

Dear Ms Dean

Thank you for your letter of 23 August 2007 about your constituent [REDACTED]  
call for a ban on Dihydrogen Monoxide.

Dihydrogen monoxide is water.

Yours sincerely

  
Hon Jim Anderton  
Associate Minister of Health  
MP for Wigram and Leader of the Progressive Party

**Figura 2** Resposta do Ministro da Saúde  
Fonte: DEAN (2007)

Pode-se observar que membros do Parlamento tiveram acesso à informação, mas não tinham conhecimento para a utilizar de forma correta.

Segundo dois professores portugueses de química que analisaram o desenrolar da questão do DHMO o problema é:

o único perigo real associado ao Monóxido de Di-hidrogênio é o medo, excessivamente generalizado,

da química e da linguagem que lhe é própria. O que é perigoso, isso sim, é a ignorância! Mesmo os supostos conhcedores e divulgadores da verdade, os media, difundem inverdades porque o seu objectivo é atingir altos índices de audiências. (ASSOCIAÇÃO CIENTÍFICA DE PESQUISA AMBIENTAL, 2005)

Este medo generalizado pode ter consequências graves e não apenas o constrangimento experimentado pela nobre deputada neozelandesa. Por exemplo, atribuir efeitos inexistentes a substâncias químicas pode ter como consequência, em nível individual, o diagnóstico e o tratamento inadequados de um paciente ou, em nível coletivo, pode levar à busca de uma solução para um falso problema, adiando, ou até mesmo impedindo, que sejam tomadas medidas preventivas para a real causa.

Fato é que todas as substâncias químicas são perigosas e podem ter graves consequências. Assim foi o caso da Talidomida, nos anos de 1950: a tragédia da baía de Minamata, no Japão, onde centenas de pessoas foram intoxicadas por Metilmercúrio, efluente lançado ao mar por uma indústria química, provocando mortes, graves lesões permanentes e malformações em crianças geradas de mães intoxicadas. Similar ocorreu com o uso generalizado do herbicida “agente laranja” que tinha poder de contaminação até então desconhecido pelo carcinogênico 2,3,7,8 tetrachlorodibenzodioxina, o TCDD, causando graves doenças entre a população civil durante a guerra do Vietnã (SANTONEN; AITIO; VAI-NIO, c2010).

Episódios como esses, no entanto, que acarretam graves problemas à saúde demandam estudos com ferramentas adequadas – a Clínica Médica, a Epidemiologia, a Toxicologia etc. – e não o estabelecimento *a priori* de um “culpado” que, em geral, pelo medo que é fruto do desconhecimento, conforme citado pelos professores portugueses, é impunitado a agentes químicos, o que também é potencialmente prejudicial à saúde das populações. E quem possibilita isso é a Toxicologia que, sempre com base em casos conhecidos, permite esclarecer as causas dos problemas para então poder prevenir eventos futuros e criar normas e procedimentos de abordagem toxicológica de substâncias novas a fim de evitar ocorrências a elas relacionadas.

Esta atribuição de efeitos a produtos químicos em situações ainda não estudadas adequadamente pode ser denominada de “Síndrome de Mordomo”, como ocorre nas anedotas de alguns filmes antigos



em que sempre o culpado pelos crimes da trama era o mordomo: para o verdadeiro culpado, isso sempre é bom, pois o assassino permanece a solta para continuar a agir.

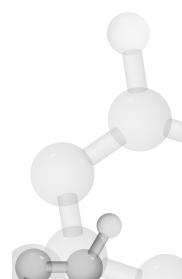
### 1.1.1 Síndrome de Mordomo

Pode-se exemplificar a Síndrome de Mordomo com a recente epidemia de microcefalia no Brasil. Antes de qualquer estudo, vários profissionais de saúde divulgaram que tal ocorrência deveria ser consequência dos inseticidas e/ou larvicidas que estavam sendo utilizados no combate ao mosquito *Aedes Aegypti*. Alguns médicos divulgaram informações de que poderia haver ligação entre o uso do larviciada Piriproxifeno e o aparecimento dos casos de microcefalia. Para médicos argentinos não era uma possibilidade, mas uma certeza.

Essa informação foi amplamente divulgada, não obstante este efeito nunca tivesse sido observado em testes em animais e em muitos anos de utilização desta substância na saúde pública em várias regiões do mundo, nem mesmo existisse mecanismo plausível desta causar tal efeito. Também a Abrasco na ocasião emitiu nota técnica criticando a utilização de produtos químicos no combate aos mosquitos vetores, que, da maneira que foi redigida, parecia apoiar essa hipótese (REIS, 2016). A Abrasco divulgou esclarecimento desmentindo esta possibilidade alguns dias depois (REIS; VILLELA; LOURENÇO, 2016).

À primeira vista, parece um fato sem consequências que foi desmentido posteriormente por pesquisas clínicas e epidemiológicas bem conduzidas, mas estes “alertas” produziram resultados graves, como no caso do Governo do Rio Grande do Sul que, diante dessas suspeitas, suspendeu o uso do Piriproxifeno no estado, o que pode ter como efeito o recrudescimento das doenças transmitidas por este vetor no estado (COMPROMISSO CONSCIENTE, 2016; SANT, 2017).

Outro exemplo recente, este na área de Saúde dos Trabalhadores, foi o aparecimento de epidemia de doença renal crônica entre trabalhadores rurais na América Central, inicialmente na Guatemala e na Nicarágua. Denominada nefropatia da Mesoamérica, no início sua causa foi atribuída ao uso de agrotóxicos. Posteriormente, com uma série de estudos bem conduzidos, ficou claro que a moléstia não tinha relação com o uso de produtos químicos utilizados na lavoura, mas sim com o trabalho pesado executado sob calor excessivo e com deficiência de hidratação, associado a outras causas como uso abusivo de medicamentos



nefrotóxicos, como anti-inflamatórios não hormonais (WIJKSTRÖM et al., 2013). Com as conclusões corretas, é possível tomar as medidas para a real prevenção da doença.

Talvez o exemplo mais extremo da “Síndrome do Mordomo” seja o episódio de anencefalia em Cubatão-SP, quando, nos anos 1980, foi amplamente divulgado o nascimento de crianças sem cérebro na região e a culpa imediatamente colocada na grande contaminação ambiental da cidade causada por indústrias químicas. A cidade foi denominada “Vale da Morte” e o episódio, ainda em 24 de julho de 2017, é publicado como fato real: “crianças nasceram sem cérebro, por causa da alta concentração da poluição” (À BEIRA..., 2017). Para a imprensa que combate às *fake news*, é tristevê-la divulgando *fake olds*.

Os estudos realizados na época por um grupo de trabalho liderado pelo Professor Roque Monteleone e publicados já nos anos 1990 concluíram que a incidência de crianças com malformações neurológicas, inclusive anencefalia, estavam dentro do esperado para a América Latina e não havia nenhuma relação com a poluição ambiental (MONTELEONE NETO; CASTILLA, 1994). Esses resultados foram muito criticados na ocasião de sua publicação, o que levou a uma queixa do Professor Monteleone que, em uma entrevista em 2001, afirmou: “Não havia relação, e muitos nos criticaram por causa dessa conclusão” (MAIA, 2001).

Também Galileu Galilei foi criticado e quase acabou na fogueira por descobrir que a Terra gira em volta do Sol e não o contrário. Constatção menos perigosa foi a que dois objetos de massa diferente caem com a mesma velocidade, mas talvez também tenha sido objeto de críticas de filósofos da época.

## 1.2 História da toxicologia

A Toxicologia na história humana provavelmente se iniciou na pré-história quando o *Homo sapiens*, na fase caçador/coletor, utilizava-se do poder de uma variedade de venenos de animais e de plantas para caça e para guerra. Na fase histórica da humanidade se encontram documentos escritos muito antigos, como o egípcio papiro de Ebers de 1.500 a.C., que listava mais de 800 princípios ativos, entre eles metais e venenos de origem vegetal e animal (GALLO, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).

Na Grécia clássica, o pai da Medicina, Hipócrates (460-364 a.C.), identificou muitos agentes terapêuticos e também tóxicos. Depois dele, Theophrastus (370-287 a.C.) também fez contribuições importantes. O uso de venenos na Grécia antiga era uma forma de execuções políticas, como o caso de Sócrates (470-399 a.C.), executado com a ingestão da mistura de alcaloides extraídos da cicuta (GALLO, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).

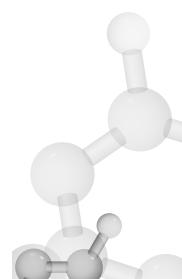
Na época do Império Romano, o também grego Dioscorides (40-90 d.C.) elaborou a primeira classificação de venenos em relação a sua origem animal, vegetal ou mineral. Também em Roma os venenos foram largamente utilizados para propósitos criminosos e, como consequência, foi elaborada uma lei para punir envenenadores, a *Lex Cornelia de Sicariis e Veneficis* – Lei Cornélia sobre Apunhaladores e Envenenadores – de 82 a.C. (GALLO, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).

Na Idade Média, o desenvolvimento da Ciência se deslocou da Europa para o Oriente Médio. Lá, o grande médico Abu Ali Husain ibn Abdullah ibn Sina, conhecido como Avicena (980-1037 d.C.), deu grandes contribuições na área de mecanismos de ação de venenos (GALLO, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).

Na mesma época, os árabes desenvolveram metodologias de destilação, sublimação e cristalização e as usaram para extração de medicamentos e venenos, tendo Maimonedes (Moses ben Maimon, 1135-1204 d.C.) escrito o livro *Venenos e seus Antídotos* (GALLO, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).

Na Itália renascentista, especialmente em Florença e Veneza, o envenenamento foi muito utilizado para cometer assassinatos, inclusive com fins políticos. Muitas famílias proeminentes, como os Borgias e os Médici, utilizaram os préstimos de envenenadores para seus objetivos políticos e militares (GALLO, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).

Catarina de Médici “exportou” a tecnologia do envenenamento para a França. Uma mulher conhecida como Toffana era famosa por preparar cosméticos a base de arsênico; outra, conhecida como La Voisine (Catherine Deshayes), era envenenadora profissional, tendo sido executada em 1860. A situação chegou a tal ponto que o Rei Luís XIV criou um tribunal especial para punir envenenadores: *La Chambre Ardente* (A Câmara Ardente). A ação deste tribunal levou à diminuição dos envenenamentos criminosos (GALLO, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).



### 1.2.1 Do Iluminismo à atual Toxicologia

O Iluminismo na Renascença também teve consequências nas Ciências Médicas, incluindo a Toxicologia, que pouco tinha mudado desde Aristóteles. No final da Idade Média, as mudanças sociais e políticas que questionavam o mundo estabelecido da época, incluindo a Reforma – que se revoltou com a autoridade da Igreja Católica –, geraram também questionamentos aos conhecimentos vindos das fontes clássicas como Hipócrates e Galeno, até então vistos como quase divinos.

Esse pano de fundo propiciou o surgimento de várias figuras emblemáticas para a Ciência nos séculos XVI e XVII, como Galileu Galilei e Isaac Newton, que se situavam entre a mágica e ciência. Nas Ciências Biomédicas, o exemplo mais importante foi Paracelsus (Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541), médico e alquimista que elaborou diversas ideias revolucionárias para a época e estabeleceu as bases do que hoje se denomina Toxicologia. Entre outras coisas, criou o conceito de *toxicón*, ou seja, de uma substância única que tinha seus efeitos, saindo da ideia de misturas (venenos) que vinha desde os gregos. Foi pioneiro da Toxicologia Ocupacional quando, em 1567, publicou o livro *A doença dos mineiros e outras doenças dos mineiros*, mas sua grande contribuição foi o princípio no qual se assenta a Toxicologia (e a Farmacologia) até hoje: que o que diferencia o veneno do remédio é a dose<sup>1</sup> (GALLO, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).

*O que há que não é veneno? Tudo é veneno e nada é um veneno. Apenas a dose determina que uma coisa é ou não é um veneno.*

(Paracelsus, 1493-1541)

A Toxicologia Ocupacional teve um avanço significativo com a publicação, em 1700, do livro *As Doenças dos Trabalhadores*, por Bernardino Ramazzini (2016), professor de Clínica Médica da Universi-

---

<sup>1</sup> Este conceito fundamental será recordado à exaustão em todo este livro, pois parece estar sendo esquecido no Brasil. Não existe “toxicologia qualitativa”. Não existe “exposição presumida”.

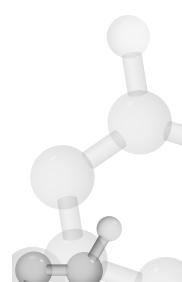
dade de Pádua, Itália, também conhecido como fundador da Medicina do Trabalho. Em seu livro, descreve inúmeras doenças dos trabalhadores em capítulos como “Doenças dos químicos”, “Doenças dos pintores”, “Doenças dos que trabalham com enxofre”, “Doenças dos carregadores”, “Doenças dos farmacêuticos”, “Doenças dos pisoeiros”, “Doenças dos cavaleiros”, “Doenças dos escribas e notários” etc. A grande inovação de Ramazzini foi a visita aos locais de trabalho, onde podia ver *in loco* os processos e os ambientes de trabalho e correlacioná-los com os achados clínicos de seus pacientes-trabalhadores. Como dedicatória ao livro, como era costume na época, Ramazzini escreveu:

Estás ardendo de desejo, livro querido, ansioso para seguiras teu caminho. Escuta, entretanto, meus conselhos paternais. Vou te dizer, em poucas palavras, qual a sorte que te reserva o destino. Como proclamas que vais ensinar uma matéria nova, os sábios acorrerão a ti ávidos e curiosos. Porém, mal terão eles lido pobres páginas, te enviarão para plebeias quitandas, onde se expõem à plebe salsaças, sal e outras especiarias. Ó! Não fiques decepcionado. [...] Não te esqueças de que foste elaborado em escuras oficinas e não em palácios de ricos, nem em cortes brilhantes [...]. (RAMAZZINI, 2016, p. 13)

Outro pioneiro da Toxicologia Ocupacional foi o médico inglês Percival Pott, que em 1775 reconheceu o papel da fuligem na gênese do câncer de pele na região da bolsa escrotal em limpadores de chaminé (MELLING; CARTER, c2010).

No século XIX, a Toxicologia teve grande desenvolvimento com Magendie (1783-1885) e seu discípulo Claude Bernard (1813-1878), tendo este introduzido conceitos de órgãos-alvo e elucidado o mecanismo de ação do curare nas placas mióneurais e do monóxido de carbono. Orfila (1787-1853), médico espanhol que trabalhava na França, foi pioneiro no uso da autópsia e da análise toxicológica como provas de envenenamento e escreveu um tratado combinando Toxicologia Forense, Clínica e Analítica (GALLO, c2013).

Na mesma época, toxicologistas alemães deram grandes contribuições, como Oswald Schmiedeberg (1838-1921) com seus estudos sobre os mecanismos de biotransformação no fígado, entre eles a formação de ácido hipúrico, e a formação de centenas de toxicologistas que depois despontaram em inúmeros laboratórios e centros de pesquisas. Também Louis Lewin (1850-1929) fez grandes colaborações com o estudo de alcaloides, metanol, acroleína e clorofórmio (GALLO, c2013).



No século XX, a Toxicologia teve grande desenvolvimento em paralelo com o industrial. A partir dos anos 1960, perdeu seu caráter predominantemente forense e passou a ser eminentemente preventiva, com amplo progresso nas áreas Ocupacional e Ambiental com controle regulatório do uso de substâncias químicas em alimentos, medicamentos, ambientes de trabalho etc. (GALLO, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).





## *Referências*

- À BEIRA da Estrada, a pobreza se esconde e o crime prospera. **Folha de São Paulo**, São Paulo, 24 jul. 2017. Série Brasil: um mundo de muros: as barreiras que nos dividem. Disponível em: <https://arte.folha.uol.com.br/mundo/2017/um-mundo-de-muros/brasil/excluidos/>. Acesso em: 3 set. 2019.
- ABRASCO, 2016. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/institucional/nota-tecnica-sobre-microcefalia-e-doencas-vetoriais-relacionadas-ao-aedes-aegypti-os-perigos-das-abordagens-com-larvicidas-e-nebulizacoes-quimicas-fumace/15929/>. Acesso em: 3 set. 2019.
- ASSOCIAÇÃO CIENTÍFICA DE PESQUISA AMBIENTAL. Monóxido de di-hidrogénio: quem somos. 2005. In: BUSCHINELLI, J. T.; KATO, M. **Manual para interpretação de informações sobre substâncias químicas**. São Paulo: Fundacentro, 2012. p. 14. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/220/manual\\_para\\_interpreta%C3%A7%C3%A3o\\_de\\_subst\\_quim-pdf](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/220/manual_para_interpreta%C3%A7%C3%A3o_de_subst_quim-pdf). Acesso em: 3 set. 2019.
- COMPROMISSO CONSCIENTE. 2016. Disponível em: <http://compromissoconsciente.blogspot.com/2016/02/larvicia-e-microcefalia-governo-do-rs.html>. Acesso em: 3 set. 2019.
- DEAN, J. **Correspondência oficial**. Otago, 2007. Disponível em: <http://img2.scoop.co.nz/media/pdfs/0709/DeanDHMO.pdf>. Acesso em: 3 set. 2019.
- GALLO, M. A. History and scope of toxicology. In: KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. New York: Mc Graw Hill, 2013. Chapter 1. Livro eletrônico.
- MAIA, C. Um brasileiro contra o contágio do pânico. 2001. **Isto é Gente**, São Paulo, 2011. Disponível em: [https://www.terra.com.br/istoegente/116/reportagem/capa\\_um\\_brasileiro.htm](https://www.terra.com.br/istoegente/116/reportagem/capa_um_brasileiro.htm). Acesso em: 3 set. 2019.
- MELLING, J.; CARTER, T. (ed.). Donald Hunter and the history of occupational health: precedents and perspectives. In: BAXTER, P. J. et al.(ed.). **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010. Chapter 1.

MONTELEONE NETO, R.; CASTILLA E., E. Apparently normal frequency of congenital anomalies in the highly polluted town of Cubatão, Brazil. **American Journal of Medical Genetics**, New York, NY, v. 52, n. 3, p. 319-323, Sep. 1994.

OGA, S.; SIQUEIRA, P. B. M. Introdução à toxicologia. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. (ed.) **Fundamentos da toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 1.1.

RAMAZZINI B. **As doenças dos trabalhadores**. Tradução Raimundo Estréla. 4. ed. São Paulo: Fundacentro, 2016. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/253/DoencasTrabalhadores\\_portal-pdf](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/253/DoencasTrabalhadores_portal-pdf). Acesso em: 3 set. 2019.

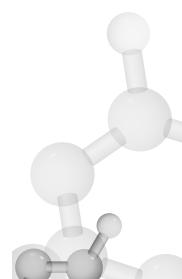
REIS, V. **Nota técnica sobre microcefalia e doenças vetoriais relacionadas ao Aedes aegypti: os perigos das abordagens com larvicidas e nebulizações químicas – fumacê**. Rio de Janeiro:

REIS, V.; VILLELA, S.; LOURENÇO, L. **Marcelo Firpo fala sobre o uso do larviciда Pyriproxifen e casos de microcefalia**. Rio de Janeiro: ABRASCO, 2016. Disponível em: <https://www.abrasco.org.br/site/outras-noticias/institucional/entrevista-sobre-o-uso-do-larviciada-pyriproxifen-e-casos-de-microcefalia/16098/>. Acesso em: 3 set. 2019.

SANT, M. Larviciada é apontado como causa provável da microcefalia. In: **Jornal da USP**, São Paulo, 2017. Disponível em: <https://jornal.usp.br/atualidades/larviciada-e-apontado-como-causa-provavel-da-microcefalia/>. Acesso em: 22 mar. 2019.

SANTONEN, T.; AITIO, A.; VAINIO, H. (ed.). Organic chemicals. In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010. Chapter 42. p. 321-394.

WIJKSTRÖM, J. et al. Clinical and pathological characterization of mesoamerican nephropathy: a new kidney disease in Central America. **American Journal of Kidney Diseases**, New York, NY, v. 62, n. 5, p. 908-918, Nov. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638613009153?via%3Dihub>. Acesso em: 3 set. 2019.



# 2

# Química aplicada à Higiene e à Toxicologia Ocupacional

José Tarcísio Penteado Buschinelli

O objetivo deste capítulo é recordar conceitos básicos de Química importantes para os profissionais Saúde e Segurança no Trabalho (SST). Estes conceitos serão retomados mais adiante em cada assunto específico. Se o leitor tem boa familiaridade com eles, pode abster-se de lê-lo.

## 2.1 Introdução

A Química estuda a matéria e as mudanças que ela sofre. Todos os objetos e os seres vivos ou mortos são constituídos por substâncias químicas e interagem entre si. Podem ser a terra, o ar e a água do nosso planeta, o plasma da sua estrela próxima (o Sol) ou os planetas e as estrelas da nossa ou de outras galáxias. Tudo é formado por cerca de uma centena de elementos químicos e as interações entre si, que se dão por meio dos orbitais eletrônicos dos elementos.

O entendimento destas interações é fundamental para a compreensão da Higiene e da Toxicologia nos ambientes de trabalho, assim, assimilar estas interações e as propriedades das substâncias químicas que são mais relevantes para a caracterização de riscos químicos nos ambientes de trabalho e dos efeitos das substâncias nos organismos vivos é um pré-requisito para o estudo da Toxicologia.

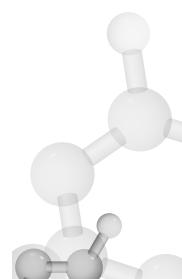
Uma das características mais interessantes do *Homo Sapiens* é sua tendência de classificar e ordenar. Esta aptidão aplicada à Química produziu uma classificação dos elementos químicos e permitiu a Dimitri Mendeleev, no século XIX, descobrir que tais elementos, quando organizados de forma crescente pelo seu número atômico e arranjados em linhas contendo certo número deles, formam famílias com propriedades regulares. Esta repetição periódica das suas propriedades foi denominada Tabela Periódica dos Elementos, que pode ser vista na Figura 1.

As colunas verticais são denominadas *Grupos* e identificam as principais *Famílias* dos elementos. Os grupos das colunas 1, 2 e de 13

até 18 são denominados *Grupos Principais* da tabela periódica. As linhas horizontais são os períodos, numerados de cima para baixo de 1 a 7.

Logo abaixo do corpo principal da tabela existem dois grupos: os Lantanídeos, que são do período 6, entre o bário (Ba, número atômico 56, grupo 2) e o háfnio (Hf, número atômico 72, grupo 4), englobando os elementos do 57 ao 71; e os Actinídeos, que são do período 7, entre o rádio (Ra, número atômico 88, grupo 2) e o ruterfórdio (Rf, número atômico 104, grupo 4), com os elementos de 89 e 103. Eles foram organizados desta maneira para manter a forma da tabela.

Podem-se identificar quatro blocos principais na tabela: os *metais*; os *metais de transição, lantanídeos e actinídeos*; os *gases* e os *não metais*; e os *semimetais* (ou *metaloïdes*). Os dois primeiros blocos são a maioria dos elementos, já os dois últimos estão em franca minoria (ATKINS; JONES, 2012b).



## Tabela Periódica dos Elementos - Conselho Regional de Química IV Região

<b>1</b>	<b>H</b> Hidrogênio 1,008	<b>2</b>	<b>He</b> Helíio 4,033													<b>18</b>	
<b>1</b>	<b>Li</b> Lítio 6,940	<b>2</b>	<b>Be</b> Bérgio 9,012	<b>3</b>	<b>Mg</b> Mágnesio 24,31	<b>4</b>	<b>Al</b> Alumínio 26,98	<b>5</b>	<b>Vb</b> VIIIB	<b>6</b>	<b>Cr</b> Cromo 52,00	<b>7</b>	<b>Fe</b> Ferro 55,85	<b>8</b>	<b>Mn</b> Manganês 54,94	<b>9</b>	<b>VIII</b>
<b>2</b>	<b>Na</b> Sódio 22,99	<b>11</b>	<b>Si</b> Silício 28,08	<b>12</b>	<b>Si</b> Silício 26,98	<b>13</b>	<b>B</b> Boro 10,81	<b>14</b>	<b>VA</b>	<b>15</b>	<b>N</b> Carbono 12,01	<b>16</b>	<b>O</b> Oxigênio 14,01	<b>17</b>	<b>VIA</b>		
<b>3</b>	<b>K</b> Potássio 39,10	<b>20</b>	<b>Ca</b> Calcio 40,08	<b>21</b>	<b>Sc</b> Tántalo 44,96	<b>22</b>	<b>Ti</b> Tántalo 47,87	<b>23</b>	<b>V</b> Vanádio 50,94	<b>24</b>	<b>Cr</b> Cromo 52,00	<b>25</b>	<b>Mn</b> Manganês 54,94	<b>26</b>	<b>Co</b> Cobalto 58,93	<b>27</b>	<b>Fe</b> Ferro 55,85
<b>4</b>	<b>Rb</b> Rubílio 85,47	<b>27</b>	<b>Fr</b> Rádio 226,03	<b>38</b>	<b>Sr</b> Sódio 87,62	<b>39</b>	<b>Y</b> Ítrio 88,90	<b>40</b>	<b>Zr</b> Zirconio 91,22	<b>41</b>	<b>Nb</b> Nábio 92,91	<b>42</b>	<b>Mo</b> Molibdénio 95,96	<b>43</b>	<b>Tc</b> Técncio 98,00	<b>44</b>	<b>Ru</b> Rufo 102,91
<b>5</b>	<b>Eu</b> Européio 155,47	<b>6</b>	<b>Db</b> Césio 132,91	<b>56</b>	<b>Ca</b> Bártio 137,33	<b>57</b>	<b>La</b> Lantântio 138,91	<b>58</b>	<b>Ce</b> Lantântio 138,91	<b>59</b>	<b>Pr</b> Praseodímio 140,12	<b>60</b>	<b>Nd</b> Neodímio 144,24	<b>61</b>	<b>Pm</b> Promécio 145,00	<b>62</b>	<b>Sm</b> Pamádeo 150,36
<b>6</b>	<b>Fr</b> Frâncio 226,03	<b>7</b>	<b>Ra</b> Rádio 226,03	<b>88</b>	<b>Ac</b> Actinídeos (227)	<b>89</b>	<b>Ac-Lr</b> Actinídeos (223)	<b>104</b>	<b>Db</b> Díbônio (262)	<b>105</b>	<b>Sr</b> Sérbio (263)	<b>106</b>	<b>Bh</b> Bohrio (262)	<b>107</b>	<b>Hs</b> Hassio (265)	<b>108</b>	<b>Mt</b> Meitnerio (266)
<b>7</b>													<b>111</b>	<b>Rg</b> Roentgenio (271)	<b>112</b>	<b>Cn</b> Copéricio (285)	
<b>Lantântios</b>													<b>63</b>	<b>Eu</b> Erbio (285)	<b>64</b>	<b>Gd</b> Gadolinio (285)	
<b>Actinídeos</b>													<b>65</b>	<b>Tb</b> Terbio (285)	<b>66</b>	<b>Dy</b> Disprosio (285)	
													<b>67</b>	<b>Ho</b> Holíio (285)	<b>68</b>	<b>Er</b> Erbio (285)	
													<b>69</b>	<b>Tm</b> Tulio (285)	<b>70</b>	<b>Yb</b> Itélio (285)	
													<b>71</b>	<b>Lu</b> Lufrício (285)			

Baseada na Tabela Periódica IUPAC: [iupac.org/reports/periodic\\_table](http://iupac.org/reports/periodic_table)  
Atualizada em Janeiro de 2011



<b>27</b>	<b>Co</b> Cóbato 58,93
-----------	------------------------------

<b>Gases nobre-metálicos</b>
------------------------------

<b>Metáis de transição e actinídeos</b>
---



**Figura 1** Tabela periódica dos elementos  
Fonte: CRQ (2011).

Em relação às propriedades, Atkins e Jones (2012b) apontam que:

- a) Metal em geral é sólido, condutor de eletricidade, brilhante, maleável e dúctil. Exemplos: sódio, potássio, cálcio, ferro, alumínio e ouro.<sup>1</sup>
- b) Não metal não conduz eletricidade, não é maleável nem dúctil. Exemplos: oxigênio, nitrogênio, enxofre, fósforo.
- c) Semimetal ou metaloide tem aparência e algumas propriedades de metal, mas comportamento químico de um não metal. Exemplos: silício, germânio, arsênico, antimônio (ATKINS; JONES, 2012b).

### 2.1.1 Reatividade

Como os elementos raramente se apresentam isolados, mas sim na forma de compostos químicos formados pelas reações entre eles, a compreensão de sua reatividade é importante.

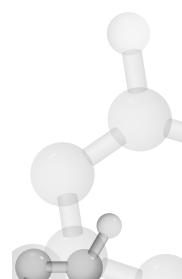
O grupo 1, por exemplo, é composto por metais extremamente reativos, exceto o hidrogênio. Do lítio ao frâncio, os chamados metais alcalinos, são todos macios e brilhantes quando em forma metálica, mas tendem a reagir violentamente com a água e formar gás hidrogênio e bases fortes (por isso são denominados metais alcalinos). Também reagem com o oxigênio formando óxidos. Esta reatividade decorre da sua forte tendência a perder elétrons (eletropositividade) e, quanto mais em baixo na coluna, mais reativo é o elemento, sendo o Frâncio o mais eletropositivo (ou menos eletronegativo) de todos os elementos (ATKINS; JONES, 2012b).

Os metais do grupo 2 são denominados alcalinos terrosos e também são muito reativos, menos, porém, que os do grupo 1.

Os metais de transição estão entre os grupos 3 e 12 e têm este nome pois são uma transição entre os grupos 1 e 2 (muito reativos) e os metais menos reativos mais à direita do bloco dos metais (ATKINS; JONES, 2012b, 2012j).

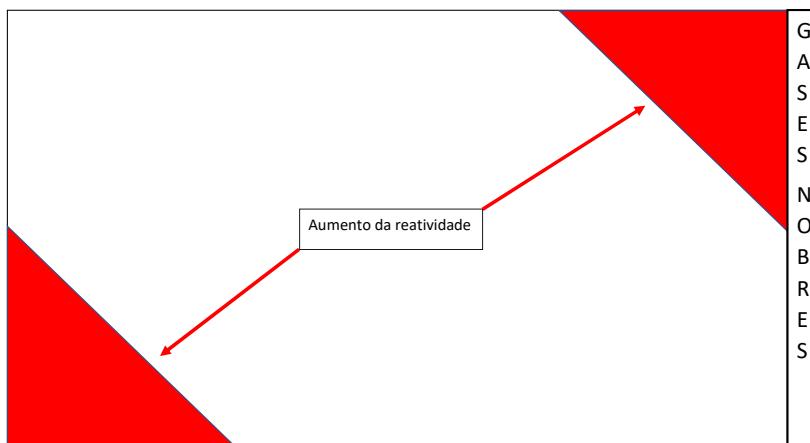
---

<sup>1</sup> É muito raro se ver sódio, potássio ou cálcio em forma metálica, pois, como são muito reativos, uma vez em forma metálica reagem imediatamente com o oxigênio e a água da atmosfera e deixam de estar em forma metálica. No caso do ferro, a reação é bem mais lenta (ferrugem), mas no ouro é praticamente inexistente em condições normais (metal nobre pouco reativo). Este comportamento será mais bem detalhado adiante.



Na última coluna do lado direito, o grupo 18 é constituído pelos gases nobres (hélio, neônio, argônio etc.) que são quase inertes do ponto de vista químico. Ao lado, no grupo 17 estão os halogênios, com elementos também muito reativos que, ao contrário dos metais alcalinos, tendem a capturar um elétron e ficarem negativos, e por isso são muito eletronegativos. O flúor é o mais eletronegativo deles (ATKINS; JONES, 2012j).

A distribuição da reatividade da tabela periódica é alta na parte esquerda inferior da tabela, onde estão os metais alcalinos e alcalinos terrosos, em especial o frâncio e o césio, e na parte direita superior da tabela, principalmente onde estão o flúor, o oxigênio e o cloro. Já a baixa reatividade ocorre na coluna 18, onde estão os gases nobres, pouco reativos, e no meio da tabela, composto de elementos também pouco reativos, especialmente na parte inferior onde estão metais nobres, como ouro e platina. O esquema de reatividade pode ser visto na Figura 2 abaixo (ATKINS; JONES, 2012j).



**Figura 2** Distribuição esquemática da reatividade dos elementos na tabela periódica dos elementos.

Fonte: Produção do próprio autor.

### *Aplicação na Higiene do Trabalho e na Toxicologia*

A reatividade de metais tem grande importância na compreensão das exposições a metais pesados. A formação de fumos metálicos e a possibilidade de geração de compostos absorvíveis de metais em operações com abrasão (polimento, lixamento, por exemplo) de superfícies metálicas dependem deste conhecimento para serem compreendidas.

Este assunto será retomado de forma detalhada no Capítulo 5.



## 2.1.2 Compostos químicos

Um composto é uma substância eletricamente neutra formada por um ou mais elementos da tabela periódica que se combinam entre si por meio de ligações químicas. As substâncias químicas podem ser **simples**, quando são formadas por apenas um elemento, ou **compostas**, quando são formadas por mais de um elemento (ATKINS; JONES, 2012j; BUSCHINELLI; KATO, 2012).

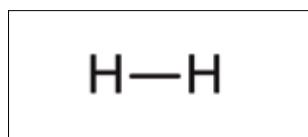
As combinações são feitas através de **reações químicas** que levam os átomos a se ligarem de maneiras específicas, e os produtos formados têm características completamente diferentes dos elementos formadores (ATKINS; JONES, 2012j).

O cloro é um gás esverdeado e altamente irritante que, ao ser inalado, pode levar à morte por edema agudo de pulmão. Ao se combinar com o sódio – um metal que, em contato com a água, reage violentamente emitindo luz e calor de forma intensa – forma o cloreto de sódio, o notório e “pacífico” sal de cozinha. O enxofre, sólido, amarelo, praticamente inerte, reage com o oxigênio e forma o dióxido de enxofre, um gás muito irritante (ATKINS; JONES, 2012i, 2012j).

Já o carbono pode formar cadeias longas de várias formas e ainda se combinar com vários outros elementos, especialmente o hidrogênio, o oxigênio e o nitrogênio e formar os milhões de compostos da química orgânica (ATKINS; JONES, 2012i, 2012j).

### Exemplos de substâncias simples:

- O hidrogênio ( $H_2$ ) é formado pela ligação de dois átomos do elemento hidrogênio (H) ligados entre si conforme representado:



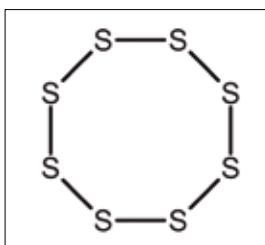
**Figura 3** Representação da estrutura do hidrogênio  
Fonte: Produção do próprio autor.

- b) O oxigênio ( $O_2$ ) é formado pela ligação de dois átomos do elemento oxigênio (O) ligados entre si da seguinte forma:



**Figura 4** Representação da estrutura do oxigênio  
Fonte: Produção do próprio autor.

- c) O argônio (Ar) é formado por um átomo isolado deste elemento.  
d) O enxofre ( $S_8$ ) é formado pela ligação de oito átomos de enxofre (S) ligados entre si da seguinte forma:

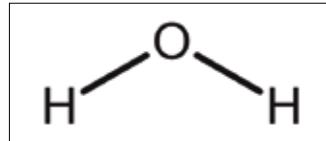


**Figura 5** Representação da estrutura do enxofre  
Fonte: Produção do próprio autor.

Em relação às características físico-químicas, o  $H_2$ ,  $O_2$  e o Ar se apresentam como gases, enquanto o  $S_8$  se apresenta como sólido (sempre nas condições normais de temperatura e pressão – CNTP).

### Exemplos de substâncias compostas:

- a) A água ( $H_2O$ ) é formada por dois átomos de hidrogênio (H) e um de oxigênio (O). A forma como estão ligados pode ser vista na Figura 6 a seguir:



**Figura 6** Representação da estrutura da água.  
Fonte: Produção do próprio autor.

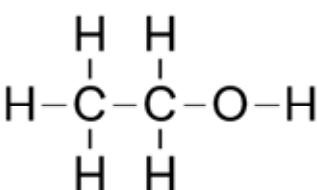
- b) A água oxigenada ou peridrol ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) é formada por dois átomos de oxigênio (O) e dois de hidrogênio (H). A forma como estão ligados pode ser vista abaixo:



**Figura 7** Representação da estrutura da água oxigenada

Fonte: Produção do próprio autor.

- c) O cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ ) é formado por um átomo de cloro (Cl) e um de sódio (Na). A estrutura deste sal será vista com mais detalhes no item 2.2 Tipos de Ligação.
- d) O etanol ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$ ) é formado por dois átomos de carbono (C), seis de hidrogênio (H) e um do oxigênio (O). Na figura abaixo, pode-se ver a estrutura do etanol:



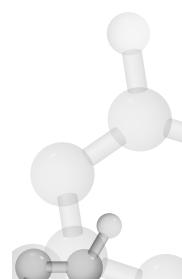
**Figura 8** Representação da estrutura do etanol

Fonte: Produção do próprio autor.

Os compostos podem ser classificados como molecular, se ele for feito de moléculas, e iônico, se for constituído por íons. Os tipos de ligação entre os átomos definem estas diferenças, que são fundamentais para a caracterização dos riscos químicos na Toxicologia Ocupacional, como será visto adiante.

## 2.2 Tipos de ligação

As ligações entre átomos levam a um arranjo em que o composto formado tem menos energia que os elementos formadores isolados e, portanto, é mais estável do ponto de vista termodinâmico. Esta redução de energia pode se dar por uma completa transferência de um ou mais elétrons entre os átomos, ficando assim um com carga positiva completa (íon positivo ou cátion) e o outro com carga negativa completa (íon negativo ou ânion), e a ligação se estabelece com a simples atração elétrica, a ligação iônica (ATKINS; JONES, 2012j).



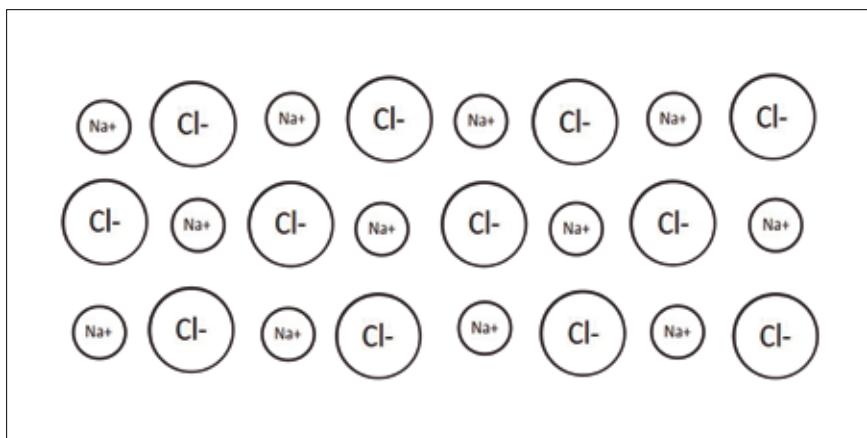
A transferência também pode ser parcial, ou seja, os átomos compartilham os elétrons e não se formam íons, mas eles permanecem unidos por um enlace dos orbitais eletrônicos, a ligação covalente (ATKINS; JONES, 2012j).

Há ainda a ligação metálica que une os cátions de metais por meio de um “mar de elétrons” (ATKINS; JONES, 2012j).

Desta forma existem basicamente três tipos de ligações químicas entre os átomos: a iônica, a metálica e a covalente.

### 2.2.1 Ligação iônica

A ligação iônica é formada pela atração elétrica entre um metal com carga positiva (*cátion*) e um não metal com carga negativa (*ânion*). Geralmente o cátion é um metal e o ânion é um não metal, e os compostos formados são normalmente sólidos cristalinos, como é o caso do cloreto de sódio (NaCl, também conhecido como sal de cozinha). Sua estrutura esquemática em duas dimensões está demonstrada de forma simplificada na Figura 9<sup>2</sup> (ATKINS; JONES, 2012j).



**Figura 9** Esquema em duas dimensões do NaCl.

Notar que para cada cátion  $\text{Na}^+$  existem quatro ânions  $\text{Cl}^-$  em volta e para cada  $\text{Cl}^-$  existem quatro  $\text{Na}^+$  em volta. O  $\text{Cl}^-$  é maior que o  $\text{Na}^+$ .

Fonte: Produção do próprio autor.

<sup>2</sup> Na realidade, a estrutura cristalina é em três dimensões. No entanto, para facilitar a representação aqui, utilizamos a representação em 2D.

No exemplo acima, como as cargas elétricas de ambos os íons é unitária e o número de cátions e ânions é igual, sua carga elétrica total é zero. O composto é sólido, com alto ponto de fusão e ebulação, mas é frágil, podendo se desagregar com impactos mecânicos, pois, além da atração entre as cargas opostas, também há repulsão das cargas iguais, mantendo certa tensão na estrutura.

### *Características físicas dos compostos iônicos e suas consequências na Higiene e Toxicologia*

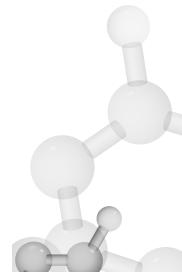
A fragilidade dos compostos iônicos pode levar à formação de particulados sólidos (poeiras) por ocasião do seu manuseio, e a inalação destes pode levar à sua absorção por via respiratória e/ou a efeitos na própria árvore respiratória.

Além dos sais formados por dois elementos com uma só carga elétrica, como no caso do NaCl, existem outros compostos por átomos com cargas elétricas maiores. Por exemplo, o chumbo divalente ( $Pb^{+2}$ ) com o sulfeto também divalente o ( $S^{2-}$ ) forma um sal, o sulfeto de chumbo ( $PbS$ ). Também o sódio ( $Na^+$ ) pode se ligar ao sulfeto com duas cargas negativas e formar o sulfeto de sódio, mas agora são necessários dois cátions monovalentes para cada ânion divalente, assim a fórmula fica  $Na_2S$ .

Os compostos iônicos são, em sua maioria, chamados de *sal*, a exceção se aplica quando o ânion que o compõe for o oxigênio, caso em que é denominado óxido. Assim, o cálcio divalente ( $Ca^{+2}$ ) pode se ligar ao oxigênio ( $O^{2-}$ ), também divalente, e formar o óxido de cálcio ( $CaO$ , também conhecido como cal virgem).

Em relação aos metais de transição, muitos deles podem adquirir diferentes valências. O ferro pode estar divalente ( $Fe^{+2}$  ou ferroso) em alguns compostos iônicos e trivalente ( $Fe^{+3}$  ou férrico) em outros, assim como o chumbo pode ser divalente ( $Pb^{+2}$  ou plumboso) ou tetravalente ( $Pb^{+4}$  ou plúmbico).<sup>3</sup>

<sup>3</sup> A terminação “oso” é usada para a valência mais baixa, enquanto que a “ico” é usada para mais alta.



Para alguns metais, a diferença de carga elétrica tem grande influência em seus efeitos tóxicos, como no caso do cromo, que é carcinogênico somente em sua forma hexavalente  $\text{Cr}^{6+}$ , o que não se observa na forma trivalente ( $\text{Cr}^{+3}$ ).

De todo modo, não importa quantas cargas tem cada um dos componentes e se o composto é denominado sal ou óxido, importa que todos possuem uma estrutura básica semelhante com os cátions e os ânions organizados em um cristal, como o NaCl mostrado na Figura 9.

Existem também ânions poliatômicos, ou seja, formados por uma molécula composta por mais de um elemento. Por exemplo, um átomo de carbono e três de oxigênio podem formar o carbonato ( $\text{CO}_3^{-2}$ ) que tem duas cargas negativas de oxigênio, conforme Figura 10.

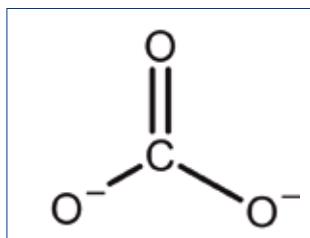


Figura 10 Estrutura do ânion poliatômico carbonato

Fonte: NCBI (2019).

Outro exemplo é o sulfato ( $\text{SO}_4^{-2}$ ), formado por um átomo de enxofre e quatro de oxigênio, sendo dois deles com carga negativa (Figura 11), e o nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ), formado por três átomos de oxigênio, dos quais dois com carga negativa, e um de nitrogênio com carga positiva, perfazendo uma negativa (Figura 12).

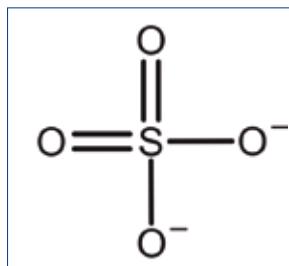
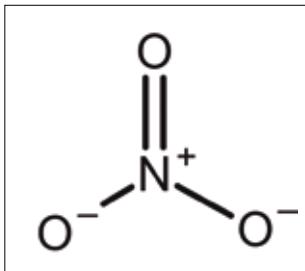


Figura 11 Estrutura do ânion poliatômico sulfato

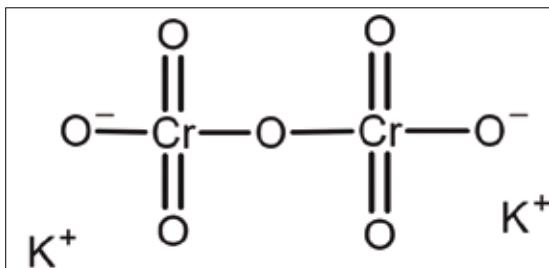
Fonte: NCBI (2019).



**Figura 12** Estrutura do ânion poliatômico Nitrato

Fonte: NCBI (2019).

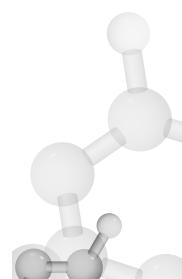
Alguns polianions podem ser bem complexos. O dicromato ( $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ ), de grande importância em Toxicologia Ocupacional pelo seu efeito carcinogênico e também por ser muito agressivo à pele e às mucosas, é formado por dois átomos de cromo com valência 6+ (cromo hexavalente) e sete átomos de oxigênio com valência -2 cada, totalizando -14 (Figura 13). Assim, o ânion possui no total valência *menos dois*. O seu sal formado com o cátion potássio ( $\text{K}^+$ ), o dicromato de potássio ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ) é muito solúvel em água com ácidos e por isso é a forma de cromo hexavalente utilizada em tanques de cromeação nas galvanoplastias, onde é dissolvido na água com ácido sulfúrico.

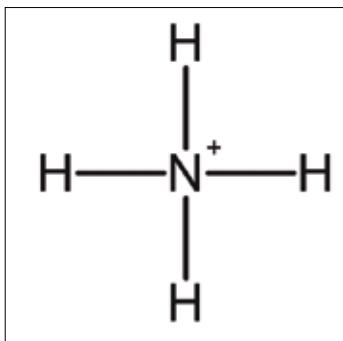


**Figura 13** Representação do sal dicromato de potássio utilizado em galvanoplastias

Fonte: NCBI (2019).

Apesar da maioria dos cátions ser constituída por metais, também existem cátions poliatómicos como o amônio ( $\text{NH}_4^+$ ), formado por um átomo de nitrogênio e quatro de hidrogênio, como pode ser visto na Figura 14 a seguir.





**Figura 14** Estrutura do cátion poliatômico amônio

Fonte: NCBI (2019).

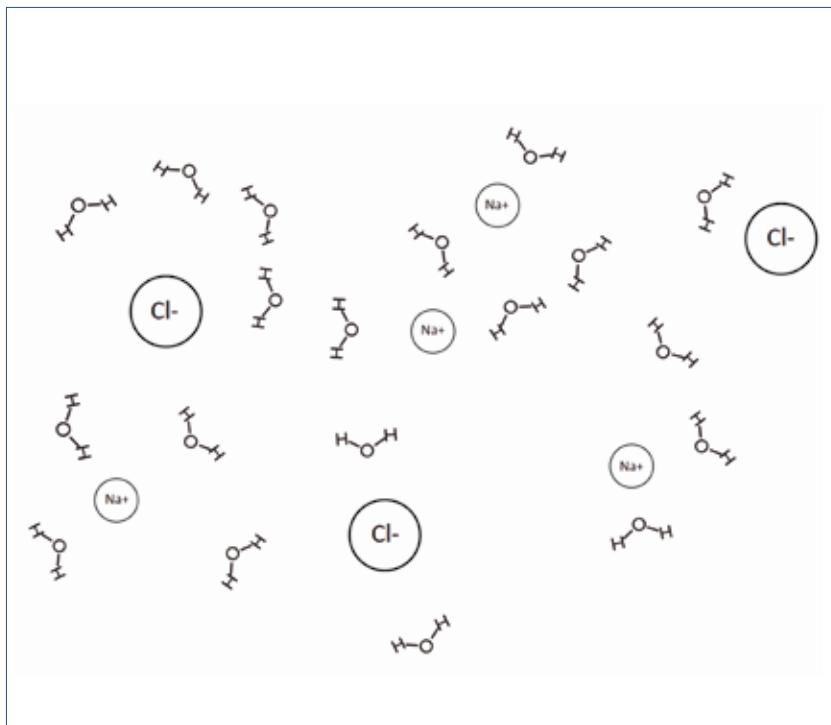
### 2.2.1.1 Solubilidade de compostos iônicos

A solubilidade dos compostos iônicos tem forte influência nos efeitos das substâncias e no reconhecimento de riscos químicos, motivo pelo qual deverá ser bem entendido pelo leitor.

Os compostos iônicos podem ser ou não solúveis em solventes polares como a água (mas sempre são insolúveis em solventes apolares, e a polaridade de moléculas será mais bem vista no item 2.3.1.1 adiante). Aqueles formados por cátions e ânions com uma só carga elétrica, como o NaCl, são normalmente muito solúveis na água, já os formados por íons com cargas duplas, como o sulfeto de chumbo (PbS), são muito pouco solúveis. Isto se deve à maior atração entre os íons, que dificulta a separação deles pelo meio líquido (ATKINS; JONES, 2012i, 2012j).

Quando se dissolve um sal ou óxido na água, há uma separação dos íons, que passam a se deslocar livremente pelo líquido. Os íons dissolvidos são denominados *soluto* e o meio líquido é chamado de *solvete*. O *soluto-solvete* chama-se *solução*. É por esse motivo que os sais e os óxidos, quando sólidos, não transmitem corrente elétrica, diferentemente de quando em solução aquosa, pois os íons podem se deslocar no meio líquido e assim estabelecer uma corrente elétrica (ATKINS, JONES, 2012i, 2012j).



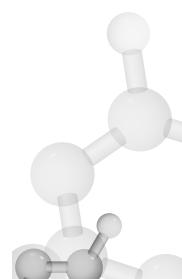


**Figura 15** Representação de uma solução aquosa de NaCl em água

Fonte: Produção do próprio autor.

A possibilidade de se dissolver mais soluto na água acaba quando a solução fica saturada, ou seja, quando a água não consegue mais incorporar o composto iônico e, desse modo, adições posteriores serão precipitadas como sólidos no fundo do recipiente.

As solubilidades variam muito entre os compostos iônicos, e a informação da solubilidade em água em mg/L pode ser encontrada entre as constantes físico-químicas disponíveis em inúmeras bases de dados na internet. Existe uma pequena variação da solubilidade de cada composto em função da temperatura e, portanto, a informação sempre é dada com a temperatura para a qual foi estabelecida. No Quadro 1 a seguir, pode-se observar a solubilidade em água de alguns compostos iônicos.



**Quadro 1** Exemplos de solubilidade de alguns compostos ônicos em água

Composto	Fórmula	Solubilidade
Cloreto de sódio	NaCl	358 g/L a 20 °C
Carbonato de sódio	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	217 g/L a 20 °C
Carbonato de cálcio	CaCO <sub>3</sub>	0,014 g/L a 20 °C
Cloreto de chumbo	PbCl <sub>2</sub>	0,99 g/L a 20 °C
Sulfato de chumbo	PbSO <sub>4</sub>	0,042 g/L a 25 °C
Sulfeto de chumbo	PbS	0,012 g/L a 20 °C
Estearato <sup>(*)</sup> de chumbo	C <sub>36</sub> H <sub>70</sub> O <sub>4</sub> Pb	Praticamente insolúvel

Fonte: Adaptado de NCBI (2019).

(\*) Estearato é um ânion poliatômico complexo que provém de um ácido graxo com uma longa cadeia de 18 carbonos.

A solubilidade tem uma influência direta nos efeitos dos íons, pois muitas vezes há necessidade do íon estar livre para poder exercer seu efeito no organismo.

### *A solubilidade e o efeito local: o exemplo do íon carbonato*

O íon carbonato (CO<sub>3</sub><sup>-2</sup>), quando ligado ao cálcio (Ca<sup>+2</sup>), forma o carbonato de cálcio ou calcário (CaCO<sub>3</sub>), que, em sua forma comprimida e sólida rígida, é conhecido como mármore. Na forma de pó compactado, é usado para fazer, entre outras coisas, o prosaico giz, que não tem efeito irritante sobre a pele.

Já o carbonato de sódio (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) em contato com a pele úmida por suor causa irritação no local. A diferença de solubilidade da ordem de 15 mil vezes entre o CaCO<sub>3</sub> (0,014 mg/L) e o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (217 mg/L) explica este fenômeno, pois este último libera íons carbonatos livres.

(...)



(...)

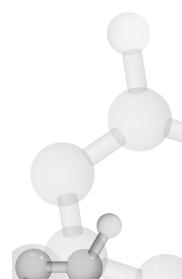
A causa última da irritação é que o íon  $\text{CO}_3^{2-}$  livre em solução reage com a água, captura um  $\text{H}^+$  desta e forma o íon bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ). Assim, a molécula de água que perde o hidrogênio se transforma em hidroxila ( $\text{OH}^-$ ), o que deixa a solução alcalina. Este fenômeno será visto com detalhe mais adiante no item 2.3.2 Ácido e Bases.

A absorção das poeiras de compostos iônicos inalados também sofre grande influência da solubilidade. Para ser absorvido, não basta o composto ser inalado e chegar às vias respiratórias inferiores, ele deve estar livre e difusível, ou seja, solúvel na água do interstício pulmonar. Somente se absorvido é possível ocorrer uma ação sistêmica no organismo exposto, portanto, quanto maior a solubilidade, maior a possibilidade de absorção através da via respiratória. Compostos do mesmo cátion de solubilidade diversa em água podem apresentar efeitos diferentes, como, por exemplo, os compostos insolúveis de níquel, que são considerados carcinogênicos, ao passo que os solúveis não o são (ACGIH, c2001).

### 2.2.1.2 Absorção de íons

As soluções aquosas de compostos iônicos, mesmo muito solúveis, nunca são absorvidas através da pele íntegra em virtude de esta ser uma barreira para a maior parte das substâncias químicas, especialmente as polares. Como os íons têm carga elétrica completa, positiva ou negativa e, portanto, 100% polares, não há como a pele absorver íons de soluções aquosas (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014).

Se alguém ouvir “Os hipertensos não devem entrar no mar, pois podem piorar a doença por absorção do sódio ( $\text{Na}^+$ ) da água salgada” dirá que é uma conclusão absurda e que a recomendação para hipertensos é evitar a ingestão de sal. Esta incoerência, no entanto, é frequentemente cometida em reconhecimento de riscos químicos em ambientes de trabalho, quando se considera risco de intoxicação sistêmica o simples contato com soluções aquosas de um composto iônico!!! Mais grave ainda é considerar que a simples presença de uma solução aquosa também pode levar à “exposição presumida” ao agente químico...



Assim, quando uma solução aquosa de compostos iônicos é aquecida (sem ebullição), somente o solvente (água) evapora; o soluto, constituído pelos íons em solução, não. Desse modo, o que ocorre é apenas emanação do vapor d'água, o qual, quando resfriado no ar ambiente, pode se condensar e formar gotículas. Este vapor condensado é chamado de *neblina* e não possui o soluto, podendo simplesmente arrastar quantidades desprezíveis de soluto ao ambiente.

Para haver exposição significativa ao soluto, ou seja, aos íons dissolvidos, é preciso que ocorra *névoa*, que é formada por gotículas da solução projetadas para fora da superfície por meio de algum processo mecânico, como nebulização ou formação de pequenas bolhas dentro da solução resultante de alguma reação química ou da ebullição do líquido.

A chuva que vem do mar não é salgada, pois o cloreto de sódio (sólido) não evapora, somente a água (solvente).

O mesmo ocorre em tanques com soluções aquosas que não são afetados por processos que podem formar névoas. Em um tanque de cromeação, a solução que contém cromo hexavalente (em forma de  $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ , visto na Figura 13) sofre uma reação eletroquímica com a passagem de corrente elétrica, o que ocasiona borbulhamento de gás hidrogênio ( $\text{H}_2$ ), que é formado na reação. Estas bolhas, ao subirem à superfície, arrastam mecanicamente gotículas da solução para a atmosfera, expondo ao cromo hexavalente os trabalhadores que estão próximos d o tanque.

Uma experiência caseira pode ser feita com comprimidos efervescentes com corante laranja que são vendidos nas farmácias. A efervescência é causada pela reação do íon bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ) com um ácido orgânico fraco, como o cítrico, o ascórbico ou o tartárico, que são sólidos. Ao se colocar o comprimido na água, ocorre uma reação de liberação de  $\text{CO}_2$  em forma de gás que arrasta gotículas para fora da superfície líquida. Se cobrirmos o copo com um filtro de café branco, podemos observar que, em alguns minutos, a superfície do papel que ficou virada para o líquido fica com a cor do corante laranja.



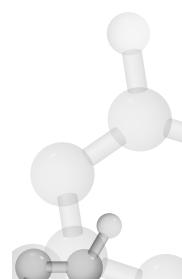


**Figura 16** Copo com comprimido efervescente coberto com filtro de café.  
Fonte: Produção do próprio autor.



**Figura 17** Filtro após a experiência mostrando a mancha do corante na face exposta ao líquido.  
Fonte: Produção do próprio autor.

Depois desse processo, deixamos o mesmo copo aberto descansar até acabar a reação de formação de  $\text{CO}_2$ , e o colocamos no forno de micro-ondas para aquecer. Finalizado o aquecimento, cobrimos o copo, ainda emanando vapor d'água, com outro filtro limpo. Após alguns minutos, a face do papel voltada ao líquido fica molhada pelo vapor, mas não há o aparecimento de cor no papel.





**Figura 18** Copo aquecido no forno de micro-ondas coberto com o papel de filtro.  
Fonte: Produção do próprio autor.

Na Figura 19, observam-se os dois filtros utilizados. À esquerda, o que cobriu a solução aquecida ficou apenas úmido e, à direita, o que cobriu a solução fria, quando ela ainda gerava névoa, ficou manchado com o corante.



**Figura 19** Comparação dos filtros.  
Fonte: Produção do próprio autor.

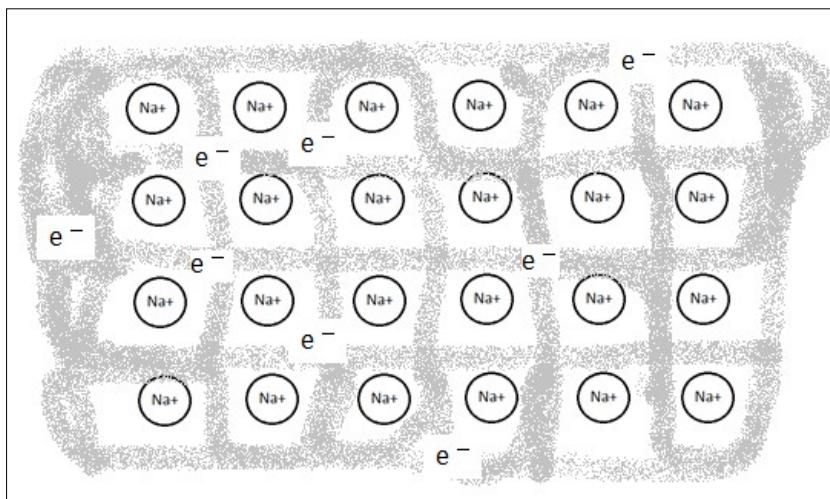
*Conclusão: somente a formação de névoas expõe os trabalhadores ao soluto. Vapores livres ou condensados em forma de neblina, não.*

## 2.2.2 Ligações metálicas

A ligação metálica é formada pelo metal em forma iônica imerso em um “mar” de elétrons: o orbital comum metálico. É um cristal mantido por um imenso e disperso orbital eletrônico. A representação pode ser vista na Figura 20.

Como o número de cargas positivas (cátions) e negativas (elétrons) é igual, a soma das cargas é zero. Por isso a notação para metal, quando este se encontra em forma metálica, é sempre escrever o símbolo do elemento com um zero à direita e acima:  $\text{Na}^0$  (sódio),  $\text{K}^0$  (potássio),  $\text{Au}^0$  (ouro),  $\text{Fe}^0$  (ferro),  $\text{Al}^0$  (alumínio),  $\text{Ca}^0$  (cálcio).

Mesmo o metal sólido não tendo carga elétrica, os elétrons podem se deslocar livremente, e por este motivo metais são bons condutores de eletricidade (ATKINS; JONES, 2012j, 2012k).



**Figura 20** Representação esquemática do sódio metálico ( $\text{Na}^0$ )  
Fonte: Produção do próprio autor.

O brilho característico dos metais também é consequência da mobilidade dos elétrons, pois a luz é um campo eletromagnético oscilante que, quando atinge o orbital comum metálico na superfície, faz os elétrons oscilarem na mesma frequência da radiação incidente, o que acaba gerando uma luz com a mesma frequência (cor) da que incidiu. Esta emissão é vista como reflexão (ATKINS; JONES, 2012l).

A maleabilidade (capacidade de tomar formas diferentes) e a ductilidade (possibilidade de formarem fios) dos metais quando em for-

ma metálica também são frutos da extrema mobilidade dos elétrons, pois as interações entre os cátions e os elétrons não possuem caráter direcional. Assim, ao serem golpeados na superfície, os cátions do metal se deslocam para novas posições, mas o orbital comum metálico os acompanha, mantendo a estrutura. Esta é uma grande diferença em relação aos sólidos iônicos, que se fragmentam ao serem submetidos a tensões mecânicas (ATKINS; JONES, 2012k, 2012l).

Os sólidos metálicos em geral não têm importância em Toxicologia Ocupacional, pois não são absorvidos. O mercúrio, único metal líquido em temperatura ambiente, é uma das raras exceções.

Por outro lado, a transformação de um metal da forma metálica em iônica é um problema em Toxicologia Ocupacional, visto que nesta forma o metal pode ser absorvido.

#### **2.2.2.1 Da forma metálica à iônica**

Um sólido metálico, quando sofre uma reação química e se transforma em sal ou óxido, passa de uma forma inerte do ponto de vista toxicológico para uma forma potencialmente perigosa. Estas reações são denominadas *oxidação*<sup>4</sup>, pois o metal perde elétrons e se transforma em um cátion livre do orbital comum metálico que o mantinha coeso no cristal metálico (ATKINS; JONES, 2012i).

A possibilidade da ocorrer oxidação de metal depende de vários fatores, mas os principais são (ATKINS; JONES, 2012i):

- a) Reatividade do metal e do agente oxidante: quanto mais eletronegativo o agente oxidante e mais eletropositivo o metal, mais favorecida é a reação.
- b) Temperatura: quanto maior a temperatura, maior a velocidade das reações químicas. Cada aumento de aproximadamente 10 °C, duplica a triplica a velocidade de reação.
- c) Superfície de contato entre o metal e o agente oxidante.

Os metais que estão mais à esquerda e abaixo na tabela periódica são os que mais tendem a perder elétrons – alta eletropositividade.

---

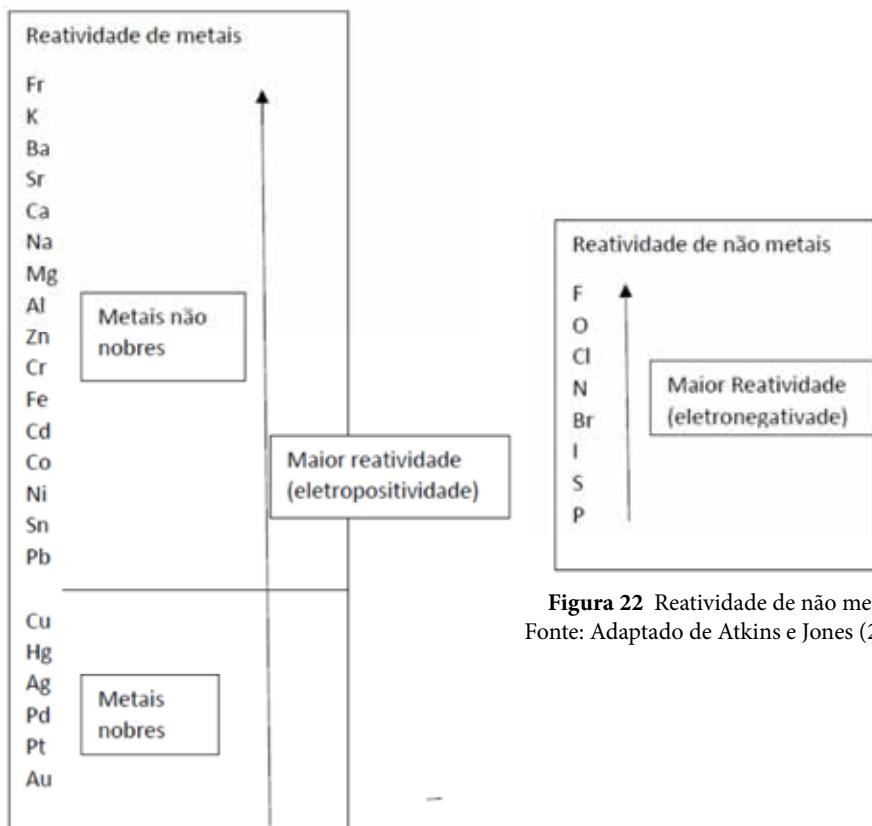
<sup>4</sup> Recordar que oxidação é perder elétrons e não necessariamente uma reação com o oxigênio.



dade – e os não metais dos grupos das colunas mais à direita e acima (excetuando-se a última coluna, a dos gases nobres) são os que mais tendem a ganhar elétrons – mais eletronegativos (ATKINS; JONES, 2012i). Já os elementos localizados no meio e abaixo na tabela tendem a ser pouco reativos.

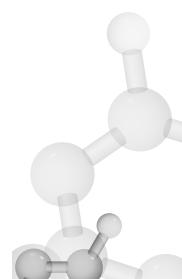
Os metais mais reativos são os alcalinos e alcalinos terrosos: sódio, potássio, rubídio, césio, frâncio, cálcio, estrôncio. Os não metais mais reativos são flúor, oxigênio, cloro, nitrogênio. Ouro e platina são metais pouco reativos, os chamados “metais nobres”.

Entre os não metais, o elemento mais reativo é o flúor, seguido pelo oxigênio. Como este último está presente em proporção elevada na atmosfera da Terra, seu impacto é grande no comportamento dos metais.



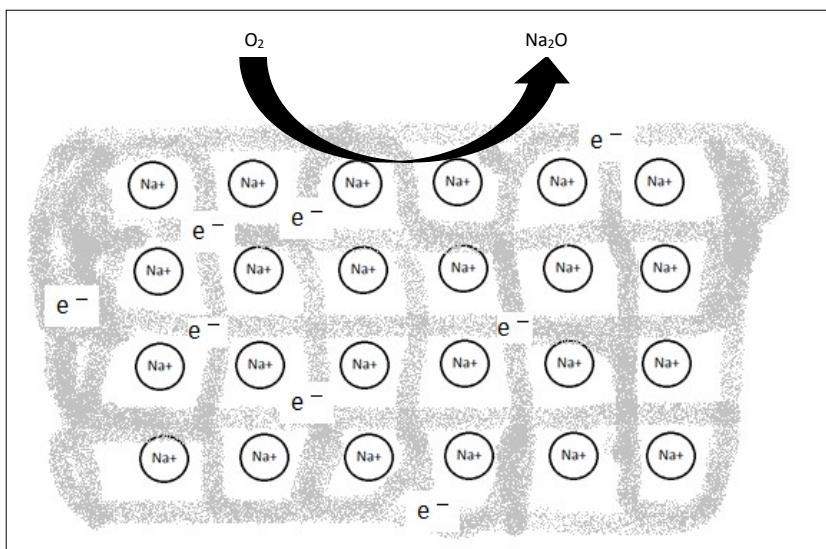
**Figura 21** Reatividade de metais  
Fonte: Adaptado de Atkins e Jones (2012i).

**Figura 22** Reatividade de não metais  
Fonte: Adaptado de Atkins e Jones (2012i).



As Figuras 21 e 22 permitem entender o motivo de não se ver metais alcalinos em forma metálica. O sódio ( $\text{Na}^0$ ), por exemplo, dada sua grande eletropositividade e a elevada eletronegatividade do oxigênio presente na atmosfera, rapidamente se oxida formando o  $\text{Na}_2\text{O}$ .

O  $\text{Na}^0$  é um metal cinza claro brilhante que, se colocado em contato com o ar, começa a emanar uma fumaça branca e, passados de alguns minutos, desaparece por completo, literalmente se transformando em fumaça. A “fumaça” que emana do metal é formada em grande parte de  $\text{Na}_2\text{O}$ , um composto iônico que se condensa em forma de um particulado muito fino, que pode ser denominado *fumo metálico*. As reações prosseguem camada por camada até acabar todo vestígio do sódio metálico.



**Figura 23** Ilustração da reação do  $\text{O}^2$  atmosférico ao  $\text{Na}^0$   
Fonte: Produção do próprio autor.

O ar também tem vapor d’água, que reage com o  $\text{Na}^0$  formando hidróxido de sódio ( $\text{NaOH}$ ), também conhecido como soda cáustica. Há formação, ainda, de outros compostos, inclusive iônicos com nitrogênio, composto também presente na atmosfera e relativamente reativo. No entanto, as reações com este elemento são em menor escala, visto ser menos reativo do que o oxigênio.

Os metais de transição que são menos reativos, como, por exemplo, ferro, chumbo, cobre etc., podem permanecer em forma metá-



lica quando expostos ao ar, mas o processo de oxidação também existe, embora seja consideravelmente mais lento em virtude da menor reatividade destes metais quando comparados com os metais alcalinos e alcalinos terrosos.

### *Como os minérios são encontrados na natureza?*

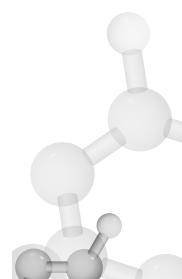
A maior parte dos minérios é encontrada nas jazidas como compostos iônicos: sais e óxidos. O ferro é encontrado como hematita (óxido de ferro –  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ), o chumbo como galena (sulfeto de chumbo –  $\text{PbS}$ ), o estanho como cassiterita (óxido de estanho –  $\text{SnO}_2$ ), o mercúrio como cinábrio (sulfeto de mercúrio –  $\text{HgS}$ ) etc. Todos devem sofrer processos de redução para a obtenção da sua forma metálica.

Já o ouro ( $\text{Au}$ ) pode ser encontrado na natureza em sua forma metálica ( $\text{Au}_0$ ) em virtude de sua baixa reatividade.

A oxidação de um metal em forma metálica é um processo eletroquímico que ocorre na superfície que tem contato com o oxigênio e a água da atmosfera. O ferro, por exemplo, é transformado em  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  com a cor avermelhada característica da ferrugem. Uma vez iniciada a oxidação, os íons resultantes dissolvidos na água aceleram o processo eletroquímico corroendo todo o metal (ATKINS; JONES, 2012f).

O alumínio tem um comportamento diferente. Do ponto de vista químico é mais reativo que o ferro (ver Figura 21), mas o óxido formado na superfície adere fortemente à camada de alumínio metálico subjacente, formando um filme que protege a camada inferior do metal da oxidação. Este processo é denominado *passivação*. Por isso o alumínio metálico é tão durável e não “enferraixa” (RODRIGUEZ, 2003).

Além do alumínio, outros metais, como o titânio, também não oxidam, visto sofrerem passivação pelo oxigênio. O cobre sofre passivação mais complexa, pois envolve o  $\text{CO}_2$ , formando uma camada de carbonato básico de cobre, que dá a cor verde pálida característica que recobre o metal (ATKINS; JONES, 2012d).



## *Abrasão de metais em forma metálica e potencial de exposição a formas iônicas*

A superfície do alumínio metálico em uma panela é esbranquiçada, mas, ao limpá-la com abrasivos como palha de aço, a superfície fica brilhante como um espelho. Poucos minutos depois, porém, volta a ficar esbranquiçada e sem brilho. Isto se deve à oxidação da superfície, que cria novamente a camada de proteção de óxido.

Muitos metais, inclusive o chumbo metálico, têm comportamento semelhante e a tarefa de abrasão da superfície a seco pode levar à exposição à sua forma iônica (óxidos do metal) que está na superfície. Isso porque a abrasão mobiliza os óxidos do metal em forma de poeira no ambiente de trabalho e eles podem ser inalados e absorvidos pelo trato respiratório.

O metal em forma metálica fica líquido quando aquecido acima da temperatura de fusão, deixando de ser um cristal metálico. Quanto maior a temperatura, maior a emissão de vapor de metal e sua reatividade.

O vapor metálico que emana do líquido é muito reativo pelo aumento da temperatura e pela superfície de contato do vapor com a atmosfera, que é muito grande. Desta forma, as reações de oxidação são muito rápidas e, quase que imediatamente ao deixar a superfície líquida, boa parte do metal se oxida à sua forma iônica.

## *Produção de fumos metálicos na fusão de metais*

O processo que ocorre de modo espontâneo com o sódio metálico em virtude de sua grande reatividade ocorre com os metais de transição em temperaturas elevadas. Boa parte dos vapores do metal em forma metálica se oxida quase que imediatamente ao deixar a superfície líquida, transformando-se em formas iônicas, em especial óxidos do metal.

(...)

(...)

A proporção da oxidação depende basicamente da reatividade do metal. Metais reativos como zinco e ferro, por exemplo, são em grande parte oxidados. Já o cobre, a prata e o níquel são menos reativos e têm menor proporção de oxidados.

Os vapores e os óxidos se condensam em fino particulado que é visto como a fumaça dos metais fundidos e nas operações de soldagem: os fumos metálicos.

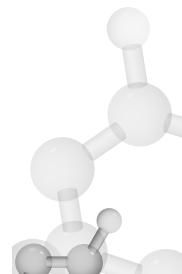
Quanto maior a temperatura em relação à sua temperatura de fusão, maior a geração de vapor e consequentemente de fumos. O chumbo metálico, por exemplo, funde a 327,5 °C, mas só começa a emitir fumos em quantidades significativas a partir de 500 °C. Este fato permite que o controle da temperatura de fusão do metal a níveis mais baixos que os 500 °C seja uma forma eficiente de proteção aos trabalhadores.

### 2.2.3 *Ligações covalentes*

Ligações covalentes são “laços” de elétrons entre dois átomos, havendo um compartilhamento do par de elétrons em um único orbital que une os dois átomos. Elas podem ser únicas (ligações simples), podem ser duas ligações entre os mesmos átomos (ligações duplas) e até mesmo três (ligações triplas). Quanto mais ligações entre os átomos, mais energia é necessária para quebrar a molécula. São representadas por um traço entre os átomos quando há apenas um orbital sendo compartilhado (ligação simples), por dois traços quando há dois orbitais sendo compartilhados (ligação dupla) e por três traços quando há três orbitais sendo compartilhados (ligação tripla) (ATKINS; JONES, 2012j).

As substâncias denominadas *orgânicas* são principalmente formadas por este tipo de ligação. Até o início do século XIX, eram denominadas de orgânicas as substâncias sintetizadas exclusivamente por seres vivos, ao contrário das *inorgânicas*, que podiam ser obtidas em laboratório. Essa divisão caiu quando o químico alemão Friedrich A. Wöhler sintetizou a ureia em laboratório a partir de substâncias inorgânicas (NEW WORLD ENCYCLOPEDIA, 2008; MORRISON; BOYD, 1972).

Atualmente se consideram *orgânicos* os compostos que têm ligações carbono e hidrogênio na molécula e *inorgânicos* os que não as têm. Por este motivo, o dióxido de carbono é considerado inorgânico e o formol (ou formaldeído), orgânico (MORRISON; BOYD, 1972).



Dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) Inorgânico	Formol ou Metanal ( $\text{CH}_2\text{O}$ ) Orgânico
$\text{O}=\text{C}=\text{O}$	

**Figura 24** Representação do dióxido de carbono e do formaldeído

Fonte: Produção do próprio autor.

*Atualmente os compostos orgânicos são classificados como naturais e artificiais:*

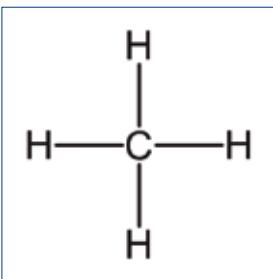
- Substâncias orgânicas naturais ou biomoléculas: são sintetizadas pelos seres vivos e podem ser biomoléculas imensas e complexas como DNA, RNA e proteínas. Podem ser sintetizadas artificialmente, mas em geral é muito demorado e caro fazê-lo. São objeto de estudo da Bioquímica. Para a Toxicologia, têm importância os venenos ou as toxinas produzidos por cobras, aranhas, sapos, bactérias etc., que são constituídos de misturas complexas de muitas biomoléculas.

- Substâncias orgânicas artificiais: podem ser ou não sintetizadas por seres vivos, mas são produzidos artificialmente em laboratórios e/ou indústrias, como solventes, plásticos, remédios, corantes, praguicidas etc. São normalmente substâncias puras e objeto da Toxicologia Ocupacional.

As ligações covalentes também estão presentes em moléculas inorgânicas, como na molécula da água ou nos íons poliatômicos, mas são de grande importância nos compostos orgânicos (ATKINS; JONES, 2012j).

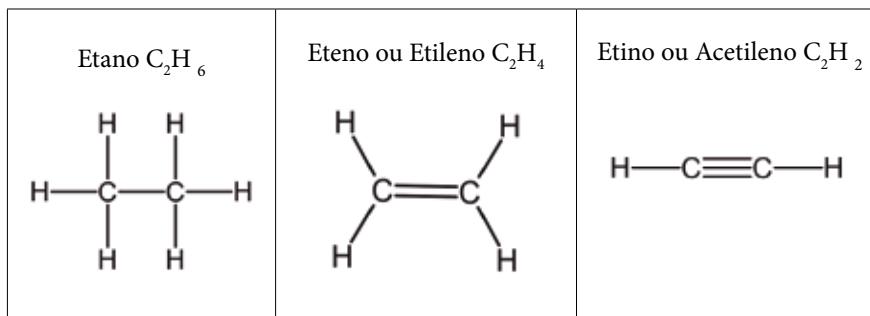


Os compostos orgânicos mais simples são os hidrocarbonetos formados apenas por carbono e hidrogênio, que podem ser vistos nos exemplos a seguir.



**Figura 25** Metano ( $\text{CH}_4$ ) com quatro átomos de hidrogênio ligados em um carbono.

Fonte: Produção do próprio autor.

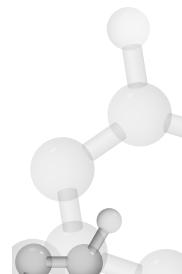


**Figura 26** Representação de hidrocarbonetos com ligação covalente entre dois carbonos com uma, duas e três ligações entre os átomos.

Fonte: Produção do próprio autor.

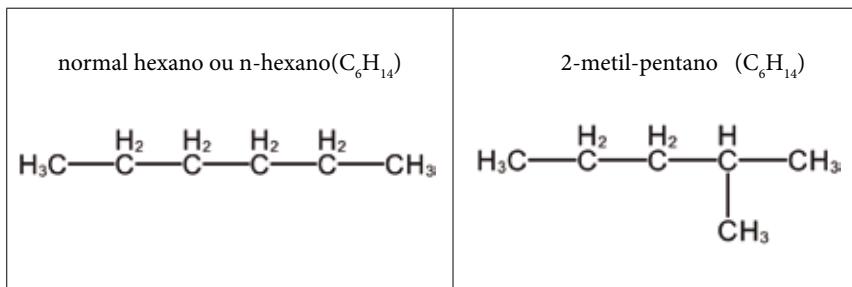
O carbono e o hidrogênio ainda podem formar hidrocarbonetos com cadeias abertas e fechadas, com ligações simples ou duplas. Pequenas alterações das moléculas não modificam de forma significativa suas características físico-químicas (solubilidade, ponto de ebulição etc.), mas modificam significativamente suas características químicas (reatividade, por exemplo). Em relação aos efeitos biológicos, incluindo a toxicidade, pequenas alterações de estrutura podem modificar de modo muito significativo suas características (ATKINS; JONES, 2012m).

Os exemplos abaixo têm o intuito de relembrar ao leitor as estruturas e as nomenclaturas da química orgânica, mas também de explicar a dramática mudança de efeitos com sutis alterações na estrutura



das moléculas orgânicas. Em virtude deste fato, é muito importante a correta identificação dos agentes químicos nos ambientes de trabalho.

Para facilitar a representação das estruturas, normalmente os hidrogênios não são representados ou são representados com o símbolo H e o número deles ligados ao carbono, como nos exemplos a seguir.



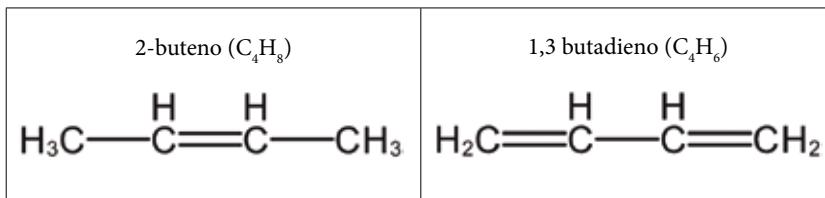
**Figura 27** Representação dos alcanos de cadeia aberta n-hexano e 2-metil-pentano.

Fonte: Produção do próprio autor.

### Estrutura e toxicologia

Apesar de ambos serem parecidos e terem o mesmo número de carbonos e hidrogênios, o n-hexano é um neurotóxico periférico, podendo levar à paralisia total dos membros inferiores, mas o 2-metil-pentano não. Ambos estão presentes no solvente comercial “benzina”.

As cadeias de carbonos podem possuir uma ou mais duplas como nos exemplos a seguir:



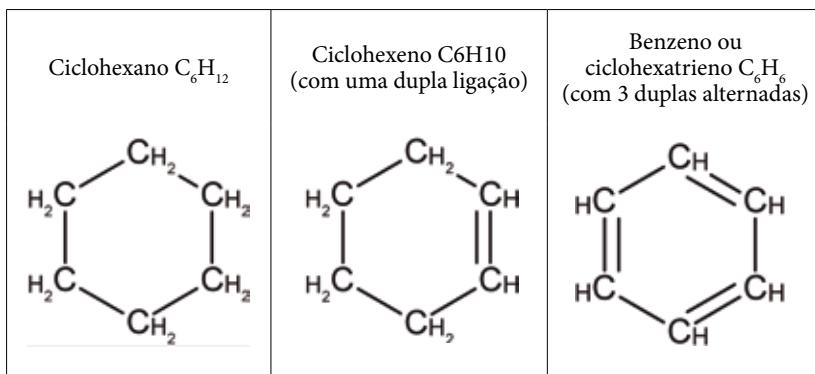
**Figura 28** Representação do 2-buteno e do 1,3 butadieno.

Fonte: Produção do próprio autor.

## *Estrutura e toxicologia*

Enquanto o 1,3 butadieno é carcinogênico, o 2-buteno não é.

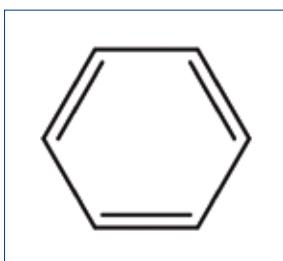
As ligações covalentes entre carbonos também podem formar moléculas de ciclos, fechados também com ligações simples e/ou duplas.



**Figura 29** Representação do ciclohexano, ciclohexeno e do benzeno.

Fonte: Produção do próprio autor.

Como as ligações duplas adjacentes do benzeno se fundem em uma só, as três ligações duplas costumam ser representadas por um círculo para simplificar o desenho. Também são retirados os hidrogênios e os carbonos, ficando desta forma:



**Figura 30** Representação simplificada do ciclohexatrieno ou benzeno.

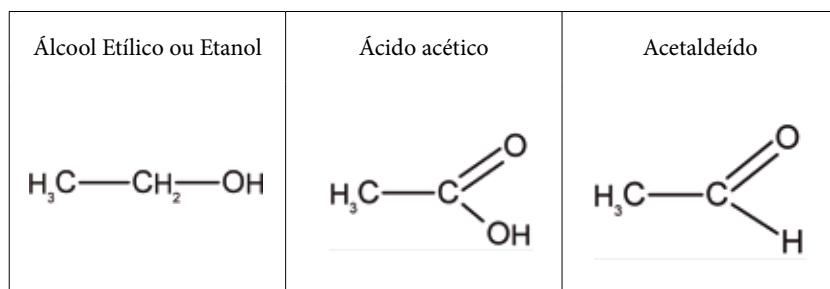
Fonte: Produção do próprio autor.

## *Estrutura e toxicologia*

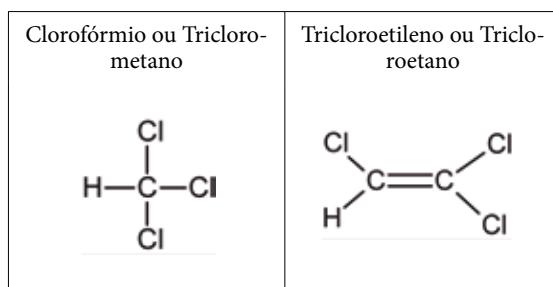
Dos três ciclos de seis carbonos apresentados acima, somente o benzeno é carcinogênico.

Além de ligar carbono, hidrogênio e oxigênio, as ligações também estão envolvidas na ligação do carbono com outros átomos como nitrogênio, fósforo, enxofre, cloro etc. A forma como estão ligados determina suas propriedades físico-químicas e seus efeitos (ATKINS; JONES, 2012m, 2012n).

Exemplos:

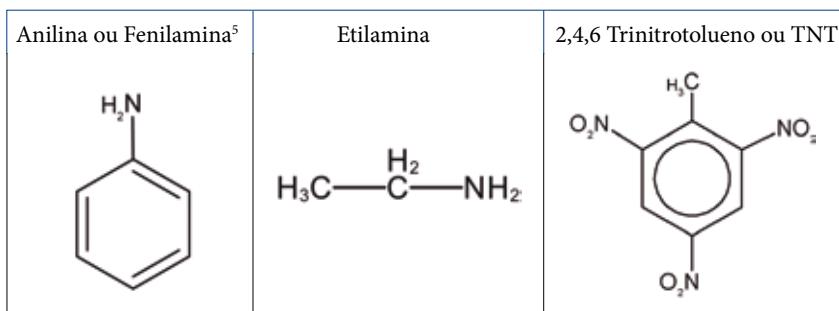


**Figura 31** Algumas substâncias orgânicas oxigenadas com 2 carbonos  
Fonte: Produção do próprio autor.



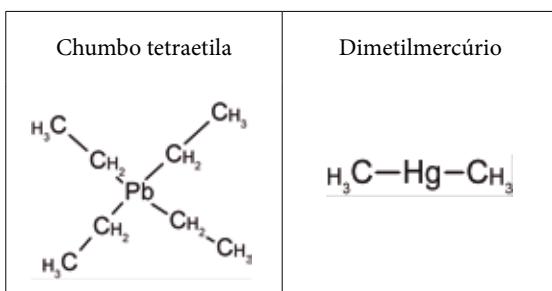
**Figura 32** Algumas substâncias orgânicas cloradas  
Fonte: Produção do próprio autor.





**Figura 33** Algumas substâncias orgânicas com nitrogênio  
Fonte: Produção do próprio autor.

As ligações covalentes também ocorrem entre carbono e metais de transição, formando compostos orgânicos denominados organometálicos. São de grande importância em Toxicologia Ocupacional, como os compostos organometálicos de chumbo e mercúrio, por exemplo.

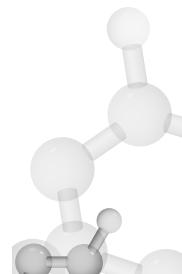


**Figura 34** Representação de alguns compostos organometálicos.  
Obs.: Ambos são líquidos voláteis, insolúveis em água e neurotóxicos.  
Fonte: Produção do próprio autor.

## 2.3 Propriedades importantes para a Toxicologia

Algumas características das moléculas são muito importantes para os seus efeitos biológicos. Entre estas a solubilidade se destaca, pois tem grande impacto na Toxicocinética, desde sua absorção até sua distribuição e excreção. A polaridade é o que está por trás da solubilidade e por este motivo deve-se aprofundar este tópico.

<sup>5</sup> Diferentemente de uma concepção existente por muitas pessoas, a anilina é líquido oleoso incolor. A partir desta substância se obtêm muitos corantes.



### 2.3.1 Polaridade

Nos compostos iônicos formados pela atração de um cátion positivo e um ânion negativo, fica fácil definir que são totalmente polares, mas em moléculas formadas por ligações covalentes, a polaridade é uma questão mais complexa.

O compartilhamento de elétrons no orbital de uma ligação covalente não é igualitário ou “pacífico”. Há uma “disputa” pelos elétrons semelhante a um “cabo de guerra”, e os átomos mais eletronegativos têm sempre mais vantagem. Isto faz com que a nuvem eletrônica seja homogênea somente se os átomos envolvidos forem iguais. Em uma ligação carbono-carbono, por exemplo, os dois átomos têm a mesma eletronegatividade e, portanto, a nuvem<sup>6</sup> eletrônica é homogênea.

Quando os átomos são diferentes, há uma distorção do orbital, que fica maior e mais densa próximo ao átomo mais eletronegativo. Esta distorção cria uma carga parcialmente negativa (se escreve  $\delta^-$ ) na região do átomo mais eletronegativo e parcialmente positiva ( $\delta^+$ ) no menos eletronegativo (ou mais eletropositivo). Se a diferença de eletronegatividade entre os dois átomos for nula ou muito pequena, a molécula é sem polaridade (apolar) ou pouco polar. Se a diferença for grande, a molécula é polar.

O conceito de eletronegatividade foi introduzido pelo químico norte-americano Linus Pauling e reflete a energia em Elétrons-Volt gasta para retirar um elétron do átomo. O átomo mais eletronegativo é o flúor (4) e o menos é o frâncio (0,7). Os valores podem ser vistos na Figura 35 a seguir.

---

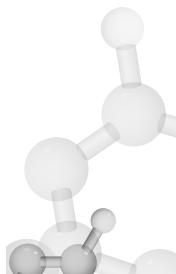
<sup>6</sup>Do ponto de vista da mecânica quântica, é a probabilidade de se encontrar os elétrons.



Escala de eletronegatividade de Pauling

Período	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Grupo	H																	
1	2,2																	
2	1,0	1,5																
3	0,9	1,2	Na	Mg														
4	0,8	1,0	1,3	1,5	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	
5	0,8	1,0	1,2	1,4	1,6	1,8	1,5	1,8	1,9	1,8	1,9	1,6	1,6	1,8	2,0	2,4	Kr	
6	0,7	0,9	*	1,3	1,5	1,7	1,9	2,2	2,2	2,2	2,2	1,9	1,7	1,7	1,8	1,9	2,1	
7	Fr	Ra	**	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Uub	Uut	Fl	Uup	Lv	Uuo	

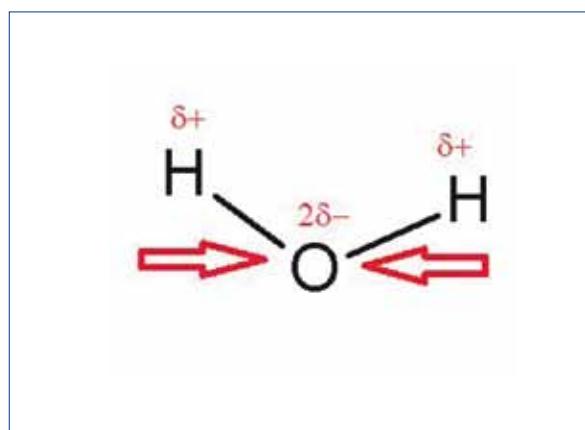
Figura 35 Valores de eletronegatividade de alguns elementos  
Fonte: Wikipédia (2018).



Na verdade, as ligações iônicas e covalentes são modelos criados para entendimento de um fenômeno, mas no mundo real as ligações entre os átomos são um *continuum* entre uma e outra. Uma regra prática para determinar se uma ligação é iônica ou covalente é que, se a diferença de eletronegatividade é maior que 2, a ligação é seguramente iônica, se for menor que 1,5, é seguramente covalente (ATKINS; JONES, 2012j).

Assim, se for calculada a diferença entre sódio (0,9) e cloro (3,0) o resultado é 2,1, o que vai ao encontro da ligação iônica do NaCl. Calculando a diferença entre o carbono (2,5) e o hidrogênio (2,2), o resultado é de 0,3, o que coloca a ligação no terreno covalente e de baixa polaridade, visto que a diferença é pequena. A diferença entre carbono (2,5) e oxigênio (3,5) é 1, assim, a ligação é covalente, mas de elevada polaridade, pois a nuvem eletrônica estará fortemente deslocada para o oxigênio, que ficará parcialmente negativo, enquanto o Carbono ficará parcialmente positivo.

Ao analisar a ligação entre o oxigênio (3,5) e o hidrogênio (2,2) da água, verifica-se que a diferença é de 1,3, o que mostra a grande polaridade da ligação covalente do H<sub>2</sub>O. Desse modo, a nuvem eletrônica é deslocada para o oxigênio, deixando os dois hidrogênios com uma carga parcial positiva ( $\delta^+$ ) e oxigênio fica com dupla carga negativa ( $2\delta^-$ ).



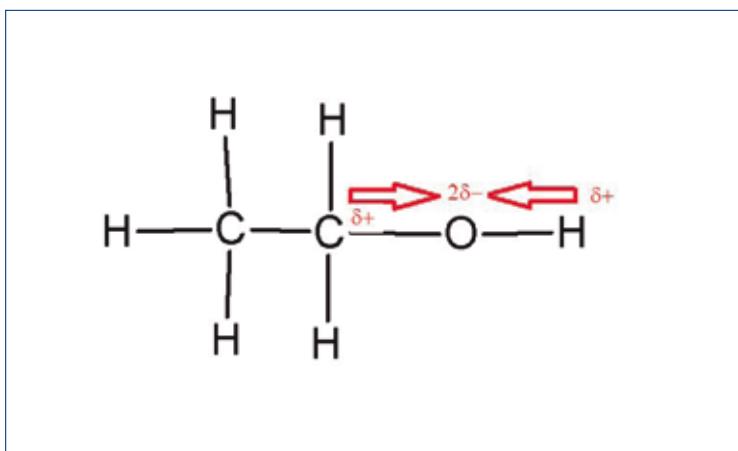
**Figura 36** Representação da polaridade da molécula de água, com as setas vermelhas representando os deslocamentos das nuvens eletrônicas e a notação das cargas parciais.

Fonte: Produção do próprio autor.

### 2.3.1.1 Polaridade e solubilidade

Se se misturar dois meios copos de água em um, não é possível saber de onde veio cada metade, pois as duas partes se mesclam perfeitamente. Se se mistura meio copo de água com meio copo de um óleo mineral derivado de petróleo,<sup>7</sup> fica fácil observar que ambos não se misturam de forma alguma. Se a mistura for de água com etanol, a mistura ocorre. Este fato é enunciado como “o semelhante dissolve o semelhante”. A semelhança, no caso, é em relação à polaridade das moléculas (ATKINS; JONES, 2012g).

A análise da molécula do etanol revela que há grande polaridade no lado em que está o grupo OH, que guarda muita semelhança com a água.

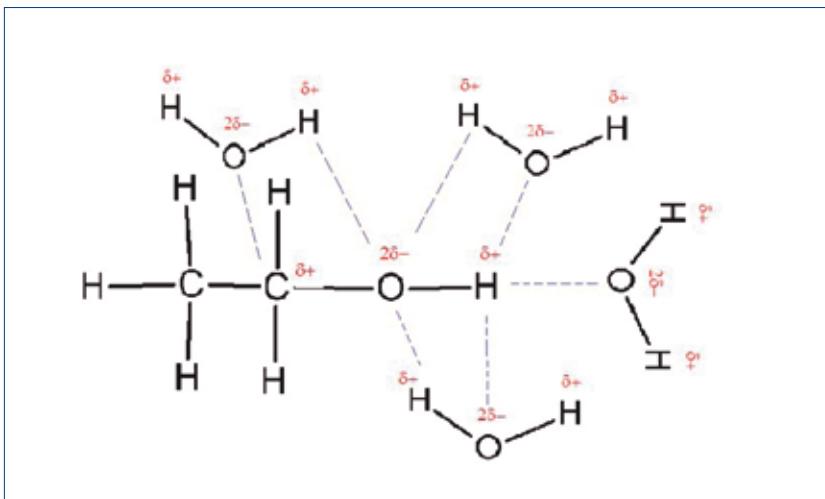


**Figura 37** Representação da polaridade da molécula de etanol, com as setas vermelhas representando os deslocamentos das nuvens eletrônicas e a notação das cargas parciais.

Fonte: Produção do próprio autor.

Quando se mistura água e etanol, as cargas parciais contrárias das moléculas são atraídas, permitindo assim uma boa solubilidade de ambos.

<sup>7</sup> Pode-se utilizar, por exemplo, o Nujol®, medicamento utilizado como laxante, ou o óleo lubrificante Singer®.

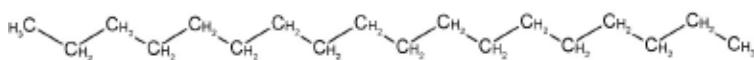


**Figura 38** Representação da mistura de água e etanol. Alguns exemplos de atrações entre as cargas parciais contrárias estão representados pelas linhas azuis pontilhadas

Fonte: Produção do próprio autor.

Já os óleos minerais e as graxas são uma mistura de várias moléculas diferentes, todas com longas cadeias de carbonos e hidrogênios, os quais, por suas eletronegatividades próximas, formam cargas parciais muito fracas. Um exemplo de representante típico é o octadecano, um hidrocarboneto de 18 carbonos, cuja estrutura está representada a seguir.

**Observação:** A partir deste ponto do livro, as cadeias de carbono não serão mais representadas de forma retilínea, mas em zigue-zague, que é a melhor representação das cadeias de carbono, uma vez que os ângulos dos orbitais de carbono têm aproximadamente  $110^\circ$  entre si nas ligações simples.



**Figura 39** Representação da molécula do octadecano

Fonte: Produção do próprio autor.

Estas longas cadeias quase sem polaridade explicam a impossibilidade dos óleos minerais se solubilizarem em água. Estes hidrocarbonetos, todavia, podem ser solúveis em solventes hidrocarbonetos pouco polares, como o n-heptano, o tolueno e outras centenas.

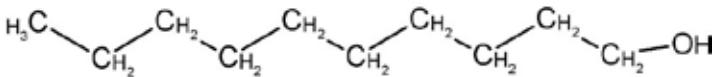
Hidrocarboneto alifático: n-heptano	Hidrocarboneto aromático: Tolueno ou metil-benzeno

**Figura 40** Representação dos hidrocarbonetos n-heptano e tolueno

ou metil-benzeno.

Fonte: Produção do próprio autor.

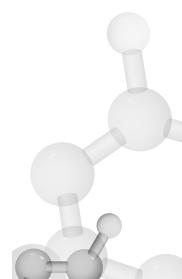
Apesar de o etanol ser solúvel em água, álcoois de longas cadeias de carbono são menos solúveis. Apesar da extremidade polar formada pelo OH do álcool, a longa cadeia apolar dificulta a sua miscibilidade com a água, sendo que, quanto maior a cadeia, menos solúvel em água é o álcool.



**Figura 41** Representação do n-decanol, álcool com dez carbonos lineares

Fonte: Produção do próprio autor.

Os óleos vegetais e as gorduras dos animais são formados por três longas cadeias de carbono paralelas ligadas a uma molécula de glicerol (ou glicerina) por meio de uma ligação éster (daí triglicéride). O



glicerol tem três carbonos, todos eles com um OH, ou seja, seria um *triálcool*. Como exemplo, uma gordura animal saturada, a triestearina, tem três cadeias de 18 carbonos ligados ao glicerol por uma ligação éster, conforme pode ser vista na Figura 42.

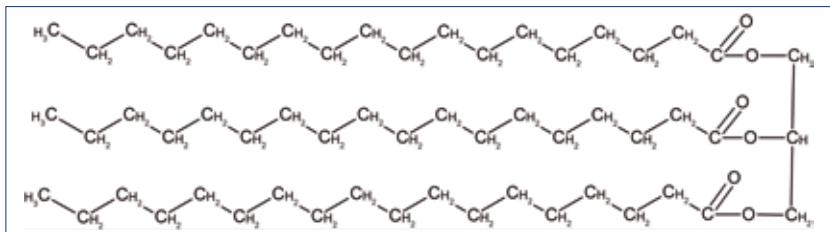


Figura 42 Estrutura da Triestearina, uma gordura de origem animal.

Fonte: Produção do próprio autor.

As três grandes cadeias apolares de carbono predominam na molécula, tornando-a insolúvel em água, como todos os óleos e gorduras.

Se um óleo ou uma gordura sofrer uma reação de hidrólise, há liberação de glicerol e de três moléculas de um ácido orgânico denominado ácido graxo. Este ácido de cadeia longa é muito fraco, sendo classificado como tal por conta de sua terminação COOH, e assim como os álcoois de cadeia longa, não obstante a sua cabeça polar COOH, são praticamente insolúveis em água em consequência de a maior parte da molécula ser apolar (ATKINS; JONES, 2012n).

Para metabolizar os óleos e as gorduras, o organismo faz esta hidrólise inicialmente e utiliza o ácido graxo formado para produção de energia para célula por meio de um processo denominado Beta-oxidação. No caso do exemplo da triestearina, a sua hidrólise forma o ácido esteárico.

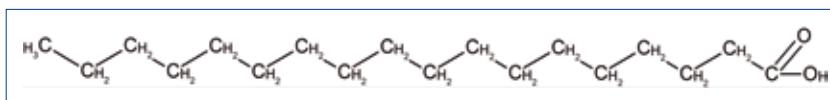


Figura 43 Representação da molécula do ácido esteárico, em ácido graxo.

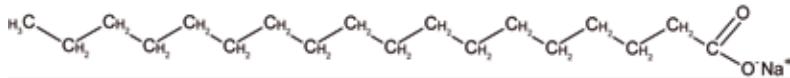
Fonte: Produção do próprio autor.

Do ponto de vista bioquímico, os triglicéridos e os ácidos graxos, juntamente com o colesterol e ainda outros grupos de substâncias com características parecidas, são denominados *lipídeos*.

### 2.3.1.2 Tensoativos: sabões, detergentes etc.

Tensoativo é uma molécula que tem uma parte com afinidade por óleos e gorduras e outra pela água, e assim pode aproximar estes dois mundos diferentes no que se refere à polaridade. Esta propriedade leva à diminuição da tensão superficial de um líquido muito polar, como a água,<sup>8</sup> pois, com a solubilização de uma molécula que tem uma parte apolar, ocorre a diminuição da polaridade da solução. Por isso são genericamente denominados tensoativos. A espuma e a bolha de sabão são as partes visíveis deste fenômeno (DALTIN, 2011; ATKINS; JONES, 2012g).

Um tensoativo típico tem uma longa cadeia de pouca polaridade e uma parte muito polar (denominada *cabeça polar*). O sabão tradicional é obtido pela hidrólise alcalina da ligação éster entre o ácido graxo e o glicerol de um óleo ou gordura. Se for utilizada a soda cáustica ( $\text{NaOH}$ ) e a triestearina, o produto formado é o estearato de sódio. O meio alcalino remove o hidrogênio da terminação  $\text{COOH}$  do ácido esteárico visto na Figura 43, deixando-a com uma carga negativa  $\text{COO}^-$  que se liga de forma iônica ao sódio ( $\text{Na}^+$ ).



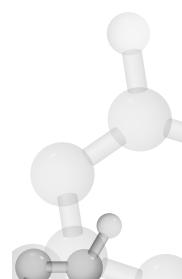
**Figura 44** Representação da molécula de estearato de sódio

Fonte: Produção do próprio autor.

Como a carga elétrica não é mais parcial, mas sim completa, com esta extremidade iônica e a sua longa cadeia apolar, o estearato de sódio poderá se misturar em ambos meios, e por isso funciona como um sabão.<sup>9</sup> Na verdade, formam-se pequenas gotículas de óleo e água denominadas micelas (DALTIN, 2011).

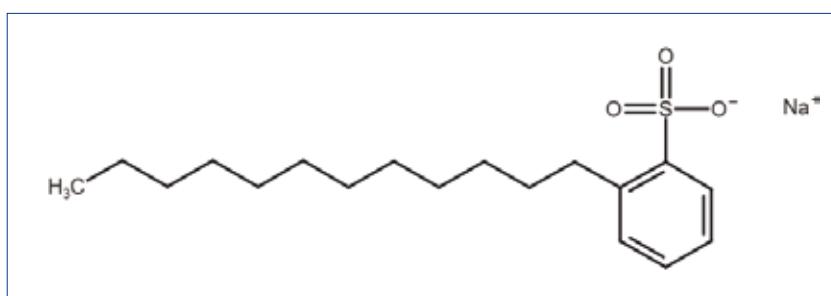
<sup>8</sup> Quanto maior a polaridade de uma molécula, maior a força de atração entre elas e a tensão superficial.

<sup>9</sup> No passado, o sabão fabricado nas casas era feito com gordura de porco e cinzas dos fogões a lenha, que eram misturados com água e fervidos e misturados por horas até formar um sabão. As cinzas, ricas em hidróxido de potássio ( $\text{KOH}$ ), forneciam o álcali forte ( $\text{NA}$ ).



Existem dezenas de tensoativos diferentes. Aqueles com molécula negativa, como os sais de estearato, são denominados aniónicos, e aqueles com carga positiva são chamados catiônicos, como os sais quaternários de amônio. Existem ainda aqueles sem carga, como os etoxilados.

Uma molécula muito utilizada no detergente comum de cozinha é o dodecilbenzenosulfonato de sódio, cuja estrutura pode ser vista na Figura 45. Nota-se a longa cadeia apolar e uma cabeça polar (DAL-TIN, 2011).



**Figura 45** Representação da estrutura do dodecilbenzenosulfonato de sódio  
Fonte: TOXNET (2019?).

**Observação:** Para simplificar o desenho, não foram explicitados os carbonos e os hidrogênios, exceto o carbono terminal.

### *Dica para limpeza de óleos minerais e graxas da pele*

Quem manuseia óleos e graxas normalmente tem grande dificuldade de limpá-los da pele. Muitas vezes se utilizam produtos comerciais esfoliantes, que são muito agressivos à epiderme, ou ainda solventes orgânicos, que, além de serem irritantes à pele, podem ser absorvidos e causar efeitos sistêmicos.

(...)

(...)

Uma forma eficiente de limpeza é esfregar as áreas sujas com óleo vegetal (soja, milho etc.) e depois aplicar detergente líquido sobre estas áreas, esfregando-as. Por fim, usa-se água corrente para lavar tudo.

Os óleos minerais se misturam mais facilmente no óleo vegetal, que por sua vez se misturam com o detergente, e este, por fim, com a água.

Esta dica é uma adaptação da versão publicada pelo Prof. Salim Amed Ali (ALI, 2009)

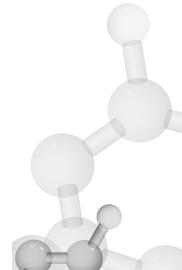
### 2.3.1.3 Polaridade e volatilidade

As forças de atração/repulsão entre as moléculas e os átomos é que determinam a volatilidade, que é uma propriedade física muito importante em Toxicologia, especialmente na Ocupacional, pois as substâncias muito voláteis têm acesso facilitado às vias aéreas, principal via de contato e absorção em trabalhadores. Ao contrário do que muitos imaginam, o peso molecular de uma substância tem pouca influência na sua volatilidade.<sup>10</sup>

Nos compostos formados por ligações iônicas, a atração é máxima, pois as cargas positivas e negativas, respectivamente dos cátions e dos ânions, são completas, o que leva à forte atração entre ambos. Por este motivo, as temperaturas de fusão e ebulição destes compostos são extremamente elevadas: cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ ) tem um ponto de fusão de 801 °C e de ebulição de 1.465 °C; o cloreto de cálcio ( $\text{CaCl}_2$ ) tem um ponto de ebulição (PE) de 1.935 °C; o óxido de ferro III ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$  – principal constituinte do minério de ferro) tem ponto de fusão de 1.565 °C (ATKINS; JONES, 2012d, 2012f; NCBI, 2019).

Os metais em forma metálica também têm temperaturas de fusão e ebulição geralmente elevadas, pois as interações são entre cátions e a nuvem de elétrons do orbital comum metálico que envolve esses cátions é forte. Por exemplo, o ferro metálico tem temperatura de

<sup>10</sup> A repulsão dos elétrons dos orbitais eletrônicos das moléculas de nosso corpo é o que mantém a sua forma contra a gravidade, que, apesar de ser muito fraca em relação às forças eletromagnéticas, caso nada se contrapusesse a ela, iria nos achatar a uma fina camada sobre o solo.



fusão de 1.538 °C e de ebulação de 2.750 °C, ao passo que a temperatura de fusão do tungstênio (W) é de 3.422 °C e de ebulação é de 5.555 °C (NCBI, 2019).

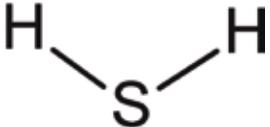
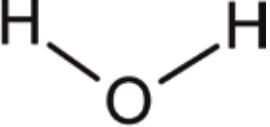
Já nos compostos formados por ligações covalentes, a volatilidade depende da polaridade dada por suas cargas parciais. Pode-se ver isto no exemplo da água ( $H_2O$ ) e do gás sulfídrico ( $H_2S$ ). O  $H_2O$  tem um peso molecular de 18 Daltons (oxigênio 16 + hidrogênio 1) enquanto o  $H_2S$  tem um peso molecular de 34 Daltons (enxofre 32 e hidrogênio 1), mas a água tem ponto de 100 °C e o gás sulfídrico de -60 °C. A causa desta disparidade é a grande diferença de eletronegatividade entre o oxigênio e o hidrogênio (1,3), conforme já abordamos, e a pouca diferença entre o enxofre e o hidrogênio (0,3), que deixa a molécula com baixa polaridade e, assim, com baixa carga parcial (ATKINS; JONES, 2012d, 2012f).

### *Ponto de ebulação e pressão de vapor*

O Manual para interpretação de informações sobre substâncias químicas, editado pela Fundacentro (BUSCHINELLI; KATO, 2012, p. 38), traz sobre este tópico o seguinte texto:

“A volatilidade pode ser avaliada através da temperatura de ebulação e de sua pressão de vapor. As duas variáveis estão de certa forma relacionadas, pois, em geral, quanto mais baixa a temperatura de ebulação, maior é a pressão de vapor a uma dada temperatura. A pressão de vapor exercida por um líquido na superfície depende da temperatura em que o líquido se encontra e, quanto maior a temperatura, maior é a pressão de vapor. Quando a pressão de vapor do líquido se iguala à pressão atmosférica (760 mmHg ao nível do mar), a substância entra em ebulação. A pressão de vapor é estabelecida normalmente para as temperaturas de 20 °C ou 25 °C, que são as consideradas ambiente, e quanto maior é a pressão de vapor nessas temperaturas, maior é a “tendência à evaporação” da substância e, portanto, maiores são as concentrações na atmosfera do ambiente de trabalho. [...] Verifica-se que, geralmente, quanto maior a temperatura de ebulação, menor é a pressão de vapor, ou seja, menor quantidade de vapor é gerado no ambiente e, assim, do ponto de vista prático, para substâncias com pressões de vapor muito baixas, as exposições aos seus vapores são desprezíveis.”



Gás sulfídrico: peso molecular 32 Ponto de ebulição: 60 °C Pressão de vapor: 13.651mmHg a 20°C	Água: peso molecular 18 Ponto de ebulição: 100 °C Pressão de vapor: 17,54 mmHg a 20°C
	

**Figura 46** Estrutura da água e do gás sulfídrico, suas características físicas e pesos moleculares.

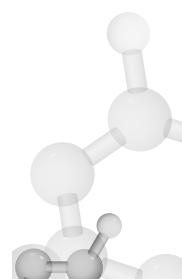
Fonte: NCBI (2019).

Moléculas com pouca ou nenhuma polaridade interagem entre si com força muito fraca em relação às interações por polaridade parcial. Mesmo sendo apolar, uma molécula possui muitos elétrons que se movimentam rapidamente, fazendo com que, em dado momento, ela tenha mais elétrons de um lado do que do outro. Esta molécula estará, portanto, momentaneamente polarizada e, por indução elétrica, provocará leve polarização da molécula vizinha (dipolo induzido), resultando em fraca atração entre ambas. Esta atração é denominada *Força de London* ou de *Van der Waals* (ATKINS; JONES, 2012j).

Em substâncias orgânicas como hidrocarbonetos, o aumento da cadeia de carbonos leva à diminuição da volatilidade, não por aumento do peso molecular, mas por maior número de elétrons nas ligações que propiciam maior probabilidade de formações de polaridades instantâneas e fugazes. No Quadro 2 este fenômeno pode ser visualizado.

**Quadro 2** Fórmula molecular, peso molecular (PM) em Daltons e ponto de ebulição (PE) de alguns hidrocarbonetos com cadeias retas

Substância	Nº de carbonos	Fórmula	PM	PE em °C
Metano <sup>1</sup>	1	CH <sub>4</sub>	16	- 161,5
Etano	2	C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	30	- 89
n-propano <sup>2</sup>	3	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub>	44	- 42
n-butano <sup>2</sup>	4	C <sub>4</sub> H <sub>10</sub>	58	- 1
(...)				



(...)

Substância	Nº de carbonos	Fórmula	PM	PE em °C
n-hexano <sup>3</sup>	6	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	86	68
n-octano <sup>4</sup>	8	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	114	125
n-hexadecano <sup>5</sup>	16	C <sub>16</sub> H <sub>34</sub>	226	287
n-octadecano <sup>6</sup>	18	C <sub>18</sub> H <sub>38</sub>	254	317

1. O metano é o principal constituinte do gás natural; 2. O n-propano e o n-butano são os principais constituintes do Gás Liquefeito de Petróleo (GLP); 3. O n-hexano é o principal constituinte do solvente comercial benzina; 4. O n-octano é um dos constituintes da gasolina; 5. O n-hexadecano é um dos constituintes do óleo diesel; 6. O n-octadecano é um dos constituintes de óleos lubrificantes.

Fonte: NCBI (2019).

Todos os exemplos acima são de moléculas de cadeias retas, por isso a letra ***n*** no início do respectivo nome. Variações estruturais, como cadeias ramificadas, forma de ciclos e/ou ligações duplas, mudam um pouco a volatilidade da substância em moléculas com mesmo número de carbonos. Para exemplificar, o Quadro 3 apresenta alguns hidrocarbonetos de seis carbonos com variações estruturais.

**Quadro 2** Número de carbonos, fórmula molecular, peso molecular (PM) em Daltons e ponto de ebulição (PE) de alguns hidrocarbonetos com seis carbonos

Substância	Nº de carbonos	Fórmula	PM	PE em °C
n-hexano	6	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	86	68
1-hexeno	6	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	84	63
2 metil-pentano	6	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	86	62
Dimetilbutano	6	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	86	49
Ciclohexano	6	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub>	84	84
Benzeno	6	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	78	80

Fonte: NCBI (2019).

A introdução de átomos mais eletronegativos que o carbono e o hidrogênio na molécula de hidrocarboneto, como oxigênio, cloro, nitrogênio, sempre aumenta a polaridade da molécula. Desta forma, a introdução de um OH no etano o transforma em etanol e leva o PE de -89°C do etano para 78,4 °C do etanol. A introdução de mais um OH na molécula de etanol o transforma no 1,2 etanodiol, também conhecido como etilenoglicol, e o PE deste é de 197 °C (ATKINS; JONES, 2012e).

### *Volatilidade e exposição ocupacional*

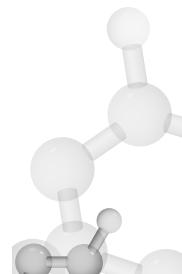
Do ponto de vista prático, quanto menos volátil uma substância, menor é a exposição aos vapores dos líquidos à temperatura ambiente. Quando o PE é maior que 200 °C, a exposição aos seus vapores é pequena; quando acima de 250 °C, a substância é considerada não volátil. Misturas com óleos minerais, diesel, querosene, que possuem grandes proporções de hidrocarbonetos com elevados pontos de ebulação, a exposição é significativa somente se manuseados em situações que levem os líquidos a temperaturas mais elevadas que o ambiente, ou em processos que gerem névoas.

Vapores de substâncias com PE elevadas somente são preocupantes em ambientes de trabalho se possuem elevada toxicidade, o que pode ser constatado por meio dos seus limites de exposição ocupacional (LEOs). Um exemplo é o tolueno diisocianato (TDI) que é extremamente sensibilizante e, apesar do seu PE ser de 251 °C e a pressão de vapor de apenas 0,01 mmHg a 25 °C, o seu TLV-TWA<sup>11</sup> da ACGIH (2017) é de apenas 0,001 ppm, portanto mesmo com baixíssima volatilidade há uma probabilidade elevada de atingir-se estes níveis tão baixos.

### *2.3.2 Ácidos e bases e os equilíbrios químicos*

O comportamento de ácidos e bases em meio aquoso e o equilíbrio entre ácidos, bases e a água nos organismos vivos são essenciais

<sup>11</sup> TLV-TWA: Threshold Limit Value-Time Weighted Average (Valor Limite-Média Ponderada no Tempo).



para a vida. Também é de importância para a Toxicologia, pois determina a absorção e a distribuição de xenobióticos. Por isso a compreensão de seus fundamentos é importante para o profissional de SST.

O conceito mais restrito de ácido e base é o estabelecido pelo químico sueco Svante August Arrhenius em 1884 (ATKINS; JONES, 2012a, 2012i):

- Ácido é um composto que contém hidrogênio e reage com a água para formar íons hidrogênio ( $H^+$ , na prática um próton).
- Base é um composto que produz íons hidróxido ( $OH^-$ ) na água.

O ácido clorídrico (HCl), por exemplo, na água se dissocia em íons  $Cl^-$  e  $H^+$ . Na realidade, este próton nunca fica livre, pois se combina com a água formando o íon hidrônio  $H_3O^+$ . Já o hidróxido de sódio ou soda cáustica (NaOH) se dissolve na água em íons  $Na^+$  e  $OH^-$ . Do mesmo modo, a amônia ( $NH_3$ ) também é uma base, pois reage com a água formando íons  $OH^-$  e cátions amônio.



**Figura 47** Representação da reação de amônia com água formando íons hidroxila.  
Fonte: Produção do próprio autor.

Do ponto de vista prático, pode-se medir a acidez ou a alcalinidade da água por meio do pH<sup>12</sup>. Se o pH for de 7, a água é neutra, se menor que 7, é ácida, e se maior que 7 é alcalina. A escala varia de 0 a 14.

A conceituação de Arrhenius, porém, é restrita à água, razão pela qual os químicos Johannes Bronsted e Thomas Lowry, nos anos 1920, chegaram juntos a outra definição mais geral, conhecida como Brostated-Lowry (ATKINS; JONES, 2012a):

- Um ácido é um doador de prótons.
- Uma base é um aceitador de prótons.

No exemplo anterior, o  $NH_3$  é uma base de Brostated-Lowry, pois recebe um próton e se transforma em  $NH_4^+$ .

<sup>12</sup> pH é definido como log da concentração de  $H^+$  no meio:  $pH = \log [H^+]$

## Amônia ou Amônio?

Não é rara a confusão entre estes termos. Amônia ( $\text{NH}_3$ ) se apresenta em condições normais em forma de gás (PE = -33 °C e pressão de vapor 6.430 mmHg a 20 °C) e amônio ( $\text{NH}_4^+$ ) é um cátion que pode estar livre em solução aquosa ou ser constituinte de um sal. Como exemplos, podem-se citar cloreto de amônio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), brometo de amônio ( $\text{NH}_4\text{Br}$ ) ou nitrato de amônio ( $\text{NH}_4\text{NO}_3$ ). Todos estes sais são compostos iônicos que se apresentam como sólidos cristalinos. Este sal dissolvido em água se dissocia nos seus íons.

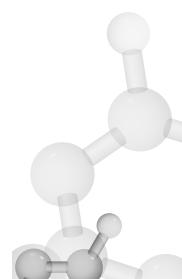
O gás  $\text{NH}_3$  puro é também chamado de amônia anidra. É solúvel em água e, quando borbulhado em água, forma o hidróxido de amônio ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ), também denominado amoníaco. Como a reação é reversível, forma-se o equilíbrio químico:



Como o  $\text{NH}_3$  é volátil, ele é emanado da solução, assim, a solução hidróxido de amônio exala odor de amônia.

Os ácidos com grande facilidade em liberar o  $\text{H}^+$  são chamados ácidos forte, assim como são chamadas bases fortes aquelas com facilidade em receber este próton (ATKINS; JONES, 2012a).

Nos ácidos fortes, mais de 90% das moléculas liberam prótons. Como exemplo, podem-se citar: ácido clorídrico ( $\text{HCl}$ ), ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ), ácido bromídrico ( $\text{HBr}$ ), ácido iódico ( $\text{HI}$ ), ácido perclórico ( $\text{HClO}_4$ ). Já nos ácidos fracos, menos de 1% dos prótons são liberados, como o ácido cianídrico ( $\text{HCN}$ ), o ácido carbônico ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), ácido sulfídrico ( $\text{H}_2\text{S}$ ), além de praticamente todos os ácidos orgânicos. Estes têm a terminação  $\text{COOH}$ , e o mais conhecido é o ácido acético, principal constituinte do vinagre. Ácidos de grande importância em bioquímica como o pirúvico, láctico, cítrico, além dos ácidos graxos com suas cadeias longas, são todos fracos (ATKINS; JONES, 2012a).



Na verdade, as reações não são unidirecionais, mas ocorrem em ambas direções, com as moléculas sendo dissociadas e refeitas constantemente em um equilíbrio dinâmico. Em um ácido forte, a maior parte das moléculas estão dissociadas e poucas agrupadas, enquanto em um ácido fraco ocorre o inverso: poucas moléculas dissociadas e muitas agrupadas (ATKINS; JONES, 2012a).

Para representar esses equilíbrios, são usadas duas flechas de reação, uma para cada lado, sendo a maior apontada para o lado predominante da reação. No caso do HCl, por exemplo, a representação fica com a flecha maior para a direita, mostrando o predomínio da forma dissociada (ATKINS; JONES, 2012a):



**Figura 48** Representação da reação do ácido clorídrico com água  
Fonte: Produção do próprio autor.

No caso do ácido cianídrico, a representação fica com a flecha maior para a esquerda, sinalizando o predomínio da forma não dissociada.



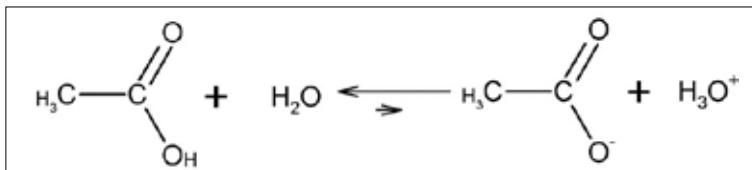
**Figura 49** Representação da reação entre ácido cianídrico e água.  
Fonte: Produção do próprio autor.

Para comparar os ácidos, pode-se calcular a *constante de acidez* medindo-se a quantidade de moléculas dissociadas de cada ácido. Essa constante, denominada  $K_a$ , é determinada dividindo-se o produto das concentrações do íon hidrônio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) e do ânion ( $A^-$ ) formados pela concentração do ácido não dissociado, da seguinte forma (ATKINS; JONES, 2012a):

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] [\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$



O ácido acético, por exemplo, reage com a água e forma um equilíbrio altamente deslocado para a esquerda, visto ser um ácido fraco (ATKINS; JONES, 2012a).



**Figura 50** Representação da reação entre ácido acético e água

Fonte: Produção do próprio autor.

Para cada cem moléculas de ácido acético ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ), menos de uma, em média, reage com a água formando acetato ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) e íon hidrônio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) (ATKINS; JONES, 2012a).

Para medir a capacidade de dissociação de ácido, determina-se experimentalmente a constante de acidez  $K_a$ . Para tanto, dilui-se o ácido e divide-se o produto da concentração do ânion acetato pela concentração do íon hidrônio pela concentração de ácido acético não dissociado. A temperatura influencia o equilíbrio, e assim deve ser fixada (ATKINS; JONES, 2012a).

No caso do ácido acético, o cálculo fica:

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]}$$

O resultado obtido para as concentrações dos componentes do equilíbrio para a temperatura de 25 °C é  $K_a$  0,000018 ou  $1,8 \times 10^{-5}$ , o que significa que menos de 0,1% das moléculas de ácido acético se dissociaram nos íons acetato e hidrônio. Este valor de  $K_a$  é típico para ácidos fracos (ATKINS; JONES, 2012a).

Como os resultados numericamente são em geral muito pequenos, os valores são dados em seu -log (ATKINS; JONES, 2012a), sendo:

$$pK_a = -\log K_a$$

No caso do ácido acético, o seu pKa para 25 °C é 4,75. Quanto maior a Ka, e consequentemente menor o pKa, mais forte é o ácido.

Os ácidos fortes possuem Ka elevada, como o HCl, que é da ordem de 2 milhões ( $2,0 \times 10^6$ ), e o  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , que é de cerca de mil, assim não se costuma se referir ao pKa quando se faz referência a eles.

**Quadro 4** Constantes de acidez para alguns ácidos a 25 °C

Ácido	Fórmula	Ka	pKa
ácido tricloroacético	$\text{CCl}_3\text{COOH}$	$3,0 \times 10^{-1}$	0,52
ácido benzenossulfônico	$\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$	$2,0 \times 10^{-1}$	0,70
ácido iódico	$\text{HIO}_3$	$1,7 \times 10^{-1}$	0,77
ácido fosfórico	$\text{H}_3\text{PO}_4$	$7,6 \times 10^{-3}$	2,12
ácido láctico	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{COOH}$	$8,4 \times 10^{-4}$	3,08
ácido fluorídrico	HF	$3,5 \times 10^{-4}$	3,45
ácido fórmico	HCOOH	$1,8 \times 10^{-4}$	3,75
ácido benzoico	$\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$	$6,5 \times 10^{-5}$	4,19
ácido acético	$\text{CH}_3\text{COOH}$	$6,5 \times 10^{-5}$	4,75
ácido carbônico	$\text{H}_2\text{CO}_3$	$4,3 \times 10^{-7}$	6,37
ácido bórico	B(OH)4	$7,2 \times 10^{-10}$	9,14
ácido cianídrico	HCN	$4,9 \times 10^{-10}$	9,31
fenol	$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	$1,3 \times 10^{-11}$	10,64

Fonte: Atkins e Jones (2012a).



No Quadro 4, os ácidos com pKa entre 0,52 (tricloroacético) e 3,75 (fluorídrico) podem ser considerados semifortes. A partir do ácido fórmico ( $pK_a = 3,75$ ), ou seja, todos com  $pK_a$ s maiores, são considerados fracos.

As bases também podem ser avaliadas com uma constante de equilíbrio, denominada *constante de basicidade* ( $K_b$ ), definida e calculada de forma semelhante à constante dos ácidos, assim como o  $pK_b$ , que é o logaritmo negativo da  $K_b$ . Quanto mais fraca é a base, menor o valor de  $K_b$  e maior o de  $pK_b$ .

**Quadro 5** Constantes de acidez para algumas bases a 25 C°

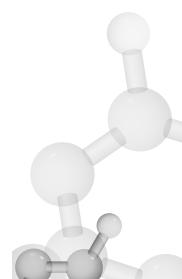
Base	Fórmula	$K_b$	$pK_b$
trietilamina	$(C_2H_5)_3N$	$1,0 \times 10^{-3}$	2,99
etilamina	$(C_2H_5)_2NH_2$	$6,5 \times 10^{-4}$	3,19
trimetilamina	$(CH_3)_3N$	$6,5 \times 10^{-5}$	4,19
amônia	$NH_3$	$1,8 \times 10^{-5}$	4,75
hidrazina	$NH_2NH_2$	$1,7 \times 10^{-6}$	5,77
morfina	$C_{17}H_{19})_3N$	$1,7 \times 10^{-6}$	5,79
piridina	$C_5H_5N$	$1,8 \times 10^{-8}$	8,75
anilina	$C_6H_5NH_2$	$4,3 \times 10^{-10}$	9,37
ureia	$CO(NH_2)_2$	$1,3 \times 10^{-14}$	13,90

Fonte: Atkins e Jones (2012a).

Também para as bases fortes, como o hidróxido de sódio ( $NaOH$ ) e o hidróxido de potássio ( $KOH$ ), normalmente não se faz referência aos seus  $pK_b$ s.

### Resumindo

A capacidade de doação de prótons de um ácido é medida por sua constante de acidez. A capacidade de aceitação de prótons de uma base é medida por sua constante de basicidade. Quanto maior for a constante, maior a respectiva capacidade. Quanto maior for o valor de  $pK$ , mais fraco será o ácido ou a base (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014).



### 2.3.2.1 A “gangorra” ácido-base

Um ácido como o clorídrico ( $\text{HCl}$ ) libera facilmente seus prótons, dissocia-se quase que completamente em água e, por esse motivo, é um ácido forte, ou seja, o equilíbrio químico fica totalmente deslocado para a direita, como pode ser visto na Figura 48. O íon cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) liberado pode até ser visto como uma base de Brosted-Lowry, porque pode receber um próton e se transformar em  $\text{HCl}$  novamente – e isto teoricamente ocorre, pois é uma reação de equilíbrio –, mas é uma base muito fraca, visto quase não receber prótons, considerando que o equilíbrio está quase totalmente deslocado para direita (ATKINS; JONES, 2012a).

No entanto, se colocarmos um ácido fraco, como o ácido cianídrico ( $\text{HCN}$ ), em água, o equilíbrio é totalmente deslocado para a esquerda, permanecendo a maior parte do ácido não dissociado, semelhantemente ao que pode ser visto na Figura 49. O cianeto ( $\text{CN}^-$ ) tem facilidade em receber um próton, sendo, portanto, uma base forte de Brosted-Lowry, tanto que sua maior proporção está protonada em forma de  $\text{HCN}$  (ATKINS; JONES, 2012a).

Os pares  $\text{HCl}/\text{Cl}^-$ ,  $\text{HCN}/\text{CN}^-$ ,  $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$  são denominados pares conjugados ácido/base, sendo sempre complementares. Assim, para cada par, **quanto mais forte o ácido, mais fraca será sua base conjugada; e quanto mais forte a base, mais fraco será seu ácido conjugado** (ATKINS; JONES, 2012a).

A água pura tem uma pequena dissociação espontânea em  $\text{H}_3\text{O}^+$  e  $\text{OH}^-$ , sendo de  $1,0 \times 10^{-7}$  a medida experimental das concentrações mоляres de equilíbrio de cada um dos íons. O produto das concentrações é  $\text{Kw}$ ,<sup>13</sup> a constante de equilíbrio da água, que é de  $1,0 \times 10^{-14}$ . Quando se calcula o produto de  $\text{Ka}$  e  $\text{Kb}$  de um par conjugado ácido/base, sempre se obtém o valor de  $1,0 \times 10^{-14}$ . O  $\text{pKw}$  será a soma dos  $\text{pKa}$  e  $\text{pKb}$  de um par conjugado, resultando sempre em 14 (ATKINS; JONES, 2012a).

No Quadro 6, são apresentados exemplos de alguns pares conjugados de ácidos/bases fracas e seus respectivos  $\text{pKas}$  e  $\text{pKbs}$ . Pode-se notar que a soma para cada par sempre dá 14 como resultado.

---

<sup>13</sup> W de *water*, em inglês.

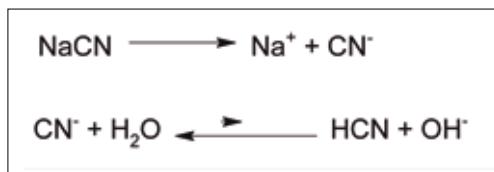
**Quadro 6** Valores de  $K_a$  e  $K_b$  para alguns pares conjugados ácido/base

pKa	Ácido	Fórmula do ácido	Fórmula da base	Nome da base	pKb	Soma
3,37	Ácido nitroso	HNO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Íon nitrito	10,63	14
3,45	Ácido fluorídrico	HF	F <sup>-</sup>	Íon fluoreto	10,55	14
4,75	Ácido acético	CH <sub>3</sub> COOH	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	Íon acetato	9,25	14
6,37	Ácido carbônico	H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Íon bicarbonato <sup>(1)</sup>	7,63	14
9,25	Íon Amônio	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	NH <sub>3</sub>	Amônia	4,75	14
9,31	Ácido cianídrico	HCN	CN <sup>-</sup>	Cianeto	4,69	14
10,25	Íon bicarbonato <sup>(1)</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	CO <sub>3</sub> <sup>-2</sup>	Carbonato	3,75	14

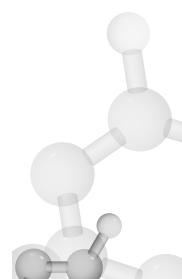
<sup>(1)</sup> O nome usual é bicarbonato, mas a nomenclatura correta é hidrogêniocarbonato.

Fonte: Atkins e Jones (2012a).

Como consequência desses fatos, a obtenção de soluções ácidas ou alcalinas dependerá dos íons que compõem os sais a serem dissolvidos. Por isso a dissolução de cianeto de sódio (NaCN) em água resulta em uma solução marcadamente alcalina, pois o íon CN<sup>-</sup> retira um H<sup>+</sup> de muitas moléculas de água, transformando-as em OH<sup>-</sup>: primeiro, há a dissolução do sal de cianeto em água; depois, o cianeto liberado, enquanto base relativamente forte, com pKb de 4,69, retira um próton da água, formando o HCN (seu ácido fraco conjugado) e o íon hidróxido. Como o cianeto é uma base fraca, o equilíbrio fica deslocado para a esquerda, permanecendo a maior parte dos íons livre e uma pequena parte ligada ao H<sup>+</sup>, assim em forma de HCN.



**Figura 51** Formação de íons hidroxila pelo íon cianeto em água  
Fonte: Produção do próprio autor.



Ions provenientes de ácidos fortes, como o cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) cujo conjugado é o ácido clorídrico ( $\text{HCl}$ ) ou o sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) cujo conjugado é o ácido sulfúrico, são bases tão fracas que praticamente não alteram o pH da solução, sendo denominados neutros.

Também existem sais ácidos, como os de amônio. O cloreto de amônio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), por exemplo, quando dissolvido na água, forma soluções ácidas (Figura 52), pois o  $\text{NH}_4^+$  é um ácido fraco e doa seu próton para água, formando o íon hidrônio ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ) e se transformando em amônia ( $\text{NH}_3$ ). O cloreto, como íon neutro, não tem papel algum.



**Figura 52** Formação de íons hidrônios pelos íons amônio em água

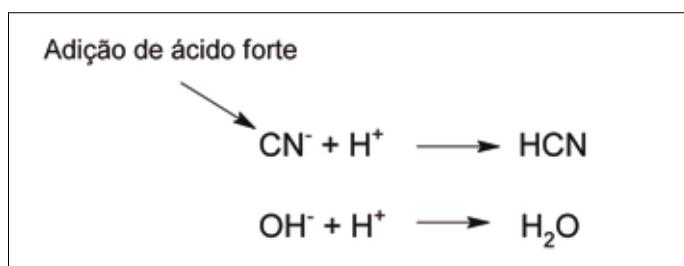
Fonte: Produção do próprio autor.

A formação de íons hidrônios deixa o pH da solução ácida, assim os sais de amônio são ácidos. Já os sais como  $\text{NaCl}$ ,  $\text{NaSO}_4$ ,  $\text{KBr}$  e  $\text{KI}$ , geram íons neutros.

### 2.3.2.2 pH e deslocamento de equilíbrios

A adição de ácidos ou bases nas soluções de sais básicos ou ácidos podem deslocar o equilíbrio e naturalmente alterar o pH da solução.

Um exemplo é a solução alcalina de  $\text{NaCN}$  que, quando da adição de um ácido forte, força a inversão do equilíbrio, aumentando a concentração de  $\text{HCN}$ , pois o  $\text{H}^+$  reage com o  $\text{CN}^-$ , formando  $\text{HCN}$ , e também reage com a base  $\text{OH}^-$ , neutralizando-a e formando água (ATKINS; JONES, 2012a).



**Figura 53** Representação da formação de  $\text{HCN}$  com adição de ácido em solução de cianeto.

Fonte: Produção do próprio autor.

## *A intoxicação aguda por cianeto e o deslocamento de equilíbrio*

A exposição a soluções de sais de cianeto não oferece risco de exposição ao perigoso HCN, pois elas são alcalinas e não há formação desta substância em forma gasosa. Por outro lado, a adição accidental de ácidos fortes nestas soluções gera a instantânea formação de HCN, que é volátil e emana imediatamente da solução e, sendo inalado, pode levar à morte de imediato.

A ingestão de sais em forma sólida, ou em solução, também pode ser fatal rapidamente pela ação do HCl presente no estômago e a formação de grandes quantidades de HCN, que nesta forma é absorvido e distribuído pelo organismo rapidamente pela parede gástrica.

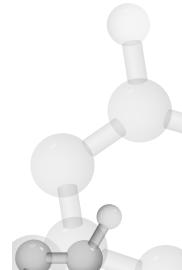
## *A morte por Celobar® foi causada pelo deslocamento de equilíbrio*

Em 2003, no Brasil ocorreram dezenas de óbitos pelo uso de um contraste radiológico para radiologia de aparelho digestivo à base de sulfato de bário ( $\text{BaSO}_4$ ). As pessoas morreram intoxicadas por bário, e constatou-se que o produto tinha uma contaminação de cerca de 15% de carbonato de bário ( $\text{BaCO}_3$ ) por um erro do fabricante.

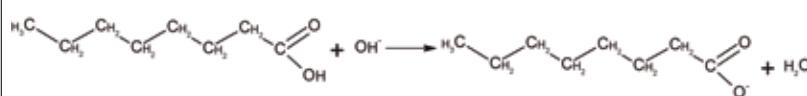
Ambos os sais são praticamente insolúveis na água, mas o carbonato é um íon alcalino com um  $\text{pK}_\text{b}$  de 3,75 e, quando no meio ácido do estômago, sofre um deslocamento de equilíbrio e aumenta a solubilidade do composto, liberando assim maiores quantidades de bário livre.

Já o íon sulfato, por ser neutro (par conjugado do ácido sulfúrico), não sofre solubilização por ação do ácido forte do estômago, por isso pode ser utilizado com segurança.

O proprietário da empresa e o químico responsável foram condenados respectivamente a 22 e 20 anos de prisão por homicídio (AGÊNCIA FOLHA, 2003; AGÊNCIA ESTADO, 2009; PEREIRA, ca. 2003).



O deslocamento de equilíbrio pode ser utilizado para solubilizar em água moléculas orgânicas pouco solúveis neste solvente. Por exemplo, um ácido orgânico fraco de cadeia longa com oito carbonos ( $C_8H_{16}O_2$  – ácido octanoico ou caprílico) é um líquido oleoso e pouco solúvel em água, pois tem predominância de apolaridade na molécula. No entanto, se reagir com uma base forte que forneça grande concentração de íons hidroxila ( $OH^-$ ), o ácido doa seu próton para a hidroxila ocorrendo deslocamento de equilíbrio para a direita e geração de grandes concentrações de sua forma ionizada, o octanato ( $C_8H_{15}O_2^-$ ). Este, por possuir uma carga elétrica negativa completa em uma cabeça polar, passa a ser solúvel em água, à semelhança dos tensoativos já discutidos no item 2.3.1.2.

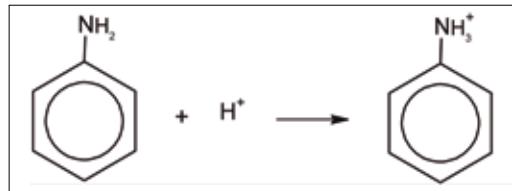


**Figura 54** Representação da formação do íon octanato a partir do ácido octanoico  
Fonte: Produção do próprio autor.

Se a base forte adicionada for a soda cáustica ( $NaOH$ ), será formada uma solução de octanato de sódio ( $C_8H_{15}O_2Na$ ); se for o hidróxido de potássio ( $KOH$ ) será formada uma solução de octanato de potássio ( $C_8H_{15}O_2K$ ), e assim por diante (ATKINS; JONES, 2012a).

Essas soluções aquosas se apresentam como líquidos transparentes. Se a água for removida por evaporação, o soluto se cristaliza formando um sólido branco, o sal de octanato de sódio ou potássio, dependendo da base utilizada. Da mesma forma, se tivermos uma base fraca pouco solúvel em água, a adição de um ácido forte gerará a forma ionizada da molécula e, por receber um próton, ficará com carga elétrica positiva inteira, sendo assim solúvel na água (ATKINS; JONES, 2012a).

Um exemplo é a base fraca anilina ( $C_6H_5N$ ), um líquido incolor, oleoso, pouco solúvel na água e que, quando reage com o  $H^+$  doado pelo ácido forte, forma o íon fenilamônio ( $C_6H_5N^+$ ) (ATKINS; JONES, 2012a).



**Figura 55** Representação da reação entre anilina e um próton formando o íon fenilamônio.

Fonte: Produção do próprio autor.

À semelhança dos ácidos fracos, se o ácido adicionado for o clorídrico ( $\text{HCl}$ ), o produto formado será cloreto de anilina ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCl}$ ) ou o cloridrato de anilina.

*Este “truque” é utilizado em muitas preparações comerciais*

Em Toxicologia Ocupacional, por exemplo, o pentachlorofenol ( $\text{C}_6\text{HCl}_5\text{O}$ ), um biocida com grande toxicidade praticamente insolúvel na água, é na prática utilizado como pentachlorofenolato de sódio ( $\text{C}_6\text{Cl}_5\text{ONa}$ ), sua forma solúvel na água. Desse modo pode ser utilizado como fungicida para tratamento de madeira, que é mergulhada dentro de uma solução aquosa do produto.

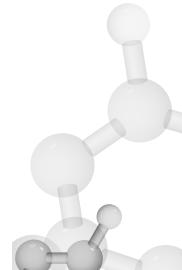
Na área de medicamentos, há inúmeros exemplos do uso desta técnica para preparo de fármacos de forma que possam ser absorvidos pelos pacientes, como cloridratos (cloridrato de ciprofloxacino, cloridrato de metformina, cloridrato de fluoxetina etc.) ou citratos, pela reação com ácido cítrico (citrato de tamoxifeno, citrato de sidenafila etc.)

### *2.3.3 A absorção de substâncias químicas: liposolubilidade e ionização*

As membranas celulares são constituídas basicamente de lipídeos, assim, pelo princípio do **semelhante dissolve o semelhante** visto anteriormente, as substâncias mais apolares serão mais bem absorvidas pelas células que as polares, o que tem consequências importantes em toxicologia.

É possível medir a liposolubilidade (ou apolaridade) de uma substância por meio de uma forma bem padronizada: o *coeficiente de partição octanol/água*, o KOW<sup>14</sup>. O octanol é um álcool de oito carbonos pouco polar que se apresenta como um líquido oleoso, funcionando como uma espécie de “óleo” padrão. A substância a ser estudada é colocada em uma mistura de 50% de octanol e 50% de água para se

<sup>14</sup> OW vem de Octanol/Water em inglês. Como é utilizada uma escala logarítmica, é também denominado logKOW ou ainda LogP.



determinar as concentrações em cada meio. Quanto maior a polaridade da substância, maior sua proporção na água do que no octanol e, inversamente, quanto maior sua solubilidade em óleo (pouca polaridade), maior sua concentração em octanol em relação à água (BUSCHINELLI; KATO, 2012).

Como há grande diferença entre as solubilidades das substâncias, utiliza-se a escala logarítmica para facilitar sua interpretação. Quanto maior o log, mais solúvel é o composto em óleos e menos em água (mais apolar). O log zero indica que a substância é solúvel igualmente entre óleo e água e, quando negativo, indica que é mais solúvel em água do que em óleo (BUSCHINELLI; KATO, 2012).

**Quadro 7** Exemplos de log de algumas substâncias

Substância	logKOW	Interpretação
Hexano	3,9	Cerca de 8 mil vezes mais solúvel no octanol que na água
Butanol	0,88	Cerca de 7,5 vezes mais solúvel no octanol que na água
Acetona	-0,24	Cerca de 2 vezes mais solúvel na água que no etanol

Fonte: Buschinelli e Kato (2012).

Os ácidos e as bases fracas, por sua vez, dependem do pH do meio para serem absorvidos. Os ácidos fracos, como o benzoico, ficam em forma não ionizada em pH ácido e, portanto, absorvível, já que nesta forma fica com pouca polaridade. Em pH alcalino, o ácido benzoico<sup>15</sup> fica na forma ionizada, assim mais polar e pouco absorvível através da membrana celular. No caso de bases fracas, como a anilina, ocorre o inverso: em meio ácido, a molécula fica mais protonada e, portanto, ionizada e pouco absorvida, enquanto que em pH mais alcalino ela fica em sua forma não ionizada, portanto mais lipossolúvel e mais facilmente absorvida através da membrana celular (ATKINS; JONES, 2012a).

A equação de Henderson-Hasselbalch permite prever o pH de uma solução a partir do pKa de uma substância (ATKINS; JONES, 2012a):

---

<sup>15</sup> Conservante alimentar muito utilizado na indústria de alimentos.

- Para ácidos fracos:

$$pH = pK_a + \log \frac{(concentração\ da\ forma\ ionizada)}{(concentração\ da\ forma\ não\ ionizada)}$$

- Para bases fracas:

$$pH = pK_a + \log \frac{(concentração\ da\ forma\ não\ ionizada)}{(concentração\ da\ forma\ ionizada)}$$

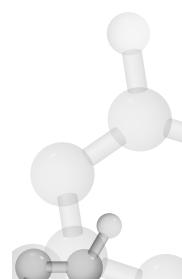
A partir dessas equações, pode-se deduzir a equação que permite calcular as proporções ionizadas e não ionizadas, utilizando-se o pH do meio e o pKa da substância (ATKINS; JONES, 2012a):

$$pK_a - pH = \log \frac{(concentração\ da\ forma\ não\ ionizada)}{(concentração\ da\ forma\ ionizada)}$$

Por essa equação, quando o pH é igual ao pKa, a substância tem metade de suas moléculas não ionizadas e outra metade ionizada.

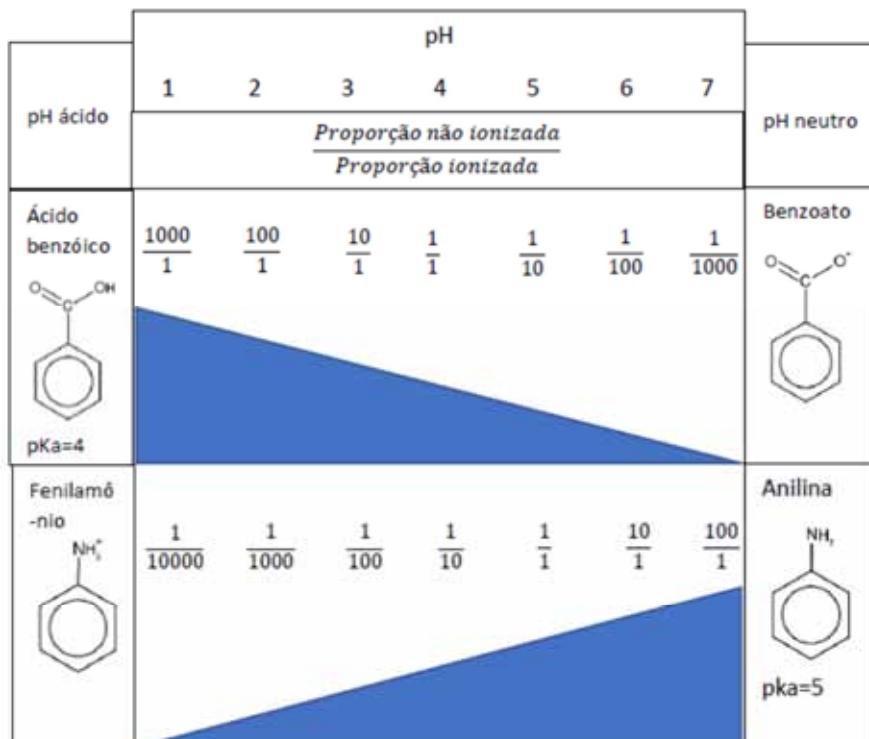
Tomando como exemplo o ácido benzoico, quando o meio está bem ácido, com pH em torno de 1, há cerca de mil moléculas não ionizadas (ácido benzoico) para apenas uma ionizada (benzoato) e, portanto, a substância é bem absorvida por uma membrana celular. À medida que o pH aumenta, a proporção de ácido benzoico vai diminuindo e a de benzoato aumentando, até que, no pH 4, a proporção atinge 1 para 1. A partir de então, ocorre uma inversão, chegando ao pH neutro (7) com apenas 1 molécula de ácido benzoico para mil de benzoato. Desta forma, há uma redução significativa da absorção.

Com uma base fraca, como a anilina, com pKa de aproximadamente 5 (o pKb é cerca 9), acontece o inverso: em meio ácido, ela está protonada em forma de íon fenilamônio, que é sua forma ionizada e, portanto, pouco absorvível. No pH 1, há cerca de dez mil íons fenilamônio para cada molécula não ionizada (anilina) e, à medida que aumenta o pH, ocorre a diminuição da proporção da forma ionizada em relação à não ionizada, havendo, desta forma, aumento da absorção. Em um pH



5, a proporção é 1 para 1 e no meio neutro ( $\text{pH} = 7$ ), a proporção é de cem moléculas em forma não ionizada para apenas uma ionizada.

A Figura 56 traz uma representação destes comportamentos.



**Figura 56** Efeito do pH na ionização do ácido benzoico e da anilina  
Fonte: Adaptado de Lehman-McKeeman (c2013).

Observa-se que a mudança de pH de 1 a 7 provoca variação na absorção da ordem de dezenas de milhares de vezes, o que tem uma implicação direta na Toxicocinética, como será visto adiante. Lembrar que diferentes compartimentos do organismo têm diferentes pHs: o estômago é ácido, com pH por volta de 1; o intestino delgado é alcalino, com pH de cerca de 8 a 8,5; e o sangue é quase neutro, com pH 7,4.

### 2.3.4 Oxidação e redução

Muitos efeitos de xenobióticos são consequentes das reações de oxidação e redução e, portanto, é necessário rever estes conceitos.

Oxidação, em Química, significa perder elétrons, mas o sentido original era de reação com oxigênio, pois normalmente ele retira elétrons de outros. Um exemplo clássico é a reação de magnésio metálico ( $Mg^0$ ) sólido (s) com oxigênio ( $O_2$ ) gasoso (g) que está presente na atmosfera. A reação é utilizada em fogos de artifício para criar o brilho luminoso branco: o magnésio metálico está em pó para permitir uma reação rápida, resultando em óxido de magnésio em forma de um particulado finíssimo que pode ser classificado como fumo metálico (ATKINS; JONES, 2012f, 2012l).



**Figura 57** Representação da reação de magnésio metálico e oxigênio  
(s) sólido; (g) gás.

Fonte: Produção do próprio autor.

Na reação, o  $Mg^0$  perde elétrons para o  $O_2$  e, como resultado, o magnésio fica com carga positiva e o oxigênio com duas cargas negativas. Como ambos têm cargas opostas, formam um composto iônico: o óxido de magnésio ( $MgO$ ).

Fazendo a uma reação semelhante entre  $Mg^0$  e cloro gasoso ( $Cl_2$ ), observa-se o mesmo comportamento.



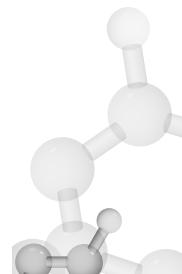
**Figura 58** Representação da reação de magnésio metálico e cloro gasoso.  
(s) sólido; (g) gás.

Fonte: Produção do próprio autor.

Essa reação apresenta o mesmo padrão da anterior: o cloro retirou elétrons do magnésio, ou seja, oxidou-o. Como produto final, formou-se o composto iônico cloreto de magnésio ( $MgCl_2$ ).

O termo “oxidação” se dá exatamente por conta dessa perda de elétrons e o consequente aumento de carga elétrica do magnésio. No caso, o magnésio foi de zero para +2 em ambas as reações.

Em outra reação, envolvendo sal brometo de sódio ( $NaBr$ ) e cloro gasoso, também se observa perda de elétrons por parte do bromo. Recordando que a estrutura cristalina do composto iônico  $NaBr$  é mantida pela atração entre o  $Br^-$  e o  $Na^+$ .





**Figura 59** Representação da reação entre NaBr e cloro.

(s) sólido; (g) gás; (l) líquido.

Fonte: Produção do próprio autor.

O bromo com carga negativa ( $\text{Br}^-$ , íon brometo, mais corretamente) aumenta sua carga de -1 para zero, formando o bromo líquido ( $\text{Br}_2$ ), tendo sido, portanto, oxidado pelo cloro.

A redução, por sua vez, é o processo contrário ao da oxidação, pois ocorre uma diminuição da carga sempre envolvendo reações aos pares. No caso da reação anterior (Figura 59), o cloro oxidou o bromo e foi reduzido, pois, ao retirar o elétron do  $\text{Br}^-$ , foi de carga zero para -1 no NaCl (ATKINS; JONES, 2012f). Essa retirada do elétron do bromo pelo cloro tem relação com a eletronegatividade dos elementos. No Quadro 2, observa-se que o cloro é mais eletronegativo que o bromo e, portanto, o “cabo de guerra” pelo elétron é vencido pelo cloro.

Toda oxidação de um elemento em uma reação sempre corresponde a uma redução de outro, pois enquanto um perde elétrons, o outro ganha, por isso é denominada reação de oxiredução ou redox (ATKINS; JONES, 2012f).

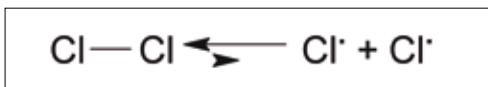
Em praticamente todas as cidades do mundo, o tratamento de água potável utiliza cloro para matar os microorganismos existentes na água, e o que está por trás deste processo é uma reação de redox, ou seja, o poder oxidante do gás cloro. O entendimento desse processo com o cloro ajuda muito a compreender os mecanismos de ação de muitos carcinogênicos genotóxicos primários.

O mecanismo pelo qual o cloro gasoso ( $\text{Cl}_2$ ) age oxidando pode ser entendido se a molécula de cloro for pensada como um equilíbrio químico entre a molécula de  $\text{Cl}_2$  e o elemento cloro livre. Elementos isolados estáveis só são observados em gases nobres que têm todas as camadas eletrônicas preenchidas. Os demais procuram se estabilizar ganhando ou perdendo elétrons em suas camadas mais exteriores e “buscam” uma configuração de preenchimento completo como os gases nobres (ATKINS; JONES, 2012e, 2012i)

O cloro elementar neutro tem um elétron descompartilhado em sua última camada e por isso é um radical livre extremamente reativo. Dois átomos de cloro formam rapidamente uma molécula de  $\text{Cl}_2$ , na qual ambos compartilham um elétron na última camada, formando



uma ligação covalente. De certa forma, pode-se considerar o Cl<sub>2</sub> como um equilíbrio entre os cloros moleculares e o cloro elementar, com uma elevada predominância do cloro molecular, que é muito mais estável. Na Figura 60 a seguir está representado este equilíbrio: a notação para cloro elementar é com o ponto acima à direita representando o elétron livre, mas o átomo é neutro (ATKINS; JONES, 2012e).



**Figura 60** Representação do equilíbrio do cloro molecular e cloro livre (elementar).

Fonte: Produção do próprio autor.

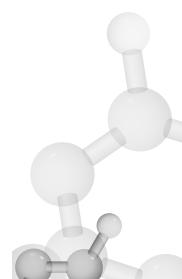
Tomando a representação da Figura 59, ao entrar em contato com outras substâncias menos eletronegativas e que podem doar elétrons, como o brometo (Br) ligado ao sódio (Na<sup>+</sup>), o cloro livre retira o elétron do ânion, oxidando-o a bromo livre neutro, que por sua vez se combina com outro, formando o Br<sub>2</sub>, e se reduz a cloreto (Cl<sup>-</sup>).

Se por um lado o gás cloro é fundamental no tratamento de água potável, por outro, seu poder oxidante causa efeitos corrosivos nas mucosas das vias aéreas. No item a seguir sobre eletrófilos, nucleófilos e radicais livres, este tópico de oxidação será retomado com foco nas substâncias orgânicas.

As reações de redução têm grande importância na metalurgia, em especial na indústria siderúrgica. O minério de ferro é composto basicamente de trióxido de diferro (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ou ferrugem. Este composto iônico reage com monóxido de carbono (CO) no alto-forno, reduzindo o Fe<sup>+3</sup> do minério a zero (ferro metálico) e oxidando o CO a CO<sub>2</sub>, de acordo com a reação representada abaixo:



Talvez fosse mais apropriado classificar a indústria siderúrgica como química ao invés de metalúrgica (ATKINS; JONES, 2012d).



Os efeitos nocivos do cromo hexavalente ( $\text{Cr}^{+6}$ ) são causados basicamente pelo seu poder oxidante. Este íon se reduz a cromo trivalente ( $\text{Cr}^{+3}$ ) e, no processo, oxida as macromoléculas dos tecidos. Uma vez reduzido a trivalente, o metal diminui muito sua toxicidade (LANGÅRD; COSTA, c2015).

Vale destacar um caso muito interessante, o do flúor. É o elemento mais eletronegativo da tabela periódica e pode oxidar inclusive o oxigênio, que é o segundo. Flúor ( $\text{F}_2$ ) liberado no ar oxida o oxigênio e forma  $\text{OF}_2$ , o fluoreto de oxigênio (ATKINS; JOENS, 2012e).

O ácido fluorídrico ( $\text{HF}$ ) é um ácido fraco<sup>16</sup> ( $\text{pKa}$  3,45), mas o mais corrosivo de todos os ácidos, não por sua ação como ácido, mas por seu poder oxidante, pois gera também flúor elementar e, assim, as lesões por oxidação nos tecidos atingidos por derramamentos acidentais são muito profundas, graves e extremamente dolorosas.

O HF também pode atacar e destruir o vidro. Este é formado basicamente por dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ) que é resistente a ácidos e bases fortes, porém, ao contato com HF gasoso, transforma-se em hexafluoreto de silício ( $\text{SiF}_6$ ) que é gasoso. Nesse caso, o flúor oxida o oxigênio ligado à sílica, pegando os elétrons e tomando seu lugar na ligação com o Si.

### 2.3.5 Eletrófilos, nucleófilos e radicais livres

Eletrófilo é uma substância química que tem atração por elétrons e é também classificada como ácido de Lewis. Nucleófilo é uma substância química que doa elétrons, sendo classificada como uma base de Lewis. O conceito de ácido e base de Lewis é o mais abrangente e inclui os de Arrhenius e o de Brostated-Lowry, já discutido no item 2.3.2., conceito útil no entendimento de reações da química orgânica (ATKINS; JONES, 2012b).

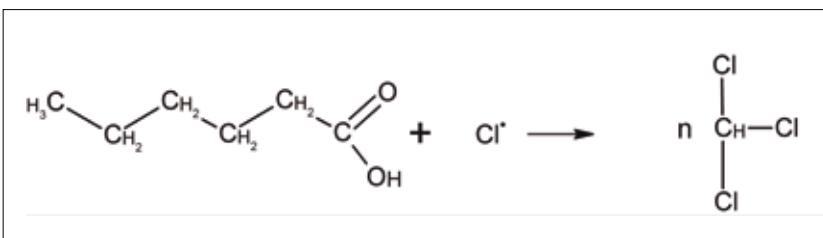
<sup>16</sup> O HF deveria ser forte, mas a alta polaridade da molécula por causa da extrema eletronegatividade do flúor gera pontes de hidrogênio que dificultam a liberação do  $\text{H}^+$  pelo  $\text{F}^-$ , enfraquecendo-o, mas este fenômeno facilita seu caráter oxidante.



O radical livre é uma espécie química<sup>17</sup> reativa com existência independente que possui um ou mais elétrons descompartilhados em orbitais atômicos ou moleculares. A meia-vida de radical livre é sempre muito curta, na ordem de nanosegundos, e pode chegar, no máximo, a poucos minutos para os mais estáveis (GREGUS, c2013).

Radicais livres atacam moléculas orgânicas e, dependendo do substrato atacado, podem causar um ataque eletrófilo ou nucleófilo. O cloro livre, por exemplo, é um radical livre eletrófilo, pois tende a “pegar” ou compartilhar elétrons de outros átomos ou moléculas, conforme já visto. O ataque eletrófilo pode ser visto também como uma oxidação. Outro exemplo é o óxido nítrico (NO) sintetizado pelo organismo e usado como fator de relaxamento derivado do endotélio, que tem um elétron livre e meia-vida curta (GREGUS, c2013).

Um radical livre eletrófilo como o cloro pode atacar moléculas orgânicas de microrganismos formando substâncias orgânicas halogenadas denominadas genericamente de trihalometanos. Uma delas é o clorofórmio. Uma cadeia de carbono pode ser totalmente destruída pelo cloro livre, como na reação a seguir, em que uma substância orgânica, no caso um ácido carboxílico, é atacado pelo cloro livre, formando algumas moléculas de clorofórmio.



**Figura 61** Representação da formação de clorofórmio por ataque eletrófilo do cloro a um ácido orgânico.

Fonte: Produção do próprio autor.

<sup>17</sup> Espécies químicas são substâncias químicas estáveis e entidades químicas instáveis que surgem durante reações químicas.

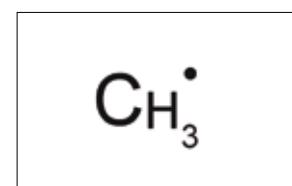
A cloração da água potável pode ser feita tanto com o borbulhamento de cloro gasoso na água – formando o ácido hipocloroso ( $\text{HClO}$ ) e, consequentemente, o ânion hipoclorito em solução ( $\text{ClO}^-$ ) –, como com o uso de hipoclorito de sódio ( $\text{NaClO}$ ) – que também gera o ânion hipoclorito em água, e mesmo com o hipoclorito de cálcio ( $\text{Ca}(\text{ClO})_2$ ).

No caso do  $\text{ClO}^-$ , ele está em equilíbrio com o cloro livre de forma semelhante ao  $\text{Cl}_2$  em água. Os compostos orgânicos dos microorganismos sofrem um ataque eletrófilo do cloro livre que os destrói e forma trihalometanos, como exemplificado na figura 61.

A solução de  $\text{NaClO}$  é, na verdade, água sanitária, chamada “cloro líquido”, ao passo que o  $\text{Ca}(\text{ClO})_2$  constitui o “cloro granulado”, utilizado em piscinas.

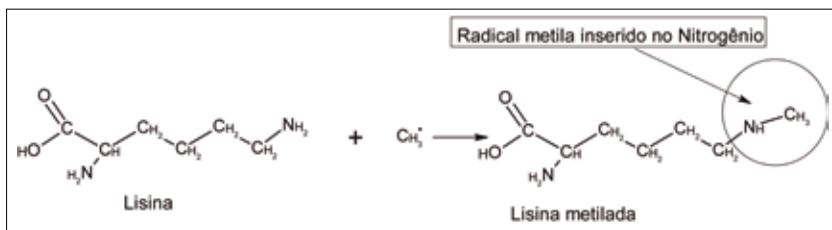
O gás ozona ( $\text{O}_3$ ) também é oxidante (e eletrófilo) e mais poderoso que o cloro, podendo ser usado em tratamento de água, mas por ser muito instável e se decompor rapidamente em  $\text{O}_2$ , não se mantém na água até o domicílio dos consumidores, e assim não age nas contaminações posteriores da rede e das caixas d’água. Já o  $\text{ClO}^-$  é muito mais estável e libera o cloro ativo por deslocamento de equilíbrio à medida que tem contato com os sítios nucleófilos dos compostos orgânicos e, portanto, pode chegar aos domicílios.

Outro radical livre importante é a metila, que pode agredir macromoléculas orgânicas. O elétron livre é representado por um ponto, como no caso do Cloro (ATKINS; JONES, 2012c).



**Figura 62** Representação do radical metila.  
Fonte: Produção do próprio autor.

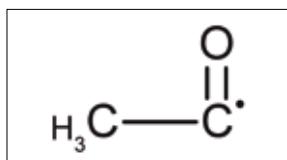
Este radical pode se ligar a determinados sítios de moléculas orgânicas, em átomos como carbono, nitrogênio, enxofre, entre outros. O resultado é uma mudança das propriedades químicas das biomoléculas, processo denominado *metilação*. Um exemplo é o aminoácido lisina, que sofre metilação no nitrogênio de um grupo  $\text{NH}_2$ , que é um sítio nucleófilo e, portanto, sujeito a ataques eletrófilos (GREGUS, c2013).



**Figura 63** Representação metilação da lisina

Fonte: Produção do próprio autor.

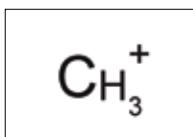
Outros radicais de origem alifática se ligam da mesma forma. Se o radical tem dois carbonos, é denominado radical etila; se tiver três, é propila; e assim por diante. O nome genérico para este processo é *alquilação*. Quando os radicais inseridos são aromáticos, é denominado *arilação*. Também pode haver ataque pelo radical acetil, havendo então a *acetilação*. Este radical, assim como a metila, tem grande importância em Toxicologia (GREGUS, c2013).



**Figura 64** Representação do radical acetil

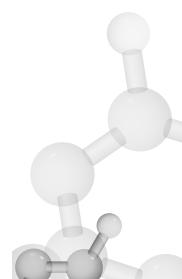
Fonte: Produção do próprio autor.

Além desses radicais livres com elétrons descompartilhados, um radical pode ainda adquirir carga positiva completa com a perda deste elétron e assim ter um comportamento eletrófilo mais acentuado. Um exemplo é um radical com o carbono positivo, denominado íon carbônio, como o radical metila (ATKINS; JONES, 2012c; GREGUS, c2013).



**Figura 65** Representação de íon carbônio

Fonte: Produção do próprio autor.

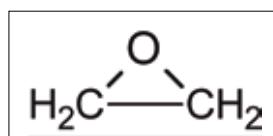


Pode-se pensar em radical livre como uma espécie de “agulha” que pode ser inserida e fixada em uma molécula. O radical metila, como mostrado na Figura 62, foi “espetado e fixado” na lisina por conta de sua “ponta” reativa: o elétron descompartilhado em um dos quatro orbitais do carbono que acaba compartilhando um dos elétrons do orbital do nitrogênio, e assim se liga covalentemente a este.

Como a ligação covalente é estável e forte, o CH<sub>3</sub> permanece ligado à lisina, alterando completamente suas características. No caso, uma proteína – que pode ser uma enzima, um transportador de membrana ou ainda uma histona (que controla a expressão dos genes do DNA) – tem lisinas em sua cadeia de aminoácidos e vários são metilados. Isto pode levar a efeitos nocivos. Da mesma forma que um radical acetil, propila, fenil etc.

### 2.3.5.1 Epóxidos

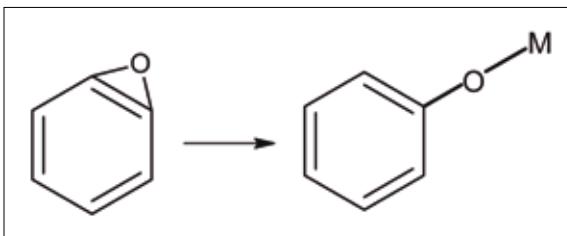
Epóxidos são éteres cíclicos com relativa estabilidade e capazes de realizar ataques eletrófilos. São de grande importância em Toxicologia por serem responsáveis por muitos efeitos nocivos, como mutagênese e carcinogênese, sendo frequentemente formados após a biotransformação de um xenobiótico (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010). Um exemplo é o benzo(a)pireno, que exerce seus efeitos carcinogênicos por meio de um epóxi formado no organismo (IARC, 2012). Outro exemplo é o epoxietano ou óxido de etileno, um líquido volátil (PE = 10,4 °C) usado como matéria-prima para fabricação do etileno glicol e do plástico polietileno, mas sua utilização mais conhecida é como gás de esterilização (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010). A sua estrutura pode ser vista na figura a seguir:



**Figura 66** Representação do óxido de etileno  
Fonte: Produção do próprio autor.

Quando essa estrutura entra em contato com nucleófilos, há uma abertura do anel que expõe o oxigênio, alquilando-o. Geralmente são mutagênicos e cancerígenos, pois esta reação pode atingir as bases nitrogenadas do DNA, que possuem muitos nitrogênios nucleófilos.

A biotransformação do benzeno forma o benzeno epóxi, que também tem o mesmo comportamento, podendo adicionar o anel aromático em sítios nucleófilos. Na Figura 67 a seguir, está representada a abertura do epóxido e sua ligação com alguma molécula M. A base guanina do DNA é um dos alvos deste epóxido, especialmente o seu nitrogênio na posição 7, que possui acentuado caráter nucleófilo (ATSDR, 2007; IARC, 2018).



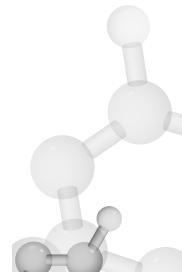
**Figura 67** Representação da abertura do anel do benzeno epóxi e a formação do radical fenil que ataca uma molécula orgânica M.

Fonte: Produção do próprio autor.

Os epóxidos, diferentemente dos radicais livres, não são como “agulhas pontiagudas”, mas como “armadilhas de mola”, que podem circular algum tempo e, ao encontrar um alvo nucleófilo, “abrir-se” e expor a “agulha que estava escondida”. Uma das causas seria a ligação dos dois carbonos adjacentes com o oxigênio, formando um triângulo equilátero. O ângulo muito fechado em relação à angulação normal das ligações do carbono dá certa instabilidade ao conjunto.

## 2.4 Revendo alguns tópicos de química importantes para profissionais de SST

Alguns tópicos explanados a seguir são recordações muito básicas de química e bioquímica, mas que muitas vezes causam confusão entre profissionais de SST, razão pela qual foram incluídos para finalizar esta revisão de Química Básica.

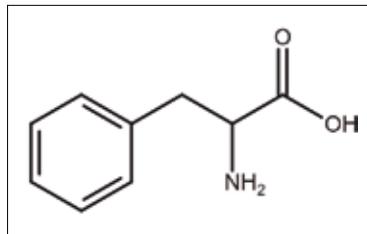


## 2.4.1 A parte e o todo

Como já deve ter ficado claro ao leitor no decorrer da leitura deste capítulo, as substâncias químicas mudam suas características com pequenas alterações. Entre as características modificadas estão as interações com os organismos vivos, isto é, suas características de efeito.

Se parte de uma molécula é observada na estrutura de outra, isso não significa que o efeito desta parte identificada de fato ocorra. Por exemplo, o metil-benzeno (ou tolueno), não obstante possuir um anel benzeno em sua estrutura, não é carcinogênico, assim como o dimetil-benzeno ou xileno. Todos são aromáticos voláteis com características físico-químicas semelhantes, mas possuem interações químicas e bioquímicas diversas.

Algumas vezes, o nome da substância pode induzir a erro, como, por exemplo, o dodecilbenzenosulfonato de sódio (Figura 45). Por vezes, surgem preocupações em relação a esse detergente de uso comum em nossas cozinhas por conta de um possível efeito carcinogênico do “benzeno” existente em sua molécula. No entanto, o anel benzeno presente em sua estrutura é o mesmo encontrado na fenilalanina, um aminoácido essencial para dieta de seres humanos, como se pode observar na Figura 68.

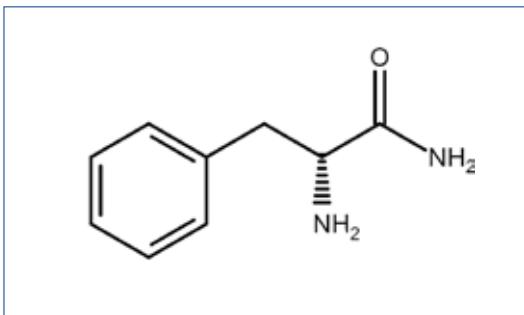


**Figura 68** Representação da molécula da fenilalanina  
Fonte: TOXNET (2019?).

### 2.4.1.1 A parte, o todo e a biotransformação

As partes de uma molécula não são biotransformadas independentemente. O tolueno diisocianato (TDI), por exemplo, não é biotransformado em ácido hipúrico. Aliás, são substâncias muito diferentes, com propriedades físico-químicas e efeitos muito diversos e usos distintos: o tolueno é um solvente e o TDI, uma das matérias-primas para fabricar poliuretano.

Do mesmo modo, o bisfenol A (BPA) não é biotransformado em fenol e, se dosado na urina, seria um indicador biológico de exposição. Na verdade, ele é biotransformado em um conjugado com ácido glicurônico, que pode ser dosado no sangue e na urina (EFSA, 2015).



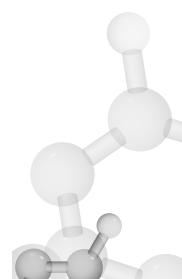
**Figura 69** Representação da molécula do bisfenol A  
Fonte: TOXNET (2019?).

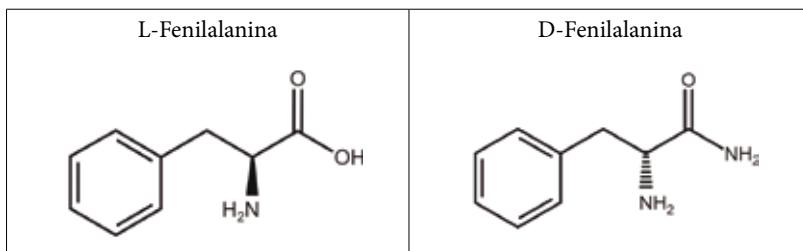
#### 2.4.1.1.1 A extrema especificidade da bioquímica

As interações bioquímicas – cerne dos efeitos das substâncias químicas com os organismos vivos – são geralmente muito mais específicas que as interações químicas. Um exemplo que pode dar a ideia da especificidade da Bioquímica em relação à Química é a isomeria óptica.

Recordando a isomeria óptica: uma substância orgânica que possui um carbono ligado a quatro radicais diferentes (denominado carbono assimétrico) pode ter duas formas iguais, porém não superponíveis, como as mãos ou como duas imagens no espelho. Cada uma desvia um feixe de luz polarizada para um lado. Se desvia para a direita, é chamada dextrógira e se insere a letra D na frente do nome da substância. Se desvia para a esquerda, é denominada levógira e se insere a letra L na frente do nome. A mistura das duas formas, com 50% de cada, não desvia a luz polarizada e é chamada de mistura racêmica, inserindo, então, as letras DL na frente do nome.

Um exemplo é a fenilalanina, representada na Figura 68, que tem um carbono assimétrico e assim possui isometria óptica. Para desenhar no plano, pode-se utilizar uma representação de projeção de um dos ligantes do carbono. No caso da fenilalanina, coloca-se o grupo NH<sub>2</sub> para frente com a barra cheia e para trás com a barra hachurada (Figura 70).





**Figura 70** Representação das formas L e D da fenilalanina  
Fonte: TOXNET (2019?).

Se for sintetizada em laboratório, a fenilalanina será uma mistura racêmica (DL-fenilalanina), mas nas proteínas só se encontra a forma L. Todos os aminoácidos (exceto a glicina) têm carbono assimétrico e, portanto, isomeria óptica, porém todos os organismos vivos do planeta Terra só sintetizam proteínas com aminoácidos isômeros L.

De forma similar, os açúcares possuem isomeria óptica e somente as formas D são utilizadas. A D-glicose, por exemplo, é utilizada na glicólise, já a L-glicose não serve de fonte energética.

O exemplo da isomeria óptica mostra a grande especificidade da Bioquímica, e é neste terreno que se coloca a Toxicologia. Também por este motivo o correto reconhecimento de riscos é uma etapa fundamental da Higiene do Trabalho e, por conseguinte, da Toxicologia Ocupacional.

### *Por que aminoácidos são L e açúcares são D no planeta Terra?*

Este mistério se mantém desde que Pasteur hidrolisou proteínas e mostrou que somente as formas L de aminoácidos eram obtidas. Há muita especulação a respeito, mas se supõe que a vida primordial começou com estes isômeros e que a evolução a manteve desde então. Este fato fala a favor de uma origem única da vida no planeta.

Também há a especulação da astrobiologia de que a vida talvez tenha origem fora do Sistema Solar e que vem sendo semeada pelo espaço, desenvolvendo-se onde tenha condições de prosperar. Em um hipotético encontro de vida extraterrestre, uma prioridade seria a determinação do tipo de isômeros ópticos que possuem. Em caso de se encontrar nestes L-aminoácidos e D-açúcares, a teoria de origem extra Sistema Solar ganharia reforço. Caso contrário, quase sepultaria esta teoria.





## *Referências*

ACGIH. Nickel and inorganic compounds: ACGIH, c2001. *In: TLVS and BEIs: based on the documentation of the threshold limit values for chemical substances and physical agents & biological exposure indices.* Cincinnati, 2017. 1 CD-ROM.

AGÊNCIA ESTADO. **Presidente de laboratório pega 20 anos no caso Celobar.** [S.l.]:Globo, 2009. Disponível em: <http://g1.globo.com/Noticias/Brasil/0,,MUL978213-5598,00-PRESIDENTE+DE+LABORATORIO+PEGA+ANOS+NO+CASO+CELOBAR.html>. Acesso em: 6 out. 2019.

AGÊNCIA FOLHA. **Perícia comprova mortes por Celobar.** São Paulo, 2003. Diponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/fsp/cotidian/ff2307200318.htm>. Acesso em: 6 out. 2019.

ALI, A.S. Dermatoses ocupacionais. FUNDACENTRO 2009 pg. 132

ATKINS, P.; JONES, L. Ácidos e bases. *In: ATKINS, P.; JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente.* 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012a. Capítulo 11. p. 423-474.

ATKINS, P.; JONES, L. Átomos: o mundo quântico. *In: ATKINS, P.; JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente.* 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012b. Capítulo 1. p. 1-54.

ATKINS, P.; JONES, L. Cinética química. *In: ATKINS, P.; JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente.* 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012c. Capítulo 14. p. 561-610.

ATKINS, P.; JONES, L. Elementos do bloco d. *In: ATKINS, P.; JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente.* 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012d. Capítulo 16. p. 667-700.

ATKINS, P.; JONES, L. Elementos do grupo principal. *In: ATKINS, P.; JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente.* 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012e. Capítulo 15. p. 611-665.



ATKINS, P.; JONES, L. Eletroquímica. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química:** questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica de Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012f. Capítulo 12. p. 515-553.

ATKINS, P.; JONES, L. Equilíbrios físicos. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química:** questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica de Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012g. Capítulo 9. p. 333-381.

ATKINS, P.; JONES, L. Equilíbrios químicos. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química:** questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012h. Capítulo 10. p. 384-414.

ATKINS, P.; JONES, L. Fundamentos. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química:** questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012i. p F1-F104.

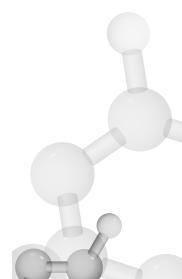
ATKINS, P.; JONES, L. Ligações químicas. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química:** questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012j. Capítulo 2. p. 55-91.

ATKINS, P.; JONES, L. Líquidos e sólidos. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química:** questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012k. Capítulo 5 p. 171-203.

ATKINS, P.; JONES, L. Materiais inorgânicos. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química:** questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012l. Capítulo 6. p. 205-231.

ATKINS, P.; JONES, L. Química orgânica I: os hidrocarbonetos. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química:** questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica de Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012m. Capítulo 18. p. 735-759.

ATKINS, P.; JONES, L. Química orgânica II: polímeros e compostos biológicos. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química:** questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica de Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012n. Capítulo 19. p. 761-792.



ATSDR. **Toxicological profile for benzene.** Atlanta: ATSDR, 2007. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>. Acesso em: 6 out. 2019.

BUSCHINELLI, J. T. P.; KATO, M. **Manual para interpretação das informações sobre substâncias químicas.** São Paulo: Fundacentro, 2012. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/publicacao/detalhe/2013/3/manual-para-interpretacao-das-informacoes-sobre-substancias-quimicas>. Acesso em: 3 set. 2019.

CRQ. **Tabela periódica dos elementos.** 2011. Disponível em: <https://www.crq4.org.br/sms/files/file/tabela%20peri%C3%B3dica14.pdf>. Acesso em: 3 set. 2019.

DALTIN, D. **Tensoativos:** química, propriedades e aplicações. São Paulo: Blucher, 2011. Disponível em: <http://www.usp.br/massa/2014/qfl2453/pdf/Tensoativos-livrodeDecioDaltin-Capitulo1.pdf>. Acesso em: 5 out. 2019.

EFSA. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. **The EFSA Journal**, Parma, v. 13, n. 1, Jan. 2015. Disponível em: <https://efsajournal.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.3978>. Acesso em: 6 out. 2019.

GREGUS, Z. Mechanisms of toxicity. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's Toxicology: the basic science of poisons**, 8th ed. . New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 3. p.49-122.

IARC. **Benzene.** Lyon: IARC, 2018. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans: Benzene, v. 120). Disponível em: [http://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/5630/48902d7035dcd9f6f64ac780ac64cabaf033871b.pdf](http://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5630/48902d7035dcd9f6f64ac780ac64cabaf033871b.pdf). Acesso em: 6 out. 2019.

IARC. Benzo[a]pyrene. In: IARC. **Chemical agents and related occupations.** Lyon: IARC, 2012. p. 111-144. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100F. A review of human carcinogens). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100F.pdf>. Acesso em: 6 out. 2019.

LANGÅRD, S.; COSTA, M. **Chromium.** In: NORDBERG, G.; FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals.** 4th ed. London: Elservier, c2015. Chapter 33. p. 717-742.

LEHMAN-MCKEEMAN, L. D. Absorption, distribution, and excretion of toxicants. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's Toxicol-**



**ogy: the basic science of poisons**, 8th ed. . New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 5. p.153-184.

MORRISON, R.; BOYD, R. Estrutura e propriedades. In: MORRISON, R.; BOYD, R. **Química orgânica**. 3. ed. Tradução técnica M. Alves da Silva. Lisboa: Fundação Calouste Gulbekian, 1972. Capítulo 1. p 1-32

NCBI. **Pubchem**. Bethesda: NCBI, [2019]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 3 set. 2019.

NEW WORLD ENCYCLOPEDIA. Friedrich Wöhler. 2008. Disponível em: [http://www.newworldencyclopedia.org/entry/Friedrich\\_W%C3%B6hler](http://www.newworldencyclopedia.org/entry/Friedrich_W%C3%B6hler). Acesso em: 4 set. 2019.

OGA, S.; FARSKY, S. H. P.; MARCOURAKIS, T. Toxicocinética. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos de toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 1.2. p. 7-20.

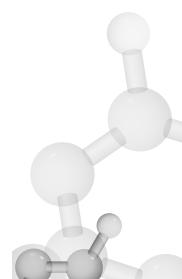
PEREIRA, L. F. **Entenda o caso da intoxicação por Celobar**. [S.l.]: UOL vestibular, [ca. 2003]. Disponível em: <https://vestibular.uol.com.br/ulnnot/resumos/ult2767u6.jhtm>. Acesso em: 6 out. 2019.

RODRIGUEZ, R. M. H. P. **Formação de óxidos nos revestimentos de alumínio depositados por aspersão térmica**. 2003. Tese (Doutorado em Engenharia e Ciência dos Metais) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2003. Disponível em: <http://www.pipe.ufpr.br/portal/defesas/tese/005.pdf>. Acesso em: 4 set. 2019.

SANTONEN, T.; AITIO, A.; VAINIO, H. Organic chemicals. In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). **Hunter's diseases of Occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010. Chapter 42, p. 321-394.

TOXNET. **ChemIDplus**: a Toxnet database. Bethesda: [2019?]. Disponível em: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>. Acesso em: 5 out. 2019.

WIKIPEDIA. **Eletronegatividade**. 2018. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Eletronegatividade>. Acesso em: 5 out. 2019. Editada pela última vez às 11h56mde 29 de dezembro de 2018.



# 3

## Conceitos básicos da Toxicologia

José Tarcísio Penteado Buschinelli

A Toxicologia é o estudo dos *efeitos nocivos* decorrentes da interação das substâncias químicas com os organismos vivos. A pesquisa nessa área trabalha para desvelar os mecanismos de ação químicos, bioquímicos e celulares, bem como suas consequências funcionais nos diferentes órgãos e sistemas do organismo, como rins, pulmões, cérebro, medula óssea, fígado etc. A caracterização da via de exposição e, principalmente, da dose são fundamentais, pois os efeitos de qualquer substância são ligados à dose: não existe Toxicologia “Qualitativa”.

Efeitos nocivos (ou tóxicos) são muito amplos, podendo variar de uma leve irritação dos olhos até o câncer ou uma mutação, no entanto pode ser difícil estabelecer o que é nocivo, ou seja, quando um efeito biológico passa a ser nocivo (OGA; SIQUEIRA, 2014; EATON; GILBERT, c2013).

A National Academy of Sciences define que um efeito passa a ser nocivo quando (OGA; SIQUEIRA, 2014):

- a) ao ser gerado em uma exposição prolongada, resulta em transtornos da capacidade funcional e/ou da capacidade do organismo em compensar nova sobrecarga;
- b) diminui perceptivelmente a capacidade do organismo de manter sua homeostasia, quer sejam efeitos reversíveis ou irreversíveis;
- c) aumenta a susceptibilidade aos efeitos nocivos de outros fatores ambientais, que podem ser químicos, físicos, biológicos ou sociais.

Conceitua-se *agente tóxico* ou *toxicante*<sup>1</sup> como a entidade química capaz de causar dano a um organismo afetando seriamente uma função ou causando a morte. Este conceito está ligado às características qualitativas e quantitativas da substância química.

---

<sup>1</sup> O conceito de veneno é de uso popular e designa substâncias químicas que podem provocar a morte mesmo em doses baixas, mas também se refere tecnicamente a substâncias produzidas por seres vivos para autodefesa e predação (OGA; SIQUEIRA, 2014).

Do ponto de vista quantitativo, todas as substâncias podem ser nocivas, sendo a ocorrência do efeito deletério somente uma questão de dose, e mesmo uma substância potencialmente muito *perigosa* pode não apresentar nenhuma nocividade se estiver em doses baixas (OGA; SIQUEIRA, 2014). Como exemplo, temos a ingestão excessiva de água , que pode causar a morte com um quadro grave caracterizado por hipertensão arterial e convulsões, denominado *intoxicação hídrica*. Existem relatos de mortes que ocorreram em pacientes com distúrbios mentais que ingeriram grandes quantidades de água (BUSCHINELLI, 2014). Por outro lado, pessoas expostas a doses muito baixas de cianeto não sofrem nenhum efeito nocivo (OGA; SIQUEIRA, 2014).

Os efeitos nocivos de uma mesma substância podem variar em função do tipo de exposição: se aguda a elevadas concentrações ou a longo prazo a concentrações baixas. O cloreto de vinila<sup>2</sup> é hepatotóxico em exposições a concentrações elevadas, mas em exposições a concentrações baixas e por longos períodos não é hepatotóxico, embora seja carcinogênico para o fígado, e ainda, em concentrações muito baixas, aparentemente, não causa efeitos nocivos (OGA; SIQUEIRA, 2014).

Outro exemplo é o hidrocarboneto aromático benzeno, que em concentrações elevadas (de centenas a milhares de ppm) provoca imediata depressão do sistema nervoso central (SNC), podendo levar à morte por parada cardiorrespiratória, e sua exposição a baixas concentrações ao longo do tempo pode causar leucemia (IARC, 2018; ATSDR, 2007; IPCS, 1993). Há ainda variações entre as espécies. Por exemplo, o tetracloreto de carbono ( $CCl_4$ ), um solvente de uso industrial, é hepatotóxico para o ser humano e muitas outras espécies, mas é pouco perigoso para frangos (OGA; SIQUEIRA, 2014).

A manifestação, clínica e/ou laboratorial, dos efeitos nocivos causados por substâncias químicas é chamada *intoxicação*, sendo caracterizada por um desequilíbrio da fisiologia consequente das alterações bioquímicas causadas pela substância (GREGUS, c2013).

Já a capacidade inerente de uma substância química provocar danos aos sistemas biológicos é conhecida por *toxicidade*, que expressa a noção de perigo de uma substância (OGA; SIQUEIRA, 2014; GREGUS, c2013). Desta forma, pode-se dizer que o cianeto e o cloreto de vinila têm toxicidade muito maior que a água. Este conceito, assim

---

<sup>2</sup> Gás utilizado para fabricar o polímero policloreto de vinila (PVC).

como os limites de exposição em Toxicologia, serão aprofundados no capítulo seguinte.

A *via de absorção* da substância também exerce papel relevante. Por exemplo, a dicetona 2-butanodiona (também possui o nome comercial de *diacetil*) é um dos componentes responsáveis pelo aroma de laticínios como queijo e manteiga (é produzido naturalmente como resultado da fermentação), sendo também utilizada como aditivo alimentar em margarinhas e pipocas para dar o aroma da manteiga, pois é considerado de baixa toxicidade por via oral. Por outro lado, a inalação desta substância em forma de vapor nas fábricas de pipocas para micro-ondas tem sido apontada como causa de asma ocupacional (BUSCHINELLI; KATO, 2012). A sílica livre cristalina também pode ser ingerida sem maiores problemas, mas sua inalação pode levar à fibrose pulmonar grave e potencialmente fatal, a chamada silicose, além de câncer de pulmão.

As características físicas em que a substância se encontra também pode alterar seu efeito no organismo. A sílica livre cristalina, por exemplo, só é lesiva aos pulmões se estiver em determinada faixa de tamanho<sup>3</sup> que permita ser retida no interstício pulmonar, enquanto partículas maiores ou menores que esta faixa não causam fibrose pulmonar (IPCS, 2000; COCKCROFT, c2010). Também o zinco em forma de fumos (que é um particulado ultrafino) emanados do metal fundido pode causar febre e irritação de vias aéreas, mas os compostos deste metal inalados em forma de talco (particulado mais grosso) não causa estes efeitos (SANDSTEAD, 2015; AGGET, c2010).

Outro termo muito utilizado em Toxicologia é *xenobiótico*. Do grego *xeno*, que significa estranho, é uma substância estranha ao organismo. Pode ser estranha qualitativamente, como o cloreto de vinila, chumbo e mercúrio, que não desempenham nenhum papel fisiológico no organismo. Pode também ser do ponto de vista quantitativo, quando a substância em pequenas doses tem um papel fisiológico no organismo, mas sua dose mais elevada é estranha, como no caso do cobalto, que é um oligoelemento fundamental que, em doses elevadas, é cardiotóxico e pode levar à morte por insuficiência cardíaca aguda; ou o manganês, que também tem papel fisiológico importante, mas a exposição ocupacional a concentrações elevadas pode levar a dano grave e irreversível do SNC (OGA; SIQUEIRA, 2014; EATON; GILBERT, c2013).

---

<sup>3</sup> Na verdade, é o diâmetro aerodinâmico, conceito que será aprofundado mais à frente neste livro.

### *3.2 Duração e frequência da exposição*

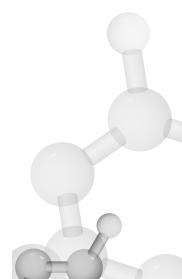
Para experimentos com animais, há uma clara definição do tempo e da frequência da exposição a um xenobiótico, enquanto que, para humanos, a definição não é tão precisa. Para animais, são definidas 4 categorias: *aguda*, *subaguda*, *subcrônica* e *crônica* (EATON; GILBERT, c2013):

- a) aguda: é exposição por menos de 24 horas. Em geral se refere a uma só exposição, mas eventualmente pode haver aplicações repetidas nestas 24 horas. De modo geral se refere à administração pelas vias oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutânea, dérmica e intratraqueal. Para exposição pela via inalatória, usualmente se refere a um período de 4 horas contínuas;
- b) subaguda: é a exposição repetida por, no máximo, um mês por qualquer via;
- c) subcrônica: é a exposição repetida no período de um a três meses;
- d) crônica: é a exposição repetida de, no mínimo, três meses, mas usualmente se refere a, pelo menos, um ano.

Para exposições humanas, normalmente em observações de exposições ambientais ou ocupacionais, são definidas três categorias, não havendo fronteira precisa entre elas. São elas (EATON; GILBERT, 2013):

- a) aguda: um único episódio ou exposição em curto espaço de tempo;
- b) subcrônica: exposições repetidas por algumas semanas em poucos meses;
- c) crônica: exposições repetidas por muitos meses ou anos.

Em geral, as exposições ocupacionais que causam doenças nos trabalhadores são as crônicas. Os efeitos de exposições agudas nos ambientes de trabalho são normalmente observados em casos de acidentes, como quando há vazamento de alguma substância ou no trabalho em espaços confinados.



### **3.3 Efeitos locais e sistêmicos**

Há dois tipos de substâncias: as que não têm absorção, exercendo efeitos no local de contato, como pele e mucosas de olhos, nasal, vias aéreas; e as que são absorvidas e distribuídas pelo organismo após este contato, podendo afetar a fisiologia do organismo (FUSTINONI, c2015).

#### **3.3.1 Efeitos locais**

São os efeitos provocados no primeiro local de contato da substância com o organismo afetado. Gases e vapores irritantes são um exemplo típico.

Uma exposição a concentrações elevadas de vapor de ácido clorídrico (HCl), por exemplo, provoca graves lesões nos locais com os quais esta substância entra em contato, assim como nos tecidos pulmonares, nos quais provoca inflamação local e edema agudo inflamatório de pulmão. Uma pequena absorção dos íons cloreto ( $\text{Cl}^-$ ) e hidrogênio ( $\text{H}^+$ ), embora não possua qualquer importância clínica e tenha efeito tóxico local, apresenta **repercussões clínicas ou consequências** em nível sistêmico, uma vez que o quadro local no pulmão vai levar a uma falta de oxigenação sistêmica que com frequência é fatal. Porém, a substância em si (HCl) tem um efeito exclusivamente local. A mesma situação ocorre em acidentes com liberação de grandes concentrações de gases e vapores irritantes de amônia ( $\text{NH}_3$ ), ozona ( $\text{O}_3$ ), dióxido de enxofre ( $\text{SO}_2$ ), ácido fluorídrico (HF) etc. (EATON; GILBERT, c2013; FUSTINONI, c2015).

Os acidentes com derramamento de líquidos corrosivos na pele, como soluções aquosas de ácidos ou álcalis fortes muito concentrados, causam uma lesão local, a “queimadura química”, sendo que as lesões teciduais necróticas maciças em ocorrências deste tipo podem levar a consequências sistêmicas graves. Ainda assim, a substância que originou o dano pode nem mesmo ter sido absorvida (EATON; GILBERT, c2013).

Há substâncias que possuem os dois efeitos. O chumbotetraetila<sup>4</sup> ( $\text{PbEt}_4$ ), por exemplo, em contato com a pele provoca uma derma-

---

<sup>4</sup> Aditivo da gasolina para aumentar sua octanagem, atualmente em uso apenas em gasolina de aviação para pequenas aeronaves a hélice com motor a explosão.



tite no local de contato e, concomitantemente, é absorvido neste local, podendo levar a efeitos sistêmicos típicos no SNC (EATON; GILBERT, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014). O ácido fluorídrico (HF), além de seu efeito local, também é absorvido e pode, depois de anos de exposições repetidas, levar a seu efeito sistêmico crônico, uma doença conhecida como fluorose, caracterizada por lesões em ligamentos e ossos (ATSDR, 2003).

### ***3.3.2 Efeitos sistêmicos***

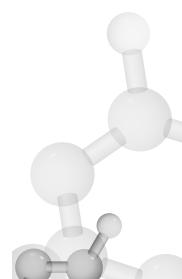
Estes efeitos são causados pela ação da substância internamente nos organismos. Dependendo do toxicante, poderá ou não haver concomitantes efeitos locais. Para tanto, deve haver absorção por alguma via.

Os efeitos sistêmicos em geral afetam um ou dois órgãos (ou sistemas), os chamados órgãos-alvo, embora não necessariamente sejam atingidos por uma maior concentração do toxicante. No caso do chumbo inorgânico, por exemplo, a maior parte se deposita nos ossos, tendo seus efeitos nos tecidos moles, em especial medula óssea, cérebro e rins. Os inseticidas organoclorados, como o diclorodifeniltricloreto (DDT), depositam-se no tecido adiposo, mas não se conhece nenhum efeito destes produtos neste tecido (EATON; GILBERT, c2013; OGA; SIQUEIRA, 2014).

Os órgãos-alvo atacados com mais frequência pelos xenobióticos são sistema nervoso – tanto o central, quanto o periférico – fígado, rins, pulmão, sistema hematopoiético, sistema cardiocirculatório e pele. Músculos, ossos e ligamentos raramente são alvos de toxicantes.

Os efeitos sistêmicos nocivos aparecem nos órgãos-alvo após uma cadeia muito complexa de eventos e, para ser estudados, podem ser desdobrados de forma didática em fases: exposição, toxicocinética, toxicodinâmica e clínica (OGA; SIQUEIRA, 2014).

- a) exposição: fase em que se estuda o contato do xenobiótico com o organismo. Na avaliação desta, deve-se sempre levar em consideração sua dose ou concentração, a via de contato e se as características físico-químicas da substância permitem boa absorção ou não. Esses fatores são fundamentais para a *bio-*



*disponibilidade* do toxicante, ou seja, qual a fração deste poderá ser absorvida realmente. Do ponto de vista da Toxicologia Ocupacional, a disciplina de Higiene do Trabalho se aprofunda nesse aspecto, trabalhando no reconhecimento e na avaliação das substâncias presentes nos ambientes de trabalho. Este item será aprofundado no Capítulo 5;

- b) toxicocinética: fase em que se estuda a absorção, a distribuição, o armazenamento, a biotransformação e a eliminação das substâncias absorvidas. Também nesta fase, as características físico-químicas do xenobiótico, especialmente a solubilidade medida pelo LogKOW e a constante de acidez medida pelo pKa, têm importância fundamental, pois determinam o acesso aos órgãos-alvo e a velocidade de eliminação pelo organismo. A resultante destas etapas determina a biodisponibilidade;
- c) toxicodinâmica: fase em que há interação entre a substância biodisponível e os *sítios de ação*, específicos ou não, dos órgãos-alvo, e alterações fisiopatológicas consequentes;
- d) clínica: fase do aparecimento dos efeitos nocivos do toxicante por meio de sinais e sintomas clínicos e/ou laboratoriais.

Deve-se ter em mente que essas fases ocorrem de maneira simultânea, podendo haver predomínio de uma ou outra dependendo da dinâmica da exposição, se por única aplicação intravenosa, por exposição via ingestão diária de um alimento contaminado ou exposição diária de algumas horas por via pulmonar.

### **3.3.2.1 Toxicocinética**

O efeito nocivo de uma substância é função direta da concentração do toxicante no seu sítio de ação no tecido. Em consequência da dificuldade de determinar a concentração neste local, em geral ela é dosada no sangue, normalmente no plasma, que é o fluido que está em contato com o tecido-alvo (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

O chumbo inorgânico, por exemplo, tem uma pequena percentagem do circulante no sangue (<1%), e a maior parte dela está ligada a



proteínas plasmáticas<sup>5</sup> e às hemácias (99%). Desta forma, somente uma ínfima proporção do circulante no sangue está livre no plasma (*livre e difusível*), sendo a única forma capaz de interagir com o sítio-alvo do tecido. É por meio da concentração no plasma que se pode inferir indiretamente quanto de acesso a substância tem ao sítio-alvo<sup>6</sup> (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; SKERFVING; BERGDAHL, 2015).

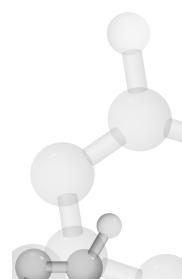
O organismo não é um compartimento único e homogêneo, podendo ser visto como vários compartimentos separados por membranas que são seletivas em relação à sua transposição. Atravessar as membranas entre os compartimentos depende das características físico-químicas da substância, como a solubilidade, o pKa, o pH do compartimento, tamanho da partícula, reatividade etc. No exemplo do chumbo inorgânico acima, convém salientar que ele só pode ser absorvido para o sangue na forma livre e difusível [ $Pb^{+2}$  ou  $Pb^{+3}$ ], tanto na via digestiva, quanto na respiratória, mas, assim que atravessa a membrana, a maior parte dele se liga a proteínas do sangue. Este, ao circular pelos diferentes tecidos, libera o metal para se ligar a eles de acordo com a afinidade química do metal com o tecido, que é muito elevada no caso do tecido ósseo. Após certo tempo de exposição, há um equilíbrio dinâmico entre os diversos compartimentos e o sangue, a forma ligada e a forma livre no plasma, que também é única maneira pela qual pode ser excretada (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; SKERFVING; BERGDAHL, 2015).

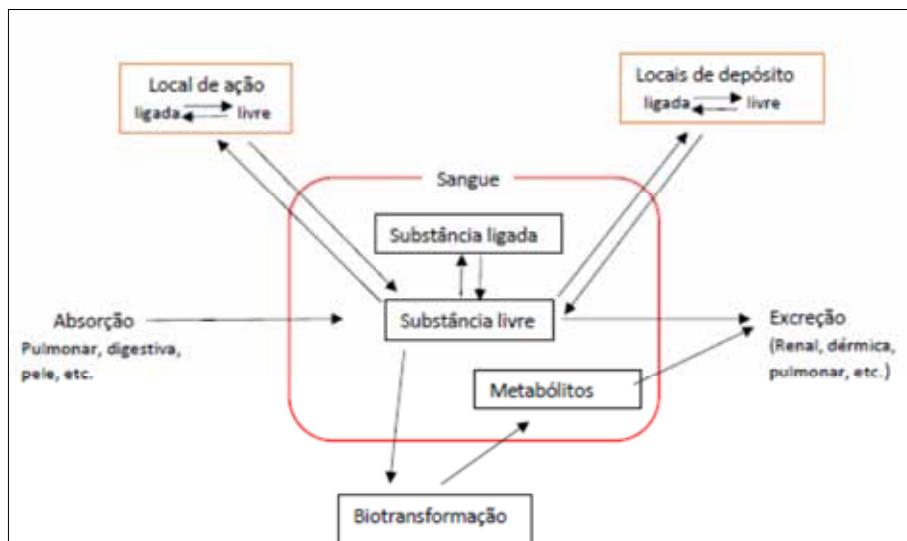
Para substâncias orgânicas, como solventes, por exemplo, a molécula do toxicante sofre alterações por meio de biotransformação e o(s) produto(s) formado(s) (*metabólitos*) também participa(m) do mesmo equilíbrio (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010). Na Figura 1 pode-se verificar que toda molécula somente é absorvida e excretada na forma livre, assim como tem sua ação nesta forma.

---

<sup>5</sup> Por este motivo, a dosagem de chumbo deve ser realizada no sangue total e não no soro.

<sup>6</sup> Não confundir com a dosagem de chumbo no sangue total, utilizado para monitoramento biológico de exposição ocupacional a este metal na sua forma inorgânica.





**Figura 1** Representação pictórica das etapas da toxicinética

Fonte: Adaptado de Oga, Farsky e Marcourakis (2014a).

### 3.3.2.1.1 Transporte nas membranas celulares

As células são envoltas por membranas semifluidas e semipermeáveis capazes de regular o que entra e sai da célula. Com espessura de 7 nm a 9 nm, as membranas possuem natureza lipoproteíca, sendo sua parte lipídica formada por fosfolípides com características de tensoativos, pois têm uma cabeça polar e uma cadeia apolar longa (ver Capítulo 2, item 2.3.1.2). A cabeça polar fica voltada para fora e a cadeia apolar, para dentro, deixando a membrana com dupla camada. Transpassada essa dupla camada, há proteínas, algumas constituindo poros ou canais na membrana, utilizados para passagem de água, íons e transportes especiais, e outras desempenhando papel importante como receptores de sinais químicos.

Os mecanismos de transporte nas membranas podem ser passivo (sem gasto de energia) ou ativo, exigindo consumo de energia para ocorrer, incluindo transporte contra gradiente de concentração (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

#### a) Transporte passivo

É uma forma de transporte que depende do gradiente de concentração entre os dois lados da membrana e das características físi-



co-químicas das substâncias transportadas, sem gasto de energia das células (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

A maioria dos toxicantes, por exemplo, cruza a membrana celular pela diferença de gradiente de concentração, seguindo a Lei de Fick, de modo que a *difusão simples* é o meio mais simples, comum e importante para as substâncias apolares ou pouco polares (lipossolúveis), visto poderem se dissolver na membrana com facilidade, graças à natureza lipídica desta. Quanto maior a liposolubilidade medida por meio do logKOW (ver item 2.3.3) de uma molécula, maior a facilidade de ser transportada por difusão simples.

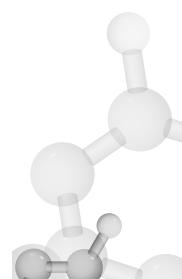
O Quadro 1 apresenta alguns exemplos dessas substâncias. As que possuem valores mais elevados são as mais facilmente absorvidas por difusão simples (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

**Quadro 1** Solubilidade medida pelo logKOW de algumas substâncias químicas

Toxicante	logKow	Observação
Glicina	-3,21	
Cisteína	-2,35	
Glicose	-2,21	
Etilenoglicol	- 1,37	Aditivo de radiador
Acetato de chumbo	-0,63	
Dimercaprol	0,18	Antídoto contra intoxicação aguda por arsênico
Atropina	1,32	Medicamento anticolinérgico
Benzeno	2,14	Solvente
2,4 D*	2,73	Herbicida
Paration	3,47	Inseticida
DDT**	6,46	Inseticida
TCDD***	7,05	Contaminante ambiental

\* 2,4D: 2,4 Diclorofenóxiacético; \*\* DDT: Diclorodifeniltricloroetano; \*\*\* TCDD: 2,3,7,8 Tetraclorodibenzodioxina.

Fonte: Eaton e Gilbert (c2013).



Já os ácidos e as bases fracos dependem do pH do meio para serem absorvidos, e somente se estiverem em sua forma não ionizada (lipossolúvel) poderão ser transportados por difusão simples. A equação de Henderson-Hasselbalch, também apresentada no item 2.3.3, define a possibilidade de absorção de cada molécula em cada pH. No exemplo utilizado no item em questão, o ácido benzoico é bem absorvido quando está em pH ácido, pois suas moléculas não estão ionizadas e podem se dissolver nos lipídios das membranas e atravessá-la. Já a anilina deve estar em pH alcalino para ser transportada (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

Outro meio de transporte passivo é a chamada *filtração*, que pode ser encarada como um caso particular de difusão simples. Moléculas hidrossolúveis pequenas (com peso molecular menor que 600 daltons) são transportadas dissolvidas na água através dos poros aquosos que perpassam a membrana e, assim, não dependem de se solubilizarem nos lipídios. No Quadro 1, pode-se ver o exemplo da glicose e dos aminoácidos glicina e cisteína, que possuem logKOW negativo, mas que, por serem moléculas pequenas, podem atravessar com a água. O etileenglicol, um toxicante, é transportado da mesma forma (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

Existem ainda fenômenos de transporte que não podem ser explicados por difusão simples, sendo denominados *transportes especiais*. Os aminoácidos e a glicose, por exemplo, podem ser transportados contra gradiente e também com velocidades muito elevadas. Algumas moléculas pouco lipossolúveis e com elevados pesos moleculares são transportadas do mesmo modo. Esses fenômenos são explicados por alguns genes que codificam proteínas especiais de transporte (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

### b) Transporte ativo

Esta modalidade requer gasto de energia, mas pode transportar contra gradiente de concentração e depende de proteínas transportadoras seletivas, também codificadas pelos genes. No entanto, elas podem ficar saturadas, limitando o transporte. Provavelmente, as substâncias transportáveis se ligam ao transportador formando complexos de um lado da membrana, os quais atravessam a membrana, liberando a substância do outro lado (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

Este sistema de transporte é, na atualidade, objeto de muita pesquisa em Toxicologia e em Farmacologia. Recentemente, foi identificado um sistema de transporte em células de tumores malignos que leva à resistência a quimioterápicos<sup>7</sup>, pois ele atua retirando as drogas de dentro das células (efluxo), impedindo, assim, a ação antitumoral dos medicamentos. Este sistema é a expressão de um conjunto de genes que codificam essas proteínas de transporte (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

É importante salientar que a expressão de transportadores em membranas celulares pode variar entre indivíduos, e assim pode alterar o efeito de toxicantes, aumentando ou reduzindo a absorção (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

### c) Pinocitose e fagocitose

São sistemas de transporte de partículas, sendo a pinocitose de partículas líquidas e a fagocitose de sólidas. São realizadas pela invaginação da membrana celular, que engolfa a partícula e a leva para o meio intracelular (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

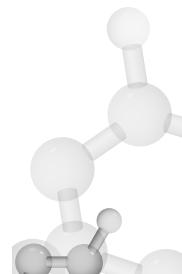
#### 3.3.2.1.2) Absorção

É o processo em que o xenobiótico, após cruzar as membranas, atinge a *corrente sanguínea*. Não existem sistemas especiais de transporte para xenobióticos, pois estes são absorvidos da mesma forma que nutrientes e oxigênio. Assim, as principais vias de absorção são: gas-trointestinal, respiratória e dérmica.

Embora existam ainda outras vias de introdução de xenobióticos nos organismos, como intravascular, intraperitoneal, intramuscular, subcutânea, elas são de importância somente para a Toxicologia experimental. Nestes casos, no entanto, em que uma substância é injetada diretamente na corrente sanguínea, não se fala em absorção, pois esta fase não existe, visto que o toxicante pode exercer seus efeitos sistêmicos sem sofrer absorção (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a).

---

<sup>7</sup> Esse sistema é denominado *Multidrug Resistance Proteins* (proteínas de resistência a múltiplas drogas).



Na Toxicologia Ocupacional, as vias respiratórias e a dérmica são as mais importantes, mas a via gastrointestinal não pode ser de todo esquecida, em especial em ambientes de trabalho com condições sanitárias precárias, particularmente em refeitórios (BLAIN; JEFFERSON, c2010).

### a) Via gastrointestinal

Na Toxicologia em geral, esta é a via mais importante por causa da absorção de xenobióticos por meio de água e alimentos contaminados, de suicídios e da ingestão de drogas ilícitas, mas, na Toxicologia Ocupacional, é uma via menos importante, tendo alguma relevância na deglutição de muco contaminado por xenobióticos retidos na árvore respiratória (BLAIN; JEFFERSON, c2010).

Embora a absorção possa ocorrer na mucosa oral, como no caso da nitroglicerina, por exemplo, geralmente ela ocorre no estômago ou no intestino, dependendo do pH do local e da solubilidade. Substâncias lipossolúveis são geralmente bem absorvidas, enquanto as polares são menos. Se a polar for um ácido fraco, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, será melhor absorvida no pH ácido do estômago, pois fica na forma não ionizada, enquanto que, se for uma base fraca, será melhor absorvida no intestino, que tem um pH levemente alcalino (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

Além disso, o trato gastrointestinal possui vários carregadores específicos para várias substâncias, como os íons metálicos  $\text{Fe}^{+2}$  e  $\text{Ca}^{+2}$ . Alguns xenobióticos, como o chumbo inorgânico ( $\text{Pb}^{+2}$ ), utilizam-se do transporte de cálcio para serem absorvidos, ao passo que outros, como o Tálio ( $\text{Tl}^{+3}$ ), usa o transportador de ferro (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

Deve-se ressaltar que a ingestão de ácidos e bases fortes, como ácido sulfúrico e soda cáustica, leva a lesões graves nas mucosas da boca, da faringe, do esôfago e, eventualmente, pode atingir as mais baixas do trato digestivo, no entanto, não há absorção nem efeitos sistêmicos próprios das substâncias ingeridas. Trata-se apenas de um efeito local, embora com grande dano aos tecidos e repercussões clínicas graves decorrentes destas lesões, como, por exemplo, perfuração de esôfago, podendo ocasionar o óbito. Ao contrário, substâncias que têm absorção e efeitos sistêmicos podem provocar pouco ou nenhum efeito local (BLAIN; JEFFERSON, c2010).

### **b) Via dérmica**

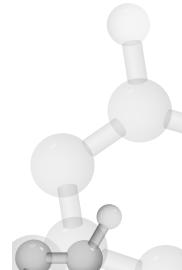
A pele é considerada o maior órgão do corpo e constitui uma barreira eficiente de separação entre o organismo e o meio ambiente. Sua impermeabilidade permite que se tenha contato com muitos toxicantes sem os absorver, mas existem alguns que conseguem vencer esta barreira. Inseticidas organofosforados, por exemplo, provocam muitas mortes de trabalhadores rurais por intoxicações agudas causadas por esta via (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

Os xenobióticos lipossolúveis (com logKOW elevado) na forma líquida, sólida e gasosa podem ser mais facilmente absorvidos por difusão simples através do extrato córneo, enquanto os mais hidrossolúveis (logKOW próximos de zero) podem ter acesso à corrente sanguínea através das glândulas sudoríparas e dos folículos pilosos (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

Do mesmo modo que no trato gastrointestinal, o contato com ácidos e bases fortes em geral leva a efeitos locais por danos diretos aos tecidos, sem repercussões sistêmicas, mas essas substâncias podem atingir a derme mais profundamente, causando efeitos sistêmicos dependendo do xenobiótico. Por exemplo, o dano tecidual extenso e profundo por HCl não possui repercussões sistêmicas porque uma absorção adicional de cloreto pela derme lesada não tem importância, mas o ácido fluorídrico leva à absorção de fluoreto, que possui efeitos sistêmicos (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

### **c) Via respiratória**

É a via de absorção mais importante para a Toxicologia Ocupacional, pois a maior parte dos toxicantes presentes nos locais de trabalho são absorvidos por ela, como os gases, os vapores de líquidos voláteis e as partículas sólidas ou líquidas dispersas no ar. A absorção de gases e vapores é diferente da de partículas, e por isso devem ser abordadas de forma diversa (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).



## Gases e vapores

Gases e vapores de substâncias<sup>8</sup> voláteis, ao atingir as vias aéreas e chegar aos alvéolos, podem passar com certa facilidade para a corrente sanguínea, pois a membrana dos alvéolos é extremamente delgada (0,5 a 1,0 µm) e a soma total da superfície dos 300 a 400 milhões de alvéolos é grande. Quanto maior a solubilidade do gás ou vapor no sangue, maior sua absorção, pois a substância, além de atravessar a membrana, deve ser carregada pelo sangue, que é um meio essencialmente aquoso com pequena quantidade de proteínas e lipídios (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

A solubilidade no sangue é medida pelo *coeficiente de partição sangue/ar*, que mede a proporção da substância que permanece no sangue em relação ao ar no estado de equilíbrio, e quanto maior o coeficiente, mais fácil será a passagem do ar alveolar para a corrente sanguínea (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

As substâncias mais lipossolúveis atravessam mais facilmente a membrana alveolar por difusão simples, mas são pouco solúveis no sangue e, assim, não encontram um meio propício para serem carregadas na corrente sanguínea. Por essa razão ocorre uma espécie de “bate-volta”, com a substância atravessando a membrana lipídica, mas sem conseguir ser carregada pela corrente sanguínea. Já as mais hidrossolúveis podem ser facilmente carregadas pelo sangue, encontrando, porém, mais dificuldade para atravessar a membrana lipídica. Assim o coeficiente de partição sangue/ar é resultante das duas características em conjunto (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

Desta forma, gases e vapores muito lipossolúveis, como hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos, têm baixo coeficiente, enquanto as moléculas com alguma polaridade, como cetonas e halogenados, por exemplo, têm melhor absorção, pois possuem certa facilidade em transpor a membrana alveolar e depois ser carregados pelo sangue. O Quadro 2 traz exemplos de coeficientes de partição, que também sofrem influência da temperatura, razão pela qual ela sempre é indicada, normalmente determinada 37 °C (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

---

<sup>8</sup> Normalmente são líquidas, mas pode haver absorção de vapores provenientes de sólidos que sublimam, como o naftaleno, por exemplo.



**Quadro 2** Coeficiente de partição sangue/ar de algumas substâncias a 37 °C

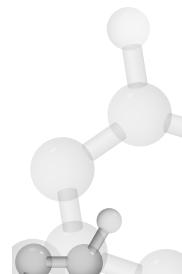
Substância	Coef. partição sangue/ar	Função química
Acetona	390	Cetona
Metil-etil-cetona (MEK)	215	Cetona
Clorofórmio	15	Halogenado
Benzeno	7	Hidrocarboneto
Etileno	0,14	Hidrocarboneto

Fonte: Oga, Farsky e Marcourakis (2014a); Patterson e Mackay (1989).

O equilíbrio que se estabelece nas concentrações da substância inalada entre o ar alveolar e o sangue é dinâmico. No início da exposição, a concentração no sangue é zero e, à medida que o ar contaminado é inalado, há um aumento paulatino da concentração sanguínea do xenobiótico. O sangue arterial, ao deixar a circulação pulmonar, tem certa concentração do xenobiótico, que diminui paulatinamente à medida que o sangue circula pelo organismo e deixa a substância nos diferentes tecidos, retornando à circulação venosa pulmonar com menor concentração, mas recebendo nova “carga” do xenobiótico ao passar nos alvéolos. Este processo de aumento da concentração prossegue até que atinja a saturação do sangue/tecidos e a concentração que chega ao pulmão seja igual àquela que saiu deste órgão. Evidente que a membrana alveolar pode ser cruzada em ambas as direções por difusão simples, mas, no início da exposição, predomina a entrada, e na situação de equilíbrio há entrada e saída iguais (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

Os gases e os vapores de elevado coeficiente de partição sangue/ar passam facilmente para o sangue, onde podem atingir maiores concentrações e, assim, demoram mais tempo para alcançar o equilíbrio dinâmico, enquanto que as de baixo coeficiente de partição atingem o equilíbrio dinâmico com mais rapidez, pois saturam velozmente a capacidade do sangue em transportá-la. No exemplo do Quadro 2, o etileno atinge o equilíbrio em poucos minutos, enquanto o clorofórmio demora mais de uma hora.

Uma vez atingido, o equilíbrio dinâmico pode ser alterado em consequência de uma mudança da exposição. Se o exposto passar a uma atmosfera com concentração maior ou menor do contaminante, as con-



centrações do sangue (e dos tecidos) vão aumentar ou diminuir respectivamente, até atingir uma nova situação de equilíbrio. Uma cessação da exposição levará à gradativa diminuição da concentração do xenobiótico, com a saída através do alvéolo predominando, até sua eliminação total (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

Outra variável que se deve considerar na exposição a gases e vapores é relação entre a hidrossolubilidade da substância e a possibilidade de atingir os alvéolos. Como as mucosas da árvore respiratória, da mucosa nasal aos brônquios, são recobertas de um filme de muco aquoso, elas tendem a se solubilizar neste meio e assim diminuir a proporção de moléculas que atingem o ar alveolar (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

## Partículas

O material em forma de particulados sólidos ou líquidos possui uma dinâmica de absorção completamente diferente dos gases e vapores. O tamanho da partícula e a solubilidade em água das substâncias presentes no material em suspensão desempenham os papéis mais importantes na absorção (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

O local de deposição do particulado depende basicamente do diâmetro da partícula, sendo que, em geral, quanto menor, mais profundamente chegará na árvore respiratória. Esta questão será aprofundada no Capítulo 8.

Quando a partícula atinge o alvéolo, a remoção é pouco eficiente, dependendo da solubilidade e das características do material depositado, poderá permanecer muito tempo no local. As insolúveis são as que ficam mais tempo, podendo ser inócuas, como os sais de bário, que causam baritose, uma pneumoconiose de depósito, ou acarretar efeitos graves, como no caso da sílica livre cristalina, causadora da silicose (BLAIN; JEFFERSON, c2010; EATON; GILBERT, c2013).

Já as nanopartículas, com diâmetros muito pequenos e superfícies relativas grandes, atingem os alvéolos e, não obstante possuírem um comportamento de remoção e absorção aparentemente semelhante ao de partículas entre 0,01  $\mu\text{m}$  a 1  $\mu\text{m}$ , ainda causam muitas dúvidas e são objeto de intensa pesquisa, pois suas características de superfície parecem ter importância grande nos efeitos, além de poderem atingir a circulação sanguínea e também sofrerem absorção cutânea (OBER-DÖRSTER et al., c2013).



### **3.3.2.1.3 Distribuição**

Uma vez absorvido e tendo atingido a corrente sanguínea,<sup>9</sup> o toxicante pode ser transportado para todo o organismo, mas ainda há barreiras entre ele e os diferentes órgãos e tecidos, que podem ser entendidos como compartimentos. Muitas variáveis influenciam a distribuição entre os diversos compartimentos, como a circulação sanguínea, o conjunto pH do meio e o pKa da substância, seu logKOW e sua afinidade com as proteínas do sangue (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; LEHMAN-MCKEEEMAN, c2013).

Os órgãos e os tecidos com grande fluxo sanguíneo, como cérebro, fígado, rins, músculos, têm velocidade de equilíbrio muito rápida, enquanto que, nos tecidos com pouca irrigação, como o adiposo, os ossos, os dentes, o equilíbrio é atingido lentamente. Nesta fase inicial, o fluxo sanguíneo tem grande influência na distribuição, mas o que predomina com o tempo é a afinidade entre o xenobiótico e o tecido. E mesmo os tecidos com baixa circulação sanguínea podem acumular grande quantidade do toxicante, se a afinidade entre ambos for elevada (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

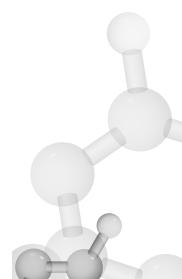
O xenobiótico, em *sua forma livre*, deve sair da circulação sanguínea nos capilares para o fluido intersticial e, a partir daí, ser transportado para o interior da célula. Como foi visto no item 3.3.2.1.2 sobre absorção, o transporte entre esses meios é facilitado se a substância for lipossolúvel (logKOW elevado) ou se a substância, no caso de ácidos e bases fracas, estiver em sua forma não ionizada (molecular) (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

Muitas vezes o fator limitante para a disponibilidade do xenobiótico em *forma livre* é a sua ligação com proteínas do sangue, como as plasmáticas e a dos eritrócitos, pois, se a afinidade por estas for muito grande, haverá concentração muito baixa de moléculas livres para atingir o interstício celular e depois as células. Também podem existir ligações com as proteínas do fluido intersticial, o que também diminui a disponibilidade para o transporte para a células (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

Quando nos órgãos e nos tecidos, o xenobiótico também poderá se ligar a sítios moleculares destes, podendo a ligação ter ou não con-

---

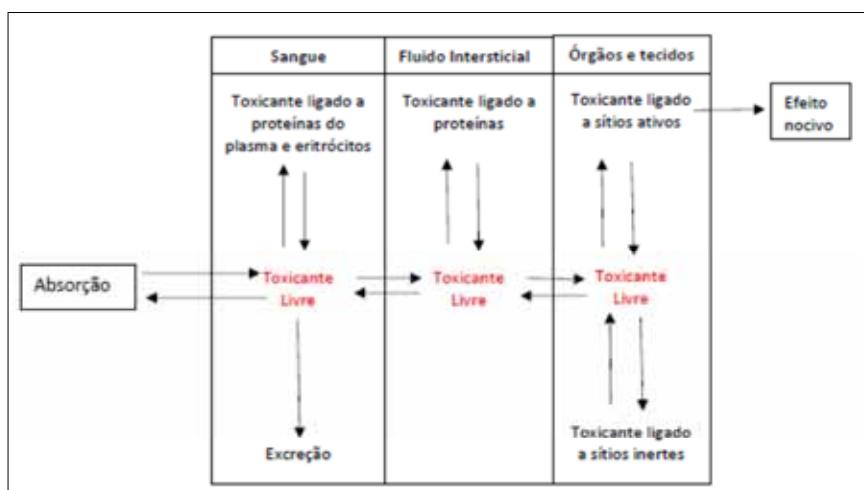
<sup>9</sup> E por conseguinte a linfática também.



sequências bioquímicas. No caso de a ligação não ter consequência, o *sítio* é denominado *inerte*; havendo consequência bioquímica que possa levar a efeitos nocivos, o sítio é denominado *ativo* (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013).

Como exemplo, pode-se citar o chumbo inorgânico, que tem uma grande afinidade pelo tecido ósseo, tanto que mais de 90% do metal acabam depositados em ossos compactos. Apesar disso, ele não exerce qualquer efeito neste tecido, que é, portanto, um *sítio inerte*. Uma quantidade muito pequena se distribui no tecido hematopoiético da medula óssea e pode se ligar a enzimas que participam da síntese da hemoglobina, as quais, uma vez ligadas ao chumbo, têm sua atividade inibida, desencadeando um dos efeitos nocivos desta intoxicação: a anemia (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; SKERFVING; BERGDAHL, 2015).

Outro exemplo são os inseticidas organoclorados, como o diclorodifeniltricloroetano (DDT) ou o hexaclorociclohexano (HCH),<sup>10</sup> que são muito lipossolúveis e por este motivo ficam depositados em tecido adiposo em grande quantidade, não exercendo, porém, qualquer efeito neste. Assim, o tecido adiposo é um *sítio inerte* para os organoclorados (EATON; GILBERT, c2013). A concentração alcançada pelo toxicante no sítio-alvo é o que determina a intensidade do efeito.



**Figura 2** Representação da distribuição de um toxicante.  
Fonte: Adaptado de Oga, Farsky e Marcourakis (2014a).

<sup>10</sup> Conhecido popularmente como BHC.

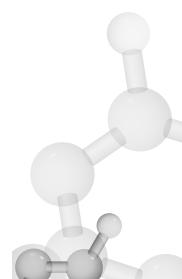
A proporção de distribuição de um xenobiótico entre os compartimentos com água no organismo – o compartimento sangue, o extracelular e o intracelular (nos órgãos e tecidos) – é expressa pela grandeza Volume de Distribuição (Vd). Um Vd elevado, por exemplo, 30 litros em um adulto de 70 Kg, indica que a maior parte do xenobiótico está distribuído no interstício e nas células e pouco permanece no sangue. Ao contrário, se o Vd é baixo, indica que a maior parte está ligada a proteínas do sangue e há pouco disponível para distribuição aos tecidos. Entretanto, a distribuição de xenobióticos é muito mais complexa, pois depende de depósito por ligação e/ou solubilização em vários tecidos, como tecido adiposo, rins, fígado, ossos (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

O sítio-alvo pode ser no próprio local de acumulação ou não. O monóxido de carbono (CO) tem grande afinidade pela hemoglobina, acumulando-se e agindo neste sítio, assim como o paraquat<sup>11</sup> se acumula nos pulmões, que também é o órgão-alvo. Diferentemente, os inseticidas organoclorados se acumulam em tecido adiposo e o chumbo inorgânico, em ossos, mas não têm efeito nestes (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; BLAIN; JEFFERSON c2010).

O cérebro e o feto possuem barreiras especiais que devem ser tratadas à parte. A barreira hematoencefálica é extremamente seletiva e protege o cérebro de substâncias hidrossolúveis que precisam em geral de transportadores específicos de membrana para serem absorvidos. Os lipossolúveis têm facilidade em transpô-la, mas mesmo estes compostos podem ser rapidamente retirados por transportadores de efluxo. Já a barreira fetal é composta de várias camadas do feto e da mãe e também tem sistemas enzimáticos que podem biotransformar xenobióticos e evitar sua passagem, mas os compostos lipossolúveis também podem passar com grande facilidade. À semelhança da hematoencefálica, também possui sistemas de efluxo tipo *mdr*, que podem eliminar do feto várias sustâncias, inclusive quimioterápicos e praguicidas que eventualmente tenham sido absorvidos (EATON; GILBERT, c2013; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

---

<sup>11</sup> Herbicida do grupo dos bipirídicos.



### **3.3.2.1.4 Biotransformação**

Biotransformação é definida como toda modificação na estrutura química de uma molécula dentro de um organismo (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; PARKINSON et al., c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

Os xenobióticos absorvidos e distribuídos podem ou não sofrer estas reações químicas antes de serem excretados. Essas reações são normalmente catalisadas por enzimas presentes em alguns locais do organismo e em geral modificam substâncias orgânicas. Os elementos químicos, como chumbo inorgânico, por exemplo, naturalmente não sofrem biotransformação, sendo eliminados da mesma forma como foram absorvidos. Alguns metais sofrem alteração de valência, como o mercúrio metálico ( $Hg^0$ ), que é oxidado pela enzima catalase a íon mercúrio ( $Hg^+$ ), mas seria controverso denominá-lo biotransformação (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

As enzimas utilizadas para a biotransformação podem ser encontradas em muitos órgãos, mas a maior atividade é no fígado, seguido por rins, córtex adrenal, pulmões, testículos, pele e trato gastrointestinal (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; EATON; GILBERT, c2013; PARKINSON et al., c2013).

As moléculas lipossolúveis são facilmente absorvidas, mas têm grande dificuldade de ser eliminadas, pois as vias de eliminação importantes, como a urina, são meios aquosos e não podem solubilizá-las. Se o xenobiótico for volátil, terá o ar exalado como via de eliminação, mas, para os poucos voláteis, esta via é inviável na prática. Já os xenobióticos hidrossolúveis encontram dificuldade de ser absorvidos, mas, uma vez no organismo, têm facilidade para ser eliminados, especialmente através da urina, desde que não permaneçam ligados a algum sítio com o qual tenha afinidade química (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

A maneira de eliminar moléculas lipossolúveis é torná-las hidrossolúveis através de modificações químicas que aumentem sua polaridade. Os produtos da biotransformação são denominados *metabólitos* (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

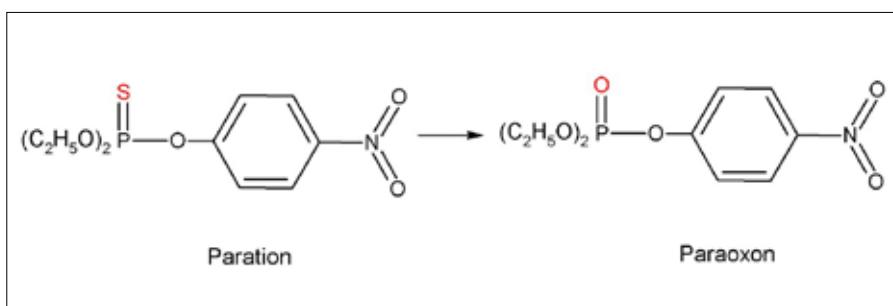
Este processo pode aumentar ou diminuir a toxicidade da molécula absorvida. Muitas vezes, a molécula do xenobiótico original não possui efeito nocivo na dose absorvida, enquanto seu metabólito sim. O



inseticida organofosforado paration é biotransformando em paraoxon, e é esta forma modificada a responsável por seu efeito nocivo.

O processo de biotransformação ocorre geralmente em duas fases (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013; EATON; GILBERT, c2013):

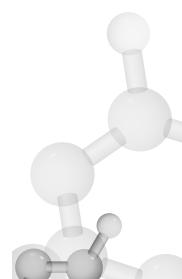
**Fase I** – são reações de hidrólise, redução e oxidação, que resultam em aumento da hidrossolubilidade da molécula por inserção de grupos carboxila, amina, hidroxila e sulfidrila. Estas alterações podem aumentar a toxicidade da substância original, pois deixam a molécula mais reativa. Este fenômeno é denominado *bioativação*. O exemplo do paration é típico de uma reação oxidante, na qual o enxofre ligado ao fósforo é trocado por um oxigênio. Como a eletronegatividade do oxigênio é maior que a do enxofre, a polaridade da molécula aumenta, o que a torna mais hidrossolúvel, e é nesta forma que a xenobiótico se liga no seu sítio-alvo: a enzima acetilcolinesterase.



**Figura 3** Representação da oxidação do paration à paraoxon  
Fonte: Adaptado de ATSDR (2017).

**Fase II** – são reações nas quais são incorporados componentes endógenos às moléculas já modificadas pela Fase I por reações de metilação, acetilação, sulfatação e conjugação com glutationa e aminoácidos. Esta fase, ao contrário da Fase I, geralmente diminui a toxicidade do xenobiótico e, por este motivo, é denominada também de fase de *detoxificação*.

As afirmações anteriores são regra geral, mas, na realidade, há várias exceções, como reações de Fase I que podem também detoxificar, assim como reações na Fase II que podem bioativar o xenobiótico. E também existem xenobióticos que podem sofrer biotransformação da Fase II sem terem sido modificados na Fase I.



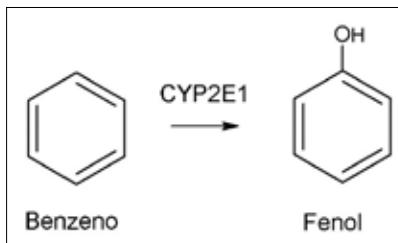
A atividade hepática na biotransformação, em ambas as fases, é muito intensa, pois tudo que é absorvido no trato gastrointestinal passa primeiro pelo fígado, através do sistema porta hepático. Assim, um xenobiótico pode ser modificado pela biotransformação das Fases I e II se distribuindo pelo restante do organismo já modificado, sendo ativado ou inativado.

Essa modificação pode atingir boa parte da dose pré-hepática, até mesmo 100% em alguns casos. O bisfenol A (BPA), por exemplo, possui efeitos de disruptor endócrino verificados *in vitro* (em cultura de células) e *in vivo* por vias injetáveis em cobaias, mas como 100% da dose absorvida no trato gastrointestinal são biotransformadas totalmente (na primeira passada) no fígado, sendo inativadas por formação de um conjugado com ácido glicurônico, realmente não são observados efeitos por esta via. Existe uma possibilidade de risco para lactentes que ainda possuem fígado imaturo e que, portanto, eventualmente poderia não ser capaz de biotransformar tudo, ou adultos que possuam uma insuficiência hepática avançada (EFSA, 2008, 2011, 2015).

### a) Reações de Fase I

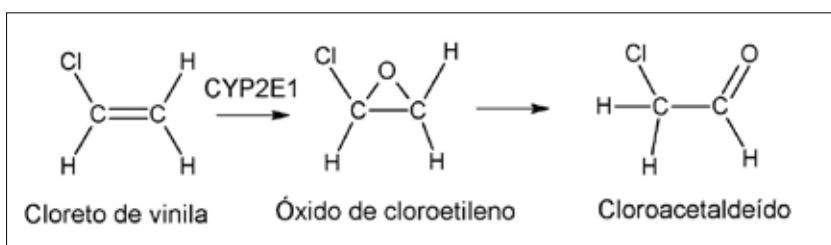
O sistema de oxidases mistas ou citocromo P450 (ou CYP-450) é o sistema de enzimas que ficam livres no citosol quando as células hepáticas são fragmentadas e centrifugadas. Essas enzimas são responsáveis pela oxidação dos xenobióticos, sendo um dos sistemas mais ativos na biotransformação não só no fígado, mas em inúmeros outros locais. Existem muitas isoenzimas do sistema CYP-450, sendo que já foram identificados 55 em seres humanos. A nomenclatura utilizada para identificá-las utiliza letras e números, escrevendo-se CYP seguido do número que identifica a família, outra letra que identifica a subfamília e por último um número para o gene que a codifica. Assim, CYP2D6 significa isoenzima 6 da família 2 da subfamília D (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

Um exemplo de oxidação típica do citocromo P450 é a oxidação de benzeno a fenol, que é realizada pela isoenzima CYP2E1, tanto no fígado, quanto na medula óssea (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).



**Figura 4** Representação da biotransformação do benzeno  
Fonte: Adaptado de ATSDR (2007).

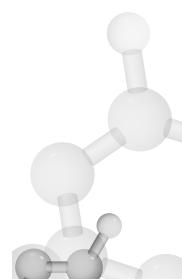
O cloreto de vinila é outro exemplo de epoxidação, também realizada pela CYP2E1 (e talvez também pela CYP1A1), que forma o óxido de cloroetileno, um epóxido muito reativo e instável que espontaneamente se rearranja em cloroacetaldeído.

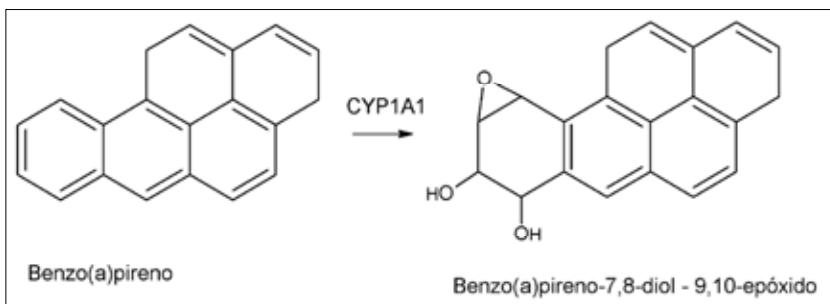


**Figura 5** Representação da biotransformação do cloreto de vinila  
Fonte: adaptado de ATSDR (2006).

Também na biotransformação do n-hexano, o citocromo P450 está envolvido na formação do metabólito tóxico 2,5 hexanodiona, também pela CYP2E1. Esta enzima, aliás, possui várias isoenzimas fruto da diversidade genética da população, e uma de suas variações (*Dra*) foi relacionada ao risco muito mais elevado de aparecimento da neuropatia causada por este xenobiótico, pois é mais ativa na biotransformação formando mais metabólito tóxico (ZHANG et al., 2006).

Outro xenobiótico importante que sofre biotransformação por meio da citocromo P450 na Fase I é o benzo(a)pireno, um dos aromáticos policíclicos existentes no alcatrão, na fuligem, na fumaça do cigarro e na exaustão do diesel, entre outros. Com certeza é um carcinogênico para seres humanos. O CYP1A1, também denominada aril hidrocarbonetos hidroxilase (AHH), é a principal enzima envolvida e tem grande importância em Toxicologia.





**Figura 6** Representação da biotransformação do benzo(a)pireno

Fonte: Adaptado de IARC (2012b).

Além de oxidação, o citocromo P450 também faz redução, tanto de grupos enxofre (azoredução), como nitro (nitroredução), e ainda realiza a desalogação redutiva (retirar um halogênio da molécula). Como exemplos, podem-se citar os solventes clorados tetracloreto de carbono ( $\text{CCl}_4$ ) e clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ), por exemplo, que são desalogenados. Neste processo, são gerados intermediários nocivos.

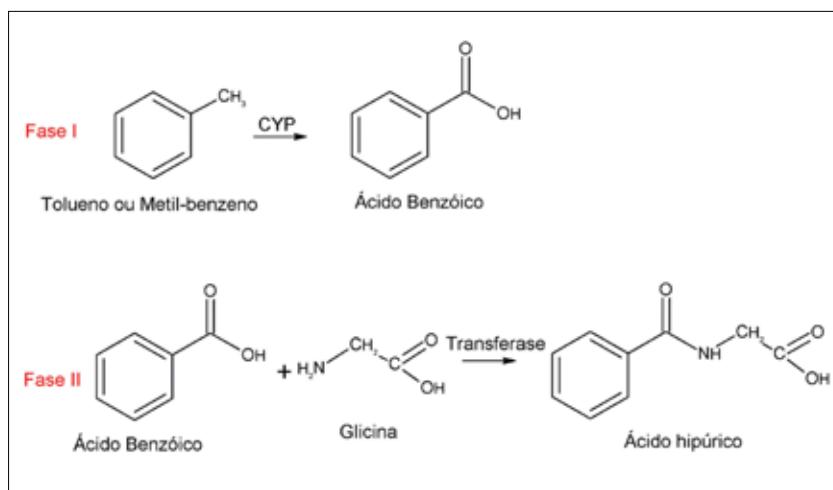
Também existem outros tipos de enzimas além de citocromos que agem na Fase I, como a álcool desidrogenase (ADH), que transforma os álcoois em aldeídos, aumentando a nocividade do xenobiótico. Ocorre, porém, outra reação de Fase I, por meio da áldeído desidrogenase (AADH), que transforma o aldeído formado em ácido orgânico, reduzindo sua toxicidade (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

### b) Reações de Fase II

As reações desta fase geralmente são sequências das ocorridas na Fase I, como já foi mencionado. Há uma reação de síntese de novas substâncias a partir da junção do xenobiótico modificado pela Fase I e de uma molécula sintetizada pelo organismo. Lembrando que, como foi citado, nem sempre é uma sequência da Fase I, existindo xenobióticos que só sofrem biotransformação por meio da Fase II (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

A Fase II ocorre em duas etapas: primeiro, deve-se sintetizar a molécula que será utilizada para a reação e, na sequência, sintetizar a nova substância, transferindo essa molécula endógena para o xenobiótico. Por este motivo, as enzimas da primeira etapa são denominadas *sintetas* e as da segunda *transferases* (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

O tolueno ou metil-benzeno, por exemplo, é biotransformado em ácido benzoico na Fase I e, na Fase II, é conjugado com a glicina, um aminoácido de síntese endógena. A sequência pode ser vista na Figura 7 a seguir. Esta sequência, descoberta em 1842, foi a primeira reação de biotransformação descoberta, sendo classificada entre as reações de *conjugação com aminoácidos* (PARKINSON et al., c2013).



**Figura 7** Representação da biotransformação do tolueno na Fase I, com oxidação do radical metila formando ácido benzoico, e na Fase II, com a conjugação deste com a glicina formando ácido hipúrico.

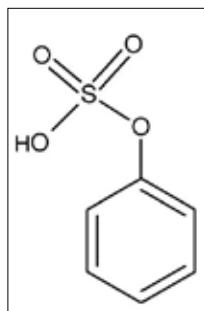
Fonte: Adaptado de Parkinson et al. (c2013).

Além da conjugação com aminoácidos vista no exemplo anterior, as reações de Fase II podem ser de: *glicuronidação*, quando são formados conjugados com o ácido glicurônico – como no caso da biotransformação do BPA discutido anteriormente; *sulfonação*, reação pela qual há conjugação com sulfato; *metilação*, quando há adição de radical metila (-CH<sub>3</sub>) na molécula; *acetilação*, quando há adição do radical acetil (COCH<sub>3</sub>); e ainda de conjugação com a glutationa (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

A glicuronização é realizada pela glicuroniltransferase, que conjuga o xenobiótico com o ácido glicurônico. Os compostos formados por esta reação são muito polares e, portanto, facilmente solubilizados em água, podendo ser excretados pelos rins e pelo fígado (por meio da bile). Substâncias como aminas, ácidos carboxílicos, álcoois aromáti-

cos são objeto de reações de glicuronização. Os conjugados *xenobiótico-glicorônico* excretados pelo fígado através da bile podem ser degradados por ação de enzimas da flora bacteriana intestinal e assim, uma vez que o xenobiótico volte a ficar livre no intestino, pode ser reabsorvido, estabelecendo um ciclo entero-hepático (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

A sulfonação é a conjugação com sulfatos por meio da sulfo-transferase. Um exemplo é o fenol, tanto o absorvido como tal, como o proveniente da oxidação do benzeno na Fase I. A maior parte do excretado na urina é conjugado como fenolsulfato. Os cresóis também são conjugados com sulfato (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).



**Figura 8** Representação do fenolsulfato  
Fonte: NCBI (2019).

A metilação é realizada pelas metiltransferases e a acetilação, pela acetiltransferases com acetilcoenzima A (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

A glutationa (GSH) é um tripeptídeo linear formado por três aminoácidos: glicina, cisteína e ácido glutâmico. Conjugada com xenobióticos por meio das enzimas glutationas S transferases, suas reações são de grande importância no organismo por serem bastante eficientes na inativação de diversos xenobióticos eletrofílicos e, assim, protegendo lipídios, DNA, RNA, e proteínas dessas agressões. Também protege de produtos do metabolismo normal do organismo que podem ser nocivos, como os radicais livres (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

Vários fatores, como a *espécie*, modificam a biotransformação. Espécies diferentes podem reagir de modo diverso ao mesmo xenobiótico. O metanol, por exemplo, é muito tóxico agudamente para primatas,



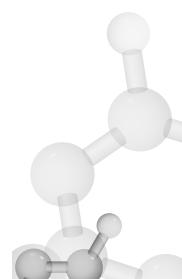
inclusive seres humanos, pois é oxidado a formaldeído por reação da Fase I e depois a ácido fórmico, o qual, por acúmulo, provoca grave acidez metabólica. Os roedores, no entanto, são resistentes a este xenobiótico, pois podem facilmente transformar esse ácido em CO<sub>2</sub>, reação esta muito lenta nos primatas (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

Existem variações da atividade de enzimas *entre indivíduos da mesma espécie*, o que pode determinar maior ou menor susceptibilidade a um xenobiótico, como a atividade da colinesterase, que define diferenças na toxicidade de inseticidas inibidores desta enzima entre os indivíduos. Também a isoniazida, substância usada no tratamento de tuberculose, é acetilada por uma acetiltransferase que possui um polimorfismo genético e pode se expressar tanto em indivíduos que a acetilam rapidamente, como nos que a acetilam lentamente. Entre os orientais, por exemplo, predominam os acetiladores rápidos, já entre os caucasianos prevalecem acetiladores lentos, por volta de 60% deles. Essa diferença na biotransformação tem consequências na eficácia do tratamento da doença (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

A variação entre gêneros pode ser relevante em algumas espécies, como em ratos, nos quais os machos têm uma biotransformação quase 50% maior que as fêmeas, mas em seres humanos essa diferença de biotransformação entre os gêneros não é significativa (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

Em relação à idade, os idosos e os lactentes possuem menor capacidade de biotransformação tanto para xenobióticos, quanto para substâncias endógenas. Um exemplo é a bilirrubina indireta, que é lipossolúvel e, portanto, pode penetrar no SNC e causar danos. Ela é inativada à bilirrubina indireta (hidrossolúvel) pela conjugação com o ácido glicurônico, mas o recém-nascido é deficiente desta enzima, o que leva ao risco de Kernicterus (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

A existência de doenças, especialmente as hepáticas, pode influir na biotransformação devido à diminuição significativa da atividade enzimática. Doenças cardiovasculares, como insuficiência cardíaca congestiva, podem também afetar a biotransformação por uma diminuição da irrigação sanguínea do fígado (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).



O aumento da atividade enzimática por um estímulo externo é denominada *indução enzimática* e atinge principalmente as reações de Fase I. Muitos xenobióticos induzem a atividades das CYP, como os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (benzo(a)pireno, por exemplo), os inseticidas organoclorados, as bifenilas policloradas e os barbitúricos. Isso intensifica a biotransformação da própria substância – causando sua tolerância pelo organismo – e também de todas as substâncias que são biotransformadas pela mesma enzima. Como exemplo, temos a enzima CYP1A1. Sua indução ocorre pelo contaminante ambiental TCDD, por meio de ação direta no controle do gene que a codifica. Com o aumento da atividade desta enzima, há a consequente amplificação do risco de câncer por várias substâncias biotransformadas por ela, como o benzo(a)pireno, por exemplo, pois a síntese de seu epóxi (Figura 6) – o real agente carcinogênico – também aumenta (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

O contrário, a *inibição enzimática*, é a redução da biotransformação por diminuição da atividade enzimática – que pode sofrer inibição por competição pelos sítios ativos – ou da síntese das enzimas por queda da expressão gênica. A inibição enzimática aumenta a meia-vida do xenobiótico e tanto pode aumentar seus efeitos, quanto os reduzir (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

Um exemplo clássico da redução de efeitos por inibição competitiva é a administração de etanol na vigência da intoxicação aguda por metanol, pois ambos são biotransformados em aldeídos pela mesma enzima, a ADH, e a competição dos dois álcoois pelo sítio ativo da enzima diminui a produção de formaldeído a partir do metanol, amenizando o quadro clínico. Na mesma via de biotransformação, a administração de inibidores de AADH, como o dissulfiram, ou medicamentos antimicrobianos, como sulfametoxizol, a quem ingeriu etanol leva a um quadro de intoxicação por aldeído acético, pois este é o substrato da enzima inibida, que assim permanece acumulado (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

Também o acúmulo de acetilcolina nas sinapses por inibição da acetilcolinesterase por organofosforados pode ser maléfico em casos de intoxicação por xenobióticos como o paration e benéfico em casos de tratamento de miastenia grave com piridostigmina (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

Já as enzimas do citocromo P450 podem ter a atividade diminuída por algumas substâncias como o éster dietilaminoetanol do ácido difenilpropilacético, conhecido pela sigla SKF525-A, que prolonga a meia-vida de substâncias lipossolúveis biotransformadas pela Fase I, como solventes orgânicos, barbitúricos e outros fármacos. Também pode ocorrer inibição por redução da atividade de síntese proteica, como no caso do cloranfenicol e da tetraciclina, antibióticos com este mecanismo de ação (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

### **3.3.2.1.5 Excreção**

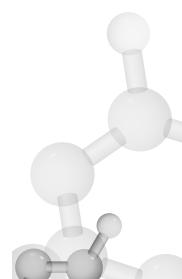
A eliminação – ou excreção – de xenobióticos ocorre geralmente com estes em formas hidrossolúveis modificados pela biotransformação. As vias mais importantes das formas hidrossolúveis são a renal e a gastrointestinal, esta última excretando as substâncias ingeridas e não absorvidas e as eliminadas pela bile. A sudorese e a descamação cutânea também exercem seu papel, mas muito pequeno. A via pulmonar elimina os gases e os vapores, que podem ser excretados no ar exalado (OGA; FARSKY; MARCOURUAKIS, 2014a; PARKINSON et al., c2013).

#### **a) Excreção renal**

A via renal excreta as substâncias solúveis em água (íons e orgânicas polares) e é a mais eficiente via de eliminação de toxicantes do organismo, seja por filtração glomerular ou secreção pelos túbulos proximais.

Os rins recebem cerca de 25% do fluxo sanguíneo ejetado do coração e filtram a maioria do volume que chega aos glomérulos. Os capilares glomerulares possuem poros largos (com 70 nm de diâmetro) que filtram todos os componentes do sangue com peso molecular menor que 60 mil Daltons. Desta maneira, as proteínas menores que a albumina podem ser filtradas, permanecendo somente as maiores, enquanto as substâncias ligadas à albumina e a outras proteínas maiores não são filtradas.

As substâncias polares (hidrossolúveis) com peso molecular menor que 350 Daltons são facilmente filtradas e permanecem na urina para serem eliminadas. Já as mais apolares (lipossolúveis) são reabsorvidas no túbulo proximal por difusão simples e retornam à circulação sanguínea. Quanto maior o logKOW, maior será o retorno à circula-



ção (LEHMAN-MCKEEMAN, c2013). Este processo de secreção pelos túbulos proximais por meio de transporte ativo é importante para ânions e cátions orgânicos (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

Os túbulos, além de secretarem substâncias do sangue para a urina por transporte ativo, também reabsorvem muitas substâncias de volta para o sangue, como, por exemplo, a glicose. Os polimorfismos expressos em sistemas de transporte ativo dos túbulos têm um papel relevante na excreção de xenobióticos e, portanto, nos seus efeitos (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

Os ácidos e as bases fracos dependem do pH da urina para serem mais ou menos solúveis na água (portanto, melhor excretados) seguindo a equação de Henderson-Hasselbach: as bases fracas são mais ionizadas (e hidrossolúveis) em pH ácido e os ácidos fracos são mais ionizados com o aumento do pH (meio mais alcalino). O pH da urina é levemente ácido (entre 6 a 6,5), mas pode ser elevado, por exemplo, pela administração de bicarbonato ao paciente (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

### b) Excreção gastrointestinal

É a via mais importante depois da renal. Muitos xenobióticos podem ser encontrados nas fezes, mas, em grande parte, não se trata verdadeiramente de excreção, mas sim de não absorção de substâncias ingeridas. A absorção gastrointestinal do mercúrio metálico, por exemplo, é desprezível, saindo nas fezes praticamente 100% da dose ingerida. O curare também não é absorvido e por isso é possível consumir os peixes mortos pelos indígenas com este xenobiótico.<sup>12</sup> Algumas outras substâncias, como sais de amônio quaternário<sup>13</sup> e polímeros,<sup>14</sup> também não são absorvidas (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

Uma absorção perto de 100% da quantidade absorvida é excepcional, mesmo para substâncias com características físico-químicas que facilitam a absorção por esta via, e por isso proporção significativa dos toxicantes encontrados nas fezes, de fato, não foram absorvidos. (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

---

<sup>12</sup> Os índios envenenam as pontas das flechas com curare para a caça.

<sup>13</sup> Tensioativos com um nitrogênio com carga positiva muito usados como desinfetantes.

<sup>14</sup> Plásticos, borrachas, tintas e colas já sólidas (curadas).

Não obstante existir secreção intestinal provavelmente por difusão passiva para fora das células da mucosa gastrointestinal e ainda por meio das células descamadas no *turnover* normal da mucosa, a excreção pela bile é muito mais significante (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

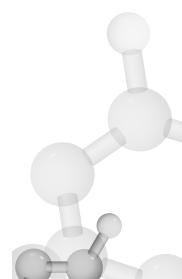
O fígado tem papel importante na eliminação de muitos toxicantes absorvidos pela via gastrointestinal em decorrência da circulação porta, podendo excretar muitas substâncias por meio da bile antes delas atingirem outras áreas do organismo. Pode também eliminar muitos xenobióticos biotransformados neste órgão diretamente na bile e, como consequência, nas fezes. Por outro lado, há possibilidade de estes serem reabsorvidos no intestino e, assim, estabelecer-se um circuito entero-hepático (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

Os metabólitos de xenobióticos conjugados com ácido glicurônico e com a glutationa são bem excretados pela bile e não são reabsorvidos, mas podem ser hidrolisados, voltando ao estado pré-biotransformação por meio de microrganismos da flora intestinal e, assim, serem reabsorvidos (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

A distribuição da substância entre a bile e o plasma determina a eficiência da eliminação biliar. Se a proporção é igual a 1, é denominada tipo A, grupo do qual fazem parte os cátions sódio, potássio, cobalto, mercúrio, tálio e, ainda, a molécula de glicose. Se a proporção é maior que 1 (geralmente concentrações entre dez e mil vezes maiores na bile que no plasma), a substância é classificada com B e tem uma excreção biliar mais eficiente. Fazem parte deste grupo os próprios ácidos biliares, a bilirrubina e os cátions metálicos de chumbo, manganês e arsênico. Se a proporção é menor que 1, a substância é incluída no grupo C e sua excreção biliar é pouco eficiente. Como exemplos, podem-se citar a albumina e os cátions do zinco, do ferro, do ouro e do cromo (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

### c) Excreção pelo ar exalado

As substâncias em forma de gases na temperatura corporal podem ser excretadas pelos pulmões. A eliminação de líquidos também pode ser por esta via, mas depende de sua volatilidade: quanto mais volátil o líquido, melhor será sua excreção por esta via. A solubilidade da substância no sangue também influí, pois, se for pouco solúvel no



sangue, mais rápida será sua eliminação (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

Para os solventes orgânicos, esta via tem grande importância, e a avaliação de um solvente no ar exalado pode ser utilizada para monitoramento biológico de exposição ocupacional a estes agentes (BUSHINELLI, 1990). O *bafômetro* ou etilômetro utilizado pela polícia para identificar motoristas que ingeriram bebidas alcoólica, e inclusive fazer uma avaliação quantitativa do etanol circulando no sangue, é um exemplo da aplicação do monitoramento biológico através desta via de eliminação de solventes.

#### d) Outras vias

Leite, suor, saliva, lágrimas e, ainda, a descamação cutânea também podem ser vias de eliminação de toxicantes. O leite tem grande importância, pois pode levar o xenobiótico absorvido pela mãe ao lactente durante a amamentação. A gordura do leite pode conter substâncias lipossolúveis como DDT, bifenilas cloradas e TCDD. Bases fracas também podem ser secretadas junto com o leite, pois este é mais ácido que o sangue.

A saliva tem um pH menor que o sangue e, portanto, pode solubilizar melhor substâncias básicas. Pode também ser matriz biológica para dosagem de xenobióticos (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013).

##### *3.3.2.1.6 Indicadores de eliminação*

A eliminação de xenobióticos pode ser expressa pela meia-vida ( $t_{1/2}$ ), que compartilha do mesmo conceito empregado em Farmacologia: representa o tempo necessário para reduzir pela metade a concentração plasmática da substância existente logo após sua completa absorção e distribuição (LEHMAN-MCKEEMAN, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

Já a depuração (Dp) ou o *clearance* (Cl) de um toxicante é a capacidade de um organismo eliminá-lo do plasma. Os rins e o fígado são os principais órgãos responsáveis pela depuração, mas a depuração total é a soma de todas as vias de eliminação. O *clearance* de uma substância de síntese endógena, como a creatinina, é uma maneira de avaliar a função renal, pois a creatinina é totalmente filtrada no glomérulo e



praticamente não é absorvida nos túbulos. O cálculo de *clearance* é feito dividindo-se a quantidade excretada na urina em dado período de tempo pela concentração média no plasma no mesmo período (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014a; LEHMAN-MCKEEMAN, c2013; BLAIN; JEFFERSON, c2010).

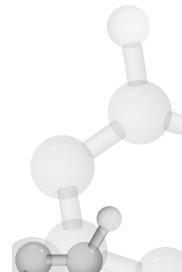
### 3.3.2.2 Toxicodinâmica

Os xenobióticos podem causar efeitos nocivos ao funcionamento e/ou à estrutura dos organismos dependendo da via de exposição, da quantidade absorvida e das condições que possam permitir à forma ativa do xenobiótico atingir a molécula-alvo.

Os mecanismos moleculares e bioquímicos da interação entre o efetor final (o próprio xenobiótico, ou um seu metabólito, ou, ainda, a forma de oxidação de um metal) e o seu alvo molecular são objeto da Toxicodinâmica: como o toxicante entra no organismo, como atinge o local onde está sua molécula-alvo, como interage com ela e como o organismo reage a esta agressão (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014b; GREGUS, c2013).

O estudo destes mecanismos possibilita desenvolver substâncias mais seguras aos seres humanos, como praguicidas mais seletivos às moléculas-alvo dos insetos e tratamentos para intoxicações, e prever efeitos deletérios de agentes químicos antes que sejam introduzidos no mercado. Também o entendimento dos mecanismos de ação de substâncias químicas permite elucidar detalhes da fisiologia e dos mecanismos fisiopatológicos de doenças. Por exemplo, a compreensão da ação do curare no bloqueio da placa mioneural permitiu a elucidação do mecanismo da neurotransmissão, assim como o entendimento da ação de agentes alquilantes no DNA possibilitou conhecer detalhes das funções, como a do reparo do DNA. Do mesmo modo, assimilar a ação dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e da TCDD no gene que controla a síntese da CYP1A1 foi fundamental para compreender o controle da expressão gênica. Também o conhecimento do mecanismo de ação da neurotoxina 1,2,3,6 Tetrahidro-1-metil-4-fenilpiridina (MPTP) foi decisivo para apreender a fisiopatologia da doença de Parkinson (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014b; GREGUS, c2013).

A chegada à molécula-alvo de um toxicante em sua forma ativa (efetora) para exercer efeito sistêmico tem várias etapas e variáveis que podem concorrer de forma favorável ou desfavorável para o surgimento e a gravidade do efeito (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014b).



## A – Absorção

1. Quantidade que se tem contato.
2. Via de exposição: o contato do xenobiótico com o organismo pode ser por uma via que facilite a absorção ou não.
3. Características físico-químicas: volatilidade, solubilidade, forma de apresentação etc.

## B – Toxicocinética

*Favorável a efeitos*

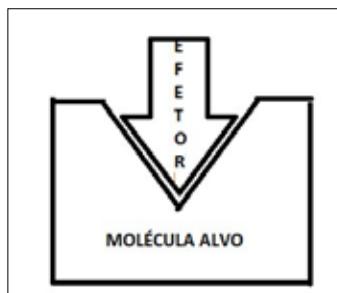
1. Bioativação.
2. Distribuição ao sítio de ação.
3. Reabsorção (ciclo entero-hepático, por exemplo).

*Desfavorável a efeitos*

1. Detoxificação.
2. Distribuição para outros locais fora do sítio de ação.
3. Excreção.

## C – Toxicodinâmica

1. Interação entre o xenobiótico na sua forma ativa (efetor) e a molécula-alvo.



**Figura 9** Representação da interação entre um efetor final e uma molécula-alvo.

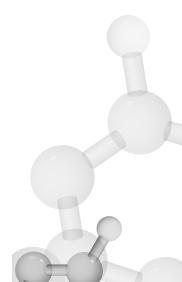
Fonte: Adaptado de Oga, Farsky e Marcourakis (2014b).

Nos efeitos sistêmicos, em geral a interação entre o efetor final e a molécula-alvo é extremamente seletiva, assim como uma chave e uma fechadura, podendo ocorrer efeitos em apenas um órgão/função, sem que nada suceda em outros.

Os alvos, via de regra, são proteínas com funções-chave no organismo, como enzimas, receptores localizados em membranas ou em citoplasma, moléculas de transportes, canais de transporte de íons e controladores da expressão gênica (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014b), podendo o efeito nocivo ser consequência direta da interação. É o caso, por exemplo, da tetrodotoxina do peixe baiacu, que liga com a proteína do canal de sódio e causa seu bloqueio, paralisia dos músculos esqueléticos e morte por parada respiratória. Já os inseticidas organofosforados e carbamatos se ligam à acetilcolinesterase, inibindo a ação da enzima que hidrolisa a acetilcolina, levando ao quadro de hiperfunção dos neurônios colinérgicos. A d-tubocurarina, por sua vez, um dos componentes do curare, liga-se à proteína receptora da acetilcolina na junção neuromuscular, mas não gera a despolarização que a acetilcolina provoca, levando à paralisia flácida característica deste xenobiótico (GREGUS, c2013). O ânion nitrito e alguns nitrocompostos, como a anilina e o nitrobenzeno, podem oxidar o íon ferro II da hemoglobina a ferro III (meta-hemoglobina), que não transporta oxigênio (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014b; GREGUS, c2013).

Por outro lado, pode haver um efeito causado pela simples presença de uma substância, como o herbicida pentaclorofenol, que, quando na mitocôndria, bloqueia o fluxo de prótons da cadeia respiratória e não permite a produção de trifosfato de adenosina (ATP), dissipando a energia em forma de calor e levando o paciente à hipertermia e convulsões. Outro exemplo desta interação é o etileno glicol (aditivo de radiador de carros) que é biotransformado na Fase I em ácido oxálico, o qual se precipita com o cálcio formando cristais de oxalato de cálcio nos túbulos renais, obstruindo-os (OGA; FARSKY; MARCOURAKIS, 2014b; GREGUS, c2013).

Os ácidos nucleicos, como o DNA e o RNA, são outro alvo, pois possuem muitos sítios nucleófilos e, assim, podem ser visados por substâncias eletrófilas como o benzo(a)pireno, cujo efetor final é o benzo(a)pireno-7,8-diol-9,10-epóxido (Figura 6). As consequências destas reações podem ser as mutações e o câncer, como é o caso de alguns hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (MACHADO-SANTELLI; SIVIEIRO, 2014; GREGUS, c2013).



Outro exemplo são as aminas aromáticas 2-naftilamina e 4 naftilamina, que têm o grupo NH<sub>2</sub> oxidado a NH e posteriormente conjugado com ácido glicorônico, sendo excretadas na urina. Na bexiga, em virtude do pH ácido da urina, há a ação de uma glicuronidase, que quebra a ligação com o ácido glicurônio e forma o grupo NH<sup>+</sup> na molécula, um radical livre eletrófilo que danifica o DNA, levando ao câncer de bexiga. Um exemplo clássico foi uma fábrica de corantes azoicos na Itália, que funcionou durante a primeira metade do século XX, onde **todos** os trabalhadores que lá trabalharam morreram de câncer de bexiga (PIRA, 2015).

Podem ocorrer ainda danos ao DNA por outros mecanismos que não por ataques diretos aos ácidos nucleicos. Por exemplo, podem ocorrer alterações no funcionamento das enzimas que controlam a divisão celular como a Topoisomerase, ou nos sistemas de controle da expressão génica, como na metilases do DNA (PIRA; CIOCAN; GARZA-RO, 2015; GREGUS, c2013; MACHADO-SANTELLI; SIVIERO, 2014).





## *Referências*

- AGGET, P. Zinc. In: BAXTER, P. J. *et al.* (ed.). **Hunter's diseases of occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010. Chapter 38, p. 249-250.
- ARICI, C.; PORRU, S.; ALESSIO, L. Metalli: Piombo. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 62. p. 687-710.
- ATSDR. **Toxicological profile for benzene.** Atlanta: ATSDR, 2007. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>. Acesso em: 6 out. 2019.
- ATSDR. **Toxicological profile for fluorides, hydrogen fluoride, and fluorine.** Atlanta: ATSDR, 2003. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp11.pdf>. Acesso em: 6 out. 2019.
- ATSDR. **Toxicological profile for parathion.** Atlanta: ATSDR, 2017. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp205.pdf>. Acesso em: 7 out. 2019.
- ATSDR. **Toxicological profile for vinyl chloride.** Atlanta: ATSDR, 2006. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp20.pdf>. Acesso em: 7 out. 2019.
- BLAIN, P. G.; JEFFERSON, R.D. Occupational toxicology: general principles. In: BAXTER, P. J. *et al.* (ed.). **Hunter's diseases of Occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010. Chapter 10, p. 127-140.
- BUSCHINELLI, J. T. P. Monitoramento biológico por ar exalado. **Rivista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v. 18, n. 70, p. 9-11, 1990. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/arquivos/rbs01/Artigos%2070/V18%20n70-02.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2019.
- BUSCHINELLI, J. T. P. **Manual de orientações sobre controle médico ocupacional da exposição a substâncias químicas.** São Paulo: Fundacentro, 2014. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual\\_Contrrole\\_Medico-pdf.pdf](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual_Contrrole_Medico-pdf.pdf). Acesso em: 6 out. 2019.
- BUSCHINELLI, J. T. P.; KATO, M. **Manual para interpretação das informações sobre substâncias químicas.** São Paulo: Fundacentro, 2012. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual\\_Contrrole\\_Medico-pdf.pdf](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual_Contrrole_Medico-pdf.pdf).



-digital/publicacao/detalhe/2013/3/manual-para-interpretacao-das-informacoes-sobre-substancias-quimicas. Acesso em: 3 set. 2019.

COCKCROFT, A. Inorganic dusts: general aspects. In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). **Hunter's diseases of Occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010. Chapter 75, p. 985-989.

EATON, D. L.; GILBERT, S. G. Principles of Toxicology. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's Toxicology: the basic science of poisons**, 8th ed. . New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 2. Edição eletrônica.

EFSA. Agreed joint report of EFSA and ANSES according to Article 30 of the Regulation (EC) Nº 178/2002 on Bisphenol A (BPA). **The EFSA Journal**, Parma, Nov. 2011. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/assets/111107-m.pdf>. Acesso em: 7 out. 2019.

EFSA. Scientific opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary. **The EFSA Journal**, Parma, v. 13, n. 1, Jan. 2015. Disponível em: <https://efsajournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.3978>. Acesso em: 7 out. 2019.

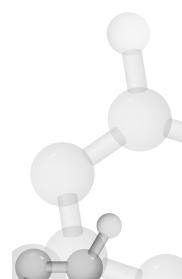
EFSA. Toxicokinetics of Bisphenol A: scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC). **The EFSA Journal**, Parma, v. 759, July 2008. Disponível em: <https://efsajournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2008.759>. Acesso em: 7 out. 2019.

FUSTINONI, S. Tossicologia industriale. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 6. p. 75-100.

GREGUS, Z. Mechanisms of toxicity. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's Toxicology: the basic science of poisons**, 8th ed. . New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 3. p.49-122.

IARC. **Benzene**. Lyon: IARC, 2018. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans: Benzene, v. 120). Disponível em: [http://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/5630/48902d7035dc9f6f64ac780ac64cabaf033871b.pdf](http://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5630/48902d7035dc9f6f64ac780ac64cabaf033871b.pdf). Acesso em: 6 out. 2019.

IARC. Benzo[a]pyrene. In: IARC. **Chemical agents and related occupations**. Lyon: IARC, 2012a. p. 111-144. (IARC monographs on the



evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100F. A review of human carcinogens). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100F.pdf>. Acesso em: 6 out. 2019.

IARC. **Chemical agents and related occupations.** Lyon: IARC, 2012b. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100F. A review of human carcinogens). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100F.pdf>. Acesso em: 7 out. 2019.

IPCS. **Benzene.** Geneva: WHO, 1993. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc150.htm> . Acesso em: 6 out. 2019.

IPCS. **Crystalline silica, quartz.** Geneva: WHO, 2000. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad24.htm>. Acesso em: 6 out. 2019.

LEHMAN-MCKEEMAN, L. D. Absorption, Distribution, and Excretion of Toxicants. In: KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons.** 8th ed. New York: Mc Graw Hill, c2013. Chapter 5. p. 153-184. Livro eletrônico.

MACHADO-SANTELLI, G. M.; SIVIERO, F. Mutagênese e carcinogênese. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos de toxicologia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 1.8. p. 71-84.

NCBI. **ChemIDplus.** Bethesda: NCBI, [2019]. Disponível em: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/phenylsulfate/>. Acesso em: 3 set. 2019.

OBERDÖRSTER, G. et al. Nanotoxicology. In: KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons.** 8th ed. New York: Mc Graw Hill, c2013. Chapter 28. p. 1189-1230. Livro eletrônico.

OGA, S.; FARSKY, S. H. P.; MARCOURAKIS, T. Toxicocinética. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos de toxicologia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014a. Capítulo 1.2. p. 7-20.

OGA, S.; FARSKY, S. H. P.; MARCOURAKIS, T. Toxicodinâmica. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos de toxicologia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014b. Capítulo 1.3. p. 21-27.



OGA, S.; SIQUEIRA, P. B. M. Introdução à Toxicologia. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos de toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 1.1. p. 1-6.

PARKINSON, A. *et al.* Biotransformation of Xenobiotics. In: KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 8th ed. New York: Mc Graw Hill, c2013. Chapter 6. p. 185-366. Livro eletrônico.

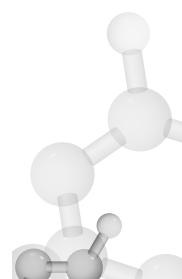
PATTERSON, S.; MACKAY, D. Correlation of tissue, blood, and air partition coefficients of volatile organic chemicals. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 46, n. 5, p. 321-328, May 1989. Disponível em: <http://oem.bmjjournals.org/content/oemed/46/5/321.full.pdf>. Acesso em: 7 out. 2019.

PIRA, E.; CIOCAN, C.; GARGAZO, G. Neoplasie occupazionali. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 138. p. 1541-1574.

SANDSTEAD, H. H. Zinc. In: NORDBERG, G. F.; FOWLER, B. A.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. 4th ed. London: Elsevier, 2015. Chapter 61. p. 1369-1385.

SKERFVING, S.; BERGDAHL I. A. Lead. In: NORDBERG, G. F.; FOWLER, B. A.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. 4th ed. London: Elsevier, 2015. Chapter 43. p. 911-967.

ZHANG, Y. *et al.* Association between metabolic gene polymorphisms and susceptibility to peripheral nerve damage in workers exposed to n-hexane: a preliminary study. **Biomarkers**, London, v. 11, n. 1, p. 61-69, Jan./Feb. 2006.



# 4 Avaliação de toxicidade

Cláudia Estebam  
José Tarcísio Penteado Buschinelli

Para avaliar a toxicidade de um agente químico, inicialmente se deve conhecer o conceito de toxicidade: potencial de um determinado agente em promover dano quando interage com determinado organismo, popularmente conhecido como perigo.

O International Programme of Chemical Safety (IPCS – Programa Internacional de Segurança Química), de responsabilidade da Organização Internacional do Trabalho (OIT), da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD), define perigo (hazard) como propriedade inerente de um agente ter o potencial de causar efeitos adversos quando um organismo, sistema ou (sub)população é exposta a ele (IPCS, 2004).

Diariamente milhares de trabalhadores estão expostos a inúmeros agentes químicos no ambiente de trabalho, e a saúde ocupacional deve se antecipar e tomar medidas preventivas para que esta exposição não cause dano à saúde desses indivíduos. Para tanto, o conhecimento científico dos efeitos causados por esse(s) agente(s) em curto, médio e longo prazo é de fundamental importância.

A avaliação da toxicidade consiste em um conceito amplo com vistas a caracterizar de forma qualitativa e quantitativa o *potencial perigo* que determinado agente representa quando o trabalhador entra em contato com ele. Isso se reflete em risco, que corresponde à *probabilidade* de uma substância promover dano dentro de certas características de exposição, conceito que será aprofundado no Capítulo 5, mas que pode ser expresso matematicamente por:

$$\text{Risco} = \text{Toxicidade} \times \text{Exposição}$$

As características de exposição dependem do tempo, da dose/concentração, da frequência e da via de introdução. Outro fator para que a substância promova dano também está relacionado à susceptibilidade individual.

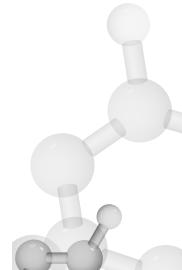
A avaliação do risco para a maioria das pessoas está baseada no julgamento intuitivo chamado “percepção do risco”: quando não se tem o conhecimento científico do efeito de um agente, o trabalhador pode subestimar o perigo, o que pode favorecer o trabalho sem atenção ou até mesmo sem a utilização do(s) equipamento(s) de proteção individual. Poucos são os casos em que o trabalhador superestima o perigo, por isso é preciso que ele conheça o potencial dano que todos os agentes no ambiente de trabalho podem oferecer, cabendo ao médico do trabalho apontar os riscos, esclarecer sobre os potenciais danos e orientar a melhor forma de desempenhar as atividades laborais a fim de manter o trabalhador com saúde.

Para avaliar a toxicidade de uma substância, são realizados estudos de toxicidade aguda, subaguda, crônica, teratogênica e embriotoxicidade, além de estudos especiais (BARROS; DAVINO, 2014).

## 4.1 Toxicidade aguda

A toxicidade aguda entre as diferentes substâncias químicas é determinada pelo parâmetro Dose Letal 50 (DL50 – dose letal para 50% da população exposta), quando a substância é administrada por via oral ou injetada. Para gases ou vapores inalados, é usada a Concentração Letal 50 (CL50 – concentração letal para 50% da população exposta). Os dois parâmetros são obtidos experimentalmente em animais de laboratório, em geral em ratos, camundongos, cobaias, coelhos entre outros (BUSCHINELLI; KATO, 2012).

- a) Dose letal 50 (DL50): é a dose que levou à morte metade (50%) da população de animais de laboratório submetida à administração daquela dose. A administração pode ser por diferentes vias: oral, intravenosa ou outras (intraperitoneal, subcutânea, dérmica). Os dados obtidos são extrapolados com reservas para os seres humanos, mas podem dar uma ideia do perigo imediato de uma substância química. Os resultados são apresentados em miligramas ou gramas por quilogramas de peso (mg/Kg ou g/Kg) e variam de acordo com a espécie, a idade, o sexo do animal e a via de introdução (BUSCHINELLI; KATO, 2012).
- b) Concentração Letal 50 (CL50): Tem o mesmo conceito de DL50, mas é definido para a concentração média da substância no ar ambiente inaladas por animais de laboratórios, variando



de acordo com a espécie do animal e o tempo de exposição. É semelhante à exposição ocupacional no que diz respeito à via de introdução no organismo, pois se refere à contaminação no ar inalado. Os resultados são apresentados em massa por volume de ar: miligramas por litro de ar ( $\text{mg/L}$  ou  $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ), ou miligramas por metro cúbico ( $\text{mg/m}^3$  ou  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-3}$ ), ou ainda em partes por milhão (ppm). Esta última forma de expressão é mais utilizada para contaminantes em forma de vapor ou gás, e a forma  $\text{mg/m}^3$ , para material particulado (sólido ou líquido) (BUSCHINELLI; KATO, 2012).

Resumindo DL 50 ou CL50:

- a) valores são específicos para cada espécie animal e via de administração;
- b) parâmetros para avaliação da toxicidade aguda. Avaliam potencial letal imediato da substância;
- c) podem ser extrapolados com reservas para seres humanos;
- d) não avaliam efeitos de longo prazo.

Os estudos de DL50 e CL50 fornecem dados importantes da toxicidade aguda em animais. Para os seres humanos, e especialmente em saúde ocupacional, o parâmetro de toxicidade aguda mais importante é o Imediatamente Perigoso para Vida ou Saúde (IPVS), do inglês *Immediately Dangerous to Life or Health* (IDLH). Na década de 1970, a Occupational Safety and Health Administration (OSHA) e o National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) dos Estados Unidos estabeleceram o valor de IDLH para muitas substâncias. Tal parâmetro corresponde à concentração da substância no ar ambiente a partir da qual há risco evidente de morte, ou de causar efeito(s) permanente(s) à saúde, ou de impedir um trabalhador de abandonar uma área contaminada.

A OSHA exige que, para o trabalhador estar em um ambiente com concentração do agente químico igual ou superior ao IPVS, ele deve estar protegido com reservas de ar ou ar mandado (NIOSH, 1994). A principal preocupação é com substâncias corrosivas, asfixiantes ou com efeitos agudos no SNC. Este parâmetro é derivado de dados obtidos com animais de laboratório e acidentes ocorridos com trabalhadores expostos, quando disponíveis, e é expresso em ppm ou  $\text{mg/m}^3$ .



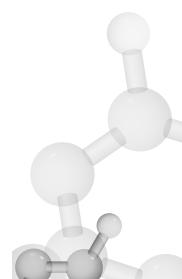
Comparando-se os valores de IPVS, pode-se ter ideia do risco de exposição em curto prazo. Dentre os listados na Tabela 1 a seguir, a solução de formaldeído tem o efeito irritante mais evidente. Quando um ambiente apresenta concentração igual ou maior que o IPVS, o trabalhador deve utilizar proteção respiratória autônoma.

**Tabela 1** Parâmetros de toxicidade aguda de algumas substâncias

Substância	CL50 (ppm) para ratos - 4h de exposição	CL50 (ppm) para camun- dongos - 4h de exposição	DL50 via oral, ratos (mg Kg <sup>-1</sup> )	DL50 via oral, ca- mundongos (mg Kg <sup>-1</sup> )	IPVS (ppm)
Benzeno	13.700	13.200	930	4.920	500
Etanol	32.380	30.000	7.060	—	3.300
Solução de formaldeído a 35,5% em água	267	—	—	—	20
Monóxido de carbono	1.807	—	—	—	1.200
Gás sulfídrico	444	335	—	—	100

Fonte: Buschinelli e Kato (2012).

Há uma classificação de substâncias em relação à sua toxicidade aguda que é baseada no DL50 estimado para seres humanos a partir dos dados obtidos com animais. Uma delas pode ser vista na Tabela 2 a seguir.



**Tabela 2** Classificação de toxicidade de produtos químicos por provável dose oral letal em adultos

Classificação da toxicidade	Dose oral letal	Volume típico
Praticamente não tóxico	>15 g/kg	Mais que 1 litro
Ligeiramente tóxico	5-15 g/kg	Entre $\frac{1}{2}$ litro e 1 litro
Moderadamente tóxico	0.5-5 g/kg	Entre 1 xícara de chá e $\frac{1}{2}$ litro
Muito tóxico	50-500 mg/kg	Entre 1 colher de chá e 1 xícara de chá
Extremamente tóxico	5-50 mg/kg	Entre 7 gotas e 1 colher de chá
Supertóxico	<5 mg/Kg	Menos que 07 gotas

Fonte: Adaptado de Blain e Jefferson (c2010).

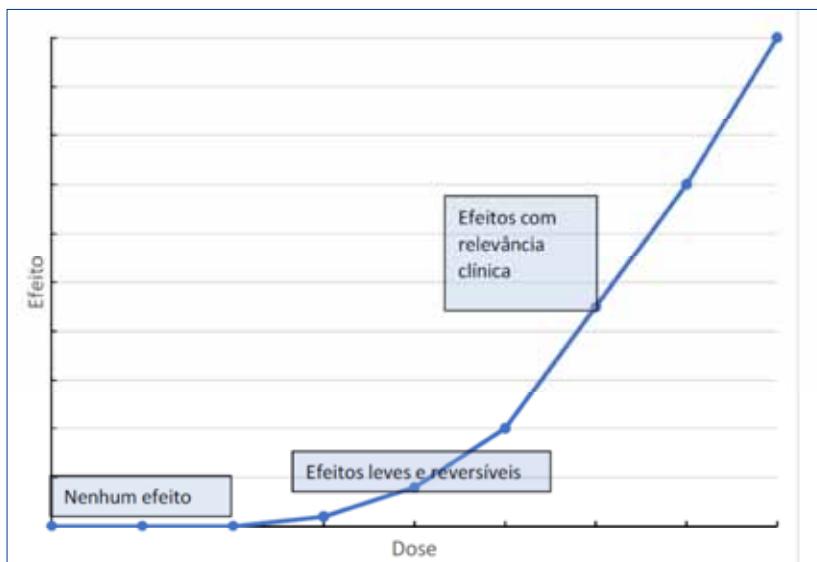
## 4.2 Relação dose-resposta

As características de exposição e o conjunto dos efeitos tóxicos se unem costumeiramente por uma relação denominada dose-resposta. Seja qual for a resposta escolhida para a avaliação, a relação entre o grau de resposta do sistema biológico e a quantidade de substância tóxica administrada constitui o conceito mais clássico da toxicologia (EATON; GILBERT, c2013). No entanto, nem sempre a dose/concentração efetiva responsável pelo desfecho considerado no estudo corresponde à dose/concentração de administração/exposição, visto que a quantidade absorvida pode não ser a mesma da administrada (BARROS; DAVI-NO, 2014).



Do ponto de vista prático, existem dois tipos de relação dose-resposta:

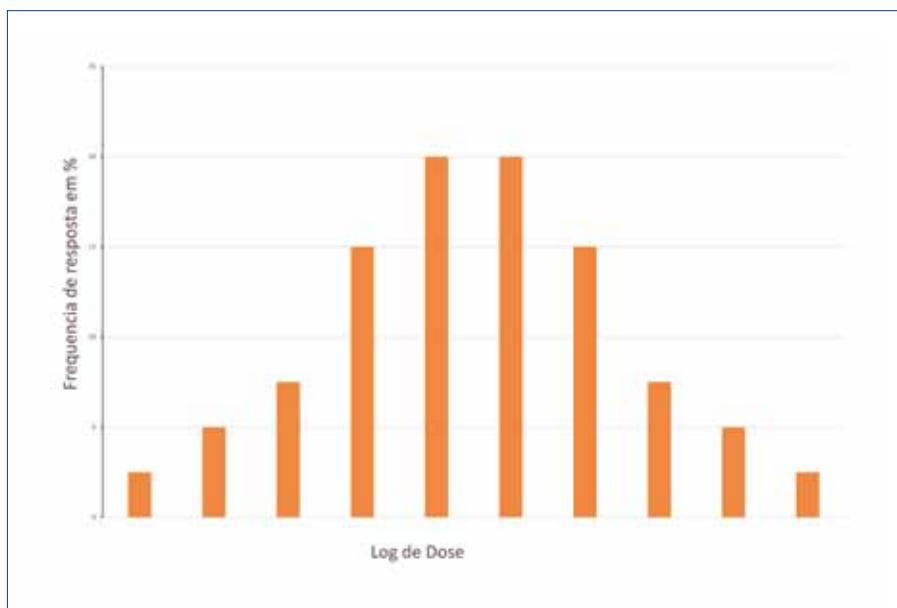
- relação dose-resposta individual: descreve a resposta de um único organismo a doses variáveis de uma substância química, muitas vezes referida como resposta de grau, porque o efeito medido é contínuo ao longo de um intervalo de doses. A dose relacionada à resposta geralmente resulta de uma alteração do processo bioquímico específico;
- relação dose-resposta quantal: caracterizado pela distribuição de respostas individuais a diferentes doses em uma população. Em qualquer dose dada, um indivíduo na população pode ser classificado como “respondedor” ou “não respondedor”.



**Figura 1** Exemplo de representação de uma curva de dose-resposta individual. Fonte: Adaptado de Fustinoni (c2015).

Observa-se na Figura 1 que, em doses baixas, não há efeito observado, entretanto há uma dose em que os primeiros efeitos aparecem e, à medida que há o aumento da dose, haverá o aumento do efeito.

Na resposta da população, ou quantal, existem indivíduos mais susceptíveis que são respondedores em doses muito baixas, enquanto outros necessitam de doses extremamente elevadas para obter-se a mesma resposta, mas há uma faixa média em que a maior parte dos indivíduos respondem. Na Figura 2, o comportamento está representado no gráfico de barras. Por uma questão de comodidade, normalmente se usa a escala logarítmica (log da dose), tendo em vista que a dispersão dos valores é, em geral, muito grande.

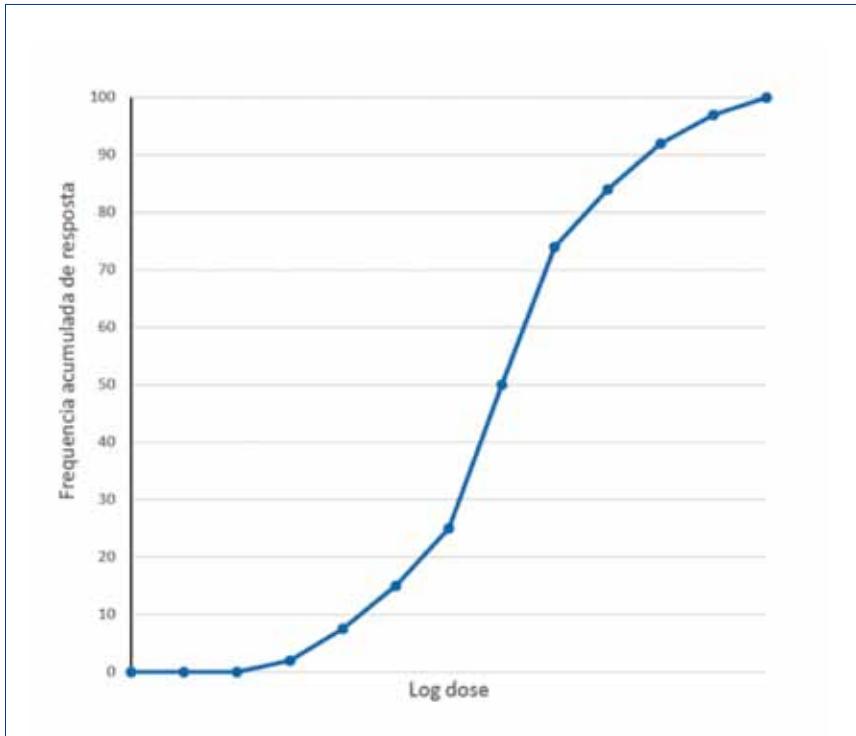


**Figura 2** Representação do comportamento dose-resposta quantal para um dado efeito em uma população.

Fonte: Adaptado de Fustinoni (c2015).

A frequência acumulada é a forma mais utilizada para se representar a curva dose-resposta em uma população. Na Figura 3 a seguir, pode-se visualizar o mesmo fenômeno descrito na Figura 2 em forma de frequência acumulada.



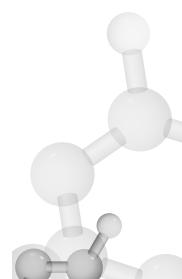


**Figura 3** Representação do comportamento dose-resposta quantal para um dado efeito em uma população em forma de frequência acumulada.

Fonte: Adaptado de Fustinoni (c2015).

No caso da caracterização de dose-resposta para determinada população, a resposta gerada é fruto da integração de múltiplas relações dose-resposta individuais (EATON; GILBERT, c2013). Além disso, para se ter significância estatística, é necessário um grande grupo de elementos/animais para a construção desta relação (BARROS; DAVINO, 2014).

Uma mesma substância química pode ter diferentes efeitos celulares, químicos e bioquímicos e cada faixa de dose pode ter sua própria relação dose-resposta. Desta forma, a resposta tóxica por exposição a baixas doses/concentrações pode ser diferente da resposta a altas doses. Por exemplo, o benzeno, em elevadas concentrações por poucos minutos, pode levar à depressão do SNC, enquanto que, em exposições



repetidas a concentrações baixas, pode provocar mielotoxicidade e aumentar a probabilidade de leucemia mieloide aguda (EATON; GILBERT, c2013; FUSTINONI, c2015). Assim, efeitos sutis que ocorrem em doses baixas podem ser mascarados ou evidenciados por respostas mais evidentes que ocorrem em doses elevadas (EATON; GILBERT, c2013).

Além disso, toxicidade aguda de duas substâncias não pode ser comparada considerando apenas os valores de DL50/CL50, uma vez que os limiares das doses do aparecimento de seus efeitos adversos podem ser distintos (BARROS; DAVINO, 2014; EATON; GILBERT, c2013).

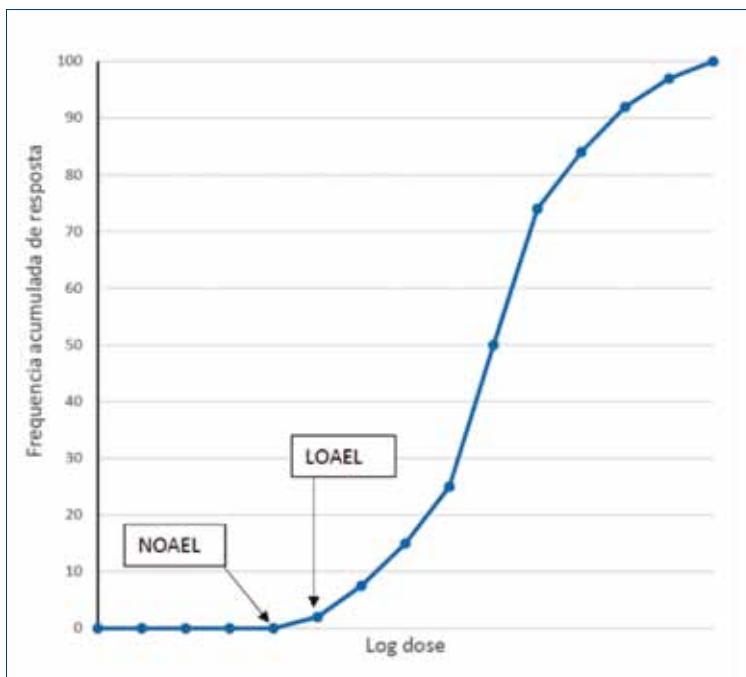
Os valores da DL50 são expressos em quantidade da substância por quilo de peso corpóreo, podendo ser também expressos em quantidade da substância por cm<sup>2</sup> de área da superfície corpórea. Essa segunda forma de expressão é particularmente importante nos casos de extrapolação de dados entre os animais de diferentes tamanhos e de animais para o homem (BARROS; DAVINO, 2014; EATON; GILBERT, c2013).

#### 4.2.1 Doses NOAEL e LOAEL

Por meio de estudos de toxicidade subcrônica ou crônica, pode ser obtida a dose “nenhum efeito adverso observado”, do inglês *Non Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), ou seja, os indivíduos, mediante processo de homeostasia, quando expostos a determinadas quantidades da substância química, adaptam-se às alterações do meio, mantendo a função normal do organismo sem que seja observado um efeito tóxico (FAUSTMANN; OMENN, c2013; FUSTINONI, c2015).

À medida que a capacidade de adaptação é rompida, aparecem os primeiros efeitos adversos, o que chamamos de dose *Lowest Observed Adverse Effect Level* (LOAEL – menor efeito adverso observado), que é a menor dose em que se inicia o efeito adverso. Na Figura 4 a seguir estão representados os descritores toxicológicos NOAEL e LOAEL em uma curva dose-resposta de frequência acumulada (FAUSTMANN; OMENN, c2013; FUSTINONI, c2015).





**Figura 4** Representação dos descritores toxicológicos na curva dose-resposta de frequência acumulada

Fonte: Adaptado de Fustinoni (c2015).

Deve-se atentar que, como a curva relaciona a dose com a frequência acumulada, o NOAEL corresponde ao limiar de efeitos adversos para os indivíduos mais susceptíveis da população. Os limites para exposição às substâncias químicas baseados em critérios de saúde utilizados em legislação de meio ambiente, água, alimentos e ambientes ocupacionais partem do NOAEL, ao qual se adiciona uma margem de segurança para se estimar a dose limite de exposição à qual as pessoas podem se expor diariamente durante sua vida para que provavelmente não haja dano ao seu organismo vivo (FAUSTMANN; OMENN, c2013; FUSTINONI, c2015).

Tanto o NOAEL como o LOAEL são obtidos de estudos mais críticos conduzidos nas espécies mais sensíveis testadas e são utilizados no cálculo dos parâmetros seguros de ingestão crônica e aguda de substâncias químicas pelo homem (JARDIM; CALDAS, 2009).

Alternativamente, para a avaliação de risco, podem-se utilizar dados epidemiológicos em humanos como ponto de partida, entretanto, deve-se considerar o intervalo de exposição em que os primeiros efeitos são observados, as incertezas estatísticas, além do padrão global das estimativas de risco em diferentes níveis de exposição. Quando dados

de boa qualidade são obtidos, negativos aos efeitos adversos em seres humanos, estes certamente são capazes de substituir dados positivos em animais (ECHA, 2012).

#### **4.2.2 Limites de exposição**

A partir do NOAEL, podem-se estabelecer níveis de exposição que não provoquem efeitos adversos. Esses limites são estabelecidos usando o NOAEL menos uma margem de segurança, baseada em um fator de incerteza, podendo ser para a exposição ambiental a substâncias presentes no ar, na água, nos alimentos e em ambientes de trabalho (FAUSTMANN; OMENN, c2013; FUSTINONI, c2015).

Para a extrapolação de efeitos observados em doses em animais para doses em humanos, também devem ser utilizados fatores de incertezas, visto serem espécies diferentes com seres de massas corpóreas diferentes e sensibilidades diferentes – variações inter e intraespécies (BARROS; DAVINO, 2014).

Dois tipos de extrapolação são utilizados: qualitativa (para extrapolação dos resultados de animais para o homem) e quantitativo (extrapolação das altas doses utilizadas em experimentos para aqueles presentes na exposição ambiental, que geralmente estão em baixas doses).

Existem vários tipos de limites de exposição definidos por diferentes instituições. A Environmental Protection Agency (EPA – Agência de Proteção Ambiental) dos EUA utiliza como dose de referência (*Reference Dose: RfD*) aquela que representa a dose à qual a população pode estar exposta todos os dias sem apresentar efeitos nocivos ao longo da vida. A Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR – Agência para Sustâncias Tóxicas e Registro de Doenças) publica os *Minimal Risk Levels* (MRLs – níveis de risco mínimo). A União Europeia definiu um parâmetro denominado *Derived No-Effect Level* (DNEL) que representa o nível de exposição química acima do qual os seres humanos não devem ser expostos. O risco de uma substância química para os seres humanos pode ser considerado controlado/aceitável se os níveis de exposição estimados não excederem o DNEL apropriado. O DNEL deve ser informado na ficha de segurança do produto (ECHA, 2012).

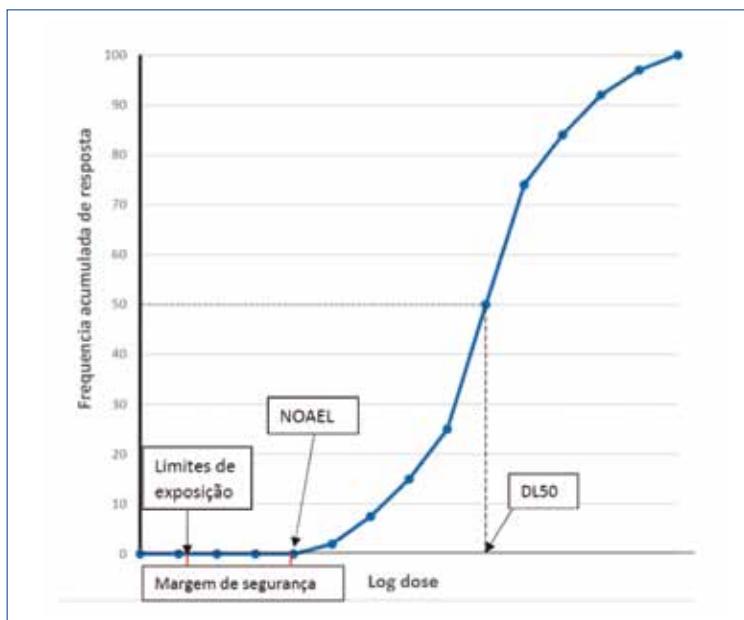
De forma similar, há o conceito de Ingesta Diária Aceitável (IDA), utilizada para aditivos e resíduos de defensivos agrícolas em alimentos. O cálculo é bem simples para a obtenção da RfD e da IDA, basta dividir o descriptor NOAEL pelo fator de incerteza (BRILHANTE; CALDAS, 1999).

### **RfD: NOAEL/fator de incerteza ou segurança**

A maioria das instituições de controle de meio ambiente, alimentos e água, como IPCS, ATSDR, EPA e Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), utilizam normalmente o fator de incerteza 100, assumindo que o ser humano pode ser até dez vezes mais sensível ao agente do que a espécie testada e que alguns indivíduos da população humana podem ser até dez vezes mais sensíveis que a média da população, ou seja, contempla as diferenças interespécies e intraespécies.

Esse fator de incerteza pode ser aumentado até mil se se considerar que os estudos são incompletos ou inadequados, ou quando se quer acrescentar um fator adicional de proteção a um grupo altamente sensível da população, como crianças ou indivíduos com alguma patologia, ou quando da ausência do NOAEL. Pode também ser menor do que 100 quando os estudos de Toxicocinética e Toxicodinâmica demonstram que o homem pode ser menos sensível que a espécie animal na qual o produto foi testado ou quando o efeito observado é reversível ou pouco severo (FAO, 2016).

A Figura 5 ilustra a representação dos descritores toxicológicos e dos limites de exposição.



**Figura 5** Descritores toxicológicos de dose e os limites de exposição  
Fonte: Adaptado de Fustinoni (c2015).

Em virtude dessa margem de segurança em relação à dose NOAEL, do ponto de vista de efeitos em Toxicologia Clínica, não é possível considerar como “intoxicadas” pessoas que estão expostas a níveis de xenobióticos um pouco acima dos limites estabelecidos, pois os níveis de efeitos clínicos estão centenas de vezes acima, considerando que o escopo da toxicologia hoje é ser preventiva.

A elaboração de um Limite de Exposição Ocupacional (LEO) segue os mesmos princípios se utilizando do descriptor toxicológico NOAEL com uma margem de segurança dado pelo fator de segurança, também denominado fator de proteção ou de incerteza. Normalmente, o fator de segurança para a elaboração de limites ocupacionais é menor que os utilizados para a população em geral nos limites estabelecidos para meio ambiente, alimentos, água etc. A Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) justifica este fato com os seguintes argumentos (SCOEL, 2018):

- a) a população trabalhadora em geral é mais homogênea que a população como um todo, particularmente por ser mais jovem, e idosos e doentes não fazem parte dela;
- b) a população trabalhadora é exposta a substâncias químicas normalmente durante 8 horas por dia, 5 dias por semana, 240 dias por ano, por um período de vida laboral de até 45 anos, em contraste com a população em geral que é exposta todos os dias e por toda a vida;
- c) na maioria dos países da União Europeia, é esperado que a saúde dos trabalhadores seja controlada por exames médicos periódicos e programas de monitoramento biológico.

O mesmo documento (SCOEL, 2018) aborda os parâmetros que determinam o fator de incerteza que será utilizado em cada caso, levando em conta a qualidade dos estudos existentes, se os dados são em animais ou em humanos, a natureza e a severidade dos efeitos críticos e sua reversibilidade após cessada a exposição, a disponibilidade de dados dos mecanismos e da cinética da absorção, a distribuição, a biotransformação e a excreção, incluindo a meia-vida biológica e o potencial de acumulação da substância e seus metabólitos, entre outros itens.

Os diferentes países e instituições publicam seus LEOs com nomes diferentes, alguns são limites legais, outros são recomendações. No Quadro 1 a seguir há alguns exemplos de LEOs.

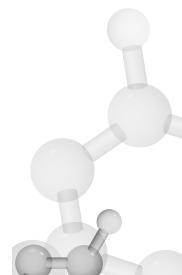
**Quadro 1** Denominação de LEOs em diferentes instituições e países

Nome do LEO	Instituição/País	Status
TLV – Threshold Limit Value	ACGIH (EUA)	Recomendação de uma ONG
PEL – Permissible Exposure Limit	OSHA (EUA)	Legislação do Ministério do Trabalho
REL – Recommended Exposure Limit	NIOSH (EUA)	Recomendação do Ministério da Saúde
WEL – Workplace Exposure Limit	HSE (Reino Unido)	Legislação do Ministério do Trabalho
OELV – Occupational Exposure Limit Value	SCOEL (União Europeia)	Obs.*
MAK – Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (Concentração Máxima em Local de Trabalho)	DFG (Alemanha)	Recomendação do Comitê Científico do Senado Alemão
Arbeitsplatzgrenzwert (Limite de Exposição Ocupacional)	AGS (Alemanha)	Legislação do Ministério do Trabalho

\* Obs.: Há dois tipos de OELV: o iOELV (indicative) que é recomendação aos países-membros da União Europeia, e o bOELV (binding) ou obrigatório. Este último permite aos países-membros instituir limites menores, mas nunca maiores que o estabelecido pela SCOEL.

Fontes: HSE (2018); OSHA (2019?); DFG (2018); IFA (2019?); European Parliament e The Council of The European Union (1998).

Geralmente, os LEOs podem ser estabelecidos para uma exposição para a jornada inteira ou para exposições curtas. Em relação ao parâmetro “tempo de exposição”, há três tipos básicos de limites (ACGIH, 2017):



- a) TWA – *Time Weighted Average* ou média ponderada no tempo. Normalmente se refere à jornada de 8 horas de trabalho diário e 40 horas por semana. É recomendado que os picos de exposição não sejam maiores que três vezes o TWA e que se limitem no máximo a 15 minutos e por quatro vezes na jornada espaçados por no mínimo 1 hora.
- b) STEL – *Short Term Exposure Limit*. É para exposição de até 15 minutos e é independente do TWA. É adotado para substâncias para as quais é observado um efeito crítico após uma breve exposição (por exemplo, incômodo, irritação, depressão do SNC, sensibilização cardíaca, dano irreversível a tecidos). Suplementa o TWA.
- c) *Celing* – Teto. É uma medida instantânea que não deve ser ultrapassada em nenhum momento da jornada. É aplicado para poucas substâncias muito irritantes, corrosivas, depressoras do SNC ou tóxicas sistêmicas agudas.

Deve-se, entretanto, ressaltar que os estudos se baseiam nos efeitos conhecidos da substância no momento em que são realizados os estudos. Assim, podem ser descobertos efeitos desconhecidos até então, inclusive resultantes de doses menores por tempo prolongado, o que leva à necessidade de se estabelecer a dose limiar (NOAEL) para o efeito recém-desvelado. Um exemplo clássico é o dissulfeto de carbono ( $\text{CS}_2$ ). No início do século XX foi largamente utilizado para produção do *Rayon*®, tetracloreto de carbono, e como solvente em muitas atividades na indústria. Foi evidenciado que a exposição a concentrações maiores que 300 ppm por alguns meses causava uma doença grave com quadro psicótico com confusão mental, agitação psicomotora, alucinações, delírios, alterações de marcha, entre outros sintomas. A epidemia desencadeada pelo uso sem controle da substância levou a um controle severo dos ambientes de trabalho na década de 1940, com diminuição dos níveis de exposição permitidos, mas nos anos 1960 e 1970 se evidenciaram outros efeitos nos expostos a níveis mais baixos, da ordem de poucas dezenas de ppm. Estes se caracterizavam por neuropatia periférica, deterioração cognitiva, quadros extrapiramidais, alterações endócrinas do eixo hipotálamo hipofisiário e aumento do risco coronário. Estes efeitos eram constatados a partir de exposições de cerca de 30 ppm. Por esse motivo, o limite de exposição ocupacional TLV-TWA da ACGIH caiu de 20 ppm nos anos 1940 para 10 ppm em 1980 e para 1 ppm em 2005 (ACGIH, c2006a; CANDURA; MENNOIA, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).



Assim, o NOAEL é determinado à luz dos conhecimentos existentes no momento em que são realizados os estudos de dose-resposta, e a Toxicologia deve vigiar sempre os efeitos desconhecidos que acaso possam surgir nos expostos.

Atualmente, pode se utilizar a relação estrutura química/atividade com o objetivo de prever a atividade biológica das substâncias, inclusive a toxicidade. A metodologia *Quantitative Structure Activity Relationships* (QSAR – Relação estrutura/atividade quantitativa) pode predizer certas propriedades ou atividades de substâncias ainda não testadas e definir prioridades para estudos (CORRÊA; ALONZO; TREVISAN, 2014).

#### **4.2.3 Dose-resposta em substâncias sem limiar**

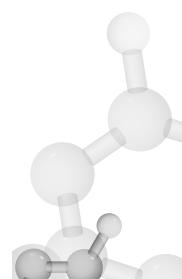
Dependendo do modo de ação no organismo, nem todas as substâncias apresentam limiar de ação. As substâncias genotóxicas diretas ou primárias e as sensibilizantes são incluídas nesta categoria.

Para os compostos genotóxicos diretos, assume-se que apenas uma única molécula pode causar diretamente uma mutação do DNA com consequências na reprodução e na carcinogênese (FAUSTMAN; OMENN, c2013). O mesmo raciocínio se aplica às radiações ionizantes, agentes em que a exposição a um único fóton da radiação teoricamente poderia desencadear um câncer ou uma mutação em uma célula germinativa.

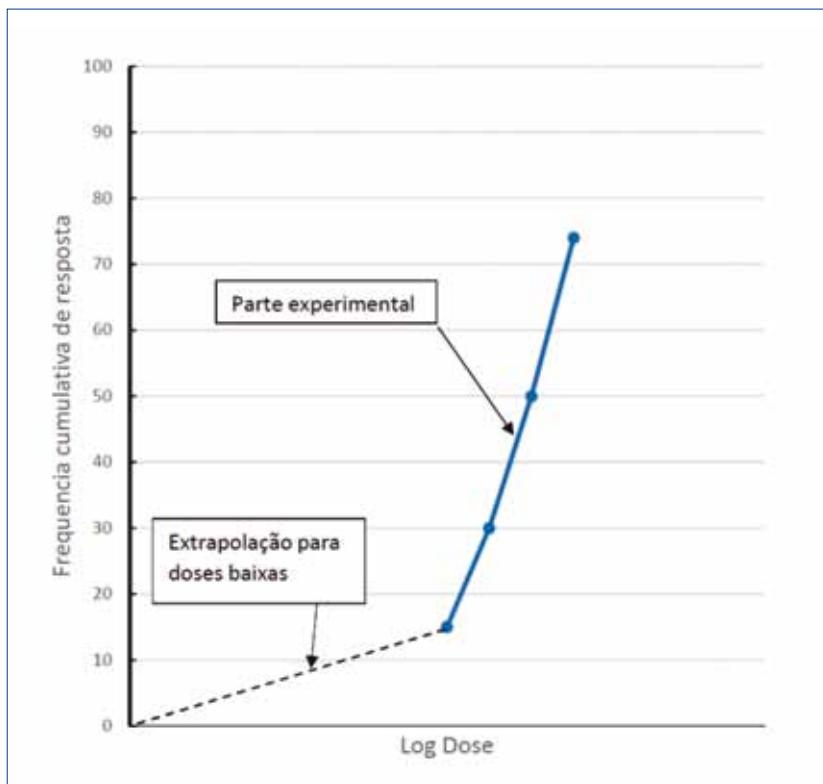
Em termos de dose-resposta individual, o efeito não é graduado como visto na Figura 1, mas é um efeito tudo ou nada: ou ocorre o câncer/mutação, ou não ocorre. Quanto maior a dose, maior é a probabilidade de ocorrer o evento, mas somente haveria probabilidade zero se a exposição for zero. Por esse motivo, este tipo de efeito é denominado *estocástico* ou probabilístico, como as radiações ionizantes, considerando-se que os agentes deste tipo não têm limiar de efeito, ou seja, um NOAEL (FAUSTMAN; OMENN, c2013; FUSTINONI, c2015; MAYARD, c2010).

Para substâncias químicas com essas características, adota-se o modelo denominado extração linear ou *linear no threshold* (LNT) para extração da dose-resposta (FAUSTMAN; OMENN, c2013; FUSTINONI, c2015; MAYARD, c2010).

O modelo LNT parte de dados experimentais com animais ou de dados epidemiológicos de ocorrência em humanos. O mais co-



mum é o uso de dados de testes com animais. A curva de dose-resposta possui duas partes, uma experimental e uma extrapolada. A primeira usa os dados reais obtidos para exposições em doses elevadas e, para a exposição a doses muito baixas, na qual não é observado nenhum caso experimentalmente, é feita uma extrapolação, linearmente, para o zero. Com a equação dessa reta, pode-se estimar a frequência de casos esperados em doses baixas (FAUSTMAN; OMENN, c2013; FUSTINO-NI, c2015; MAYARD, c2010). Na Figura 6 a seguir está representado o modelo LNT.



**Figura 6** Modelo de extração linear para dose-resposta para substâncias sem limiar.

Fonte: Adaptado de Fustinoni (c2015).

Quando há dados epidemiológicos suficientes, estes são utilizados na parte experimental ao invés de experimentação em animais, mas a extração é feita da mesma maneira.

Há vários modelos matemáticos de extração, sendo o mais simples conhecido como modelo “um estágio” ou “um golpe”, que as-



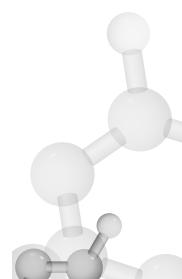
sume que basta uma única mutação causada por uma molécula do carcinogênico genotóxico direto (ou um seu metabólito) em uma célula para haver uma chance mínima, mas finita, de mutação (FAUSTMAN; OMENN, c2013): seria suficiente, por exemplo, um cigarro fumado na vida para este ser a causa de um câncer de pulmão.

Há outros modelos mais complexos denominados *multiestágios*, que podem descrever eventos *múltiplos golpes* em um único alvo hipotético, bem como eventos em múltiplos alvos com múltiplos golpes. A EPA se utiliza de um modelo deste tipo para estimar a dose-resposta para substâncias em que se supõe que não exista limiar de efeito. As doses-resposta estimadas vão variar em função de cada ponto de partida e do modelo matemático utilizado na modelagem. O ponto de partida a ser utilizado também depende do modelo a ser utilizado e, naturalmente, dos dados obtidos em animais ou dos dados epidemiológicos em humanos (FAUSTMAN; OMENN, c2013).

Um exemplo interessante é o uso dos dados epidemiológicos do benzeno. Um trabalho de coorte foi realizado em uma fábrica de filme plástico (*pliofilm*) nos EUA onde havia exposição elevada a benzeno (*pliofilm cohort*). Nela, 748 trabalhadores, expostos ao benzeno durante 15 anos, foram acompanhados por 25 anos. As concentrações de benzeno variavam entre 10 ppm e 100 ppm, com picos de 650 ppm. Foram constatados sete casos de leucemia. O número de casos esperados nos EUA neste período de tempo para este grupo era de 1,25 casos. Com esses dados, calcula-se o risco relativo em 5,6.

A OMS utiliza o risco relativo dessa coorte para estimar o excesso de risco de leucemia por exposição a benzeno durante o tempo de vida (70 anos) de uma pessoa por meio do modelo LNT. Esse risco foi calculado em 1/100.000 habitantes para 70 anos de exposição se a exposição for de  $1,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (0,5 ppb ou 0,0005 ppm) e de 1/100.000.000 se a exposição for de  $0,17 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (0,05 ppb ou 0,00005 ppm). Uma discussão que surge é que os casos de leucemia não seriam consequência das exposições de pico, em que as defesas das células teriam sido sobrepujadas, e não seria a hipótese “um golpe” a causa do risco relativo maior neste grupo (CRUMP, 1994; MAYNARD, c2010; WHO, 2000).

É muito difícil ter a oportunidade de verificar se os resultados previstos para baixas exposições pelos modelos são verificados na prática, pois os cânceres são doenças relativamente raras e seriam necessá-



rias populações e tempos muito grandes para se obter resultados reais para os humanos.

Em um dos raros estudos em que isso foi possível, um grupo canadense estudou as mulheres residentes em duas áreas de mineração de asbestos na província de Quebec entre 1970 e 1989. As concentrações de fibras no ar das áreas habitadas por essas mulheres estavam entre 0,1 e 3 fibras por cm<sup>3</sup> antes de 1970. Foi calculado o número de casos de mesotelioma esperado de acordo com o modelo da EPA para estimativa de risco e, em uma área, a previsão do modelo apontava a ocorrência 150 casos (e uma faixa 30-750), mas foi constado apenas um. Na outra área, ainda mais habitada, foi prevista a ocorrência de 500 casos (faixa entre 100 e 2.500), mas foram constatados apenas dez (CAMUS et al., 2002).

Há um consenso quase unânime de que esses modelos de extrapolação exageram o risco, mas são amplamente utilizados por serem mais protetivos para a população em geral e também aos trabalhadores.

### *4.3 Testes de avaliação da toxicidade*

Segundo o Conselho Nacional de Saúde Brasileiro, há cinco tipos de ensaios de toxicidade – aguda, subaguda, crônica, teratogênica e embriotoxicidade –, além de estudos especiais (BARROS; DAVINO, 2014).

Antes de se iniciar qualquer estudo toxicológico, devem-se obter as informações relativas às propriedades físico-químicas da substância a ser testada, como fórmula química, peso molecular, ponto de fusão e ebulição, pressão e temperatura de saturação de vapor, solubilidade, estado de agregação, estabilidade das partículas, produtos de degradação e possíveis produtos de transformação na atmosfera.

Todos os testes deverão ser realizados com a substância pura, ou o produto técnico a ser realizado na prática, ou até mesmo a formulação quando esta substância química estiver veiculada (AZEVEDO; DELLA ROSA, 1982).

Esses experimentos têm por finalidade estudar uma série de efeitos tóxicos diferentes. Qualquer que seja o período de exposição, os efeitos nocivos podem ser locais ou sistêmicos e, do ponto de vista clínico, agudos ou crônicos.



#### *4.3.1 Estudo de toxicidade aguda*

A toxicidade aguda é caracterizada quando os efeitos adversos ocorrem logo após uma única exposição ou múltiplas no período de 24 horas. A dose única é utilizada para determinar a potência no caso de ingestão accidental ou intencional e as doses múltiplas para avaliar os efeitos cumulativos. Geralmente a via oral é a de eleição, mas outras vias também podem ser escolhidas. Mediante este estudo, é possível caracterizar a relação dose-resposta e estipular a DL50 ou a CL50 (BARROS; DAVINO, 2014).

#### *4.3.2 Estudo de toxicidade subaguda*

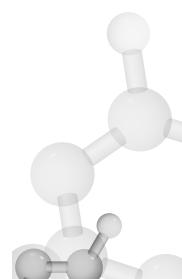
Nelre são feitas administrações repetidas de uma substância, servindo de ajuda para o estabelecimento das doses que serão utilizadas nos estudos subcrônicos. O protocolo típico é administrar três a quadro diferentes doses da substância química, que são misturadas aos alimentos.

O estudo em ratos utiliza dez animais por sexo por dose e, em cães, duas doses em três ou quatro animais por sexo. As análises bioquímicas e histopatológicas são realizadas após 14 dias de exposição (EATON; GILBERT, c2013).

#### *4.3.3 Estudo de toxicidade subcrônica*

Este teste dura pelo menos 21 dias, mas o mais comum é 90 dias. Seu objetivo é estabelecer os níveis em que não se observam os efeitos tóxicos (NOAEL), identificar e caracterizar os órgãos afetados e a severidade após exposições repetidas. Igualmente se observa se o efeito tóxico ocorre ou não em virtude de acúmulo da substância. Também se pode verificar se os efeitos são reversíveis (BARROS; DAVINO, 2014).

Neste tipo de estudo, são utilizadas duas espécies de animais, sendo uma não roedora, utilizando três doses. Geralmente, a via de administração é a oral e os animais são avaliados uma vez ao dia. São verificados parâmetros de consumo da ração, de peso, modificações na cor e na textura dos pelos, alterações circulatórias e respiratórias, anormalidades motoras e de comportamento e aumento macroscópico de massas e tecidos. Sempre se deve ter o grupo controle negativo e, no final do experimento, os animais são sacrificados e seus órgãos são retirados para avaliação anatomo-patológica (BARROS; DAVINO, 2014).



#### *4.3.4 Estudo de toxicidade crônica*

Visa a determinar o efeito tóxico após exposições prolongadas a doses cumulativas e observar o potencial carcinogênico, desde que escolhida a dose certa da substância química. Em relação aos testes de toxicidade subcrônica, apresenta a vantagem de prever efeitos mutagênicos e carcinogênicos, além de investigar os efeitos embriofetotóxicos. Os mesmos protocolos utilizados no estudo de toxicidade subcrônica são realizados na toxicidade crônica, mas o tempo de estudo deve ser superior a três meses. Em roedores, este tempo varia de 6 meses a 24 meses e, em não roedores, o tempo de tratamento é geralmente de um ano. Como se trata de um estudo de longo prazo, a dose correta deve ser escolhida para evitar a morte prematura dos animais (BARROS; DAVINO, 2014).

Os exames clínicos são realizados duas vezes ao dia, além de hemograma completo e urina tipo I no início, após seis meses e no final do experimento em pelo menos dez animais por grupo. Também são feitos exames histopatológicos, em semelhança aos estudos subcrônicos.

Portanto, este estudo tem por objetivo determinar o mecanismo de ação dos agentes químicos e prever os efeitos mutagênicos, carcinogênicos e embriofetotóxicos. Como mantém os animais vivos expostos durante a maior parte de suas vidas, permite predizer, com maior precisão, os efeitos de uma exposição profissional prolongada. Assim, do ponto de vista de saúde do trabalhador, quando se trabalha em condições de higiene ocupacional adequadas, este estudo possibilita demonstrar os efeitos nocivos, em longo prazo, que podem se apresentar no trabalhador, uma vez que corresponde a características de exposição mais fidedignas à exposição real, ou seja, baixas doses, longo tempo e alta frequência de exposição a um agente químico (AZEVEDO; DELLA ROSA, 1982).

Em resumo, mediante estudo de toxicidade crônica, além de se observar o potencial carcinogênico das substâncias químicas, também se estabelece a relação dose-resposta e as doses NOAEL ou LOAEL conforme preconizado pela OECD (OECD, 2018).

#### *4.3.5 Estudos de mutagênese e carcinogênese*

Um agente mutagênico é aquele que induz a alterações permanentes e transmissíveis no material genético de células. Essas mudanças



podem envolver um único gene ou segmento, um bloco de genes ou cromossomos (ECHA, 2012). A genotoxicidade é semelhante à mutagenicidade, exceto pelo fato de os efeitos genotóxicos não serem necessariamente sempre associados a mutações: todos os mutagênicos são genotóxicos, no entanto, nem todas as substâncias genotóxicas são mutagênicas, conforme discutido posteriormente.

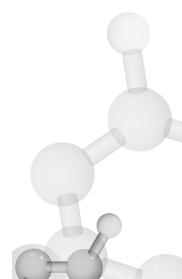
Mutações podem ocorrer em células germinativas ou células somáticas. Se a mutação ocorre em uma célula germinativa, o efeito é hereditário: não há efeito sobre a pessoa exposta; em vez disso, o efeito é passado para as gerações futuras. Se a mutação ocorrer em uma célula somática, pode causar um crescimento celular alterado (por exemplo, câncer) ou morte da célula afetada na pessoa exposta.

O potencial mutagênico é avaliado em diferentes testes *in vivo* e *in vitro* (BARROS; DAVINO, 2014):

- a) testes *in vivo*: observação de danos em cromossomos da medula óssea em metáfase, aparecimento de micronúcleos em linfócitos e teste do dominante letal;
- b) teste *in vitro*: o principal representante é o teste de Ames.

Dos testes acima, o de Ames é um importante meio para se determinar de forma rápida se uma substância causa ou não mutações genéticas. Ele utiliza uma cepa de *Salmonella Typhimurium* mutante que não é capaz de sintetizar a histidina e que pode ser revertida ao estado selvagem por um mutagênico presente no meio de cultura. A substância a ser testada é incubada no meio de cultura e a intensidade de reversão de mutações pode determinar se a substância testada é mutagênica. O teste também é feito com a substância em teste incubada com microssomos hepáticos de ratos para se verificar se há formação de metabólitos mutagênicos por biotransformação (PRESTON; HOFFMANN, c2013; BARROS; DAVINO, 2014).

O teste constitui uma parte importante para a avaliação de segurança de uma substância, uma vez que os produtos químicos mutagênicos também podem causar câncer. É reconhecido como teste válido de mutagenicidade por agências governamentais e por corporações e é amplamente utilizado com esta finalidade, sendo em geral realizado antes do teste em animais.



#### *4.3.6 Estudo de desenvolvimento*

A reprodução e a teratogênese visam a avaliar a fertilidade e o desempenho para reprodução, o potencial teratogênico, a toxicidade peri e pós-natal e os efeitos no sistema reprodutivo. Para tal, são necessárias diferentes condições de exposição. A investigação do ciclo reprodutivo requer estudo em gerações posteriores (BARROS; DAVINO, 2014).

#### *4.3.7 Estudos de efeitos locais sobre pele e olhos*

Os animais mais utilizados para a realização destes testes são os coelhos e, ocasionalmente, as cobaias para o estudo de sensibilização da pele (BARROS; DAVINO, 2014).

Nos olhos, são observadas alterações na conjuntiva, na córnea, na íris e no cristalino. Três tipos de irritação são avaliados (BARROS; DAVINO, 2014):

- a) local ou aguda (resposta reversível e local);
- b) irritação cumulativa (resposta dérmica de exposição repetida à substância);
- c) irritação induzida fotoquimicamente (uma irritação primária resultante de luz induzindo a modificações moleculares na pele exposta).

A sensibilização cutânea é mediada pelo contato repetido da substância com a pele. São utilizados coelhos ou cobaias submetidos à repetição da dose de uma a duas semanas. A corrosão da pele é considerada um dano irreversível, já a irritação representa uma alteração reversível.

Há um novo teste para avaliação de sensibilidade denominado *Local Lymph Node Assay* (LLNA – ensaio em linfonodo local). Ele utiliza camundongos ou ratos e avalia a proliferação de linfócitos no linfonodo que drena o local de injeção da substância que está sendo testada por meio da incorporação de timidina marcada por hidrogênio radiativo (*Timidina-<sup>3</sup>H*) no DNA dos linfócitos. A timidina marcada é administrada à cobaia após a injeção da substância em teste e é possível quantificar a resposta do sistema imune pelo nível de radiação proveniente da histidina marcada detectada nos linfonodos (BARROS; DAVINO, 2014; OECD, 2010).



Com relação às lesões oculares graves – aquelas que proporcionam um declínio na acuidade visual –, após a aplicação de uma substância-teste na superfície externa frontal do olho, a lesão pode não ser totalmente reversível no prazo de 21 dias, mas, quando o declínio é restaurado dentro dos 21 dias, o agente é considerado irritante ocular (OECD, 2015).

#### **4.3.8 Estudo de toxicocinética**

Objetiva obter informações sobre absorção, distribuição, armazenamento, biotransformação e excreções de substâncias, além de observar as diferenças em diversas espécies e prever seu comportamento nos seres humanos.

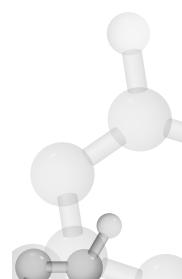
Atualmente, sabe-se que muitas substâncias exercem seu mecanismo de ação tóxica mediante os produtos de biotransformação das substâncias químicas, as quais são identificadas nos estudos de toxicocinética (BARROS; DAVINO, 2014). Como exemplo, temos o n-hexano, que é biotransformado em 2,5-hexanodiona, metabólico responsável pela neuropatia sensitivo-motora observada em trabalhadores que se expõe diariamente em condições laborativas inadequadas.

#### ***Resumindo:***

**Estudo de Toxicidade Aguda:** Determina-se a DL50/CL50.

**Estudo de Toxicidade Subcrônica:** Determina-se o NOAEL e o LOAEL.

**Estudo de Toxicidade Crônica:** Corresponde ao cenário mais próximo da exposição do trabalhador. Determina os efeitos em longo prazo após exposições cumulativas, prevendo os efeitos carcinogênicos, além de também poder estabelecer a relação dose-resposta, o NOAEL e o LOAEL.



## 4.4 Mutagênicos e carcinogênicos

### 4.4.1 Mutagênese

Como mencionado anteriormente, a mutagênese é um processo em que há alteração do material genético da célula. A mutação é uma alteração súbita do material genético que é transmitida à descendência (MACHADO-SANTELLI; SIVIERO, 2014) e pode ser espontânea ou causada por um agente externo.

As estimativas das taxas de mutações espontâneas por *locus* dos cromossomas nos seres humanos variam de 1/10.000 a 1/1.000.000. A causa de menor escala são os erros de transcrição que ocorrem no processo de cópia do DNA: menos de 1 erro por cada  $10^9$  nucleotídeos. Algumas situações, no entanto, podem aumentar os erros, como regiões do DNA com sequências repetidas, regiões hipervariáveis que codificam imunoglobulinas ou mesmo a presença de citosina metilada (MACHADO-SANTELLI; SIVIERO, 2014).

Erros espontâneos na cópia do material genético ocorrem de diversas maneiras. Um dos mais frequentes se dá com as bases adenina e guanina (purínicas), pois estas são sujeitas ao rompimento espontâneo da ligação do nitrogênio com a desoxirribose ocasionado pelo calor (despurinização). A frequência estimada deste fenômeno é de 10 mil por dia e por célula a 37 °C. Outra causa frequente tem origem na oscilação rápida de estrutura química das bases entre duas formas (denomina-se este fenômeno de tautomeria), como, por exemplo, a oscilação da guanina entre a forma cetônica, que predomina mais tempo, e a forma enólica, mais fugaz. Se durante a duplicação do DNA, no momento da cópia de uma guanina, esta se encontra na forma enólica, haverá erro de pareamento e uma mutação como consequência (MACHADO-SANTELLI; SIVIERO, 2014).

As alterações do material genético podem ir de um só par de bases (microlesões) até cromossomos inteiros (macrolesões) (MACHADO-SANTELLI; SIVIERO, 2014).

As mutações também podem ocorrer em função de agressores externos, denominados *genotóxicos*: podem ser agentes eletrofílicos que alquilam o DNA (ver item 2.3.5), sendo absorvidos já ativos, como o óxido de etileno, ou ser produzidos geralmente pela Fase I da biotransformação de várias substâncias, como o benzo(a)pireno e 1,3 butadieno. Radicais livres de oxigênio ou espécies reativas de oxigênio (*reactive*



*oxygen species* – ROS) também são fontes de lesões ao DNA, agentes mutagênicos estes que podem alterar o pareamento das bases e mesmo criar ligações entre diferentes fitas do DNA (EATON; GILBERT, c2013; MACHADO-SANTELLI; SIVIERO, 2014).

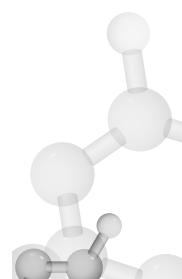
O DNA possui sistemas de reparo que são ativados quando a célula detecta alterações nesta macromolécula, tanto as causadas por mutações espontâneas, quanto por agentes externos. Esse mecanismo de reparo é complexo, mas, inicialmente, interrompe o ciclo celular para depois fazer o reparo, usando a fita não alterada como “molde”. Se o reparo é bem-sucedido, o ciclo celular prossegue. Em caso de insucesso, a célula é levada à apoptose. Em caso de falha na cadeia de eventos que leva a apoptose, pode ocorrer acentuação mutagênese (EATON; GILBERT, c2013; MACHADO-SANTELLI; SIVIERO, 2014).

#### 4.4.2 Carcinogênese

Carcinogênicos são agentes aos quais a exposição pode causar câncer. Podem ser químicos, físicos ou biológicos: os físicos são basicamente as radiações ionizantes e a radiação ultravioleta (UV); os químicos podem ser substâncias das mais variadas naturezas, como metais, solventes, gases, subprodutos de processos industriais, praguicidas, corantes, medicamentos entre outros; os biológicos podem ser microrganismos, como as infecções crônicas por alguns vírus (hepatites B e C, por exemplo), bactérias, como o *Helicobacter pylori*, e vermes, como o *Opisthorchis viverrini* (IARC, c2019).

A carcinogênese pode ser consequência de modos de ação (MOAs) diversos que podem envolver primariamente ou não a mutação do DNA, sendo esta questão de grande importância na avaliação da toxicidade de carcinogênicos e na elaboração de limites de exposição pelas agências de regulação. O MOA de um carcinogênico pode ser não genotóxico ou genotóxico.

Os não genotóxicos são caracterizados por levar a alterações da expressão dos genes por outros fatores que não a mutação (EATON; GILBERT, c2013; MACHADO-SANTELLI; SIVIERO, 2014). Assim, o MOA não genotóxico envolve principalmente mecanismos ligados à citotoxicidade (irritação, inflamação e necrose), proliferação celular, processos mediados por sinalizadores celulares (ligações com proteínas, hormônios), alterações toxicocinéticas (induções enzimáticas, satura-



ção de vias metabólicas e metabólitos formados somente em doses elevadas) (COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2008; FLORA, c2015).

A inflamação crônica, por exemplo, com destruição e regeneração contínua das células, acelera o ciclo celular e pode levar a uma transformação maligna pela contínua sinalização de citocinas inflamatórios, como a TGF- $\alpha$  (GREGUS, c2013), como no caso de agressão crônica ao fígado causada por alguns metabólitos de solventes clorados, que pode levar a câncer hepático, assim como à infecção crônica pelos vírus das hepatites B e C. A repetição de traumas mecânicos, como traumas repetidos na caixa craneana, pode inclusive causar meningioma e neurinoma do acústico. A retirada parcial do fígado também gera intensa proliferação celular no local do corte e, em experimentos animais, demonstrou-se promotor de tumores hepáticos (FLORA, c2015; GREGUS, c2013). Outros mecanismos não genotóxicos envolvem os efeitos na expressão dos genes, tanto pela ação no processo de sinalização, quanto nos miRNA (FLORA, c2015; GREGUS, c2013).

O MOA genotóxico, por sua vez, afeta o material genético. No passado, supunha-se que qualquer genotóxico não tivesse limiar de efeito e, por isso, o modelo de dose-efeito seguia o modelo de extração linear (LNT), conforme visto anteriormente (COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2013; FLORA, c2015; MAYNARD, c2010).

Hoje, há o conceito de que há diferentes MOAs genotóxicos. Basicamente podem ser divididos em dois grupos: os genotóxicos primários (ou diretos) e os secundários (COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2013):

- a) primários ou diretos: genotóxicos que interagem diretamente com o DNA, como alquilantes (eletrófilos que formam adutos com o DNA) e intercalantes (que ligam as duas fitas do DNA), entre outros;
- b) secundários ou indiretos: genotóxicos que agem indiretamente no DNA, como estresse oxidativo, inibição da topoisomerase, inibição das enzimas de reparação do DNA, interferência no processo de mitose, entre outros.

Para os genotóxicos primários, é indicado o modelo LNT, enquanto que, para os secundários, é possível encontrar um limiar de não efeito adverso e, portanto, o modelo LNT não seria o indicado para o estudo dose-resposta.



Muitas vezes, é difícil afirmar com certeza qual o mecanismo envolvido na carcinogênese dos agentes químicos, inclusive porque é possível a existência de mais de um mecanismo para muitas substâncias, além de uma possível cooperação de mecanismos genotóxicos primários, secundários e não genotóxicos. Por este motivo, o conceito mais utilizado é o de *mecanismo preponderante*, mas há casos em que não é possível ter certeza e, assim, por cautela, é utilizado o LNT para a abordagem dose-resposta nestes casos (FLORA, c2015; MAYNARD, c2010).

#### **4.4.2.1 Classificações de carcinogênicos**

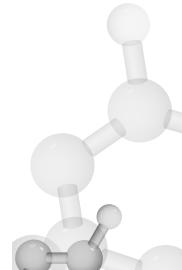
Não é tarefa simples dizer se um determinado agente é carcinogênico ou não. A questão é tão complexa que as entidades que se dedicam ao tema criaram classificações para os diversos agentes estudados em relação à carcinogênese humana. A International Agency of Research on Cancer (IARC), entidade de referência da OMS para a pesquisa de câncer, criou a classificação mais conhecida. Para essa agência, agentes podem ser substâncias químicas específicas, hábitos (exemplos: fumar, comer carne processada, tomar chimarrão), ocupações (exemplos: ser marceneiro, ser pintor), atividades (exemplos: refinação de níquel, produção de carvão coque), terapias (exemplos: reposição hormonal pós-menopausa). Em sua classificação, os agentes são divididos em quatro grupos (IARC, 2019):

##### **Classificação IARC**

- 1 – há provas suficientes de que seja carcinogênico a humanos;
- 2A – é provável que seja carcinogênico a humanos;
- 2B – é possível que seja carcinogênico a humanos;
- 3 – não classificável como carcinogênico a humanos.

As bases utilizadas para essa classificação inclui estudos epidemiológicos, estudos em animais e plausibilidade biológica (mecanismos de ação possíveis), sendo que as provas epidemiológicas podem ser utilizadas isoladamente se forem robustas, independente de efeitos em animais ou da plausibilidade biológica (IARC, 2019).

São muitas as ocupações, os hábitos, as exposições e as terapias que a IARC estuda e classifica, mas o Quadro 2 a seguir traz alguns exemplos.



**Quadro 2** Classificação da IARC de algumas ocupações

Agente	Classificação	Observação
Fabricação de carvão coque	1	A causa seriam as emanações de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs), benzeno, entre outras substâncias.
Mineração subterrânea de hematita (minério de ferro)	1	A causa seria pela exposição ao radônio (gás radiativo) emanado do solo.
Fundição de ferro e aço	1	A causa seria a exposição a formaldeído (usado em moldes), sílica cristalina, etc.
Impermeabilização de telhados com asfalto	2A	A causa seria a exposição a Benzo(a)pireno
Ocupação de barbeiro ou cabele-reiro	2A	A causa seria exposição aos corantes azoicos utilizados para tingimento

Fonte: IARC (c2019).

A ACGIH, por sua vez, possui uma classificação similar à da IARC, mas classifica apenas substâncias químicas puras e de importância ocupacional, também dividindo-as em grupos (ACGIH, 2017b):

#### **Classificação ACGIH:**

A1 – carcinogênico a humanos;

A2 – suspeito de ser carcinogênico a humanos;

A3 – carcinogênico a animais com relevância desconhecida a humanos;

A4 – não classificável como carcinogênico a humanos;

A5 – não suspeito de ser carcinogênico a humanos.

A SCOEL, entidade europeia responsável pelo estabelecimento de limites de exposição ocupacional, criou uma classificação de MOAs que divide os carcinogênicos químicos em quatro grupos, tendo em vista o modelo que será adotado na elaboração de limites de exposição (SCOEL, 2013, 2018).

#### **Classificação SCOEL:**

Grupo A – carcinogênicos genotóxicos sem limiar. Para avaliação do risco em baixas doses, o modelo LNT parece apropriado;

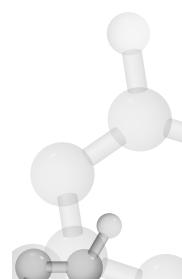
Grupo B – carcinogênicos genotóxicos para os quais não há certeza suficiente da existência de limiar. Nestes casos, o modelo LNT será adotado em virtude da incerteza científica;

Grupo C – carcinogênicos genotóxicos para os quais um limiar prático pode ser estabelecido;

Grupo D – carcinogênicos não genotóxicos e não reativos com o DNA. Para estes compostos, um verdadeiro (“perfeito”) limiar é associado a um valor claro de NOAEL.

Como exemplos, a SCOEL classifica os compostos de níquel no Grupo C (SCOEL, 2011) e o 1,4 diclorobenzeno no Grupo D (SCOEL, 2014).

Na Alemanha, a Comissão Permanente do Senado para Investigação de Perigos Químicos em Locais de Trabalho, mantida pelo Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG – Fundação Alemã de Pesquisa), possui uma classificação que combina simultaneamente a carcinogenicidade da substância e seu MOA, visando à possibilidade de se estabelecer ou não limite de exposição ocupacional (MAK) ou biológico (Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte – BAT: valor de tolerância biológica ocupacional). Tem cinco categorias, sendo que a categoria 3 é dividida em duas subcategorias (DFG, 2018).



## **Classificação DFG:**

- 1 – Substâncias que causam câncer no homem e podem ser consideradas como contribuindo para o risco de câncer. Estudos epidemiológicos fornecem evidências adequadas de uma correlação positiva entre a exposição de seres humanos e a ocorrência de câncer. Dados epidemiológicos limitados podem ser subsidiados por evidências de que a substância causa câncer por um modo de ação que é relevante para o homem. Não é possível estabelecer limites MAK e BAT.
- 2 – Substâncias que são consideradas cancerígenas para o homem porque os dados de estudos de longo prazo em animais foram considerados suficientes ou a evidência limitada de estudos em animais foi substanciada por estudos epidemiológicos, indicando que eles podem contribuir para o risco de câncer. Dados limitados de estudos em animais podem ser apoiados por evidência de que a substância causa câncer por um modo de ação que é relevante para homem e por resultados de testes in vitro e estudos em animais de curta duração. Não é possível estabelecer limites MAK e BAT.
- 3 – Substâncias que causam preocupação, pois poderiam ser carcinogênicas, mas ainda não se pode avaliar de forma conclusiva por falta de dados. A classificação nesta categoria é provisória.
  - 3A – Substâncias que causam câncer em humanos ou animais ou que são consideradas cancerígenas para os seres humanos e que, em princípio, cumprem os critérios de classificação na Categoria 4 ou 5. É possível estabelecer limites (MAK e BAT), contudo, a base de dados para estas substâncias ainda é insuficiente para a estabelecimento de um valor.
  - 3B – Substâncias para as quais estudos in vitro ou em animais produziram evidências de efeitos cancerígenos que não são suficientes para a classificação da substância em uma das outras categorias. Mais estudos são necessários antes que uma decisão final possa ser tomada. O valor MAK ou BAT pode ser estabelecido desde que não tenham sido detectados efeitos genotóxicos.
- 4 – Substâncias que causam câncer em humanos ou animais ou que são consideradas carcinogênicas para humanos

e para as quais o valor de MAK pode ser estabelecido. Um modo de ação não genotóxico é o mais relevante e os efeitos genotóxicos desempenham papel menor, desde que os valores limites (MAK e BAT) sejam observados. Sob essas condições, nenhuma contribuição para o risco de câncer humano é esperada. A classificação é suportada especialmente por evidência de que, por exemplo, aumenta a proliferação celular, a inibição de apoptose ou os distúrbios na diferenciação celular importantes no modo de ação. A classificação e os valores MAK e BAT estabelecidos levam em consideração múltiplos mecanismos que contribuem para a carcinogênese e suas características relações de resposta.

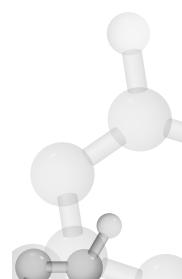
- 5 – Substâncias que causam câncer em humanos ou animais ou que são consideradas cancerígenas para os seres humanos e para as quais um valor de MAK pode ser derivado. Um modo de ação genotóxico é o mais importante, mas se considera que este contribui apenas muito levemente para o risco de câncer, desde que os valores MAK e BAT sejam observados. A classificação e os valores MAK e BAT são corroborados por informações sobre o modo de ação, dependência de dose e dados toxicocinéticos.

Nem sempre a classificação das entidades é coincidente. No Quadro 3 a seguir podem-se ver alguns exemplos.

**Quadro 3** Exemplos de agentes carcinogênicos classificados por IARC, ACGIH e DFG

Agente	IARC	ACGIH	DFG
1,3 butadieno	1	A2	1
1,4 diclorobenzeno	2B	A3	2
Alumínio (compostos insolúveis)	NC*	A4	4
Asbestos	1	A1	1
Benzeno	1	A1	1
Benzo(a)pireno	1	A2	2
Clorofórmio	2B	A3	4
Cromo VI (compostos de)	1	A1	1
Dióxido de titânio	2B	A4	4

(...)



(...)

Formaldeído	1	A1	4
Níquel (compostos insolúveis)	1	A1	1
Níquel metálico e suas ligas	2B	A5	1
Sílica amorfa	3	NC*	NC*
Silica livre cristalina	1	A2	1
Tricloroetileno	1	A2	1

\* NC: Não foi classificado.

Fonte: IARC (c2019); ACGIH (2017b); DFG (2018).

#### 4.4.2.2 Carcinogênicos: limiar x limites

É importante deixar claro os dois conceitos. *Limiar* é uma questão de cunho científico. É assumido que uma substância química carcinogênica genotóxica primária ou direta não possui limiar de ação, conforme foi visto anteriormente. *Limite* é uma necessidade administrativa/legal para regulação da toxicologia em várias áreas, como em alimentos, meio ambiente ou ocupacional. Sem limites estabelecidos, não é possível a ação fiscalizatória.

A entidade que estabelece os limites de exposição ocupacional na União Europeia (denominados OELVs) propõe dois tipos de valor limite (SCOEL, 2013):

- a) limite de exposição ocupacional baseado na saúde: um OELV deste tipo pode ser estabelecido nos casos em que a revisão da base de dados científica total disponível permite concluir que é possível identificar um limiar claro para a exposição/nível abaixo do qual não se esperam efeitos adversos por exposição à substância;
- b) limite de exposição ocupacional baseado no risco: para alguns efeitos adversos (em particular, genotoxicidade, carcinogenicidade e sensibilização respiratória), pode não ser possível, com base no conhecimento atual, definir um limiar de efeito. Nesses casos, deve-se presumir que qualquer nível de exposição, por menor que seja, pode acarretar algum risco finito e que os OELs para substâncias que possuam essas propriedades devem ser estabelecidos seguindo uma abordagem baseada no risco. A Comissão define, nesses casos, os OEL em níveis considerados como tendo um nível de risco suficientemente baixo. Uma série



de níveis de exposição associados aos riscos estimados poderá ter de ser calculada pelo SCOEL, mas não é da competência do SCOEL determinar a aceitabilidade de tais riscos.

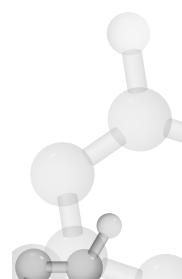
Para os carcinogênicos genotóxicos secundários e os não genotóxicos, para os quais é possível estabelecer um limiar, é possível definir um limite baseado em saúde. Já para os genotóxicos primários, os limites são estabelecidos por cada sociedade baseados na sua política social, isto é, no nível de mortalidade por aquele agente tolerado por aquela sociedade. A projeção matemática realizada por meio da modelagem LNT permite estimar qual é o excesso de mortalidade por câncer causado por determinado agente. No entanto, o nível que esta sociedade está disposta a tolerar é, evidentemente, uma discussão complexa que envolve vários atores sociais, não sendo científica.

Um exemplo didático é a elaboração de limites na Alemanha. A DFG é a entidade científica que estabelece os limites de exposição ocupacional (MAK), mas, para os carcinogênicos classificados nas categorias 1 e 2, ela não o faz, pois os considera como possivelmente sem limiar de efeitos. No entanto, por meio do modelo LNT, é possível estimar a correlação de quantos casos de óbitos em excesso seriam esperados pelos cânceres causados pela substância para várias concentrações.

Já o órgão regulador/fiscalizador ligado ao Ministério do Trabalho e Assuntos Sociais possui um comitê especial, o *Ausschuss für Gefahrstoffe* (AGS – Comitê de Substâncias Perigosas), que estabelece os limites para estas substâncias. O critério é baseado no excesso de óbitos causados pelo(s) câncer(es) em mil trabalhadores expostos à substância em questão durante 8 horas diárias por 40 anos contínuos de trabalho com relação à população não exposta. Este valor é definido como risco, e a entidade estabeleceu valores para o risco tolerável e o risco aceitável (COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2010, 2016):

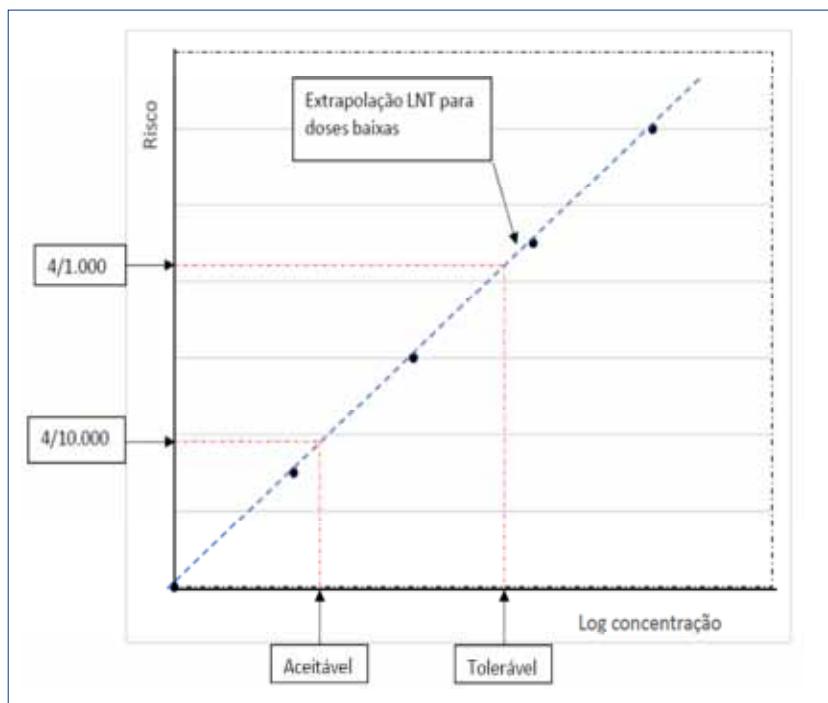
- a) tolerável: 4/1.000 (exposição por 40 anos contínuos);
- b) aceitável: 4/10.000 (exposição por 40 anos contínuos).

Risco aceitável é definido como o risco no local de trabalho que não necessita de quaisquer medidas de proteção adicionais devido ao baixo risco adicional de câncer associado à substância. Por outro lado, os trabalhadores não devem ser expostos a valores acima do valor definido pelo risco tolerável. Entre os valores tolerável e aceitável, devem-se



tomar medidas para se reduzir a exposição. Está prevista uma redução do considerado aceitável para 4/100.000 a partir de 2019 (COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2010, 2016).

Com os parâmetros de risco aceitável e tolerável, a AGS usa o modelo LNT elaborado pela DFG para fazer os cálculos por regressão de concentrações às quais correspondem. Na Figura 7, pode-se ver a ilustração desta metodologia em uma curva LNT.



**Figura 7** Ilustração da regressão realizada em uma curva LNT para determinar as concentrações correspondentes aos níveis de risco aceitável e tolerável

Fonte: Produção do próprio autor.

A AGS divulga como se estabeleceram os valores do risco de excesso de câncer aceitável e tolerável. Em linhas gerais, parte da ocorrência de óbitos por acidentes de trabalho por 40 anos de trabalho em alguns ramos de atividades da Alemanha (COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2016):

- a) Agricultura: 3/1.000
- b) Construção civil: 2/1.000

- c) Mineração: 3/1.000
- d) Comércio varejista: 4/10.000

Também compara com o risco estimado de contrair câncer da população em geral por exposição ambiental pela vida toda (70 anos) com os sete principais carcinogênicos que poluem o meio ambiente, que é 4/1.000 para populações urbanas e 2/10.000 para populações rurais na Alemanha (COMMITTE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2016).

Compara também com a estimativa de ocorrência de casos de câncer entre a população em geral causada pelas concentrações permitidas de alguns poluentes carcinogênicos na água potável e no ar. Os valores também são para 70 anos de exposição (COMMITTE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2016):

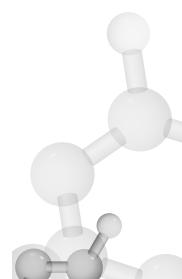
- a) Arsênico na água potável (10 µg/L): 5/10.000
- b) Fuligem da emissão de veículos a diesel (5 ng de benzo(a)pireno/m<sup>3</sup>): 2/10.000

Ainda traz os valores esperados de câncer causado pela radiação ionizante natural de fundo, que é de 1/1.000 por 70 anos de vida (COMMITTE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2016).

Adicionalmente, apresenta as estimativas de câncer causado por exposição ambiental de outros países, como Holanda e Suíça, sendo, por exemplo, citado o risco de câncer por benzeno na Suíça decorrente da exposição no ar urbano como 6/10.000 para a vida toda (70 anos) (COMMITTE ON HAZARDOUS SUBSTANCES, 2016).

Os critérios de risco aceitável e tolerável podem ser modificados por meio de discussões na sociedade, mas deve ficar claro que a discussão não é do âmbito da toxicologia, envolvendo as políticas sociais de cada país com os seus respectivos momentos históricos e os diversos atores dessas sociedades.

Com este critério e com a curva LNT das substâncias, a AGS estabelece os limites de exposição aos carcinogênicos classificados nas categorias 1 e 2 da DFG. Alguns exemplos podem ser vistos no Quadro 4 a seguir. Pode-se notar que, como a extração pelo modelo LNT é linear, os limites aceitáveis são geralmente um décimo do tolerável, assim como a diferença de riscos.



**Quadro 5** Limites estabelecidos pela AGS para alguns carcinogênicos classificados nas categorias 1 e 2 pela DFG

Substância/ CAS	Limite tolerável	Limite aceitável
Acrilonitrila / 107-13-1	1,2 ppm	0,12 ppm
Arsênico (e compostos de), exceto arsina / vários	0,0083 mg/m <sup>3</sup>	0,00083 mg/m <sup>3</sup>
Asbestos / vários	0,1 fibras/cm <sup>3</sup>	0,01 fibras/cm <sup>3</sup>
Benzeno / 71-43-2	0,6 ppm	0,06 ppm
Óxido de etileno / 75-21-8	1 ppm	0,1
2- nitropropano / 79-46-9	0,5 ppm	0,05 ppm
Hidrazina / 302-01-2	0,017 ppm	0,0017 ppm

Fontes: DFG(2018); IFA (2018).

Para carcinogênicos sem limiar, a European Chemicals Agency (ECHA) da União Europeia não define DNEL, que é exclusivo para substâncias com limiar de efeito, mas propõe um *Derived Minimal Effect Level* (DMEL – dose derivada de mínimo efeito). Utiliza como parâmetro básico o risco para a população em geral que é de 1/1.000.000 para o tempo de vida (70 anos) e, para trabalhadores, de 4/100.000 por tempo de vida (70 anos), mas temporariamente pode ser aceito 4/1.000 como limite máximo, dependendo de razões técnicas e econômicas (ECHA, 2012; SAFE WORK AUSTRALIA, 2018).

Esta discussão sobre riscos aceitáveis pela sociedade não é importante somente para carcinogênicos químicos, mas para qualquer tomada de decisão de segurança, como altura de um dique, largura de uma barragem, sistemas de segurança de indústrias, nível de resistência de edifícios a terremotos etc. Para essa discussão, o Center for Chemical Process Safety (CCPS) disponibiliza os riscos de morte por algumas atividades nos EUA.



**Quadro 4.5.d** Risco individual de morte nos EUA em 2003

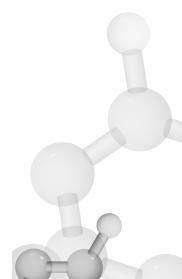
Atividade	Risco (mortes por ano)	Risco (mortes por 70 anos)
Ser ocupante de automóvel	5,4/100.000	3,7/1.000
Disparo accidental de arma de fogo	2,5/1.000.000	1,7/10.000
Afogamento quando dentro de (ou cair em) uma banheira	1,1/1.000.000	7,7/100.000
Ser atingido por um raio	1,6/10.000.000	1,1/100.000

Fonte: Hayashide (2014).

## 4.5 Sensibilizantes

Substâncias sensibilizantes também são consideradas como sem limiar e por este motivo também são tratadas neste tópico. Elas têm o potencial de causar sensibilização do indivíduo exposto em um primeiro contato, e os subsequentes provocam uma reação alérgica, ou seja, para a reação ocorrer, deve ser uma sensibilização prévia. Uma vez ocorrida a sensibilização, a reação pode ser desencadeada por substâncias de estrutura química similar (EATON; GILBERT, c2013). As reações alérgicas podem acometer a pele, causando dermatites, as mucosas, levando a conjuntivites, rinites etc., ou as vias respiratórias, causando asma.

Uma vez havido a sensibilização, a resposta imunológica pode ocorrer com concentrações muito baixas da substância. Curvas dose-resposta em populações expostas geralmente não são obtidas, razão pela qual se assume que a reação alérgica não possui uma reação dose-resposta e que, de certa forma, não estaria no campo da toxicologia. No entanto, se a curva for feita para cada indivíduo isoladamente, observa-se uma característica curva dose-efeito, mas a falta de curva dose-resposta populacional dificulta o estabelecimento de NOAEL prático (DFG, 2018; EATON; GILBERT, c2013).



Os sensibilizantes podem ser formados por complexos agregados de macromoléculas orgânicas com alto peso molecular, que funcionam diretamente como抗ígenos, como pólen, farinha de trigo, poeira de couro etc. Quando são substâncias de baixo peso molecular, podem reagir com proteínas, modificando-as, funcionando assim como haptenos.

São muitas as substâncias consideradas sensibilizantes. A DFG, por exemplo, classifica como sensibilizante cerca de 330 substâncias. Entre os defensivos agrícolas, os inseticidas do grupo dos piretroides têm baixa toxicidade para mamíferos e aves, mas têm grande potencial de sensibilização de pele, mucosas e vias respiratórias (BROWN et al., c2010; DFG, c2018). Ainda dentro dos defensivos, um fungicida sensibilizante é o maneb (DFG, 2018).

Os isocianatos (tolueno diisocianato – TDI; metileno bisfenil isocianato – MDI, hexametileno diisocianato – HDI, entre outros) são extremamente sensibilizantes e também irritantes, sendo clássicos causadores de asma ocupacional. Estas substâncias são utilizadas como monômeros para fabricação do poliuretano, polímero de larga aplicação na produção de espumas, tintas, colas etc. Para o TDI, a ACGIH estabeleceu o TLV-TWA de 0,001 ppm e o TLV-STEL de 0,005 ppm. A DFG não estabelece limites para sensibilizantes, mas o Ministério do Trabalho alemão estabelece valor semelhante ao TLV-STEL da ACGIH como MAK. Os demais isocianatos possuem limites também muito baixos (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010; DFG, 2018).

Muitos metais também são sensibilizantes, como os compostos de níquel, cromo e cobalto, por exemplo. O berílio, em virtude da gravidade de seus efeitos pulmonares e de seu mecanismo de ação, é tratado em capítulo à parte mais adiante.

O bisfenol A diglicil éter, que é base da resina epóxi, é um sensibilizante cutâneo (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010; DFG, 2018).





## Referências

- ACGIH. Carbon disulfide. In: ACGIH. **TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017a. 1 CD-ROM.
- ACGIH. **TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017b. 1 CD-ROM.
- AZEVEDO, F. A. de; DELLA ROSA, H. V. **Postila de toxicologia ocupacional.** 2. ed. rev. e ampl. São Paulo: [s. n.], 1982.
- BARROS, S. B. M.; DAVINO, S. C. Avaliação da toxicidade. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos de toxicologia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 1.4. p. 29-36.
- BLAIN, P. G.; JEFFERSON, R.D. Occupational toxicology: general principles. In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). **Hunter's diseases of occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010. Chapter 10, p. 127-140.
- BRILHANTE, O. M.; CALDAS, L. Q. de A. (coord.). **Gestão e avaliação de risco em saúde ambiental.** Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1999. Disponível em: <http://books.scielo.org/id/ffk9n/pdf;brilhante-9788575412411.pdf>. Acesso em: 9 out. 2019.
- BROWN, C. et al. Pesticides and other agrochemicals. In: BAXTER, P. J. et al. **Hunter's diseases of occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010. Chapter 1.
- BUSCHINELLI, J. T. P.; KATO, M. **Manual para interpretação das informações sobre substâncias químicas.** São Paulo: Fundacentro, 2012. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/publicacao/detalhe/2013/3/manual-para-interpretacao-das-informacoes-sobre-substancias-quimicas>. Acesso em: 3 set. 2019.
- CAMUS, M. et al. Risk of mesothelioma among women living near chrysotile mines versus US EPA asbestos risk model: preliminary findings. **Annals of Occupational Hygiene**, Oxford, v. 46, supplement 1, p. 95-98, 2002. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/31468890\\_Risk\\_of\\_Mesothelioma\\_Among\\_Women\\_Living\\_Near\\_Chrysotile\\_Mines\\_Versus\\_US\\_EPA\\_Asbestos\\_Risk\\_Model\\_Preliminary\\_Findings](https://www.researchgate.net/publication/31468890_Risk_of_Mesothelioma_Among_Women_Living_Near_Chrysotile_Mines_Versus_US_EPA_Asbestos_Risk_Model_Preliminary_Findings). Acesso em: 10 out. 2019.
- CANDURA, S. M.; MENNOIA, V. N. Composti organici: solfuro di carbonio. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 92. p. 959-964.



**COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES. Guide for the quantification of cancer risk figures after exposure to carcinogenic hazardous substances for establishing limit values at the workplace.** Dortmund: Committee on Hazardous Substances, 2008. Disponível em: [https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Berichte/Gd34e.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.baua.de/DE/Angebote/Publikationen/Berichte/Gd34e.pdf?__blob=publicationFile&v=2). Acesso em: 11 out. 2019.

**COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES. Guide for the quantification of substance-specific exposure-risk relationships and risk concentrations after exposure to carcinogenic hazardous substances at the workplace.** Version .n. 10. [Germany]: Committee on Hazardous Substances, 2013. Annex 3 to TRGS 910. Version n. 10. Disponível em: [https://www.baua.de/EN/Service/Legislative-texts-and-technical-rules/Rules/TRGS/pdf/TRGS-910-Annex3.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.baua.de/EN/Service/Legislative-texts-and-technical-rules/Rules/TRGS/pdf/TRGS-910-Annex3.pdf?__blob=publicationFile&v=2). Acesso em: 11 out. 2019.

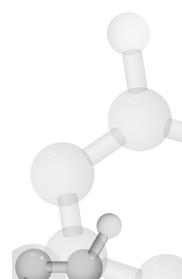
**COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES. Limit values Germany:** AGW. [Germany]: Committee on Hazardous Substances, 2010. Disponível em: [https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/limit-values-germany-\(ags\)/index-2.jsp](https://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/limit-values-germany-(ags)/index-2.jsp). Acesso em: 11 out. 2019.

**COMMITTEE ON HAZARDOUS SUBSTANCES. Technical rules for hazardous substances:** risk-related concept of measures for activities involving carcinogenic hazardous substances. Version corrected. [Germany]: Committee on Hazardous Substances, 2016. (TGRS, 910). Disponível em: [https://www.baua.de/EN/Service/Legislative-texts-and-technical-rules/Rules/TRGS/pdf/TRGS-910.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.baua.de/EN/Service/Legislative-texts-and-technical-rules/Rules/TRGS/pdf/TRGS-910.pdf?__blob=publicationFile&v=2). Acesso em: 11 out. 2019.

CORRÊA, C. L.; ALONZO, H. G. A.; TREVISAN, R. M. Avaliação do risco. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos de toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 1.5. p. 37-44.

CRUMP, K. S. Risk of benzene-induced leukemia: a sensitivity analysis of the pliofilm cohort with additional follow-up and new exposure estimates. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, Washington, DC, v. 42, n. 2, p. 219-242, Jun. 1994.

DFG. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. **List of MAK and BAT Values 2018**: maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Bonn: Wiley-VCH: DFG, 2018. Report 54. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818402>. Acesso em: 9 out. 2019.



EATON, D. L.; GILBERT, S. G. Principles of Toxicology. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's toxicology**: the basic science of poisons, 8th ed. New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 2. Edição eletrônica.

ECHA. **Guidance on information requirements and chemical safety assessment**: chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Helsinki: ECHA, 2012. Disponível em: [https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf](https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf). Acesso em: 9 out. 2019.

EUROPEAN PARLIAMENT; THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. **Council Directive 98/24/EC of 7 April 1998 on the protection of the health and safety of workers from the risks related to chemical agents at work (fourteenth individual Directive within the meaning of Article 16(1) of Directive 89/391/EEC)**. [S.l.]: European Parliament: The Council of the European Union, 1998. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:01998L0024-20070628>. Acesso em: 10 out. 2019.

FAO. **Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residue levels in food and feed: pesticide residues**. 3rd ed. Rome: FAO, 2016. (FAO plant production and protection paper, 225). Disponível em: <http://www.fao.org/3/a-i5452e.pdf>. Acesso em: 15 out. 2019.

FAUSTMANN, E. M.; OMENN, G. S. Risk assessment. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's toxicology**: the basic science of poisons, 8th ed. New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 4. p.123-150.

FLORA, S. *et al.* Meccanismi della cancerogenesi e prevenzione dei tumori occupazionali. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 137. p. 1523-1540.

FUSTINONI, S. Tossicologia industriale. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 6. p. 75-100.

GREGUS, Z. Mechanisms of toxicity. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's toxicology**: the basic science of poisons, 8th ed. New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 3. p.49-122.

HAYASHIDE, J. M. **Proposta de utilização de critérios de decisão na elaboração de protocolos de exames médicos ocupacionais para atividades críticas**: o exemplo do trabalho em altura. 2014. Dissertação (Mestrado em Saúde, Trabalho e Meio Ambiente) – Fundacentro, São

Paulo, 2014. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/arquivos/pos-graduacao/Dissertacao\\_final\\_Juliana%20Midori.pdf](http://www.fundacentro.gov.br/arquivos/pos-graduacao/Dissertacao_final_Juliana%20Midori.pdf). Acesso em: 11 out. 2019.

HSE. **EH40/2005 Workplace exposure limits**. 3rd ed. Norwich: HSE, 2018. Disponível em: <http://www.hse.gov.uk/pubs/priced/eh40.pdf>. Acesso em: 9 out. 2019.

IARC. **IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans**: preamble. Amended. Lyon: IARC, 2019. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/01/Preamble-2019.pdf>. Acesso em: 15 out. 2019.

IARC. **IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans**: list of classifications: agents classified by the IARC Monographs, volumes 1–124. [Lyon]: IARC, c2019. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>. Acesso em: 15 out. 2019.

IFA. **GESTIS international limit values**. [Sankt Augustin]: IFA, 2018. Disponível em: <https://limitvalue.ifa.dguv.de/>. Acesso em: 10 out. 2019.

IFA. **Occupational exposure limit values (OELs)**. [S.l.]: IFA, [2019?]. Disponível em: <https://www.dguv.de/ifa/fachinfos/occupational-exposure-limit-values/current-information/index.jsp>. Acesso em: 10 out. 2019.

IPCS. **IPCS risk assessment terminology**. Geneva: IPCS, 2004. (IPCS harmonization project, document no. 1). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf>. Acesso em: 9 out. 2019.

JARDIM, A. N. O.; CALDAS, E. D. Exposição humana a substâncias químicas potencialmente tóxicas na dieta e os riscos para saúde. São Paulo: **Química Nova**, v. 32, n. 7, p. 1898-1909, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n7/36.pdf>. Acesso em: 9 out. 2019.

MACHADO-SANTELLI, G. M.; SIVIERO, F. Mutagênese e Carcinogênese. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos de toxicologia**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 1.8. p. 71-84.

MAYNARD, R. L. Risks and hazards in occupational and environmental exposures In: BAXTER, P. et al. (ed.). **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010. Chapter 11, p. 141-140.

NIOSH. NIOSH chemical listing and documentation of revised IDLH values (as of 3/1/95). In: NIOSH. **Documentation for immediately dangerous to life or health concentrations (IDLH)**. [S.l.]: NIOSH,

1994. Disponível em: <http://www.aresok.org/npg/nioshdfs/idlh/idlh-1.html>. Acesso em: 9 out. 2019.

OECD. **OECD guideline for the testing of chemicals:** acute dermal irritation/corrosion. [S.I.]: OECD, 2015. Test 404. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264242678-en.pdf?expires=1570724768&id=id&accname=guest&checksum=CED30A7FA94749A4A54B7B1CC1215B39>. Acesso em: 10 out. 2019.

OECD. **OECD guideline for the testing of chemicals:** combined chronic toxicity\carcinogenicity: Studies. [S.I.]: OECD, 2018. Test 453. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071223-en.pdf?expires=1570723691&id=id&accname=guest&checksum=FE375C168FCC2AC77191AA2AE321D913>. Acesso em: 10 out. 2019.

OECD. **OECD guideline for the testing of chemicals:** skin sensitization: local lymph node assay. [S.I.]: OECD, 2010. Test 429. Disponível em: <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264071100-en.pdf?Expires=1570724479&id=id&accname=guest&checksum=73B63A9D66ADB673402755D84529CC95>. Acesso em: 10 out. 2019.

OSHA. **Permissible exposure limits: annotated tables.** Washington: OSHA, [2019?]. Disponível em: <https://www.osha.gov/dsg/annotated-pels/>. Acesso em: 9 out. 2019.

PRESTON, R. J.; HOFFMANN, G. R. Genetic toxicology. In: KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett and Doull's toxicology:** the basic science of poisons. 18th ed. New York: Mc Graw Hill, c2013. Chapter 9. Livro eletrônico.

SAFE WORK AUSTRALIA. **WES review 2018:** non-threshold based genotoxic carcinogens: accessory document to recommending health-based workplace exposure standards and notations: australian workplace exposure standards and advisory notations. Canberra: Safe Work Australia, 2018. Disponível em: [https://www.safeworkaustralia.gov.au/system/files/documents/1806/non-threshold\\_based\\_genotoxic\\_carcinogens\\_-\\_accessory\\_document\\_to\\_recommending\\_health-based\\_workplace\\_exposure\\_standards\\_and\\_notations.pdf](https://www.safeworkaustralia.gov.au/system/files/documents/1806/non-threshold_based_genotoxic_carcinogens_-_accessory_document_to_recommending_health-based_workplace_exposure_standards_and_notations.pdf). Acesso em: 11 out. 2019.

SANTONEN, T.; AITIO, A.; VAINIO, H. (ed.). Organic chemicals. In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). **Hunter's diseases of occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010. Chapter 42. p. 321-394.

SCOEL. **Methodology for derivation of occupational exposure limits of chemical agents:** the general decision-making framework of the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL)



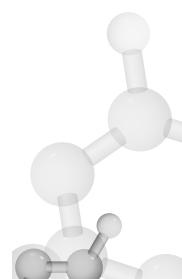
2017. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2018. Disponível em: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/3c8ef3e0-48fc-11e8-be1d-01aa75ed71a1/language-en>. Acesso em: 9 out. 2019.

**SCOEL. Methodology for the derivation of occupational exposure limits.** [Luxembourg]: Publications Office of the European Union, 2013. (Key documentation, version 7). Disponível em: <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=4526&langId=en>. Acesso em: 17 out. 2019.

**SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nickel and Inorganic Nickel Compounds.** [Brussels]: SCOEL, 2011. SCOEL/SUM/85. Disponível em: <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6935&langId=en>. Acesso em: 11 out. 2019.

**SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 1,4-Dichlorobenzene.** [Brussels]: SCOEL, 2014. SCOEL/SUM/65. Disponível em: <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=11814&langId=en>. Acesso em: 11 out. 2019.

**WHO. Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe.** 2nd ed. Copenhagen: WHO, 2000. (WHO regional publications. European series, No. 91). Disponível em: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/74732/E71922.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf). Acesso em 10 out. 2019.



# 5

## *Identificando riscos químicos nos ambientes de trabalho*

José Tarcísio Penteado Buschinelli

A possibilidade de um trabalhador adoecer pela exposição a um agente químico em um ambiente de trabalho é a preocupação primordial da Toxicologia Ocupacional. O estudo dos ambientes e dos processos produtivos dos trabalhadores deve ser cuidadoso visando sempre a reduzir esta possibilidade a um valor muito baixo.

O ponto de partida é a identificação de *perigos* e, em seguida, a verificação de quais deles significam *riscos* aos trabalhadores. Para esta tarefa, deve-se conceituar com clareza cada um deles, pois, muitas vezes, são termos tomados como sinônimos, confusão esta que é a origem de inúmeros problemas na atividade de proteger a saúde dos trabalhadores de forma eficaz.

### *5.1 Perigo e risco*

A Agência Europeia para Saúde e Segurança do Trabalho (EU-OSHA, 2016) define:

- a) **Perigo:** pode ser qualquer coisa potencialmente causadora de danos, sejam materiais, equipamentos, métodos ou práticas de trabalho.
- b) **Risco:** é a possibilidade, elevada ou reduzida, de alguém sofrer danos provocados pelo perigo.

Ao analisar estas definições, pode-se verificar que perigo é um conceito **qualitativo**, enquanto risco é um conceito **quantitativo**. Como a Toxicologia é, desde Paracelsus, quantitativa, é imperativa a avaliação de um perigo oferecer risco ou não. Com esta mesma perspectiva, a OSHA também define a *avaliação de risco*: processo que mede os riscos para a segurança e a saúde dos trabalhadores decorrentes de perigos no local de trabalho.

Uma analogia didática para o entendimento da diferença entre perigo e risco são os terremotos. Um terremoto de magnitude 6,5 na escala Richter é um perigo em zonas urbanas e pode levar a muitas mortes por destruição de edificações. O risco de ocorrência de um terremoto desta magnitude no Brasil não é zero: foi estimada, por exemplo, a probabilidade de ocorrência de 5,9% a cada cem anos na Região Sudeste (BERROCAL et al., 1996).

No Japão, a probabilidade de um sismo desta magnitude ocorrer é centenas de vezes maior: o perigo é o mesmo, mas o risco no Japão é maior. Como consequência, o Código de Obras do Japão é muito exigente em termos de construções antissísmicas, já o do Brasil não. Isso mostra que a avaliação do risco (probabilidade de o perigo ocorrer) define as tomadas de decisão em relação à necessidade de medidas de proteção ou não.

O IPCS também se preocupou em definir claramente os termos (IPCS, 2004):

- a) **Perigo (hazard):** propriedade inerente de um agente ter o potencial de causar efeitos adversos quando um organismo, sistema ou (sub)população é exposta a este agente.
- b) **Risco (risk):** probabilidade de um efeito adverso ser causado a um organismo, sistema ou (sub)população sob circunstâncias de exposição a este agente.

A Norma Regulamentadora nº 9 (NR-9) do Ministério do Trabalho, que estabelece o Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA), também traz este conceito em um dos seus itens:

**9.1.5** Para efeito desta NR, consideram-se riscos ambientais os agentes físicos, químicos e biológicos existentes nos ambientes de trabalho que, em função de sua natureza, **concentração ou intensidade e tempo de exposição, são capazes de causar danos à saúde do trabalhador.** (BRASIL, 1978, p. 1, grifo do autor)

Ou seja, não basta a presença de um agente químico no ambiente de trabalho, há necessidade de se mensurar **a probabilidade de**

este causar efeitos nocivos aos trabalhadores expostos: o risco. Para isso, é necessário saber a informação quantitativa, e isso Paracelsus já des tacou há cerca de 500 anos, quando enunciou que a dose faz o veneno.

O levantamento de perigos é o passo inicial e, para avaliar se este perigo configura um risco, é necessário o estudo das características físico-químicas, da frequência do uso, de como é o processo em que é utilizado, do local do corpo em que há o contato (e se há o contato), da possibilidade de absorção na via em que se dá o contato/exposição, entre outras informações. Por fim, se necessário, deve-se realizar a avaliação quantitativa.

De posse dessas informações, devem-se comparar os resultados com um *critério* para então se definir qual a probabilidade de dano deste perigo. No caso das substâncias químicas, há um limiar em que a probabilidade de dano é elevada: os “limites” de exposição ocupacional (LEOs). Quanto mais baixa for a concentração do ambiente em relação ao LEO, menor a probabilidade de dano. Esta discussão será retomada no item 5.6.2.1 *Critérios de interpretação dos resultados*.

## 5.2 Reconhecimento de riscos químicos

Para avaliar corretamente os riscos químicos nos ambientes de trabalho, devem-se inicialmente conhecer os processos/atividades/tarefas realizados, as matérias-primas envolvidas, os processos/atividades/tarefas intermediários, os produtos finais e os resíduos por ventura gerados. As substâncias utilizadas são os perigos e, para saber se um perigo pode se caracterizar em risco, vários itens devem ser observados em conjunto:

- a) **Toxicidade:** quanto mais baixas as doses que podem causar efeitos adversos, maior a toxicidade de uma substância. Os LEOs são um bom indicativo: LEOs baixos significam maior probabilidade de o perigo se transformar em risco. Como exemplos, podem-se citar a amônia ( $\text{NH}_3$ ) e o dióxido de nitrogênio ( $\text{NO}_2$ ). Ambos são classificados como gases e vapores irritantes, mas a ACGIH estabeleceu o TLV-TWA da amônia ( $\text{NH}_3$ ) em 25 ppm, enquanto que o TLV-TWA do dióxido de nitrogênio ( $\text{NO}_2$ ) é de 0,2 ppm. Ou seja, a probabilidade do  $\text{NO}_2$  se tornar um risco aos trabalhadores expostos é maior que a exposição à  $\text{NH}_3$ .

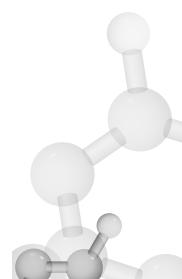
- b) **Características físico-químicas:** líquidos voláteis e gases podem ocasionar exposição ocupacional com grande facilidade. No caso de sólidos maciços, isso só ocorre se sofrerem processos como corte, moagem e abrasão. Os trabalhadores que manuseiam sólidos em forma de pó podem expor-se a eles em operações de transporte, pesagem, mistura e embalagem. Sólidos pastosos normalmente não oferecem risco.
- c) **Biodisponibilidade:** as características físico-químicas que influenciam na absorção do agente químico e na sua toxicocinética também têm grande influência no reconhecimento de riscos.
- d) **Frequência de uso:** a exposição contínua a uma substância sempre aumenta a probabilidade desta se transformar em risco. Quanto mais esporádica é a exposição, menor a possibilidade deste perigo se materializar em risco.
- e) **Proteção coletiva:** processos enclausurados ou com boa ventilação exaustora podem minimizar ou eliminar a exposição a um perigo e assim a probabilidade de dano pode ser muito baixa.

### *5.2.1 Toxicidade: identificando as substâncias químicas*

A correta identificação da substância química é o primeiro passo para um bom reconhecimento de risco, pois dela dependem as informações corretas sobre a toxicidade e as características físico-químicas. Se a identificação não for bem feita, pode-se obter informação errada para a substância, prejudicando todo o trabalho desde o início. É recomendável que se utilize um sistema de identificação por números.

#### *5.2.1.1 Números de identificação de substâncias químicas*

Existem vários sistemas de numeração para facilitar a identificação das substâncias químicas, sendo o mais conhecido e utilizado o número CAS. Esse sistema que regista cada substância química com um número é fornecido pelo Chemical Abstrats Service (CAS) desde 1965. Atualmente existem cerca de 60 milhões de substâncias catalogadas e cerca 12 mil são incluídas diariamente (BUSCHINELLI; KATO, 2012).



O sistema de numeração permite separar os isômeros, como os de xileno, por exemplo, que têm um número CAS para cada um deles: o ortoxileno é 95-47-6, o metaxileno é 108-38-3 e o paraxileno é 106-42-3. Possibilita, ainda, agrupar os sinônimos e os diferentes nomes adotados nos diferentes idiomas, como no caso do cloreto de metileno, que em português recebe várias denominações e siglas – diclorometano, dicloreto de metileno, Freon 30, R-30, DCM –, mas seu número CAS é 75-09-2.

O fungicida mancozebe pode ser encontrado no mundo inteiro com dezenas de nomes químicos e comerciais: Carbamic acid, ethylenebis{dithio-}, manganese zinc complex (8CI); Carbamodithioc acid, 1,2-ethanediylbis, manganous zinc salt; Dithane (mancozeb) M-45 technical premix; Dithane M-45; Mancozebe; Maneb com Zinco; Fore; Mancozeb; {{1,2-ethanediylbis{carbamodithioato}}(2-)}-, {{1,2-ethanediylbis{carbamodithioato}}(2-)}Zinc; Mancozeb Zinc; Mankoceb; mankozeb; Manzate 200; Manzeb; Manzin 80; Mn-Zn Ethylene bisdithiocarbamate; Nemispor; Pace fungicide (014504+113501); Penncozeb; Policar MZ; Policar S; Vondozeb Plus; Zinc íon and manganese ethylenebisdithiocarbamate 80%; Zinc íon and manganese ethylenebis-dithiocarbamate; Zinc manganese ethylenebisdithiocarbamate. Todas essas denominações têm o número CAS 8018-01-7 (BUSCHINELLI; KATO, 2012).

Além das substâncias puras, algumas misturas também possuem número CAS, como, por exemplo, a mistura dos isômeros de xileno (orto, meta e para), que é registrada como CAS 1330-20-7, ou mesmo outras misturas comerciais de grande importância. O querosene e a gasolina são misturas de centenas de hidrocarbonetos, mas são registradas no CAS como 8008-20-6 e 8006-61-9, respectivamente (BUSCHINELLI; KATO, 2012; NCBI, 2019?).

Existem também outros sistemas numéricos de identificação de substâncias químicas que surgiram ao longo do tempo, como o da Organização das Nações Unidas (ONU). O número da ONU (UN Number) existe somente para substâncias perigosas (inflamáveis, explosivas, muito perigosas) e visa basicamente à segurança no transporte. A Comissão Europeia (CE), através da ECHA e do European Chemical Substances Information System (Esis) também elaborou um sistema de registro que é denominado EU Einecs/Elincs (BUSCHINELLI; KATO, 2012).



### **5.2.1.2 Fontes de informações sobre produtos químicos: FISPQs, SDSs e boletins técnicos**

Os produtos químicos podem ser definidos como substância química pura, simples, composta ou, ainda, misturas. As misturas podem ser de líquidos, sólidos, gases e mistas, com sólidos e líquidos ou gases e líquidos (BUSCHINELLI; KATO, 2012).

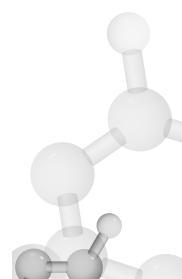
Esse tipo de informação pode ser encontrado em várias fontes, mas, no Brasil, foi institucionalizada a Ficha de Informações sobre Produtos Químicos (FISPQ),<sup>1</sup> elaborada pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) por meio da norma ABNT 14.725 de 2010. Ela segue as orientações da ONU sobre rotulagem de produtos químicos, o Sistema Globalmente Harmonizado de Classificação e Rotulagem de Produtos Químicos (GHS), o qual também é exigido pela NR-26 do Ministério do Ministério do Trabalho e Emprego.

As informações estabelecidas pelo sistema GHS são as seguintes, nesta ordem (BUSCHINELLI; KATO, 2012):

- a) Identificação do produto e da empresa;
- b) Identificação dos perigos;
- c) Composição e informação dos ingredientes;
- d) Medidas de primeiros socorros;
- e) Medidas de combate a incêndio;
- f) Medidas de controle para derramamento ou vazamento;
- g) Manuseio e armazenamento;
- h) Controle da exposição e EPIs;
- i) Propriedades físico-químicas;
- j) Estabilidade e reatividade;
- k) Informações toxicológicas;
- l) Informações ecológicas;
- m) Considerações sobre tratamento e disposição;

---

<sup>1</sup> Em inglês, a ficha é denominada *Safety Data Sheet* (SDS) ou *Material Safety Data Sheet* (MSDS).



- n) Informações sobre transporte;
- o) Regulamentações;
- p) Outras informações.

As FISPQs contêm informações sobre os perigos dos produtos químicos, mas em que medida estes poderão se constituir em riscos vai depender da análise do cenário de exposição, levando em conta a frequência de uso, as características físico-químicas, a forma como é manuseado, o(s) local(is) de contato, o tempo durante o qual há exposição, a concentração, a biodisponibilidade do composto etc. (BUSCHINELLI; KATO, 2012).

As informações das FISPQs sobre a toxicologia em geral são resumidas e, desta forma, recomenda-se sempre, a partir das informações da composição do produto apresentadas no item c, procurar informações mais aprofundadas para cada ingrediente existente em bases de dados de toxicologia. A pesquisa da substância deve ser feita pelo número CAS.

Existem inúmeras fontes de informações sobre substâncias químicas disponíveis *on line* que podem ser consultadas gratuitamente, como, por exemplo:

- a) Toxnet (<https://toxnet.nlm.nih.gov/>): base mantida pelo National Institutes of Health (NIH – Institutos Nacionais de Saúde) dos Estados Unidos;
- b) NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards (<https://www.cdc.gov/niosh/npg/default.html>): base mantida pelo Center Disease Control and Prevention (CDC – Centro de Controle e Prevenção de Doenças) dos Estados Unidos;
- c) Gestis Substances Database ([http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_en/000000.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$vid=gestiseng:sdbeng\\$3.0](http://gestis-en.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_en/000000.xml?f=templates$fn=default.htm$vid=gestiseng:sdbeng$3.0)): base mantida pelo Institut für Arbeitsschutz (Instituto de Segurança e Saúde do Trabalho) da Alemanha (base em inglês e alemão);
- d) INSSBT (<http://www.insht.es/portal/site/Insht/menuitem.a82abc159115c8090128ca10060961ca/?vgnnextoid=4458908b51593110VgnVCM100000dc0ca8c0RCRD>): base mantida pelo Instituto Nacional de Seguridad Salud y Bienestar nel Trabajo da Espanha;



- e) IPCS (<http://www.inchem.org/>): parceria da OMS e do Canadian Centre for Occupational Health and Safety (CCOHS – Centro Canadense de Saúde e Segurança do Trabalho) com apoio de várias entidades internacionais, como a OIT, entre outras.

## *5.3 Características físico-químicas e a exposição dos trabalhadores*

As características físico-químicas e a forma como a substância é manuseada podem aumentar ou diminuir a exposição dos trabalhadores.

### *5.3.1 Gases e vapores*

Gases e vapores são as formas de maior potencial de absorção de substâncias químicas nos ambientes de trabalho, tanto por via respiratória, quanto por via cutânea e são geralmente grande preocupação dos higienistas ocupacionais.

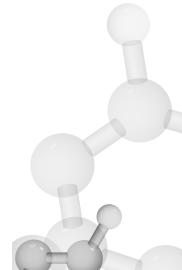
### *5.3.2 Líquidos*

A simples presença de um líquido no ambiente de trabalho é sempre fonte potencial de vapores, e por isso saber a volatilidade de tal substância é fundamental para o bom reconhecimento de riscos. Quanto menor o PE<sup>2</sup> da substância, mais volátil ela é e maior é o potencial de concentração de vapores a que os trabalhadores serão expostos. Em conjunto com esta variável, a temperatura do ambiente de trabalho e/ou do processo deve ser observada.

A superfície de evaporação do líquido também possui grande influência: quanto maior a superfície de líquido exposta ao ambiente, maior o potencial de exposição. Uma superfície sendo pintada, por exemplo, possibilita maior evaporação de solvente orgânico da tinta, expondo muito mais do que a abertura de um recipiente pequeno com o mesmo solvente.

---

<sup>2</sup> Ou quanto maior sua pressão de vapor.



A forma de manuseio é outra variável importante. Se o líquido estiver sendo borrifado, haverá um potencial de exposição maior, pois, além do aumento da área de evaporação representado pela grande superfície formada pela soma da superfície das gotículas em contato com o ar, poderá haver exposição à substância também na sua forma líquida, no caso como particulado líquido (névoa).

Caso o líquido não seja uma substância pura, mas uma mistura, deve-se atentar se esta é homogênea ou heterogênea, se é uma mistura de líquidos miscíveis ou solução de um líquido com compostos iônicos.

### 5.3.2.1 Mistura de líquidos

Em uma mistura homogênea de líquidos miscíveis, há evaporação de todas as substâncias nela presentes, mas a proporção dos vapores no ambiente depende da concentração na mistura e da volatilidade de cada uma. Um exemplo de mistura miscível é a de água com etanol. Como ambas são voláteis (água com PE = 100 °C e PV = 23,3 mmHg a 25 °C e etanol com PE = 79 °C e PV = 59 mmHg a 25 °C), haverá vapores das duas no ambiente, mas em proporções diversas. Se a mistura for de 50% para cada, o etanol estará em maior concentração no vapor, pois é mais volátil. O odor etílico da cachaça, que possui cerca de 40% de etanol, é bom exemplo de uma solução de água com etanol (NCBI, 2019?).

Do mesmo modo, uma solução de água com ácido acético (PE = 118 °C e PV = 15,7 mmHg a 25 °C), em partes iguais terá maior concentração de vapor d'água na superfície, que é o componente mais volátil da mistura. O vinagre é uma solução de água com cerca de 5% ácido acético, e é possível sentir o odor deste ácido (NCBI, 2019?).

Já o aditivo para radiador de carro é uma solução de água com cerca 30% a 50% de etilenoglicol (PE = 197 °C e PV = 0,06 mmHg a 20 °C) e a concentração de vapor deste componente será muito baixa, dada a sua baixa volatilidade (NCBI, 2019?).

As substâncias não hidrossolúveis, como os solventes orgânicos, também formam soluções líquidas homogêneas e a concentração de vapores emanados para o ambiente depende da volatilidade de cada componente. Como exemplo, pode-se imaginar um hipotético tiner com cetonas e hidrocarbonetos aromáticos com os compostos listados no quadro abaixo:

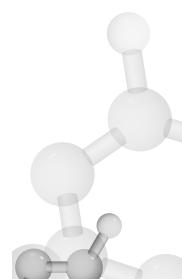
**Quadro 1** Composição hipotética de um tiner e suas características físico-químicas

Substância	Sinônimos	Número CAS	PE (em °C)	PV (mmHg a 25 °C)
2-butanona	Metil-etil-cetona, MEK	78-93-3	80	90,6
Metil-benzeno	Tolueno, Toluol	108-88-3	110	28
4-metil-2-pentanona	Metil-isobutil-cetona,	108-10-1	116	19,9
Etil-benzeno	Etil-benzol, Feniletano	100-41-4	136	9,6
Butil-benzeno	Butil-benzol, Fenilbutano	104-51-8	183	1

Fonte: NCBI (2019?).

Supondo que cada um componha 20% do produto, as proporções no vapor às quais um trabalhador estaria exposto seriam muito diversas, com a seguinte ordem de proporção no vapor emanado: MEK > Tolueno > MIBK > Etil-benzeno > Butil-Benzeno. Este último estaria em uma concentração baixíssima, pois é muito pouco volátil.

Se for adicionada água neste tiner, ele deixaria de ser uma mistura homogênea e seria difícil utilizá-lo como solvente de tintas e vernizes, pois a água é muito polar e não se mistura com substâncias apolares e pouco polares, conforme visto no Capítulo 2. Já o etanol poderia ser adicionado a este tiner, que continuaria homogêneo, pois esta substância tem uma polaridade intermediária e pode se dissolver tanto em água, quanto em solventes orgânicos. Aliás, álcoois são ingredientes comuns em tiner.



Uma mistura de substâncias orgânicas também pode ser pouco volátil. Por exemplo, o óleo lubrificante básico (óleo mineral com CAS 74869-22-0) é uma mistura de hidrocarbonetos com cadeias que vão de 15 a 50 carbonos, com uma faixa de PE entre 371 °C e 538 °C (PETROBRAS DISTRIBUIDORA, 2015). Esta mistura com elevado PE praticamente não expõe os trabalhadores aos seus vapores se estiver sendo manuseada em temperatura ambiente. Sómente em elevadas temperaturas e/ou se houver processos com formação de particulados líquidos (névoas) em um processo em que o óleo é borrifado, por exemplo, poderão ocorrer exposições significativas à mistura.

### 5.3.2.2 Soluções líquidas

Nas soluções aquosas com compostos iônicos solúveis, sómente a água é volátil. Só haverá exposição do trabalhador se o seu manuseio levar à formação de particulados líquidos (névoa), conforme visto no Capítulo 2 (Figura 19). O contato com a pele poderá levar a efeitos locais, e a absorção cutânea do composto iônico dissolvido geralmente é desprezível em pele íntegra. Pode ocorrer exposição do trabalhador durante o preparo das soluções aquosas, pois normalmente os compostos iônicos são sólidos friáveis e o seu manuseio, quando secos, pode levar à geração de poeira.

Os compostos iônicos solúveis na água podem ser inorgânicos ou orgânicos. Os inorgânicos podem ser sais e óxidos de metais ou ácidos e bases inorgânicas, como cloreto de sódio ( $\text{NaCl}$ ), fluoreto de cálcio ( $\text{CaF}_2$ ), soda cáustica ( $\text{NaOH}$ ), ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ), cloreto de amônio ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ), sulfato de níquel ( $\text{NiSO}_4$ ), cloreto de cobalto ( $\text{CoCl}_2$ ), sulfato ferroso ( $\text{FeSO}_4$ ), ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) etc. Os orgânicos podem ser sais de ácidos orgânicos, como acetato de sódio, acetato de chumbo, estearato de sódio (sabão), ou sais de bases orgânicas, como cloreto de fenilamônio, ou um sal de amônio quaternário, como o cloreto de diisobutil fenoxietoxietilimetilbenzilamônio (detergente bactericida) (NCBI, 2019?). Algumas substâncias orgânicas com moléculas pequenas e de grande polaridade, como a glicose, podem solubilizar-se na água, mesmo em forma não iônica.

Das soluções aquosas normalmente não emanam vapores além da própria água, mas, dependendo do  $\text{pK}_a$  da substância e do  $\text{pH}$  do meio, poderá haver volatilização quando um íon componente da solução se transforma na forma molecular (ver o item 2.3.2.1 A “gangorra”



*ácido-base*). O ânion acetato, par conjugado do ácido acético (ácido fraco  $pK_a = 4,75$ ), quando em meio alcalino ou neutro não forma ácido acético em solução aquosas, mas se a solução for acidificada, o acetato (íon) se transforma em ácido acético (molécula não iônica e volátil) por deslocamento de equilíbrio. Já o íon cloreto ( $Cl^-$ ), par conjugado do ácido clorídrico ( $HCl$ ,  $pK_a < 1$ ) não sofre este fenômeno, pois é par conjugado de ácido forte.

Como a volatilização implica em perda da substância, este é um fenômeno geralmente não desejado e, portanto, as soluções aquosas em geral levam à exposição aos solutos em forma de névoas.

### 5.3.3 Sólidos

Materiais sólidos podem propiciar exposição ocupacional somente se forem manuseados de forma a produzir particulados sólidos para o ambiente, como pesagem, mistura, ensacamento, por exemplo. Se estiverem em forma de pó seco, o risco de exposição é maior, enquanto que os materiais em forma de grânulos ou briquetes têm menor possibilidade de formação de aerodispersóis.

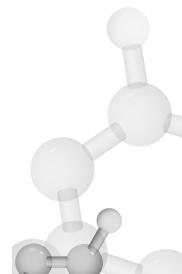
Em caso de briquetes ou blocos maiores, há possibilidade de exposição quando da moagem ou abrasão na superfície.

Já o manuseio de sólidos higroscópicos que ficam pastosos com a absorção da umidade do ar, como a soda cáustica ( $NaOH$ ) pura, preocupa apenas como risco de acidentes em caso de contato accidental com a pele e/ou olhos sem proteção, pois não emite particulados para ambiente.

## 5.4 Conceito e nomenclatura de contaminantes no ar

Muitas vezes, a nomenclatura de contaminantes no ar utilizada nas fontes de dados causa confusão. Por este motivo, foram padronizadas para esta publicação as denominações das diferentes formas em que os agentes químicos podem aparecer nos ambientes de trabalho conforme segue:

**Gases e vapores:** são formados por moléculas das substâncias dispersas no ar.



**Particulados:** na literatura, muitas vezes são denominados “aerosóis”, independentemente de serem sólidos ou líquidos. Para fins desta publicação, usaremos as seguintes nomenclaturas:

- a) Particulados líquidos: são constituídos de gotículas de líquidos dispersos no ar, podendo ser névoas ou neblinas: névoas são geradas diretamente do líquido por uma ação mecânica (borrifamento, borbulhamento) e podem conter as substâncias dissolvidas neste líquido; neblinas são formadas por condensação de vapores em gotículas de líquidos e não contêm as substâncias dissolvidas no líquido que as gerou;
- b) Particulados sólidos: são poeiras e fumos. Poeiras são definidas como particulados sólidos em suspensão no ar obtidos por pulverização mecânica de um material originalmente em estado sólido (ILO, c2015). Fumos são misturas de particulados muito finos, fumaça e até gases e vapores, liberados ao ar como resultado de uma transformação química decorrente de reações químicas, de aquecimento ou de uma explosão, mas o termo se aplica mais para as partículas sólidas da mistura (ILPI, c2019). Especificamente fumos metálicos são particulados sólidos formados pela evaporação de metais fundidos e pela oxidação destes pelo oxigênio do ar, seguida da condensação pelo resfriamento ao encontrar temperaturas mais baixas na atmosfera (COLACIOOPPO, 1985). Já o tamanho da partícula<sup>3</sup> influí na região da árvore respiratória que ela vai atingir, e isso tem impacto na absorção de substâncias para efeitos tóxicos sistêmicos e/ou nos efeitos locais no próprio aparelho respiratório, como irritação, fibrose ou câncer.

Os particulados, sejam eles sólidos ou líquidos, são divididos em (ACGIH, 2017; FUNDACENTRO, 2007):

- Particulado inalável: fração de material particulado suspenso no ar constituída por partículas de diâmetro aerodinâmico menor que 100 µm, capaz de entrar pelas narinas e pela boca, penetrando no trato respiratório durante a inalação. É apropriado para avaliação do risco ocupacional associado a partículas que exercem efeito adverso quando depositadas no trato respiratório como um todo.

---

<sup>3</sup> O tamanho é dado pelo diâmetro aerodinâmico, que é calculado pela multiplicação do diâmetro físico pela raiz quadrada da densidade da partícula. Este conceito será retomado no Capítulo 8.



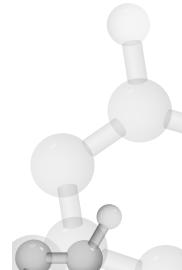
- Particulado torácico: fração de material particulado suspenso no ar constituída por partículas de diâmetro aerodinâmico menor que 25 µm, capaz de passar pela laringe, entrar pelas vias aéreas superiores e penetrar nas vias aéreas dos pulmões. É apropriado para avaliação do risco ocupacional associado a partículas que exercem efeito adverso quando depositadas nas regiões traqueobronquial e de troca de gases.
- Particulado respirável: fração de material particulado suspenso no ar constituída por partículas de diâmetro aerodinâmico menor que 10 µm, capaz de penetrar além dos bronquíolos terminais e se depositar na região de troca de gases dos pulmões, causando efeito adverso nesse local.
- Particulado total: material particulado total suspenso no ar coletado. A coleta de particulado total deve ser utilizada somente quando não houver indicação específica para coleta de particulado inalável, torácico ou respirável.

Esses conceitos são importantes inclusive para interpretação dos LEOs publicados. A ACGIH, por exemplo, em geral indica indiretamente qual a forma do contaminante a que o seu LEO se refere. Quando se trata de gás ou vapor, o LEO é dado em partes por milhão (ppm). Quando é particulado (líquido ou sólido), é dado em mg/m<sup>3</sup> e geralmente há indicação da fração que deve ser coletada. Por exemplo, para uma mistura líquida não volátil, como o óleo mineral,<sup>4</sup> o LEO é de 5 mg/m<sup>3</sup> para o seu particulado líquido (névoa) e refere-se à fração inalável, o que é indicado pela notação (I).

Quando a substância ou a mistura é de um líquido pouco volátil, mas com possibilidade de existir um pouco de vapor emanado da superfície do particulado líquido (névoa), o LEO se refere a ambas as frações e tem a notação IFV (Fração Inalável e Vapor). O óleo diesel com LEO de 100 mg/m<sup>3</sup> e o inseticida Malation com LEO de 1 mg/m<sup>3</sup> são exemplos. Já para o particulado sólido (poeira) de sílica livre cristalina, o LEO é de 0,025 mg/m<sup>3</sup> e refere-se à fração respirável, indicada pela notação (R), enquanto que, para o Caulin, é de 2 mg/m<sup>3</sup> e a fração indicada é a inalável (I). Quando não há indicação da fração a ser coletada, refere-se ao particulado total, como, por exemplo, o LEO de chumbo inorgânico, que é de 0,05 mg/m<sup>3</sup> (ACGIH, 2017).

---

<sup>4</sup> Trata-se do óleo mineral puro ou tratado, pois o não tratado possui contaminantes e é tratado à parte.



## 5.5 Quando avaliar quantitativamente

Devem-se pesar dois fatores para decidir se há necessidade da avaliação quantitativa de um agente químico: seu LEO e suas características físico-químicas em conjunto com sua forma de manuseio/exposição, vistos anteriormente.

Se o LEO da substância em questão é muito baixo, mesmo que suas características físico-químicas, avaliadas em conjunto com a forma de manuseio, não indiquem uma exposição significativa, pode ser necessária uma avaliação quantitativa para se ter mais segurança no dimensionamento do risco. Por exemplo, o berílio e seus compostos solúveis ou insolúveis possuem um TLV-TWA (ACGIH, 2017) de apenas 0,00005 mg/m<sup>3</sup>, ou seja, por menor que seja a possibilidade de geração de poeira no manuseio destes, há grande risco deste valor tão baixo ser atingido.

Já o talco (CAS 14807-96-6) possui um TLV-TWA de 2,0 mg/m<sup>3</sup> (ACGIH, 2017), cerca de 40 mil vezes maior que o Berílio, e somente com um simples manuseio que gere continuamente grande quantidade de poeira no ar, como moagem, pesagem, ensacamento, haveria possibilidade de originar uma concentração próxima ao TLV, o que justificaria uma avaliação quantitativa.

No caso de líquidos voláteis, pode-se tomar como exemplo o manuseio em laboratório de uma pequena quantidade em frascos com aberturas estreitas e em temperatura ambiente. Imaginando que o manuseio seja realizado na bancada, fora de uma capela de exaustão, se o líquido for uma mistura de isômeros de xilenos (CAS 1330-20-7), que possui pontos de ebulição entre 138 °C e 144 °C e um TLV-TWA de 100 ppm, é pouco provável que a concentração ambiental se aproxime desse valor. Porém, se for clorofórmio (CAS 67-66-3), cujo PE é de 61 °C e o TLV-TWA é de 10 ppm, a probabilidade de a situação levar a concentrações próximas ou até maiores que este LEO é significativa e justificaria uma avaliação ambiental.

As características toxicológicas da substância também devem ser levadas em conta na decisão de proceder a uma avaliação quantitativa ou não. No caso de substâncias que não possuem efeitos agudos e produzem tipicamente efeitos crônicos em períodos de tempo longos – como sílica livre cristalina, compostos inorgânicos de metais pesados, como chumbo (Pb), mercúrio (Hg) entre outros – e que, em virtude dessa característica, têm LEOS estabelecidos como médias ponderadas



para exposições de 8 horas, se as tarefas que levam à exposição são curtas (alguns minutos) e realizadas poucas vezes durante a jornada de trabalho, é pouquíssimo provável que a concentração média nas 8 horas de jornada seja significativa.

Por outro lado, se a substância possui marcados efeitos agudos, como, por exemplo, os irritantes do dióxido de enxofre ( $\text{SO}_2$ ) e/ou os depressores do SNC do éter etílico, os LEOs para exposições de 15 minutos (STEL) ou mesmo teto (Celing) podem ser atingidos durante a tarefa e mesmo exposições curtas devem ser analisadas com cuidado.

### *5.5.1 Ferramentas de estimativa de concentração*

A decisão de realizar ou não avaliação quantitativa pode ser auxiliada por ferramentas que permitem estimar a exposição a agentes químicos. A base de dados ChemSafetyPro<sup>5</sup> é exemplo de uma dessas ferramentas. Algumas são voltadas para as áreas de meio ambiente, outras para consumidores e há algumas para estimar a exposição ocupacional. A European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (ECETOC)<sup>6</sup>, por exemplo, possui uma série de ferramentas disponíveis gratuitamente, inclusive para a área ocupacional. Para utilizar essas bases, é preciso conhecer muito bem o ambiente de trabalho e os processos/tarefas desenvolvidos, além, naturalmente, de ter a correta identificação do agente químico e de suas características físico-químicas.

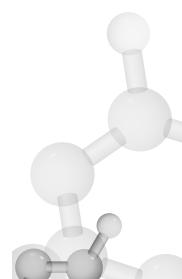
Algumas ferramentas aceitam o código de processos da ECHA<sup>7</sup>, denominado “PROC”, facilitando seu manuseio. Por exemplo, o código PROC7 significa operação de borifar o produto em indústria, o código PROC8a significa transferência (carga/descarga) de/para contenedores/vasos grandes. Quando a ferramenta não aceita o PROC, ou o utilizador não possui a lista de códigos, deve(m)-se descrever a(s) tarefa(s).

---

<sup>5</sup> Pode ser consultada gratuitamente pelo site: [chemsafetypro.com/Topics/CRA/Overview\\_of\\_Exposure\\_Assessment\\_Tools\\_for\\_Chemical\\_Risk\\_Assessment.html](http://chemsafetypro.com/Topics/CRA/Overview_of_Exposure_Assessment_Tools_for_Chemical_Risk_Assessment.html)

<sup>6</sup> Consulta pelo site: <http://www.ecetoc.org/>

<sup>7</sup> Consulta pelo site: <https://echa.europa.eu/>



**Quadro 2** Ferramentas disponíveis para estimativa da concentração de exposição ocupacional e suas características

Ferramenta/link <sup>(1)</sup>	Utilidade	Limitações
ECETOC TRA ( <a href="http://www.ecetoc.org/tools/targeted-risk-assessment-tra/">http://www.ecetoc.org/tools/targeted-risk-assessment-tra/</a> )	Sólidos e líquidos voláteis Exposição por inalação e dérmica	Névoas, fibras, fumos, gases, e sólidos em líquidos
MEASE ( <a href="https://www.ebrc.de/industrial-chemicals-reach/projects-and-references/mease.php">https://www.ebrc.de/industrial-chemicals-reach/projects-and-references/mease.php</a> )	Sólidos e líquidos Exposição por inalação e dérmica	Só para metais e substâncias inorgânicas. Solventes, p. ex., não está no seu escopo
EMKG-exp-tool ( <a href="https://www.reach-helpdesk.de/en/Exposure/Exposure.html">https://www.reach-helpdesk.de/en/Exposure/Exposure.html</a> )	Sólidos e líquidos Exposição por inalação	Fumos, poeiras, névoas, gases, carcinogênicos, mutagênicos e tóxicos para reprodução
Stoffenmanager ( <a href="https://stoffenmanager.nl/">https://stoffenmanager.nl/</a> )	Sólidos e líquidos Exposição por inalação	Fibras, gases, fumos metálicos e ácidos
Advanced Reach Tool (ART) ( <a href="https://www.advancedreachtool.com/">https://www.advancedreachtool.com/</a> )	Sólidos e líquidos Exposição por inalação	Fibras, gases, fumos, soluções de sólidos em líquidos

<sup>(1)</sup> Acessos em 27 de abril de 2018.

Fonte: ChemSafetyPro (c2018).

Todas as ferramentas estão disponíveis em inglês e a maioria delas também possue versões em alemão, holandês, francês entre outras. A única ferramenta que possui versão em espanhol é a Stoffenmanager, hospedada na Holanda.

## 5.6 Avaliação quantitativa

A Higiene Ocupacional não é objeto deste livro, mas o objetivo deste item é trazer algumas informações ao profissional de SST que

podem ser úteis no acompanhamento do trabalho do higienista, bem como na interpretação dos resultados obtidos nas avaliações.

### **5.6.1 Escolha do prestador de serviços**

Uma vez identificada a substância e a situação em que deve ser realizada uma avaliação quantitativa, deve-se escolher o prestador de serviços, exceto nos casos em que a própria empresa tenha estrutura para realizá-los.

Existem dois trabalhos distintos: coleta das amostras em campo e análise das amostras.

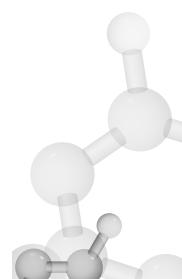
Há prestadores de serviços que realizam ambos e outros que fazem a amostragem em campo e enviam a um laboratório de terceiros para ser analisada. Há ainda laboratórios que realizam análises das amostras coletadas pelo pessoal da empresa, e existem ainda outros que somente realizam análises das amostras coletadas em campo pela sua própria equipe, o que teoricamente é o mais correto, pois uma boa análise começa na boa coleta.

#### **5.6.1.1 Capacitação técnica do laboratório**

Para uma escolha acertada, é fundamental exigir as credenciais técnicas de quem irá executar o serviço. Para isso, é recomendável que seja solicitado o certificado de **proficiência** fornecido por esquemas externos de avaliação para as análises a serem efetuadas. Isto é ainda mais importante para prestadores de serviços que fazem coleta e enviam-na para terceiros realizarem a análise.

#### **5.6.1.2 Método de avaliação**

É importante solicitar ao prestador a informação sobre os métodos que serão utilizados, os quais devem ser validados. Os métodos validados mais utilizados internacionalmente são os da NIOSH (2016) e da OSHA (2019?), disponíveis na internet. Eles detalham o meio em que será realizada a coleta, o fluxo de ar da bomba de coleta, quantos brancos de campo devem ser usados e o método analítico.



## HYDROCARBONS, AROMATIC

1501

FORMULA: Table 1

MW: Table 1

CAS: Table 1

RTECS: Table 1

METHOD: 1501, Issue 3		EVALUATION: Full		Issue 1: 15 August 1990 Issue 3: 15 March 2003	
OSHA: Table 2 NIOSH: Table 2 ACGIH: Table 2		PROPERTIES: Table 1			
SYNONYMS: (Synonyms in Table 1)	Group A: benzene Group B: cumene	toluene p-tert-butyltoluene	ethylbenzene α-methylstyrene	o-xylene β-methylstyrene	m-xylene styrene
<b>SAMPLING</b>				<b>MEASUREMENT</b>	
<b>SAMPLER:</b> SOLID SORBENT TUBE (coconut shell charcoal, 100 mg/50 mg)				<b>TECHNIQUE:</b> GAS CHROMATOGRAPHY, FID	
<b>FLOW RATE:</b> Table 3				<b>ANALYTE:</b> Hydrocarbons listed above	
<b>VOL-MIN:</b> Table 3				<b>DESORPTION:</b> 1 mL CS <sub>2</sub> , stand 30 min with agitation	
<b>-MAX:</b> Table 3				<b>INJECTION VOLUME:</b> 1 μL (Group A: split 5:1; Group B: split 1:1)	
<b>SHIPMENT:</b> Routine				<b>TEMPERATURE</b>	
<b>SAMPLE STABILITY:</b> 30 days @ 5°C				<b>-INJECTION:</b> 250 °C	
<b>BLANKS:</b> 10% of samples				<b>-DETECTOR:</b> 300 °C	
				<b>-COLUMN:</b> Group A: 40 °C (10 min) to 230°C (10°C/min) Group B: 35°C (8 min) to 225°C (10°C/min)	
<b>ACCURACY</b>				<b>CARRIER GAS:</b> He @ 2.6 mL/min	
<b>RANGE STUDIED:</b> Table 3				<b>COLUMN:</b> Capillary, fused silica Group A: 30m x 0.32-mm ID; 1-μm film 100% PEG or equivalent Group B: 30m x 0.53-mm ID; 3-μm film crossbonded® 35% diphenyl 65% dimethyl polysiloxane or equivalent	
<b>BIAS:</b> Table 3					
<b>OVERALL PRECISION (S<sub>n</sub>):</b> Table 3				<b>CALIBRATION:</b> Solutions of analytes in CS <sub>2</sub>	
<b>ACCURACY:</b> Table 3					

**Figura 1** Reprodução da primeira página do método NIOSH 1501 para hidrocarbonetos aromáticos.

Fonte: NIOSH (2003).

Pode-se verificar na figura que o método NIOSH 1501 para hidrocarbonetos aromáticos exige amostragem em tubo de carvão ativado, que será dessorvido posteriormente com sulfeto de carbono (CS<sub>2</sub>), e análise por cromatografia gasosa em coluna capilar de sílica fundida com meios diferentes para os solventes do grupo A e B, com detector de ionização de chama (*Flame Ionization Detector – FID*) nas condições de temperatura, gás de arraste e outros detalhes especificados. Os solventes do grupo A (benzeno, tolueno, etil-benzeno e isômeros do xileno) devem ser analisados em uma coluna de 30 metros com 0,32 mm de diâmetro com 100% de polietilenoglicol (PEG). Já para os solventes do grupo B (cumeno, p-terc-butiltolueno, alfa e beta metil-estireno e estireno), deve ser realizada outra análise com coluna capilar de tamanho e meio diferentes da anterior.



Logo, este método não pode ser realizado com coleta por amostrador passivo, pois exige bomba de amostragem e tubo de carvão ativado. Já o método OSHA 1005 para benzeno (OSHA, 2002) permite a coleta por amostrador passivo.

Muitas vezes, o meio de coleta varia, como no caso do metanol, cuja coleta definida pelo método NIOSH 2016 (NIOSH, 2016) exige sílica gel ao invés de carvão ativado, pois esse álcool é uma molécula relativamente polar e não apresenta boa adsorção no carvão ativado.

Com o método NIOSH 2549 (NIOSH, 1996), é possível realizar análise de solventes de vários grupos diferentes, incluindo metanol, hidrocarbonetos aromáticos e alifáticos, cetonas, entre outros, em uma mesma avaliação, mas este exige tubos de absorção complexos e um chromatógrafo com detector de massa, equipamento muito mais sofisticado e caro, nem sempre disponível em muitos laboratórios.

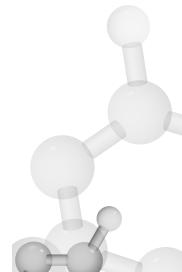
A informação prévia do método analítico pelo prestador permite ao contratante verificar se a amostragem está sendo realizada no meio correto, entre outros detalhes, como proporção de brancos de campo etc.

### **5.6.2 Interpretação dos resultados**

De posse dos resultados, devem-se comparar os valores com os respectivos LEOs e observar a necessidade ou não de ações de controle da exposição, as prioridades e o cronograma.

No entanto, às vezes, a notação dos limites de detecção e dos limites de quantificação do método analítico utilizado causa alguma confusão em profissionais não afeitos à química analítica. O Limite de Detecção (LD) de um procedimento analítico é a menor quantidade de analito na amostra que pode ser detectada, mas não necessariamente quantificada, sob as condições estabelecidas para o ensaio. Já o Limite de Quantificação (LQ) de um procedimento analítico individual é a menor quantidade do analito na amostra que pode ser quantitativamente determinada com precisão e exatidão aceitáveis (INMETRO, 2016).

Em Higiene do Trabalho, normalmente o método deve ter um LD de cinquenta a cem vezes menor do que o LEO da substância analisada e, quando nada se encontra, a notação no resultado é <n, sendo “n” o LD do método. Já o LQ é mais raro de ser declarado.



## *Não existe zero em Química Analítica*

É possível encontrar tudo em qualquer lugar. Só depende do LD utilizado na análise.

Em uma análise química, quando não se encontra a substância procurada na amostra, não se pode dizer que o resultado é zero, mas sim que ele é menor que a possibilidade do método analítico utilizado detectá-lo. Se for utilizado um método com um LD menor, poder-se-á encontrá-la. Na prática a limitação é tecnológica e de custos, não havendo sentido em utilizar métodos com LDs milhares de vezes abaixo dos valores que são de interesse.

Como exemplo, há as análises de benzeno nos ambientes de trabalho, nos quais o LD de 0,01 ppm é adequado para o LEO legal norte-americano de 1 ppm (IFA, 2018) ou do Reino Unido (HSE, 2019), mas não para avaliação de benzeno no meio ambiente urbano, que, em São Paulo, foi encontrado em  $2,9 \mu\text{m}/\text{m}^3$  ou 1 ppb (0,001 ppm) pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo – CETESB (CETESB, 2016).

Por outro lado, se a avaliação ocupacional for realizada na Alemanha, onde o valor aceitável é 0,06 ppm ou 60 ppb, o LD de 0,01 ppm, útil nos EUA e Reino Unido, deve ser mais baixo na Alemanha (IFA, 2018).

### *5.6.2.1 Critérios de interpretação dos resultados*

Se os resultados das avaliações quantitativas de um grupo de exposição similar (GES) estão abaixo ou próximos do LD do método, pode-se considerar como não havendo exposição e provavelmente a avaliação ambiental foi mal indicada. Caso os resultados estejam em níveis mais elevados, há necessidade de análise mais aprofundada.

A Higiene do Trabalho possui várias técnicas de abordagem e critérios para concluir se a exposição a determinado agente químico está controlada ou se devem ser tomadas medidas de controle. Entre os diversos métodos de análise, há o estatístico randomizado proposto pela American Industrial Hygienists Association – (Associação Americana de Higienistas Industriais – AIHA, 2015), que exige muitas amostragens ambientais e vários momentos e cálculos estatísticos complexos, o que o



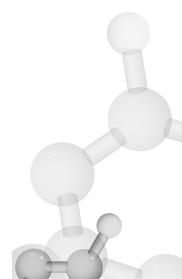
torna caro e demorado. A abordagem empírica de Hewet e a abordagem probabilística simplificada do Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS) são alternativas que exigem menos avaliações ambientais (BUSCHINELLI, 2014).

Há outros métodos que exigem menos avaliações ambientais, mas são baseados em estudo cuidadoso dos métodos e do ciclo das tarefas executadas pelo GES, e a amostragem é realizada nas piores situações de exposição.

A NIOSH (LEIDEL; BUSCH; LYNCH, 1977) considera que, se a concentração medida **na pior situação de exposição** estiver menor que metade do LEO, a situação está conforme. Se estiver entre a metade e o LEO, é situação de nível de ação e devem ser adotadas medidas adicionais de controle de exposição. Se for maior que o LEO, é inaceitável.

A norma europeia EN 689/1995 (CEN, 1995) traz que, se os resultados (de preferência três) forem menores que 10% do LEO, a exposição está aceitável. Essa norma está em revisão e há, no momento, um esboço sob consulta pública (CEN, 2016) que propõe métodos estatísticos randômicos, mas com tratamento estatístico menos rigoroso que o método AIHA. Também propõe abordagens alternativas com avaliações realizadas no pior cenário de exposição, tornando-a mais rápida e barata.

Qualquer que seja o método de abordagem e os critérios de decisão adotados, eles devem ser previstos antes da execução das avaliações. O mais importante é sempre ter a perspectiva de que a avaliação não é um fim em si, mas um meio de proteger os trabalhadores dos efeitos adversos das substâncias químicas, pois direciona as ações de controle aos pontos prioritários.



## *Referências*

- ACGIH. **TLVs® and BEIs®**: based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents. Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- AIHA. **A strategy for assessing and managing occupational exposures**. 4th. ed. Falls Church, VA: AIHA, 2015.
- BERROCAL, J. *et al.* Earthquake hazard assessment in Southeastern Brazil. **Geofísica Internacional**, Ciudad de México, v. 35, n. 3, p. 257-272, 1996. Disponível em: <http://ojs.geofisica.unam.mx/ojs6/index.php/RGI/article/view/461/444>. Acesso em: 21 out. 2019.
- BRASIL. Ministério do Trabalho. **NR 9: Programa de Prevenção de Riscos Ambientais**. Brasília, DF, Ministério do Trabalho, 1978. Disponível em: [https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/Arquivos\\_SST/SST\\_NR/NR-09.pdf](https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/Arquivos_SST/SST_NR/NR-09.pdf). Acesso em: 12 out. 2019.
- BUSCHINELLI, J. T. P.; KATO, M. **Manual para interpretação das informações sobre substâncias químicas**. São Paulo: Fundacentro, 2012. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/publicacao/detalhe/2013/3/manual-para-interpretacao-das-informacoes-sobre-substancias-quimicas>. Acesso em: 3 set. 2019.
- BUSCHINELLI, J. T. P. **Manual de orientação sobre controle médico ocupacional da exposição a substâncias químicas**. São Paulo: Fundacentro, 2014. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual\\_Contrle\\_Medico-pdf](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual_Contrle_Medico-pdf). Acesso em: 13 out. 2019.
- CEN. **Draft prEN 689: workplace exposure: measurement of exposure by inhalation to chemical agents: strategy for testing compliance with occupational exposure limit values**. Brussels: CEN, 2016.
- CETESB. **Avaliação de Benzeno; tolueno; o-xileno; m, p-xileno e etilbenzeno na atmosfera da estação de monitoramento de Pinheiros – município de São Paulo – SP 2013 – 2014**. [São Paulo]: CETESB, 2016. Disponível em: <https://www.cetesb.sp.gov.br/ar/wp-content/uploads/sites/28/2013/12/Relatorio-BTEX.pdf> Acesso em: 13 out. 2019.
- CHEMSAFETYPRO. **Overview of exposure assessment tools for chemical risk assessment**. [S.l.]: ChemSafetyPro, c2018. Disponível em: [http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/Overview\\_of\\_Expo](http://www.chemsafetypro.com/Topics/CRA/Overview_of_Expo)



[sure\\_Assessment\\_Tools\\_for\\_Chemical\\_Risk\\_Assessment.html](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2670773/). Acesso em: 13 out. 2019.

COLACIOPPO, S. Avaliação da exposição profissional a fumos metálicos em operações de solda. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v. 13, n. 49, p. 50-77, jan./mar. 1985. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/arquivos/rbsso/Artigos%2049/V13%20n49-03.pdf>. Acesso em: 14 out. 2019.

EU-OSHA. **Occupational safety and health risk assessment methodologies**. [S.l.]: EU-OSHA, 2016. Disponível em: [https://oshwiki.eu/wiki/Occupational\\_safety\\_and\\_health\\_risk\\_assessment\\_methodologies](https://oshwiki.eu/wiki/Occupational_safety_and_health_risk_assessment_methodologies). Acesso em: 11 out. 2019.

FUNDACENTRO. **Norma de higiene ocupacional**: procedimento técnico: coleta de material particulado sólido suspenso no ar de ambientes de trabalho. São Paulo: Fundacentro, 2007. (Normas de higiene ocupacional – NHO, 08). Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/normas-de-higiene-ocupacional/download/Publicacao/201/NHO08-pdf>. Acesso em: 13 out. 2019.

HSE. **EH40/2005 workplace exposure limits**. 3rd. ed. Norwich: HSE, 2018. Disponível em: <http://www.hse.gov.uk/pUbs/priced/eh40.pdf>. Acesso em: 13 out. 2019.

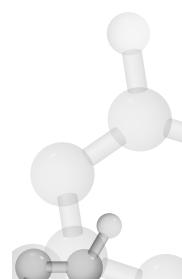
IFA. **GESTIS international limit values**. [Sankt Augustin]: IFA, 2018. Disponível em: <https://limitvalue.ifa.dguv.de/>. Acesso em: 13 out. 2019.

INMETRO. Coordenação Geral de Acreditação. **Orientação sobre validação de métodos analíticos**: documento de caráter orientativo: DOQ-CGCRE-008. Revisão 5. [S.l.]: INMETRO, 2016. Disponível em: [http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/CGCRE/DOQ/DOQ-CGCRE-8\\_05.pdf](http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/CGCRE/DOQ/DOQ-CGCRE-8_05.pdf). Acesso em: 13 out. 2019.

ILO. **Encyclopaedia of occupational health & safety**. Geneva: ILO, c2015. Part VI. General hazards. Disponível em: <http://www.ilo-encyclopaedia.org/part-iv-66769/epidemiology-and-statistics-3275>. Acesso em: 21 out. 2019.

IPCS. **IPCS risk assessment terminology**. Geneva: IPCS, 2004. (IPCS harmonization Project, document no. 1). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj1.pdf>. Acesso em: 9 out. 2019.

LEIDEI, N. A.; BUSCH, K. A.; LYNCH, J. R. **Occupational exposure sampling strategy manual**. Cincinnati: NIOSH, 1977. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/77-173/pdfs/77-173.pdf>. Acesso em: 21 out. 2019.



NCBI. **Pubchem**. Bethesda: NCBI, [2019?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 14 out. 2019.

NIOSH. **NIOSH manual of analytical methods**. 4th ed. [Cincinnati]: NIOSH, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/default.html>. Acessso em: 13 out. 2019.

NIOSH. Formaldehyde. [Cincinnatti]: NIOSH, 2016. Method 2016. In: NIOSH. **NIOSH manual of analytical methods**. 5th ed. [Cincinnatti]: NIOSH, 2017. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-151/pdfs/methods/2016.pdf>. Acessso em: 25 out. 2019.

NIOSH. Hydrocarbons, BP 36°-216 °C.3rd ed. [Cincinnatti]: NIOSH, 2003. Method 1500. In: NIOSH. **NIOSH manual of analytical methods**. 4th ed. [Cincinnatti]: NIOSH, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/1500.pdf>. Acessso em: 13 out. 2019.

NIOSH. Volatile organic compounds (screening). [Cincinnatti]: NIOSH, 1996. Method 2549. In: NIOSH. **NIOSH manual of analytical methods**. 4th ed. [Cincinnatti]: NIOSH, 2016. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154/pdfs/2549.pdf>. Acessso em: 13 out. 2019.

OSHA. **Alphabetic index of sampling and analytical methods – A**. Washington: OSHA, [2019?]. Disponível em: <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/toc.html>. Acesso em: 13 out. 2019.

OSHA. Benzene. Revised. Washington: OSHA, 2002. OSHA method 1005. In: OSHA. **Alphabetic index of sampling and analytical methods – A**. Washington: OSHA, [2019?]. Disponível em: <https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/validated/1005/1005.pdf>. Acesso em: 13 out. 2019.

PETROBRAS DISTRIBUIDODRA. **Ficha de informações de segurança de produtos químicos – FISPQ**: Lubrax OB 9. Rio de Janeiro, Petrobras Distribuidora, 2015. Disponível em: <http://br.com.br/wcm/connect/d35fe76d-b0d6-4148-8c86-3da1578907c2/fispq-lub-ind-oleos-basicos-lubrax-ob-9.pdf?MOD=AJPERES&CVID=lmtk7qX>. Acessso em: 14 out. 2019.





# 6

## *Monitoramento biológico*

**José Tarcísio Penteado Buschinelli**

A Organização Internacional do Trabalho (OIT) considera como principal objetivo dos exames médicos ocupacionais a avaliação da efetividade das medidas de controle do ambiente de trabalho (ILO, 2002).

Além do escopo principal, complementa com outros objetivos:

- a) detecção de anormalidades clínicas ou pré-clínicas em um momento em que uma intervenção é benéfica à saúde dos indivíduos;
- b) prevenção de futura deterioração da saúde dos trabalhadores;
- c) reforço do aconselhamento referente aos métodos de trabalho seguros e de manutenção da saúde;
- d) avaliação da aptidão para um determinado tipo de trabalho, sendo a preocupação presente a adaptação do local de trabalho para o trabalhador.

A OIT ainda reforça o objetivo principal da avaliação médica ocupacional quando afirma que:

a investigação da origem e das causas subjacentes dos incidentes, das lesões e das enfermidades deveria permitir a identificação de qualquer deficiência em um sistema de gestão de SST e estar documentada [...] as medidas corretivas resultantes das investigações deveriam aplicar-se com o fim de evitar que se repitam os casos de lesão, enfermidades ou incidentes relacionados ao trabalho. (ILO, 2002, p. 19, tradução nossa)

Dentro dessa perspectiva, os trabalhadores expostos a riscos químicos devem ser monitorizados com o objetivo de verificar se a exposição está controlada e se sua saúde está sendo afetada pelo(s) agente(s) químico(s). Em 1980, europeus e norte-americanos criaram um comitê misto entre a Comissão Europeia, a NIOSH e a OSHA que elaborou algumas definições, ainda atuais (BERLIN; YODAIKEN; HENMAN, c1984):

**Monitoramento:** atividade sistemática, contínua ou repetitiva, planejada para implementar, se necessário, medidas corretivas relacionadas à saúde;

**Monitoramento do ambiente:** consiste na avaliação de agentes no ambiente de trabalho para quantificar a exposição dos trabalhadores e avaliar o risco à saúde, comparando os resultados com referências apropriadas;

**Monitoramento biológico (MB):** consiste na avaliação de agentes químicos ou seus metabólitos em tecidos, secreções, excreções, ar exalado ou qualquer combinação destes para avaliar o risco à saúde quando comparados com referências apropriadas;

**Vigilância à saúde:** consiste no exame médico periódico de trabalhadores expostos com o objetivo de proteger a saúde e prevenir o aparecimento de doenças relacionadas ao trabalho. A detecção de doenças já instaladas está fora do escopo desta definição.

O monitoramento de expostos a agentes químicos é, portanto, uma ação de equipes multidisciplinares, sendo a única eminentemente médica a de Vigilância à Saúde, pois envolve exames clínico-laboratoriais. O monitoramento do ambiente é uma tarefa mais afeita à Higiene do Trabalho, e a ação de monitoramento biológico, não obstante ser principalmente uma ação médica, é tarefa complexa que envolve toda a equipe, sendo básico o conhecimento da toxicologia do(s) agente(s) monitorados para executá-la bem.

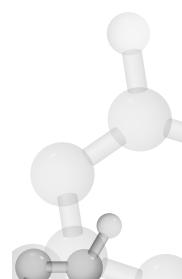
## *6.1 Vigilância à saúde e monitoramento biológico*

As duas atividades são complementares, mas não devem ser confundidas.

### *6.1.1 Vigilância à saúde*

Envolve exames médicos a fim de detectar possível aparecimento de alterações relacionadas ao(s) efeito(s) do(s) xenobiótico(s) a que os trabalhadores estão expostos. Estas alterações podem ser consequências de hipersusceptibilidade individual ou da falta de controle da exposição por parte da empresa.

O exame médico pode consistir somente em exame clínico (anamnese e exame físico) ou ser complementado por exames laboratoriais da esfera de análises clínicas, de imagem etc. Não são exames da Toxicologia, mas de Clínica Médica.



O exame médico de vigilância à saúde é utilizado para *detecção precoce de possíveis efeitos*. Este tipo de monitoramento de efeitos não é utilizado somente para agentes químicos, mas constitui prática comum na Medicina do Trabalho para todos os tipos agentes. Como exemplo, para trabalhadores sujeitos a movimentos repetitivos, pode-se recorrer à anamnese e a exame físico com atenção especial aos membros superiores; em indivíduos expostos a ruído elevado, a audiometria é uma ferramenta essencial para detecção precoce do efeito auditivo deste agente físico; a telerradiografia de tórax é realizada para a detecção precoce de possível pneumoconiose por particulados fibrogênicos; a prova de função pulmonar é indicada para expostos a agentes químicos sensibilizantes que podem causar asma ocupacional, como, por exemplo, o TDI (CAS 584-84-9).

### **6.1.2 Monitoramento biológico da exposição ocupacional**

O MB de exposição a agentes químicos é uma atividade que faz parte do monitoramento da saúde de expostos a agentes químicos, mas não se confunde com ele, sendo diferenciado da Vigilância à Saúde (GOCHFELD, 1992). Enquanto esta é uma atividade de seguimento ao longo do tempo visando a detectar precocemente agravos à saúde causados por um agente presente no ambiente de trabalho, o MB de exposição é um corte transversal em grupo de trabalhadores expostos ao mesmo agente definido com clareza e não necessariamente em intervalos de tempo prefixados.

O MB é uma das ferramentas à disposição dos profissionais de saúde no trabalho e constitui fundamentalmente um complemento das atividades de vigilância ambiental. Objetiva verificar a *absorção da substância monitorada e não tem relação com detecção de alterações clínicas*, tarefa esta da Vigilância à Saúde. Utiliza-se de indicadores biológicos específicos que têm relação com as exposições nos ambientes de trabalho.

Não obstante ser complementar, o MB da exposição apresenta uma série de vantagens em relação ao monitoramento ambiental, entre as quais se pode citar a identificação de (SARAZIN et al., 2019; ALESSIO et al., 1988; WHO, 1996):

- a) exposição relativa em uma jornada de trabalho maior que a normal;
- b) exposição resultante da movimentação do trabalhador no ambiente de trabalho;



- c) absorção de uma substância através de várias vias de absorção e não apenas por inalação;
- d) exposição global decorrente de várias fontes de exposição, seja ocupacional, seja ambiental;
- e) quantidade da substância absorvida pelo trabalhador em função de outros fatores, como atividade física no trabalho e fatores climáticos;
- f) quantidade da substância absorvida pelo trabalhador em função de fatores individuais (idade, sexo, características genéticas, condições funcionais dos órgãos relacionados com a biotransformação e a eliminação do agente tóxico).

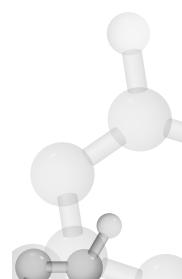
Como o MB da exposição complementa o monitoramento ambiental, se não existirem ações de Higiene do Trabalho no controle dos ambientes de trabalho e se os achados nos exames não forem úteis para retroalimentação do controle do ambiente, os exames médicos ocupacionais (incluindo o MB da exposição) servirão apenas para uma série de outros propósitos, como cumprir legislação trabalhista, notificar agravos de saúde à Previdência Social, entre outros, mas conceitualmente não se estará realizando o seu intuito básico, que é o monitoramento da exposição ocupacional a um agente químico.

### **6.1.3 A escolha do laboratório**

Para se implantar um programa de MB, a acurácia do resultado do indicador biológico é fundamental para uma boa interpretação dos resultados. Se o laboratório não atinge resultados próximos ao valor correto, as conclusões estarão comprometidas. Portanto, a escolha de um laboratório com resultados confiáveis é o primeiro passo para um bom programa de MB.

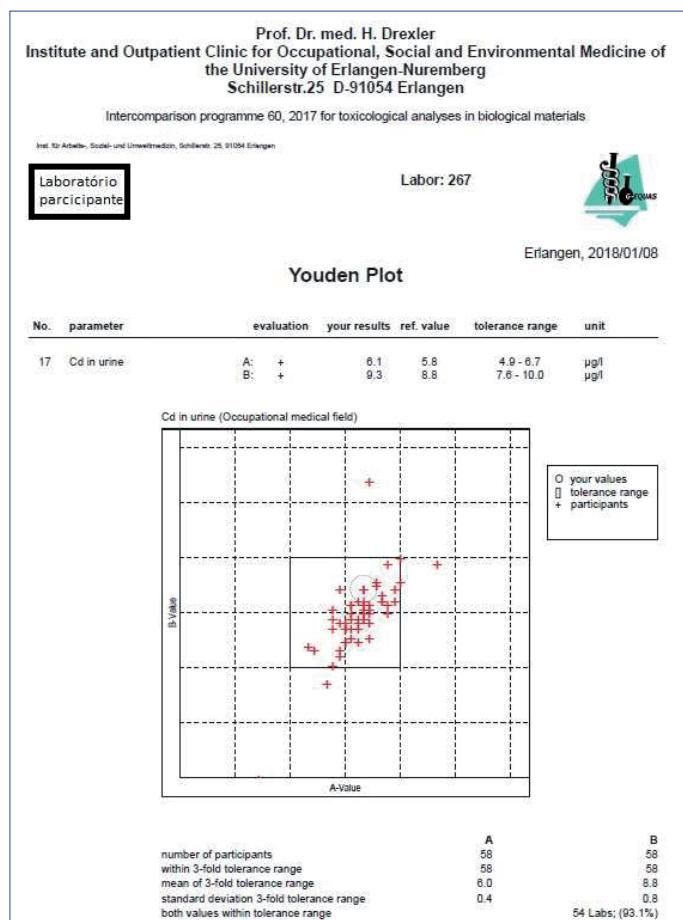
Na área de análises clínicas e toxicológicas, existem programas de controle interlaboratorial de qualidade conduzidos por entidades que enviam ao laboratório participante uma amostra da substância em questão. Ele realiza a análise e envia o resultado à entidade, que verifica se está dentro de uma faixa aceitável e também o compara com os de outros laboratórios participantes do programa. Os laboratórios recebem um certificado de participação e, se estiverem dentro da faixa aceitável, recebem um certificado de *proficiência* ou *habilitação* naquela análise.

O certificado tem prazo de validade, que em geral é de um ano, devendo constar nele. O laboratório participante também recebe seus



resultados comparados com os demais em forma de gráficos ou tabelas, mas sem os identificar. É ainda interessante que um programa interlaboratorial tenha um número elevado de participantes para apresentar boa consistência de dados.

Na área de análise toxicológica, há vários programas com dezenas de participantes denominados *External Quality Assessment Scheme* (EQUAS). Um exemplo de programa internacional em toxicologia analítica é o alemão G-EQUAS (G-EQUAS, c2009), que possui dezenas de participantes. A seguir, há uma reprodução dos resultados para cádmio urinário (Cd-U) de um laboratório brasileiro que participou da rodada 60 de 2017.



**Figura 1** Reprodução dos resultados de Cd-U da rodada 60 da G-EQUAS de um laboratório brasileiro

Fonte: Arquivo pessoal do autor.

Analisando o documento, nota-se que houve 58 laboratórios participantes, sendo 54 aprovados. A amostra A continha 5,8 µg/L e faixa de tolerância entre 4,9 µg/L e 6,7 µg/L e a amostra B continha 8,8 µg/L e faixa de tolerância entre 7,6 µg/L e 10,0 µg/L. Os resultados do laboratório participante, assinalados no gráfico com um círculo, foram respectivamente 6,1 e 9,3 µg/L, ou seja, muito próximos dos valores de referência. O quadrado no centro do gráfico mostra a faixa aceitável dos resultados..

#### **6.1.4 Indicador biológico**

Indicador biológico ou *biomarcador* pode ser conceituado como toda a substância, estrutura ou processo passível de ser quantificado no organismo ou nos seus meios biológicos e que influencia ou prediz a incidência de um acontecimento ou de uma doença (IPCS, 2001). Objetiva avaliar o risco derivado da exposição por meio da quantidade efetivamente absorvida pelo organismo.

Existem três tipos de biomarcadores (SARAZIN et al., 2019; ALESSIO et al., 1988; WHO, 1996; IPCS, 2001; PRISTA; UVA, 2006; MANNO et al., 2010): de dose interna, de efeito e de susceptibilidade.

Os biomarcadores de dose interna e de efeito são de ampla utilização em Toxicologia Ocupacional, mas os de susceptibilidade não são utilizados por questões éticas, pois detectam indivíduos mais suscetíveis de serem afetados por um xenobiótico, e a determinação de um indicador deste tipo em um candidato a emprego, por exemplo, caracteriza discriminação, visto que os ambientes de trabalho devem ser saudáveis para todos, inclusive para os suscetíveis.

##### **6.1.4.1 Indicadores biológicos de exposição (IBEx) ou de dose interna**

Avaliam a quantidade de agente químico que penetrou no organismo e foi efetivamente absorvida (dose interna) e permite estimar a concentração ambiental do agente a que o trabalhador foi exposto a partir da concentração do biomarcador.

Para que seja possível avaliar a concentração ambiental a que o trabalhador está exposto por via respiratória a partir da concentração em meio biológico, deve existir uma estreita correlação entre ambos. Ou seja, a condição básica para um indicador biológico é que a concentração deste (a própria substância ou um dos seus metabólitos) em meio biológico (sangue, urina, por exemplo) deve ter boa correlação com a concentração ambiental da substância.

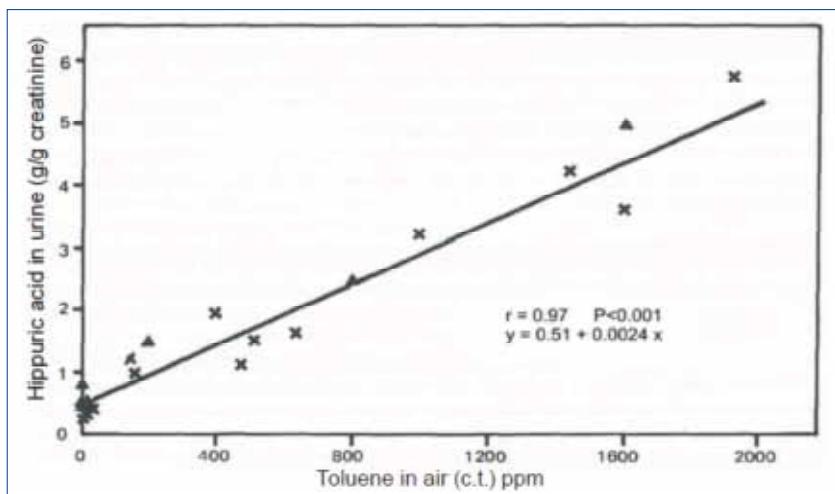


A avaliação do grau de correlação entre duas variáveis utiliza, em geral, o coeficiente correlação linear de Pearson ( $r$ ), que mede a força da correlação entre ambas. O valor de  $r$  varia entre -1,0 e +1,0. Quando o  $r$  é positivo, a correlação é positiva: quanto maior uma variável, maior a outra; quando é negativo, a correlação é negativa: quanto menor uma variável, menor a outra. Pode-se elaborar um gráfico colocando uma variável no eixo X e a outra no Y. A interpretação dos valores do coeficiente de Pearson é:

- a) 0,9 a 1,0 positivo ou negativo indica correlação muito forte;
- b) 0,7 a 0,9 positivo ou negativo indica correlação forte;
- c) 0,5 a 0,7 positivo ou negativo indica correlação moderada;
- d) 0,3 a 0,5 positivo ou negativo indica correlação fraca;
- e) 0 a 0,3 positivo ou negativo indica correlação desprezível.

A existência de uma correlação de Pearson é condição básica para que seja estabelecido um IBEx. Quanto mais próximo de 1,0 (ou -1,0), melhor a correlação e o comportamento do indicador. Se a correlação é comprovada, pode-se determinar a equação ( $y = a + bx$ ) que relaciona as duas concentrações (ambiental e biológica), permitindo fazer uma estimativa dos valores de concentrações não obtidos experimentalmente (BUSSACOS, 1997).

Um exemplo simples é a relação entre a concentração ambiental de tolueno e de um dos seus metabólitos de excreção urinária, o ácido hipúrico.



**Figura 2** Correlação entre Tolueno no ar e ácido hipúrico na urina  
Fonte: Lauwerys (1983b).

Nota-se que o coeficiente de Pearson ( $r$ ) foi de 0,97, sendo significante ( $P < 0,001$ ). A equação da reta foi  $y = 0,51 + 0,0024x$ .

Há casos em que a relação entre duas variáveis não é linear, podendo ser uma curva. Nesses casos, para efeitos de cálculo, deve-se transformar uma variável em logarítmica, tornando, assim, a relação linear, o que permite calcular a correlação linear. A equação pode ser tanto em logaritmo na base neperiana ( $e$ ), quanto na base 10 (FREUND; SIMON, 2002).

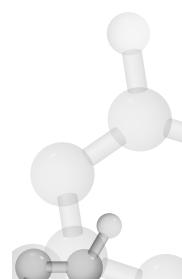
Na prática, para estabelece-se um IBEx, são analisados dezenas de trabalhos de campo e, às vezes, o valor estabelecido é uma aproximação de muitos deles. Um exemplo é o indicador da exposição a benzeno, o ácido trans-transmucônico (TTMA) na urina.

Alguns exemplos de coeficientes de correlação e as respectivas equações encontrados experimentalmente podem ser visualizadas no quadro a seguir:

**Quadro 1** Coeficientes de correlação de Pearson e equação de correlação entre a concentração do TTMA e a concentração de benzeno no ar do ambiente de trabalho

Autor e ano	Sexo e nº de trabalhadores	Coeficiente de Pearson e equação de regressão
INOE, O. et al. (1989) (ACGIH)	Masculino: 177  Feminino: 188  Ambos: 365	$r = 0,860$ TTMA (mg/g.creat.) = 1,223 benzeno (ppm) + 2,123  $r = 0,814$ TTMA (mg/g.creat.) = 0,939 benzeno (ppm) + 5,396  $r = 0,827$ TTMA (mg/g.creat.) = 0,989 benzeno (ppm) + 4,429
LEE, B-L. et al. (1993) (ACGIH)	Masculino: 19	$r = 0,88$ TTMA (mg/g.creat.) = 0,8502 benzeno (ppm) + 0,02

(...)



(...)

LAUWERYS, R. R. et al. (1994) (ACGIH)	Masculino: 38	$r = 0,81$ $\log \text{TTMA}(\text{mg/g.creat.}) = 0,86$ $\log \text{benzeno (ppm)} + 0,15$
BOOGARD, P.J. et al. (1995)	Masculino: 58	$r = 0,959$ $\text{Benzeno } (\text{mg/m}^3) = 2,38 \text{ TTMA}$ $(\text{mg/g.creat.}) - 0,90$
GUITTORI, S. et al. (1995)	Ambos: 145	$r = 0,58$ log $\text{TTMA } (\text{mg/g.creat.}) = 0,429$ $\log \text{benzeno (ppm)} - 0,304$
GUITTORI, S. et al. (1996)	Ambos: 171	$r = 0,614$ $\log \text{TTMA } (\text{mg/g.creat.}) = 0,549$ $\log \text{benzeno (ppm)} - 0,18$

r – Coeficiente de Pearson

Fonte: ACGIH (c2001a).

Um IBEx exige que exista correlação entre concentrações no ar e no meio biológico. Do ponto de vista de análise química em meio biológico, é possível realizar a determinação quantitativa de inúmeras substâncias, mas, se não existe a correlação, não é possível utilizar este resultado como um IBEx.

O manganês é um exemplo de substância que não apresenta correlação linear entre suas concentrações em meio biológico e no ambiente (VALENTIN; SCHIELE, 1983; SCOEL, 2011). Um trabalho conduzido no Brasil, por exemplo, realizou a avaliação ambiental de manganês no ar em um grupo de cerca de 200 soldadores MAG<sup>1</sup> expostos a fumos metálicos, sendo a concentração média de 302,2 µg/m<sup>3</sup>. O grupo-controle (não exposto) foi composto de prensistas que trabalhavam em outra área da empresa e em cujo ambiente foi encontrada uma

---

<sup>1</sup> Metal Active Gas: processo de solda de metal por gás ativo.

concentração média de 2,6 µg/m<sup>3</sup> do metal. Em ambos foi determinada a concentração de manganês na urina, e o grupo exposto apresentou média de 7,52 µg/L, enquanto o grupo-controle apresentou média de 7,49 µg/L, ou seja, apesar da concentração no ar dos expostos estar cerca de 116 vezes maior, não houve diferença entre as concentrações urinárias de manganês entre os dois grupos (COLACIOPPO, 1985).

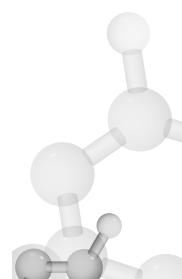
Assim como o manganês, outros metais como cobre e níquel podem ser quantificados em meio biológico, mas não podem ser utilizados IBEx, pois não têm boa correlação com as concentrações ambientais do elemento químico no ambiente de trabalho.

Além da existência de correlação com a exposição ambiental, a toxicocinética de uma substância também é importante para a possibilidade de se estabelecer um indicador biológico de exposição ou não. O formaldeído (CAS 50-00-0), por exemplo, tem uma biotransformação tão rápida que é impossível se estabelecer um indicador útil na prática (BERODE, 1999).

Gases e vapores irritantes fortes, como cloro (Cl<sub>2</sub>, CAS 7782-50-5), dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>, CAS 7446-09-5), ácido clorídrico (HCl, CAS 7647-01-0), ozona (O<sub>3</sub>, CAS 10028-15-6), amônia (NH<sub>3</sub>, CAS 7664-41-7) e dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>, CAS 10102-44-0), também não possuem indicadores, pois são muito reativos e têm efeitos basicamente em mucosas nos locais de contato. A parcela absorvida como íon pela mucosa será pouco significativa do ponto de vista quantitativo em relação às quantidades que em geral existem no organismo.<sup>2</sup> Por esses motivos é que foram publicados pela ACGIH, em 2017, cerca de 700 LEOs para substâncias químicas, sendo que apenas 49 delas possuem IBExs (BUSCHINELLI, 2014).

---

<sup>2</sup> Uma exceção entre os irritantes primários é o ácido fluorídrico (HF, CAS 7664-39-3), o flúor (F<sub>2</sub>, CAS 7782-41-4) e os outros gases ácidos fluorados, porque geram íon fluoreto (F<sup>-</sup>) que é absorvido e pode causar uma doença sistêmica conhecida como Fluorose.



## ATENÇÃO

*1 – Confirme se é um IBEX antes de incluir a dosagem no Programa de Controle Médico em Saúde Ocupacional (PCMSO):*

A disponibilidade de análise de determinada substância em meio biológico não significa que esta possa ser usada como um IBEx. Para que a dosagem biológica possa ser utilizada como indicador, deve existir uma correlação linear entre as concentrações ambientais no ambiente de trabalho e as concentrações em meio biológico da substância e/ou seu metabólito. Os IBExs estão publicados na literatura, sendo interessante consultar previamente a NR-7, a lista de BEIs da ACGIH, a EH40 da HSE do Reino Unido, a lista de BATs da Alemanha, entre outras fontes oficiais.

*2 – O risco de falsos indicadores:*

Falsos indicadores podem levar a erros graves. O pior deles é o falso negativo, quando se concluiu que os trabalhadores estão protegidos, quando não estão. Também se pode concluir que a exposição está elevada, quando não está.

### ***6.1.4.2 Limites biológicos de exposição (LBE) para Indicadores de exposição (IBEx) ou dose interna***

A definição de MB do Comitê Misto CCE/NIOSH/OSHA traz a questão da necessidade de um índice para avaliar o risco à saúde quando se estabelece que o valor obtido deve ser comparado com referências apropriadas. Não se trata de um “limite” propriamente dito, mas de um índice, uma referência, um parâmetro para avaliar o grau de proteção aos trabalhadores em relação ao agente monitorado. Pode-se denominá-lo genericamente de Limite Biológico de Exposição (LBE) para traçar um paralelo com o LEO (BUSCHINELLI, 2014).



No Brasil, o LBE é denominado Índice Biológico Máximo de Exposição (IBMP), definido pela NR-7 do Ministério do Trabalho e Emprego como “o valor máximo do indicador biológico para o qual se supõe que a maioria das pessoas ocupacionalmente expostas não corre risco de dano à saúde” (BRASIL, 1978).

Já a AGGIIH denomina seu LBE como *Biological Exposure Index* (BEI – índice biológico de exposição), definido como:

valores guia de orientação para avaliar os resultados do MB”, definindo-os como “os níveis de determinantes que mais provavelmente serão observados em amostras coletadas de trabalhadores saudáveis que foram expostos a substâncias químicas na mesma intensidade que trabalhadores com exposição respiratória no limite de exposição ambiental (TLV). (ACGIH, 2017, p. 101, tradução nossa)

A SCOEL define *Biological Limit Value* (BLV), ou Valor Limite Biológico, como:

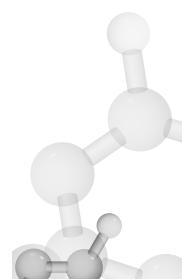
os níveis que são mais prováveis de serem observados em amostras coletadas de um trabalhador exposto a produto químico em questão, exclusivamente por inalação, ao nível do limite de exposição ocupacional (LEO). (SCOEL, 2014, p. 2, tradução nossa)

A partir dessas definições, fica claro que o valor de LBE é derivado do LEO. Pode ser calculado a partir da equação que exprime a relação em entre as duas variáveis: concentrações ambientais X concentrações em fluidos biológicos. Naturalmente, a existência de correlação entre ambos deve ser comprovada por um coeficiente de Pearson.

No caso do TTMA como indicador de exposição a benzeno, a ACGIH, analisando dados experimentais (alguns exemplos foram apresentados no Quadro 1, estabeleceu o valor de 500 µg/g.creat. como BEI de TTMA que melhor corresponde à exposição de 0,5 ppm como média ponderada para oito horas de exposição.

Também utilizando as equações de regressão de vários trabalhos experimentais publicados ao longo de vários anos, a ACGIH estabeleceu que 1,5 mg/g.creat. se correlaciona com o LEO de xilenos (TLV-TWA de 100 ppm), da mesma forma que inúmeros BEIs.

Desta forma, o BEI de um IBEx apenas pode avaliar a exposição ao agente, pois está intimamente relacionado às concentrações am-



bientais, e não diretamente a efeitos. É natural que o LEO tenha relação indireta com efeitos, uma vez que é estabelecido a partir do NOAEL da substância, se for um limite baseado em saúde, ou um limite baseado em risco, se for uma substância sem limiar de efeito, como foi visto no Capítulo 4. Todavia, o indicador de exposição ultrapassado apenas indica que é provável que esteja ocorrendo uma exposição excessiva e que eventualmente poderá redundar no surgimento de efeitos deletérios do agente químico, porém a detecção desta ocorrência não pode ser feita pelo o IBEx, mas sim por exames de vigilância à saúde.

## Conclusão

Os limites biológicos de exposição (LBEs) de indicadores de exposição (IBEx) ou de dose interna *estão relacionados com os limites de exposição ambiental e somente avaliam a absorção da substância*, não tendo relação alguma com seus efeitos, que devem ser avaliados por exames de vigilância à saúde.

Como o valor de LBE é derivado do LEO a partir da equação de regressão, se o LEO for alterado, o LBE também deve mudar. Algumas vezes, deve-se abandonar o indicador. O benzeno é um exemplo, pois, quando o LEO era da ordem de 10 ppm nos anos 1970 (ACGIH, c2001a; MORRONE; ANDRADE, 1974), o fenol urinário era utilizado como indicador biológico de exposição, pois possuía boa correlação com a concentração ambiental do aromático nesta faixa. A mudança posterior do LEO do benzeno para níveis de 1 ppm ou menos forçou o abandono do fenol, pois sua correlação com benzeno no ar deixa de existir nesta faixa (LAUWERYS, 1983a). Para os atuais níveis de LEO, foram adotados outros indicadores que possuem correlação em concentrações baixas de benzeno, como o TTMA e o ácido s-fenilmercaptúrico (S-PMA) (ACGIH, c2001b).

O mesmo ocorre com LEOs de fontes diferentes. Tomando-se o caso do benzeno novamente, o valor de LBE para a ACGIH é de 500 µg/g.creat para o LEO de 0,5 ppm, mas, se for utilizado o LEO da OSHA, que é o valor legal nos EUA, de 1 ppm, o LBE teria que ser recalculado.

Outro exemplo é o ácido metil-hipúrico (AMH) para a exposição a xilenos. A ACGIH estabeleceu o valor de LBE em 1,5 mg/g.creat. de AMH na urina, que está correlacionado ao LEO de 100 ppm. O LBE



da HSE do Reino Unido (HSE, 2018) é de 0,9 mg/creat.<sup>3</sup> mas está correlacionado ao LEO de 50 ppm, que é o determinado por esta entidade.

#### **6.1.4.2.1 O momento da coleta e a validade do LBE**

O LBE é definido para um determinado momento em que é colhida a amostra do IBEx. A meia-vida de uma substância, ou de seu metabólito, é que determina o momento em que deve ser realizada a coleta da amostra de material biológico para a determinação do indicador. A correlação entre a exposição ambiental e a concentração no meio biológico é estabelecida para algumas condições, e o momento da coleta é a mais importante.

Para substâncias de meia-vida de menos de um dia, a coleta da amostra deve ser no final da jornada. A correlação entre exposição a tolueno (CAS 108-88-3) e ácido hipúrico mostrada na Figura 2 só é válida quando a coleta da urina for realizada no final da jornada de trabalho. Fora deste momento, não há correlação válida e não se pode utilizar o resultado para monitoramento da exposição ao agente. Semelhante ao tolueno, a coleta de indicadores de substâncias de meia-vida curta, como benzeno (CAS 71-43-2), xilenos (CAS 1330-20-7), metil-etyl-cetona (MEK, CAS 78-93-3), metanol (CAS 67-56-1), estireno (CAS 100-42-5), tetrahidrofurano (CAS 109-88-3), entre outros, deve ser sempre no final da jornada de trabalho (ACGIH, 2017).

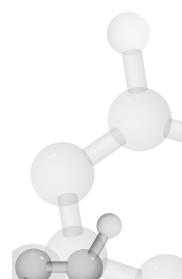
Já para as substâncias com alguns dias de meia-vida, a coleta deve ser feita no último dia de jornada de trabalho da semana e representa a absorção dos últimos dias de exposição. São exemplos de indicadores deste tipo o tricloroetileno (CAS 79-01-06), o etil-benzeno (CAS 100-41-4), o n-hexano (CAS 110-54-3), o nitrobenzeno (CAS 98-95-3), os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, entre outros (ACGIH, 2017).

As substâncias com meia-vida longa (semanas a meses), como chumbo inorgânico (CAS 7439-92-1) e cádmio (CAS 7440-43-9), não têm momento da coleta crítico, podendo ser realizada a qualquer tempo, desde que o trabalhador tenha sido exposto por tempo suficiente para a amostra biológica representar bem a exposição (ACGIH, 2017).

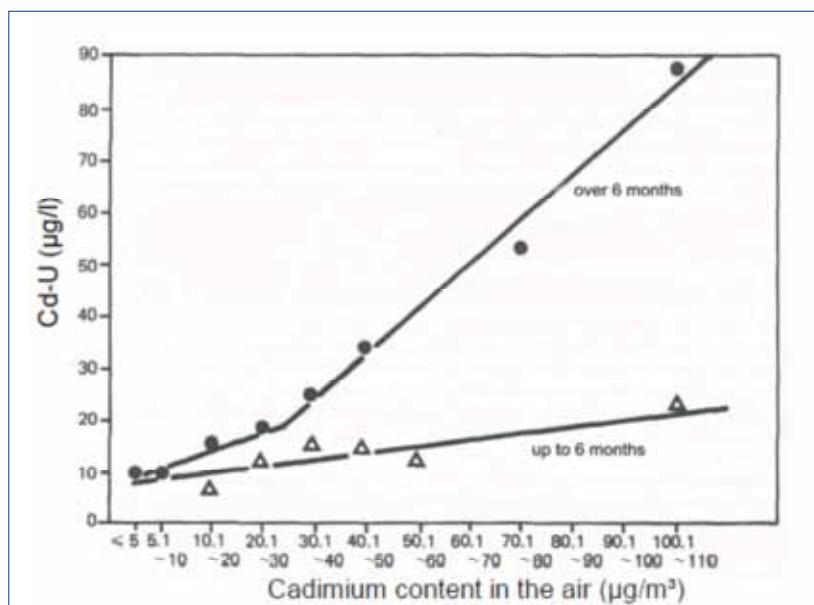
O cádmio (CAS 7440-43-9) é um indicador que necessita de um período muito longo entre o princípio da exposição e a possibilidade de

---

<sup>3</sup> Valor transformado da notação utilizada pela HSE é de 650 mmoles de AMH por mol de creat. na urina.



se utilizar a dosagem de cádmio urinário (Cd-U) como IBEx. É recomendado o período mínimo de seis meses de exposição, pois somente depois deste período a metalotioneína (proteína de ligação ao cádmio) está saturada e a cadmiúria reflete a exposição ambiental. Isso é mais nítido para concentrações ambientais de cádmio acima de 30 µg/m<sup>3</sup>. Na Figura 3 a seguir, pode-se visualizar este comportamento (ALESSIO et al., 1983).



**Figura 3** Relação entre concentração de cádmio no ambiente em µg/m<sup>3</sup> e cádmio na urina em µg /L com até seis meses de exposição e mais de seis meses de exposição.

Fonte: ALESSIO et al. (1983).

### *A criticidade do momento de coleta*

Um exemplo que deixa muito clara a importância do momento da coleta para o sucesso do MB são os IBExs do ácido mandélico e do ácido fenilgioxílico na urina. O total (soma) da concentração dos dois metabólitos na urina é indicador de exposição tanto ao estireno (CAS 100-42-5), quanto ao etil-benzeno (CAS 100-41-4). No entanto, para monitorar a exposição ao primeiro, a coleta deve ser no final da jornada e o seu LBE é de 400 mg/g.creat., já para o segundo, a coleta deve ser realizada no final da última jornada da semana e o seu LBE é de 700 mg/g.creat. A causa é diferença na toxicocinética dos dois agentes em seres humanos (ACGIH, 2017).



#### **6.1.4.3 Indicadores de efeito (IBEf)**

Os IBEf<sup>4</sup> são relacionados aos efeitos do xenobiótico, ou seja, são fundamentados no conhecimento dos efeitos biológicos precoces que aparecem em consequência da absorção de um agente químico.

Um indicador de efeito representa o resultado de uma interação bioquímica entre a quantidade da substância química absorvida e os receptores biológicos, ou sítios ativos, do organismo. O principal pré-requisito para indicador biológico de efeito é que este seja *precoce e reversível*.

A Health Safety Executive (HSE) do Reino Unido define IBEf como: “a medida de uma alteração bioquímica reversível causada pela absorção de uma substância, sendo o grau de alteração abaixo de um efeito tóxico e não associado com um efeito patológico irreversível” (HSE, 1992).

Um xenobiótico pode provocar vários efeitos no organismo simultaneamente. Para a definir qual deles será utilizado como indicador, a melhor opção é escolher o de efeito crítico, que seria o primeiro efeito que se verifica a seguir a uma exposição (ALESSIO et al., 1988). No caso do chumbo, por exemplo, o efeito crítico é na biossíntese da heme, pois o íon chumbo interfere especificamente na atividade enzimática desta via metabólica. Em consequência da inibição da enzima delta-ácido amino levulínio-dehidratase ( $\delta$ -ALA-D), o seu substrato (ácido amino levulínico – ALA) não pode ser transformado em porfobilinogenio (PBG) e, em consequência, há o aumento da excreção urinária deste substrato. Também a enzima ferroquelatase é inibida e, assim, o íon ferro não é incorporado na molécula de protoporfirina IX, com consequente aumento deste substrato dentro dos eritrócitos. Assim, tanto a determinação do ácido amino levulínico na urina (ALA-U), quanto a da protoporfirina eritrocitária (EP) permite evidenciar a existência de um efeito crítico do chumbo inorgânico (ALESSIO et al., 1988; ALESSIO; FOÁ, 1983).

Outro exemplo clássico de indicador de efeito é a avaliação da atividade da acetilcolinesterase em expostos a inseticidas organofosforados e carbamatos ou a percentagem de carboxihemoglobina no sangue em expostos a monóxido de carbono (CAS 630-08-0).

---

<sup>4</sup> Será abreviado como IBEf em contraposição ao IBEx de exposição ou dose interna.

#### *6.1.4.3.1 Limites biológicos de exposição para indicadores biológicos de efeito (IBEf)*

Esta é uma questão mais complexa que para os LBEs de dose interna estabelecidos simplesmente como valor correspondente ao LEO da substância, pois, para um LBE de um IBEf, o que se coloca é: qual nível de efeito adverso crítico é aceitável?

Um simpósio internacional realizado pela Environmental Protection Agency (EPA – Agência de Proteção Ambiental dos EUA), pela OMS e pela Comissão Europeia definiu que este limite é quando o efeito provoca:

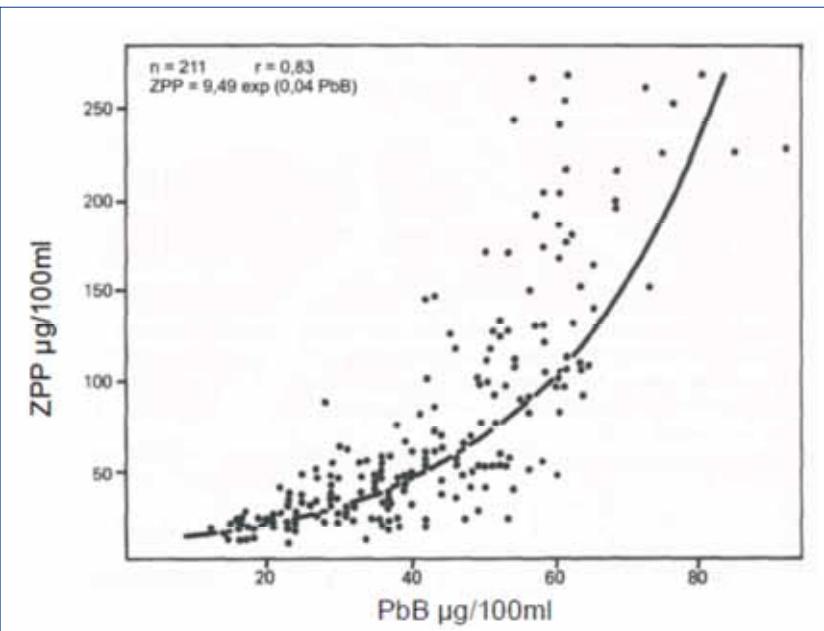
um comprometimento da capacidade funcional, ou uma diminuição da capacidade para compensar um estresse adicional, ou uma diminuição da capacidade de manter a homeostase, uma maior suscetibilidade a outras influências ambientais, ou ainda, se tais deficiências são susceptíveis de se manifestar no futuro próximo. (WHO, 1996, p. 3)

#### *6.1.4.4 Relação entre indicadores de efeito e de dose interna: utilizando IBEx como se fossem IBEf*

Um IBEf, quando ultrapassado, tem consequências do ponto de vista de condutas médicas (afastamento da exposição, tratamento). Já os indicadores de exposição ou dose interna (IBEx), por outro lado, não têm nenhuma relação com efeitos e, portanto, não há providências médicas diretas a serem tomadas. É necessário informar estas ocorrências à área de Higiene do Trabalho para que as medidas de controle da exposição possam ser revistas. Somente os exames de vigilância à saúde realizados para aquele agente químico, quando alterados, podem levar a providências médicas diretas, como afastamento e tratamento.

Mas alguns IBExs têm boa correlação com efeitos adversos para a mesma substância e por este motivo podem ser utilizados, na prática, para tomada de decisões de conduta médica, como se fossem de efeito. Um exemplo é a dosagem de chumbo no sangue (Pb-S), que é um indicador de dose interna para exposição a chumbo inorgânico, mas também possui boa correlação com os indicadores de efeito deste metal: zinco protoporfirina (ZPP), ALA-U, EP (ALESSIO; FOÁ, 1983). A correlação entre Pb-S e ZPP, também no sangue, pode ser vista na Figura 4.





**Figura 4** Relação entre Pb-S em  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  e ZPP em  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$   
em uma amostra de 211 trabalhadores expostos

Fonte: Alessio e Foá (1983).

O coeficiente de Pearson entre as variáveis mostra uma correlação forte ( $r = 0,83$ ) e a equação de regressão é  $ZPP = 9,49 \exp(0,04 \text{ PbB})$ . Em virtude dessa relação estreita entre IBEx e IBEf, o Pb-S é utilizado na prática como um IBEf, apesar de não o ser, e no Quadro 1 da NR-7 é denominado indicador com interpretação de Significado Clínico (SC) (BRASIL, 1978).

Outro exemplo de um IBEx que tem relação com efeitos é o cádmio urinário (Cd-U) em trabalhadores que estão afastados da exposição há alguns dias, pois a cadmiúria tem boa correlação com os danos renais provocados pelo seu acúmulo no córtex renal, e o afastamento permite que o cádmio absorvido na exposição corrente no ambiente de trabalho não se some ao proveniente do acúmulo renal (ALESSIO et al., 1983; ACGIH, c2001c). Também é classificado como de SC no Quadro 1 da NR-7 (BRASIL, 1978).

#### **6.1.4.5 Indicador de efeito (IBEf) com meia-vida curta deve ser utilizado como IBEx**

Alguns indicadores de efeito com meia-vida muito curta na prática devem ser utilizados como indicadores de exposição (IBEx),

pois o hiato entre o momento em que foi realizada a coleta e a chegada dos resultados o invalida como IBEf.

Um exemplo é a carboxihemoglobina (HbCO) no sangue. Quanto maior a percentagem de hemoglobina ligada ao CO, maior a hipoxia dos tecidos, mas como a meia-vida biológica da carboxihemoglobina é de apenas 2 a 4 horas (IPCS, 1979; ATSDR, 2012), e dependendo da maior ou menor atividade física do indivíduo, quando o resultado chegar às mãos do médico, o valor de HbCO dificilmente será o mesmo. Como na teoria é um IBEf, mas em consequência da sua curta meia-vida, na prática não é, o Quadro I da NR-7 classifica este tipo de indicador como SC+ (BRASIL, 1978).

### *Condutas a serem tomadas com indicadores acima do LBE*

IBEf ou IBEx com correlação com efeitos adversos (SC na NR-7): há necessidade de intervenção médica, com avaliação clínica criteriosa e tomada das condutas necessárias (afastamento, tratamento, verificação de possíveis sequelas etc.).

IBEX ou IBEf que não têm correlação com efeitos (SC+ na NR-7): neste caso, o médico deve comunicar à área de Higiene do Trabalho para esta realizar uma revisão dos controles ambientais.

A NR-7 também determina, em seu item 7.4.7, que o trabalhador deve ser afastado até a normalização do indicador. Para indicadores de meia-vida muito curta, como ácido hipúrico, ácido metil-hipúrico, metanol, TTMA, metil-etil-cetona (MEK) etc., na prática não há necessidade de afastamento, pois, no dia seguinte à exposição excessiva, o indicador já estará normalizado.

Para indicadores de meia-vida de alguns dias, como ácido tricloroacético, 2,5 hexanodiona, 1-hidroxipireno, metil-butil-cetona (MBK), cromo na urina etc., bastam de três a quatro dias de afastamento. Para indicadores com meia-vida de algumas semanas/meses, como o mercúrio na urina, são necessários de um a dois meses para sua normalização.

Para qualquer tipo de indicador, deve ser realizada uma revisão das medidas de controle ambiental adotadas para prevenção da exposição ao agente químico.

## 6.2 Valor de referência da normalidade (VRN) ou de background

Muitos indicadores possuem valor basal ou de *background* encontrados na população não exposta ocupacionalmente ao agente químico. Quando isso ocorre, algumas entidades, como a ACGIH, inserem a observação B (*background*) e não dão um valor específico. Já o Quadro I da NR-7 especifica um valor denominado Valor de Referência da Normalidade (VRN).

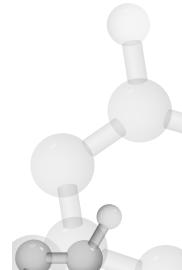
As concentrações dos xenobióticos encontradas normalmente nos não expostos em ambientes de trabalho em geral são provenientes de alimentos, bebidas, ar, medicamentos, hábitos – como tabagismo – contaminantes do ambiente e/ou aditivos de alimentos (ACGIH, 2017; BRASIL, 1978).

### 6.2.1 Contaminantes de ambiente

Várias substâncias existem naturalmente no meio ambiente. Outras são provenientes de fontes antropogênicas que, muitas vezes, adicionam-se à contaminação natural. O benzeno (CAS 71-43-2), por exemplo, é originado de fontes naturais como o petróleo, é gerado como um dos produtos de incêndios florestais de ocorrência natural e se soma às fontes ligadas às atividades humanas, como a produção petroquímica e a carboquímica, as emissões dos motores de combustão interna, os incêndios causados pelo homem e a queima do tabaco. A exposição humana se dá principalmente pela água e pelo ar contaminados pelas duas formas de geração (natural ou antropogênica) deste hidrocarboneto aromático, além da elevada absorção de benzeno pelos fumantes (IPCS, 1993).

O valor de referência de uma mesma substância tem grande variação dependendo da região geográfica onde se vive, de maiores ou menores fontes naturais e/ou antropogênicas, tipo de dieta, hábitos etc. No caso do benzeno, a exposição ambiental é maior em grandes centros urbanos com elevado tráfego de veículos do que em áreas rurais. Outro exemplo é o mercúrio urinário, que é mais elevado em pessoas com dietas ricas em frutos do mar (IPCS, 1991).

Também pode haver variação temporal, como, por exemplo, no caso do chumbo inorgânico (CAS 7439-92-1). Suas concentrações atmosféricas nos ambientes urbanos já foram maiores no passado, quan-



do compostos orgânicos de chumbo (especialmente o chumbo tetraetila – CAS 78-00-2) eram largamente utilizados como aditivo da gasolina. Esta forma orgânica do metal era transformada em inorgânica no processo de combustão da gasolina no motor, causando grande contaminação em centros urbanos com alcance global. A cessação do uso desses aditivos na gasolina dos veículos automotores a partir da metade dos anos 1980 levou a uma queda da emissão de chumbo em todo o mundo, havendo uma redução de 7,5 vezes na quantidade de chumbo na neve da Groenlândia em um período de 20 anos (IPCS, 1995).

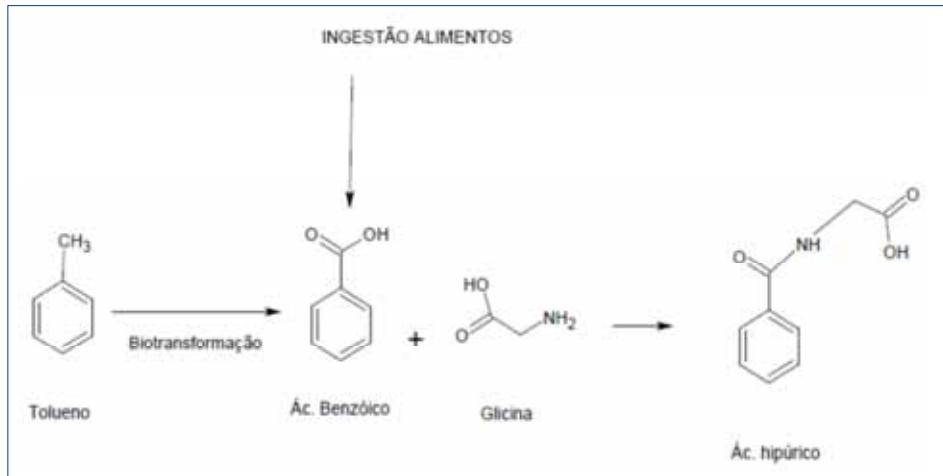
Algumas vezes, a elevada variação interindividual do valor de *background* inviabiliza a utilização de indicadores biológicos de exposição. Por exemplo, a dosagem de carboxihemoglobina (HbCO) para monitoramento da exposição a monóxido de carbono é possível somente em não fumantes, pois os tabagistas possuem valores mais elevados de HbCO por inalação deste gás asfixiante da fumaça do tabaco, e estes valores podem variar muito entre os fumantes, uma vez que depende do número de cigarros fumados por dia, da intensidade das tragadas, do tempo decorrido entre cada cigarro etc., o que não permite estimar um valor de *background* (ACGIH, 2017).

### 6.2.2 Aditivos alimentares

Substâncias utilizadas pela indústria de alimentos como aditivos também podem interferir nos VRNs.

O exemplo clássico é a interferência da ingestão de ácido benzoico (CAS 65-85-0) na formação de ácido hipúrico. O tolueno é biotransformado em ácido benzoico e este é conjugado com glicina, formando o ácido hipúrico, que é excretado na urina. O ácido benzoico é frequentemente encontrado de forma natural em alimentos como ameixa, morango, amora, groselha, mas também é adicionado como conservante (em geral em forma de benzoato de sódio (CAS 532-32-1), cuja sigla na indústria de alimentos é E-210) em sucos, refrigerantes, vinhos, sidras, doces, molhos, presuntos, queijos, pães, adoçantes etc. (FAO, c2019; THE UK FOOFD GUIDE, c2019). Há trabalhos que sugerem sua presença natural também no chimarrão (FONSECA et al., 2006). O ácido benzoico naturalmente também se transforma em ácido hipúrico por meio da mesma via metabólica e, por esse motivo, existe um VRN para este metabólito na urina (THE JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES, 1974). O esquema de metabolização da formação do ácido hipúrico pode ser visualizado na Figura 5.



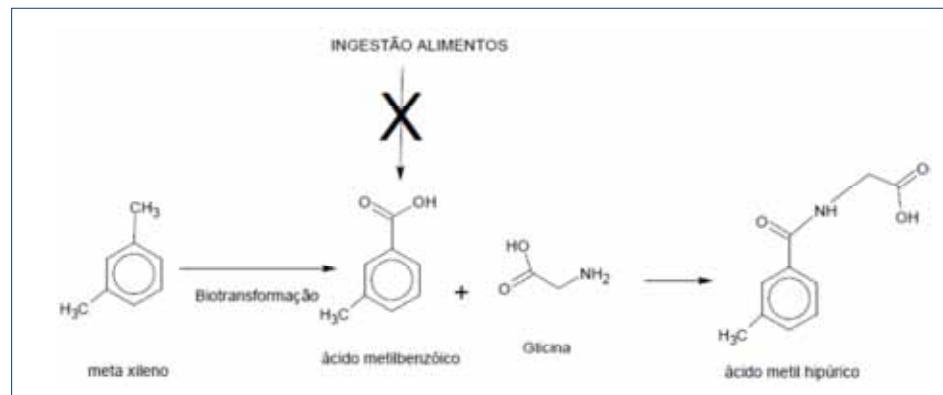


**Figura 5** Vias metabólicas da formação de ácido hipúrico

Fonte: Produção do próprio autor.

Pode-se evitar esse problema utilizando-se, como indicador biológico de exposição a tolueno, a dosagem do próprio solvente no sangue ou no ar exalado após a exposição. Nesse caso, não há valor de referência, pois a exposição ambiental a tolueno é desprezível em comparação ao LBE ocupacional. É possível ainda utilizar o a dosagem de orto-cresol na urina, indicador que não sofre interferência do ácido benzóico na dieta.

Em oposição a esse caso, para exposição a xileno não existe VRN para seu IBEx, o ácido metil-hipúrico, pois não há qualquer substância na dieta que possa ser biotransformada neste metabólito. A Figura 6 mostra o esquema de formação de ácido metil-hipúrico a partir de um xileno (como exemplo, foi utilizado o metaxileno).



**Figura 6** Formação do ácido metil-hipúrico a partir do metaxileno

Fonte: Produção do próprio autor.

O TTMA dosado na urina é utilizado como indicador à exposição a benzeno também sofre influência do ácido sórbico (CAS 110-44-1). Esta substância existe naturalmente em algumas frutas vermelhas, como cerejas e amoras, e também é muito utilizada como aditivo para conservação de alimentos na forma de sais de sorbato (aditivo E-200), especialmente em chocolates, doces, leite fermentado, pizza congelada, saladas de frutas, entre outros, bem como em medicamentos (FAO, c2019; THE UK FOOD GUIDE, c2019). O ácido sórbico também é biotransformado em TTMA (THE JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES, 1967) o que pode interferir na interpretação dos resultados, e é responsável pelo valor de referência desta substância na urina.

Já o ácido fenilmercaptúrico é um metabólito específico do benzeno e não sofre interferência de outras substâncias ingeridas, embora seja afetado pelo próprio benzeno proveniente de fontes não ocupacionais, como o presente na atmosfera de grandes centros urbanos pelas emissões de veículos automotores e o absorvido tanto pelos tabagistas que inalam diretamente a fumaça, quanto pelos fumantes passivos (ACGIH, c2001b).

### *6.3 Elaboração de um programa de monitoramento de exposição a substâncias químicas*

Para o monitoramento da exposição a agentes químicos, devem-se obedecer as seguintes etapas:

- a) caracterização básica do processo produtivo, do ambiente e das tarefas/atividades;
- b) definição dos grupos de exposição similar (GES);
- c) caracterização qualitativa do(s) agente(s) químico(s);
- d) definição da existência ou não de IBEx ou IBEf;
- e) caracterização quantitativa da exposição;
- f) interpretação dos resultados.



### **6.3.1 Caracterização básica do processo produtivo, do ambiente e das tarefas/atividades e definição dos grupos de exposição similar**

As duas primeiras etapas do programa de monitoramento são, em geral, realizadas simultaneamente.

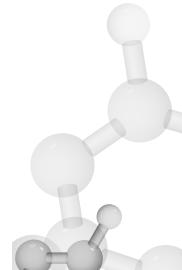
O uso de um mesmo produto químico em uma empresa pode variar em relação ao potencial de exposição dos trabalhadores a ele em função da forma como é utilizado em cada diferente setor e/ou processo. Descrever e definir o grau de exposição (que é basicamente o que diferencia perigo de risco em expostos) a um produto químico para cada trabalhador de forma individual é uma tarefa difícil, às vezes quase impossível. Assim, é mais produtiva a abordagem coletiva, dividindo-se os trabalhadores em grupos que tenham exposições similares a este produto. Esta é uma tarefa geralmente assumida pela área de Higiene do Trabalho, mas é recomendável que o médico do trabalho também participe desse trabalho.

Para esse propósito, é utilizado operacionalmente o Grupo de Exposição Similar (GES), também denominado Grupo Homogêneo de Risco (GHR) ou ainda Grupo Homogêneo de Exposição (GHE), que pode ser definido como:

um grupo de trabalhadores que compartilham o mesmo padrão de exposição devido à similaridade dos determinantes envolvidos, como o ambiente, o trabalho no mesmo setor, os processos e materiais que utilizam e as tarefas realizadas. (SARAZIN et al., 2019)

Para identificar um GES, é necessária a observação cuidadosa de muitas variáveis, como as características físico-químicas do agente químico, a maneira como está sendo manuseado, o ambiente físico, o processo produtivo, as tarefas executadas e o modo de utilização do agente em cada uma delas. É preciso, ainda, boa experiência em higiene do trabalho. A própria natureza da tarefa de cada posto de trabalho apresenta exigências específicas, como, por exemplo, o aumento da carga de trabalho que ocasiona intensificação na ventilação alveolar e no débito cardíaco, traduzindo-se em ampliação da quantidade de contaminante absorvido pela via pulmonar (DROLET, 2010).

Há duas maneiras de estabelecer um GES: o método de “observação” e o método “estatístico”. O primeiro exige que o observador considere as atividades do grupo de trabalhadores e faça um julgamento



profissional quanto à similaridade de atividades em relação à exposição. Esta similaridade deve levar em conta os aspectos do ambiente de trabalho, dos processos e das tarefas executadas pelos trabalhadores (SARAZIN et al., 2019).

A segunda, a abordagem estatística, requer a avaliação quantitativa realizada em muitos trabalhadores e ainda com a coleta de várias amostras ambientais por trabalhador a fim de quantificar as variações intereintratrabalhadores. Por sua complexidade e custo elevado, raramente é utilizada como uma primeira abordagem (SARAZIN et al., 2019).

Assim, na prática, a mais comumente realizada é a abordagem pelo método da observação, mas se recomenda que seja aplicada uma avaliação quantitativa com abordagem estatística para certificar-se de que o GES identificado trata-se de um grupo realmente similar. Para isso, a escolha dos indivíduos a serem amostrados dentro do grupo deve ser de forma aleatória (randomizada) para garantir que a amostra represente bem o GES (SARAZIN et al., 2019).

Os resultados da avaliação quantitativa randomizada do grupo devem sofrer um tratamento estatístico que avalie a dispersão de resultados e seja comparado com um critério de aceitabilidade. A União Europeia define como critério que nenhum resultado das amostras ambientais deste grupo pode ser menor que a metade ou maior que duas vezes a média aritmética do grupo (AFNOR, 1995). Outro método é calcular o desvio padrão geométrico dos valores das amostras ambientais, o qual deve ser menor que 2 a 3 (LAVOUÉ; DEADMAN, 2004).

Qualquer que seja a metodologia, a primeira etapa para elaboração de um programa de MB de exposição é a demarcação dos GESs da empresa.

### **6.3.2 Caracterização qualitativa do(s) agente(s) químico(s)**

É a etapa mais importante e em que se deve ter grande cuidado, pois, muitas vezes, por conta de erros grosseiros nesta etapa, são realizadas dosagens de indicadores para substâncias que sequer existem no local de trabalho. Desse modo, deve-se ter informações detalhadas da(s) substância(s) que deve(m) ser monitoradas, visto que não se pode monitorar bem aquilo que não se conhece claramente.

O médico deve entender bem o processo de produção e seus produtos químicos, sendo necessário solicitar ajuda ao pessoal da área de produção (encarregados, engenheiros de produção, gerentes) e da área de higiene do trabalho. Se a empresa possui químicos, mesmo que em áreas diferentes da produção, como controle de qualidade ou desenvolvimento de produtos, é recomendável assessorar-se destes profissionais que conhecem com profundidade as substâncias químicas e podem auxiliar muito nesta etapa.

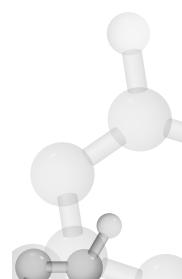
Na caracterização do agente químico, todo detalhe é importante. Em exposição a metais, por exemplo, até a valência pode ser fundamental, como no caso do cromo. A forma hexavalente é agressiva para pele e mucosas e ainda é carcinogênica, enquanto que a trivalente é menos perigosa, mas ambas são absorvidas e excretadas na urina em forma trivalente e o IBEx para os compostos de cromo foi estabelecido apenas para a forma hexavalente, não devendo ser feita para a exposição à trivalente, sob pena de criarem-se falsos problemas e mesmo assumir um custo desnecessário. Detalhes referentes caracterização de risco em ambientes de trabalho foram apresentados no Capítulo 5.

### *6.3.3 Caracterização quantitativa da exposição*

Para o estabelecimento ou não de um programa de monitoramento de exposição a um agente químico, também é preciso conhecer bem os aspectos quantitativos da exposição dos trabalhadores. Esta é condição necessária para um MB de exposição, sendo complementar ao monitoramento da exposição ambiental.

É importante salientar que realizar apenas a dosagem de indicadores de exposição nos trabalhadores sem que haja um programa de monitoramento ambiental do agente químico no ambiente de trabalho pode ser questionado como antiético, pois, de certa forma, está-se utilizando o trabalhador como “amostrador” do ambiente.

Também em ambientes descontrolados, onde os valores de LEO são frequentemente ultrapassados, não há sentido técnico em realizar MB da exposição. Se o indicador é de efeito (IBEf) ou um IBEx com SC, o monitoramento pode ser realizado com o objetivo de detectar os efeitos do agente químico e afastar/tratar o trabalhador que tem níveis acima do LBE, mas não integrando um programa de MB.



#### *6.3.4 Situações de exposições a concentrações muito baixas*

Deve-se verificar na fase de reconhecimento de risco se há ou não exposição significativa em termos de concentração e tempo de exposição ao agente químico. Em caso de valores abaixo do Limite de Detecção (LD) do método analítico, na prática se descarteriza a exposição. Por outro lado, se a concentração do agente estiver acima do LD, mas muito baixa em relação ao LEO, também pode não ser indicado um programa de MB.

Situações em que existem exposições curtas e esporádicas ao agente químico não devem ser monitoradas porque o resultado, em geral, será nulo. Tais situações nem mesmo devem ser consideradas como risco ocupacional. Como exemplo, pode-se citar um eletricista que utilize um solvente clorado para limpeza de um contato elétrico uma a duas vezes por semana em uma operação que dura não mais que um minuto.

Outro caso comum é a utilização de substâncias químicas em laboratórios. Geralmente são manipuladas dezenas, e até centenas de substâncias, mas em quantidades mínimas, sendo que muitas delas estão na forma sólida e são diluídas em soluções aquosas com manuseio geralmente realizado com longos intervalos de tempo entre si. Para as substâncias voláteis, o manuseio geralmente ocorre em capelas ou fluxos laminares que, na prática, reduzem a praticamente zero a exposição do trabalhador. Em situações com estes perfis, não há sentido em considerar-se necessária qualquer avaliação ambiental ou biológica ou mesmo vigilância à saúde. É uma situação típica na qual os perigos não caracterizam riscos.

#### *6.3.5 Exposições que devem ser monitoradas*

Se a exposição a um agente químico bem definido, e que possua um indicador biológico de exposição, for significativa em relação à quantidade e à duração da jornada de trabalho, a princípio deve-se sempre realizar o MB. O monitoramento ambiental e o biológico são complementares e, quando bem utilizados, são ferramentas eficazes na prevenção de intoxicações ocupacionais.

Situações com exposições sabidamente fora de controle, em que, de forma sistemática, quase todos os valores obtidos nas avaliações



ambientais estão próximos ou acima do LEO da substância não devem ser objeto de MB de exposição, mas sim de providências de controle da exposição. A dosagem de indicadores biológicos de exposição poderá ser realizada com outros objetivos (cumprir legislação trabalhista, detectar e afastar afetados pelo agente químico, em caso do indicador ser de SC, mas não em um programa de MB).

### ***6.3.6 Quando se pode dispensar o MB de exposição de um GES***

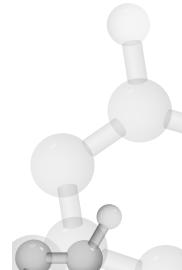
Se a substância está em concentração muito baixa, o monitoramento biológico pode ser dispensado. Evidentemente que, se as concentrações encontradas se situam em níveis próximos do limite de detecção do método, ou em níveis de grandeza cerca de cinquenta a cem vezes abaixo do LEO, é até absurdo instituir um programa de monitoramento. Se as concentrações são maiores, recomenda-se que esta decisão seja tomada em conjunto com o higienista utilizando os critérios de exposição aceitável da higiene do trabalho, como o da AIHA, da Norma Europeia 689, a abordagem empírica de Hewett, entre outros (BUSCHINELLI, 2014).

### ***6.3.7 Interpretação dos resultados do MB da exposição***

Os resultados do MB da exposição ocupacional não podem ser interpretados “aritmeticamente”. Como são grandezas biológicas, estão sujeitas a variações ligadas a diversas causas, como as relacionadas às próprias concentrações do agente químico no ar (Var) e as biológicas ligadas ao próprio indivíduo (intraindividuais – Vintra) e entre os indivíduos (interindividuais – Vinter) (TRUCHON et al., 2012).

As Vintra são verificadas nos resultados do IBEx de um único indivíduo exposto em uma mesma concentração ao longo do tempo e podem estar ligadas a momentos metabólicos particulares, à alimentação, a medicamentos, à alterações da forma de trabalho, ao uso ou não de EPI e à vestimenta, em caso de agentes com absorção cutânea (TRUCHON et al., 2012).

As Vinter relacionam-se às características fisiológicas, anatômicas e metabólicas específicas de cada indivíduo e podem explicar por que trabalhadores expostos à mesma concentração de contaminantes



podem apresentar, por vezes, diferenças importantes nas concentrações de indicadores biológicos medidos no sangue, na urina ou em outras amostras biológicas, colhidas simultaneamente no mesmo GES. A capacidade metabólica natural ou adquirida dos indivíduos, obesidade ou não, sexo, idade, doenças eventualmente presentes e hábitos alimentares estão entre os principais fatores responsáveis pela variabilidade biológica interindividual (TRUCHON et al., 2012).

A variação total ( $V_{total}$ ) é a soma das variações e pode ser expressa como  $V_{total} = Var + Vintra + Vinter$ . Deve ser levada em conta na interpretação dos resultados do MB, especialmente no caso de indicadores de exposição ou dose interna (TRUCHON et al., 2012).

#### ***6.3.7.1 Interpretação de indicadores biológicos de efeito ou de dose interna que têm relação com efeitos***

Esses indicadores têm estreita relação com a concentração de parâmetros biológicos e seus efeitos sobre a saúde. Nessas circunstâncias, o valor medido deve ser diretamente comparado com o LBE, sem levar em conta considerações estatísticas que serão vistas abaixo para os indicadores de dose interna “puros”, ou seja, que não têm relação com efeitos (ALESSIO et al., 1988). Assim, caso haja um trabalhador com um LBE ultrapassado, este deve ser afastado da exposição e tratado, se houver indicação.

#### ***6.3.7.2 Interpretação de indicadores de exposição de dose interna***

Os indicadores de dose interna “puros”, ou seja, os que não têm relação com efeitos, apenas avaliam a absorção do agente químico, logo, não devem ser diretamente comparados com o LBE, mas sim interpretados de forma estatística no coletivo.

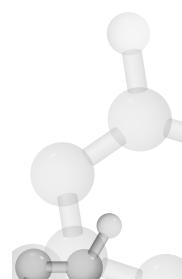
A correlação entre a concentração de uma substância no ambiente de trabalho e sua concentração (ou de um metabólito) em um meio biológico corresponde às médias obtidas a partir de uma população de trabalhadores ou voluntários, sendo o valor de LBE uma estimativa obtida do valor do LEO por meio da equação  $y = ax + b$ , conforme visto anteriormente (TRUCHON et al., 2012).

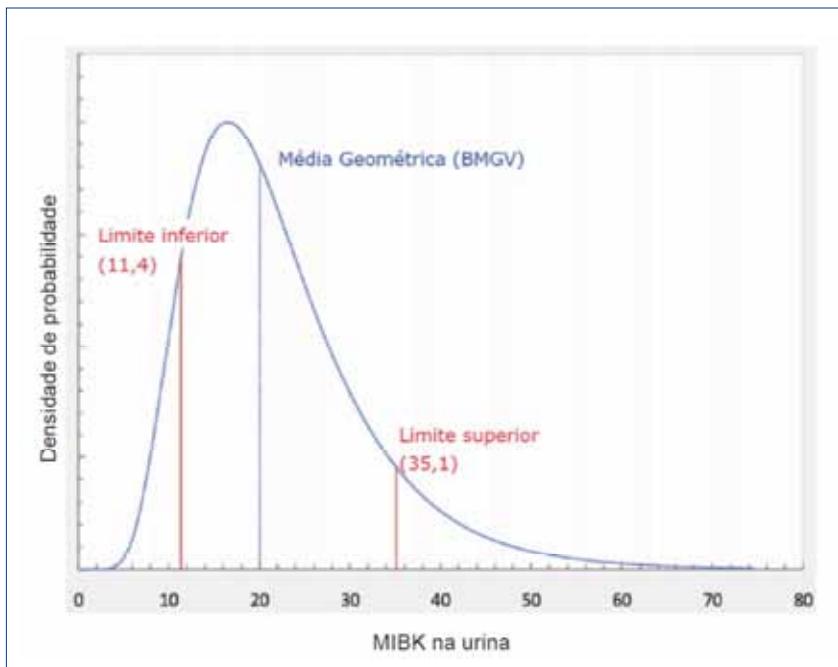
Medições em um único indivíduo podem exceder os valores de LBE sem que esteja ocorrendo exposição ambiental acima do LEO, ou o contrário, em consequência da variabilidade biológica. Assim, dada essa limitação da interpretação de um resultado isolado, é preferível que se interprete vários resultados em conjunto, podendo ser uma série de avaliações do mesmo indivíduo ou de um grupo de trabalhadores com exposição similar (um GES).

No entanto, se existir apenas um resultado que deve ser comparado com um LBE, pelo fato de ser um valor médio (deve-se usar a média geométrica) e estar compreendido em uma distribuição seguindo o modelo log-normal, pode-se calcular a faixa de valores biológicos na qual estarão 90% dos indivíduos expostos ao LEO da substância.

Uma publicação canadense (SARAZIN et al., 2019) traz como exemplo ilustrativo a exposição a metil-isobutil-cetona (MIBK, CAS 108-10-1). O LEO de MIBK da HSE (WEL) é de 50 ppm, o IBEx para exposição a este solvente é a dosagem de MIBK na urina e o LBE da HSE (*Biological monitoring guide value – BMGV* – valor guia para monitoramento biológico) é de 20 mmol/L. Ou seja, esse valor de concentração urinária é a média geométrica prevista no universo de indivíduos expostos à concentração do LEO do MIBK (50 ppm). Calculando-se a variação interindividual deste universo, chega-se ao resultado de que 90% dos indivíduos expostos a 50 ppm de MIBK apresentarão resultados entre 11,4 mmol/L e 35,1 mmol/L.

Isso significa que, se o resultado do MIBK urinário for menor que 11,4 mmol/L, é razoavelmente certo admitir que a exposição ambiental esteja abaixo do LEO (50 ppm). Por outro lado, se o resultado for acima de 35,1 mmol/L, é razoavelmente certo admitir que a exposição esteja acima do LEO. Os resultados entre 11,4 mmol/L e 35,1 mmol/L estão em uma “zona cinzenta” que corresponde às variações interindividuais normais sobre o valor médio da população. Por esse motivo, a interpretação de um resultado isolado de indicadores de exposição de dose interna “puros” deve ser feita com cautela por profissionais com experiência. Na Figura 7 pode ser visualizada a distribuição do exemplo em questão.





**Figura 7** Intervalo em torno do valor do LBE para MIBK na urina (5MCM)

Fonte: Sarazin et al. (2019).

Em consequência da dificuldade de interpretação de um valor individual, recomenda-se que se faça preferencialmente a interpretação do valor médio de GES de um número grande de amostras.

Na prática do PCMSO, um valor acima do LBE para um indicador de exposição ou de dose interna “pura”, mesmo de um trabalhador isolado, a despeito das considerações estatísticas, sempre será um sinal de alerta de que as condições de trabalho devem ser revistas, no sentido de se procurar possíveis desvios dos controles de exposição implantados: EPCs, EPIs, treinamentos, facilidades sanitárias disponíveis etc.

O que não se deve fazer é considerar que este resultado possui algum significado em termos de efeitos adversos à saúde e adotar condutas médicas com relação ao indivíduo.

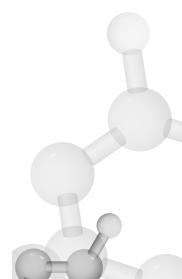


## 6.4 Outros tipos de indicadores biológicos

Os tipos de indicadores discutidos neste tópico até aqui têm como pano de fundo ou possuem estreita correlação com a concentração ambiental e biológica (indicador de exposição) ou com efeitos adversos (indicador de efeito). São os únicos conceitos adotados pela ACGIH para o estabelecimento de um indicador biológico e foram adotados pela legislação brasileira na NR-7, sendo claramente úteis para tomada de decisão quanto à eficácia da proteção aos trabalhadores em relação a uma substância química.

No entanto, existem outros tipos de indicadores, com conceitos diversos desses, muitos dos quais não podem ser utilizados da mesma forma sob pena de erros graves. Por esse motivo, recomenda-se sempre pesquisar o conceito do indicador antes de utilizá-lo. Alguns exemplos são:

- a) *Biological Exposure Indice* (BEI): Definido pela ACGIH, segundo a qual a maioria dos BEIs são baseados na correlação direta com o TLV, ou seja, é a concentração do analito que pode ser esperada quando a concentração é igual ao TLV da substância monitorada (IBEx). Alguns são relacionados diretamente aos efeitos adversos à saúde (IBEf) (ACGIH, 2017);
- b) *Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte* (BAT – valor de tolerância biológica ocupacional): Definido pela Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG – Fundação de Pesquisa Alemã com o Comitê Permanente do Senado Alemão para o estudo de riscos à saúde de substâncias químicas), tem conceito similar ao BEI, sendo definido que: “os valores do BAT baseiam-se na relação entre exposição externa e sistêmica ou entre a exposição sistêmica e o efeito resultante da substância. A derivação do valor BAT é baseada na média de exposições sistêmicas” (DFG, 2018);
- c) *Biologische Leit-Werte* (BLW – valor de orientação biológica): Também definido pela DFG, tem conceito similar ao BAT, mas são atribuídos apenas a substâncias para as quais os dados médicos ocupacionais são insuficientes para o estabelecimento de valores de BAT, por exemplo, substâncias cancerígenas e suspeitas de serem carcinogênicas (sem limiar) e para os não-carcinogênicos para os quais os dados toxicológicos são inadequados (DFG, 2018);
- d) *Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte* (BAR – valor de referência biológica ocupacional): outro indicador definido pela DFG,



é o valor *background* presente em determinado momento em uma população de referência de pessoas não ocupacionalmente expostas a determinada substância. O BAR é estimado a partir da média geométrica e do percentil 95 geométrico da população estudada, sem considerar efeitos na saúde (DFG, 2018). É similar ao VRN;

- e) *Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe* (EKA – equivalentes de exposição para substâncias cancerígenas ocupacionais): O conceito deste indicador, definido pela DFG, é similar ao BAT, ou seja, há correlação entre a exposição e o indicador biológico, mas, como a DFG não estabelece limites para carcinogênicos genotóxicos sem limiar, ela publica uma tabela de correlação entre as concentrações da substância no ar e as respectivas concentrações do indicador biológico, sem estabelecer um valor único (DFG, 2018);
- f) *Biological Limit Value* (BLV): definido pelo SCOEL, tem conceito similar ao BEI e ao BAT (SCOEL, 2013, 2014).
- g) *Biological Guidance Values* (BGV – valor biológico guia): Também definido pela SCOEL, trata-se na verdade de um VRN, com conceito e forma de construção similar ao BAR alemão. A SCOEL (2013, tradução nossa) diz:

o valor representa a concentração superior da substância, ou seu metabólito, determinado no meio biológico apropriado que corresponde a certo percentil (geralmente 90% ou 95%) em uma população de referência. Se níveis de *background* não podem ser detectados, o BGV pode ser o equivalente a limite de detecção do método, que deve estar especificado no documento.

Adverte ainda que um valor que excede o BGV deve ter ajuda de um especialista para alguma consideração quanto às condições de trabalho e ainda que, diferentemente dos BLVs, os BGVs não têm relação com presença ou ausência de efeitos adversos à saúde (SCOEL, 2013, 2014).

É importante frisar que não se pode utilizar os valores de BGVs e BARs para se estabelecer um programa de MB pois é difícil tomar decisões práticas com este parâmetro, que está muito mais próximo do conceito de VRN (*background*) do que de um LBE.





## *Referências*

- ACGIH. **Benzene.** Cincinnati: ACGIH, c2001a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- ACGIH. Benzene: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2001b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- ACGIH. **Cadmium.** Cincinnati: ACGIH, c2001c. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- ACGIH. **TLVs® and BEIs®: based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- AFNOR. **NF EN 689:** atmosphères des lieux de travail: conseils pour l'évaluation de l'exposition aux agents chimiques aux fins de comparaison avec des valeurs limites et stratégie de mesurage. [S.l.]:AFNOR, 1995.
- ALESSIO, L. *et al.* Cadmium. *In: ALESSIO, L. *et al.* (ed.). Human biological monitoring of industrial chemical series.* Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1983. p. 23-44. (Industrial health and safety). Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/16513633.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.
- ALESSIO, L. *et al.* Significato del monitoraggio biologico. *In: BERTAZZI, P. A. *et al.* Monitoraggio biologico negli ambienti di lavoro: principi, metodi, applicazioni.* Milano: Franco Angeli, 1988. p.23-25.
- ALESSIO, L.; FOÁ, V. Lead. *In: ALESSIO, L. *et al.* (ed.). Human biological monitoring of industrial chemical series.* Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1983. p. 105-132. (Industrial health and safety). Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/16513633.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.
- ATSDR. **Toxicological profile for carbon monoxide.** Atlanta: ATSDR, 2012. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp201.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.



BERLIN, A.; YODAIKEN, R. E.; HENMAN , B. A. (ed.). **Assessment of toxic agents at the workplace**: role s of ambient and biological monitoring. [Netherlands]: Springer, c1984.

BERODE, M. Biological surveillance: its utility for the evaluation of chemical risks. **Revue Médicale de La Suisse Romande**, Lausanne, v. 119, n. 7, p. 573-577, juil. 1999.

BRASIL. Ministério do Trabalho. **NR 7: programa de controle médico de saúde ocupacional**. Brasília, DF, Ministério do Trabalho, 1978. Disponível em: [https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/Arquivos\\_SST/SST\\_NR/NR-07.pdf](https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/Arquivos_SST/SST_NR/NR-07.pdf). Acesso em 17 out. 2019.

BUSCHINELLI, J. T. P. **Manual de orientação sobre controle médico ocupacional da exposição a substâncias químicas**. São Paulo: Fundacentro, 2014. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/publicacao/detalhe/2013/3/manual-para-interpretacao-das-informacoes-sobre-substancias-quimicas](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual_Contrrole_Medico-pdf). Acesso em: 13 out. 2019.

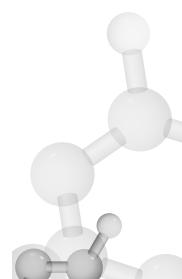
BUSCHINELLI, J. T. P.; KATO, M. **Manual para interpretação das informações sobre substâncias químicas**. São Paulo: Fundacentro, 2012. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/publicacao/detalhe/2013/3/manual-para-interpretacao-das-informacoes-sobre-substancias-quimicas>. Acesso em: 3 set. 2019.

BUSSACOS, M. **Estatística aplicada à saúde ocupacional**. São Paulo: Fundacentro, 1997. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/108/Estat%C3%ADstica-pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.

COLACIOPPO, S. Avaliação da exposição profissional a fumos metálicos em operações de solda. **Revista Brasileira de Saúde Ocupacional**, São Paulo, v. 13, n. 49, p. 50-77, jan./mar. 1985. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/arquivos/rbs0/Artigos%2049/V13%20n49-03.pdf>. Acesso em: 12 out. 2019.

DFG. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. **List of MAK and BAT Values 2018**: maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Bonn: Wiley-VCH: DFG, 2018. Report 54. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818402>. Acesso em: 9 out. 2019.

DROLET, D. et al. **Stratégies de diagnostic de l'exposition des travailleurs aux substances chimiques**. Montréal: IRSST, 2010. (Substances chimiques et agentes biologiques. Études et recherches. Rapport R-665). Disponível em: <https://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/R-665.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.



FAO. **Combined compendium of food additive specifications.** Online edition. [S.l.]: FAO, c2019. Disponível em: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/en/>. Acesso em: 17 out. 2019.

FAO. **Combined compendium of food specifications.** [S.l.]: FAO, c2019. Disponível em: <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/jecfa-additives/en/>. Acesso em: 21 out. 2019.

FONSECA, E. P. *et al.* Interferência do consumo de chimarrão nos níveis de ácido hipúrico urinário. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 38, n. 3, p. 163-165, 2006. Disponível em: [http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/08/RBAC\\_Vol.38\\_n3-Completa.pdf](http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2016/08/RBAC_Vol.38_n3-Completa.pdf). Acesso em: 17 out. 2013.

FREUND, J.; SIMON, G. **Estatística aplicada.** 9. ed. [S.l.]: Bookman, 2002.

GOCHFELD, M. Medical surveillance and screening in the workplace: complementary preventive strategies. **Environmental Research**, New York, v. 59, n. 1, p. 67-80, Oct. 1992.

G-EQUAS. **G-EQUAS:** the German external quality assessment scheme for analyses in biological materials. Erlangen: Institute and Out-Patient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine of the University Erlangen, c2009. Disponível em: <http://www.g-equas.de/>. Acesso em: 17 out. 2019.

HSE. **Biological monitoring in the workplace.** London: HSE, 1992. (HSE guidance note EH 56 from environmental hygiene series).

HSE. **EH40/2005 Workplace exposure limits.** 3rd ed. Norwich: TSO, 2018. Disponível em: <http://www.hse.gov.uk/pUbns/priced/eh40.pdf>. Acesso em 17 out. 2019.

ILO. **Diretrices relativas a los sistemas de gestión de la seguridad y la salud en el trabajo:** ILO-OSH 2001. Ginebra: ILO, 2002. Disponível em: [https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-/ed\\_protect/-/protrav/-/safework/documents/normativeinstrument/wcms\\_112582.pdf](https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/-/ed_protect/-/protrav/-/safework/documents/normativeinstrument/wcms_112582.pdf). Acesso em: 17 out. 2019.

IPCS. **Benzene.** Geneva: WHO, 1993. (Environmental health criteria, 150) Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc150.htm>. Acesso em: 17 out. 2019.

IPCS. **Biomarkers in risk assessment:** validity and validation. Geneva: WHO, 2001. (Environmental health criteria, 222). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc222.htm>. Acesso em: 17 out. 2019.

IPCS. **Carbon monoxide**. Geneva: WHO, 1979. (Environmental health criteria, 13). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc013.htm>. Acesso em: 17 out. 2019.

IPCS. **Inorganic mercury**. Geneva: WHO, 1991. (Environmental health criteria, 118). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc118.htm#SubSectionNumber:1.8.1>. Acesso em: 17 out. 2019.

IPCS. **Inorganic lead**. Geneva: WHO, 1995. (Environmental health criteria, 165). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc165.htm>. Acesso em: 19 out. 2019.

LAUWERYS, R. Benzene. In: ALESSIO, L. et al. (ed.). **Human biological monitoring of industrial chemical series**. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1983. (Industrial health and safety). p. 1-22.

LAUWERYS, R. Toluene. In: ALESSIO, L. et al. (ed.). **Human biological monitoring of industrial chemical series**. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 1983. p. 160-175. (Industrial health and safety). Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/16513633.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.

LAVOUÉ, J.; DEADMAN, Y. E. Enquête préliminaire en hygiène du travail et stratégie d'évaluation de l'exposition et d'interprétation des données. In: ROBERGE, B. **Manuel d'hygiène du travail du diagnostic à la maîtrise des facteurs de risque**. [Mont-Royal]: Édition Modulo-Griffon, 2004. p.377-437.

MANNO, M. et al. Biomonitoring for occupational health risk assessment (BOHRA). **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 192, n. 1, p. 3-16, Jan. 2010.

MORRONE, L. C.; ANDRADE, M. Anemia aplástica pelo benzeno em uma indústria de equipamentos plásticos: ocorrência de quatro casos fatais. In: CONGRESSO NACIONAL DE PREVENÇÃO DE ACIDENTES DO TRABALHO, 13., 1974, São Paulo. **Anais...** São Paulo: Fundacentro, 1974. p. 733-739.

PRISTA, J.; UVA, A. de S. A utilização de indicadores biológicos em saúde ocupacional. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, Lisboa, v. 6, p. 45-54, 2006. Volume temático. Disponível em: <https://run.unl.pt/bitstream/10362/17031/1/RUN%20-%20RPSP%20-%202006%20-%20V.%20Tematico%20n6a04%20-%20p.45-54.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.

SCOEL. **List of recommended health-based biological limit values (BLVs) and biological guidance values (BGVs)**. [Brussels]: SCOEL,

2014. Disponível em: <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=12629&langId=en>. Acesso em: 17 out. 2019.

**SCOEL. Methodology for the derivation of occupational exposure limits.** [Luxembourg]: Publications Office of the European Union, 2013. (Key documentation, version 7). Disponível em: <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=4526&langId=en>. Acesso em: 17 out. 2019.

**SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Manganese and Inorganic Manganese Compounds.** [Brussels]: SCOEL, 2011. SCOEL/SUM/127. Disponível em: <https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6934&langId=en>. Acesso em: 17 out. 2019.

**THE JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. Toxicological evaluation of some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids and bases.** [S.l.]: WHO, 1967. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/40abcj14.htm>. Acesso em: 17 out. 2019.

**THE JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES. Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents.** Geneva: WHO, 1974. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je06.htm>. Acesso em: 17 out. 2019.

**THE UK FOOD GUIDE. E210:** benzoic acid, flowers of benzoin, phenlycarboxylic acid and carboxybenzene. [S.l.]: c2019. Disponível em: <http://www.ukfoodguide.net/e210.htm>. Acesso em: 17 out. 2013.

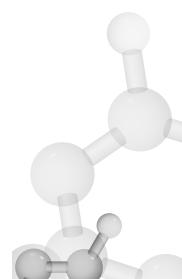
**SARAZIN, P. et al. Guide de surveillance biologique de l'exposition:** stratégie de prélèvement et interprétation des resultants. 8e édition corrigée. Montréal: IRSST, 2019. (Guides et outils techniques et de sensibilisation, T-03). Disponível em: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/T-03.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.

**TRUCHON, G. et al. Variabilité biologique et guide de stratégies pour la surveillance biologique de l'exposition professionnelle.** Montréal: IRSST, 2012. (Substances chimiques et agents biologiques. Études et recherches, annexe RA-737). Disponível em: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/RA-737.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.

**VALENTIN, H.; SCHIELE, R. Manganese.** In: ALESSIO, L. et al. (ed.). **Human biological monitoring of industrial chemical series.** Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities,

1983. p. 133-145. (Industrial health and safety). Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/16513633.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.

WHO. Office of Occupational Health. **Biological monitoring of chemical exposure in the workplace:** guidelines. Geneva: WHO, 1996. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41856>. Acesso em: 17 out. 2019.





## *Gases e vapores asfixiantes e irritantes*

**José Tarcísio Pentado Buschinelli**

Não obstante o título do capítulo mencionar gases e vapores, existem algumas substâncias asfixiantes líquidas e que também serão tratadas aqui.

### *7.1 Gases asfixiantes*

Os gases asfixiantes são divididos em dois tipos em relação ao seu mecanismo básico de ação: os asfixiantes simples e os “químicos”.

#### *7.1.1 Gases asfixiantes simples*

São denominados simples porque não possuem ação em um sítio-alvo do organismo, agindo por simples substituição do oxigênio do ambiente quando estão em elevadas concentrações. Esses gases são inertes do ponto de vista de interação com os organismos vivos, podendo-se citar: metano ( $\text{CH}_4$ ), hidrogênio ( $\text{H}_2$ ), nitrogênio ( $\text{N}_2$ ), etano ( $\text{C}_2\text{H}_6$ ), argônio (Ar), hélio (He), dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), acetileno ( $\text{C}_2\text{H}_2$ ) (SCHC-OSHA ALLIANCE, 2017; ACGIH, 2017).

Em geral só agem em situações específicas, principalmente em espaços confinados: interior de tanques, esgotos, minas subterrâneas, reatores, poços profundos, submarinos, aeronaves, tubulações, entre outros. Todavia, os gases mais pesados que o ar podem se acumular em depressões ou poços e causar asfixia em situações mesmo fora de espaços confinados. Um exemplo foi o desastre ocorrido em 1986 do Lago Nyos em Camarões, quando uma erupção repentina de grande quantidade de  $\text{CO}_2$ <sup>1</sup> de um lago vulcânico causou mais de 1.700 mortes entre as pessoas que habitavam o vale ao redor do corpo d’água (BAXTER, c2010).

---

<sup>1</sup> Cuja densidade relativa em relação ao ar, que é 1, é 1,52 (NCBI, 2019?).



A concentração normal de oxigênio na atmosfera é de 21% e sua diminuição até 18% não causa alterações significativas no organismo humano, mas à medida que se diminui a proporção desse gás, aparecem, e se acentuam, os efeitos da hipóxia. Os efeitos dessa baixa concentração de oxigênio (percentagem em volume de ar) são:

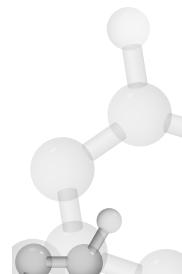
- a) 16% a 13%: tonturas e dispneia aos esforços, taquicardia, respiração profunda e diminuição da atenção;
- b) 13% a 10%: além dos sintomas acima, agregam-se fadiga, confusão mental e labilidade emocional;
- c) 10% a 6%: aparecem também náuseas e vômitos e dificuldade de movimentação dos membros;
- d) < 6%: perda da consciência e paradas respiratória e cardíaca. Dependendo do grau de hipóxia e do tempo do evento, em caso de sobrevivência, podem ocorrer sequelas no SNC (BAXTER, c2010).

### *7.1.2 Gases asfixiantes “químicos”*

Os gases asfixiantes “químicos” produzem seus efeitos por interação em um ou mais sítio(s)-alvo no organismo e assim podem provocar seus efeitos nocivos em baixas concentrações. Isso possibilita exercerem, eventualmente, seus efeitos não só em espaços confinados, mas em locais com mera ventilação deficiente.

#### *7.1.2.1 Monóxido de carbono (CO)*

É um gás incolor, inodoro e não irritante e por isso às vezes denominado “assassino silencioso” ou “invisível”. Produzido a partir da queima incompleta de produtos que têm carbono na composição, como madeira, carvão, gasolina, óleo combustível etc. (NCBI, 2019), é inflamável, pois queima em uma chama azul produzindo dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ), podendo gerar misturas explosivas com o ar.



#### *7.1.2.1.1 Propriedades e exposição ocupacional*

**Quadro 1** Propriedades do monóxido de carbono

CAS 630-08-0 Fórmula molecular: CO Peso molecular: 28,01 g/mol

Fórmula estrutural: C=O

Ponto de fusão: -205 °C

Ponto de ebulição: -191 °C Características físicas a 25 °C: gás

Fonte: NCBI (2019?).

Nas usinas siderúrgicas, o monóxido de carbono é produzido nas coquerias e utilizado como substância redutora do minério de ferro para obtenção de ferro metálico e também é útil fonte de energia para outras áreas da usina.

Sua produção é elevada nos motores a gasolina, mas é bem mais baixa em motores a GLP, desde que regulados, e praticamente inexistentes na exaustão de motores a diesel. Como os motores a diesel e a gasolina possuem muitos outros produtos agressivos na exaustão, os motores a GLP são utilizados em áreas internas, visto possuírem queima mais limpa, mas devem ser objeto de manutenção frequente para manter a emissão de CO em níveis baixos e nunca serem utilizados em locais totalmente sem ventilação (ATSDR, 2012; PUNDKAR; LAWANKAR; SAMEER DESHMUKH, 2012; GREINER, c2019).

Também há produção ou utilização de CO no craqueamento catalítico de hidrocarbonetos, nos fornos de fundição de ferro e aço, na síntese de metanol e na produção de negro de fumo (BAXTER, c2010).

#### *7.1.2.1.2 Toxicocinética*

Existe uma pequena produção endógena de CO proveniente do catabolismo da heme na lipoperoxidação. Pode haver um pequeno



aumento desta produção endógena em caso de doenças que aumentam o catabolismo das hemoproteínas, como hemólise, anemia hemolítica, talassemia e síndrome de Gilbert, e ainda na reabsorção de hematomas (CANDURA; BOERI, c2015).

A exposição ao solvente clorado diclorometano (ou cloreto de metileno,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , CAS 75-09-02) também forma CO por meio da sua biotransformação hepática.

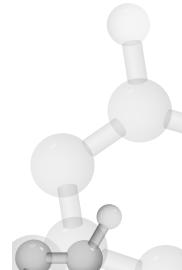
O CO é bem absorvido pela via respiratória e a maior parte dele se liga à hemoglobina (Hb) formando a carboxihemoglobina (COHb), pois a sua afinidade com a Hb é cerca de 200 vezes maior do que o oxigênio. Portanto, uma exposição persistente a níveis tão baixos quanto 0,1% de CO levam à formação de 50% de COHb no sangue (BAXTER, c2010). Uma parte do CO absorvido é dissolvido no plasma e desta forma pode atingir outros tecidos e causar efeitos extracelulares. Entre 1% e 10% são biotransformados (oxidados), principalmente pela citocromo-oxidase das mitocôndrias, em  $\text{CO}_2$ . A eliminação do CO é por via respiratória e sua meia-vida biológica é de 3 a 5 horas (IPCS, 1999; CANDURA; BOERI, c2015; ATSDR, 2012).

#### 7.1.2.1.3 Toxicodinâmica

O principal sítio-alvo do CO é a hemoglobina, que leva a uma redução do transporte de oxigênio aos diversos tecidos do organismo com consequência hipóxia tecidual. Também há o deslocamento da curva à esquerda de dissociação de oxigênio da hemoglobina (efeito Haldane) que acentua a falta de oxigênio nos tecidos. Os tecidos mais atingidos são sistema nervoso e miocárdio, pois suas células são grandes consumidoras de oxigênio (IPCS, 1999; ATSDR, 2012).

Outras moléculas com o grupo heme também sofrem ligação CO: com a mioglobina, forma a carboximiyoglobina (COMb), levando à diminuição do transporte de oxigênio às mitocôndrias das células musculares; com o citocromo causa efeito sobre a respiração celular, similar ao do cianeto ( $\text{CN}^-$ ) (CANDURA; BOERI, c2015), embora talvez não seja o efeito mais importante na intoxicação pelo CO em relação ao  $\text{CN}^-$  provavelmente em função da pouca quantidade de CO livre disponível no plasma para esta ligação.

Existem algumas semelhanças químicas e bioquímicas entre o CO e óxido nítrico (NO), inclusive o CO endógeno exerce função fisiológica auxiliar ao NO, podendo levar a relaxamento da musculatura



vascular, além de inibir algumas enzimas citoplasmáticas, o que produz efeitos neurocomportamentais. Isso pode explicar por que exposições a concentrações baixas (<200 ppm) produzem relaxamento da musculatura vascular e diminuição de reflexos visuais, habilidade motora e vigília (CANDURA; BOERI, c2015; ATSDR, 2012).

#### *7.1.2.1.4 Quadro clínico*

##### **a) Intoxicação aguda**

A gravidade da intoxicação depende da concentração de CO presente e do tempo de exposição. O nível de HbCO não tem correlação tão direta com os efeitos, pois, além de atuar no transporte de oxigênio pelo sangue, há a ação nos sítios-alvo intracelulares, como a mioglobina e o citocromo, mas ainda assim é possível estabelecer algum elo entre o nível de COHb e os efeitos, sendo eles (CANDURA; BOERI, c2015; ATSDR, 2012):

- a) < 10%: sem sintomas;
- b) 10% e 30%: cefaleia, náuseas, tonturas, confusão, desorientação e distúrbios visuais;
- c) 30% a 50%: aos efeitos acima, agregam-se dispneia em exercício, taquicardia e taquipneia, podendo haver síncope;
- d) > 50%: coma, convulsões e possibilidade de ocorrer parada cardiorrespiratória.

Nos casos mais graves com HbCO acima de 50%, pode ocorrer acidose metabólica com excesso de lactato e a típica cor vermelho-celeste na pele, por vasodilatação, presença de HbCO e diminuição do uso do oxigênio nas células pelo efeito do CO nos citocromos das mitocôndrias. Por esse motivo, pode haver uma saturação elevada de oxigênio no sangue (CANDURA; BOERI, c2015; ATSDR, 2012).

O tratamento da intoxicação aguda é baseado na administração de oxigênio a 100% a fim de acelerar a eliminação do CO. Em casos graves, é recomendável a oxigenoterapia hiperbárica. Em todos os casos, deve-se também verificar o equilíbrio ácido-base do sangue e sua correção, se necessário (ATSDR, 2012; BAXTER, c2010; CANDURA; BOERI, c2015).

Em cerca de 40% (BAXTER, c2010) dos pacientes que sobrevivem a intoxicações agudas graves, pode surgir uma encefalopatia retar-



dada, a Delayed Neurological Syndrome (DNS), que aparece geralmente cerca de quarenta dias após a alta e pode reproduzir qualquer síndrome neurológica conhecida, desde síndromes de mobilidade como Parkinson e corioatetose, até distúrbios de marcha, diminuição do controle de esfíncteres, convulsões, síndromes bipolares, sintomas semelhantes à esclerose múltipla, demência, afasia, entre outras. A DNS pode desaparecer espontaneamente em até 2 anos, mas há casos que em permanece por tempo indefinido. Não se conhece a fisiopatologia da DNS, mas se especula que os efeitos citotóxicos podem levar à lipoperoxidação dos lipídios cerebrais com formação de radicais livres que geram danos aos neurônios (ATSDR, 2012; CANDURA; BOERI, c2015).

### b) Intoxicação crônica

A possibilidade de uma intoxicação crônica pelo CO é controversa. Há relatos de que níveis de HbCO entre 5% e 10% poderiam favorecer a arteriosclerose, especialmente nas coronárias. Também há a hipótese de que, nesses casos, poderia haver um leve distúrbio das funções cognitivas superiores (CANDURA; BOERI, c2015).

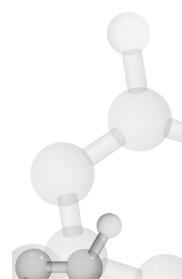
#### *7.1.2.1.5 Controle da exposição e monitoramento biológico*

Os valores limites da média ponderada para exposição de oito horas são especificados em vários países e instituições. Alguns possuem também valores limites para exposições de curta duração. No quadro a seguir, podem-se ver alguns exemplos:

**Quadro 2** Limites de exposição para monóxido de carbono adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite de exposição para 8 horas (ppm)	Observações
EUA (ACGIH)	25	
Alemanha (DFG)	30	
Canadá (Ontário)	25	
Canadá (Quebec)	35	
EUA (NIOSH)	25	Teto de 200 ppm
EUA (OSHA)	30	Teto de 200 ppm
França	50	

Fonte: IFA (2018); ACGIH (2017).



A dosagem de HbCO no final da jornada de trabalho é um indicador de efeito cujos valores nas populações não expostas ocupacionalmente são de até 1,5%. Em fumantes, é extremamente variável, pois depende do número de cigarros fumados por dia e da intensidade das tragadas, podendo chegar a 8%, razão pela qual devem ser excluídos do monitoramento biológico deste agente. Apesar de ser um indicador de efeito, na prática o resultado deve ser interpretado como indicador de exposição excessiva (EE) tendo em vista sua a curta meia-vida.

O MB pode também ser realizado com a avaliação do CO em ar exalado no final da jornada de trabalho, pois há uma correlação entre a concentração de HbCO e o gás no ar exalado.

**Quadro 3** Parâmetros utilizados para monitoramento biológico de exposição ao CO em alguns países e/ou instituições

Fonte	Avaliação	Material	VRN*	Índice biológico
NR-7 (Brasil, 1985)	HbCO	Sangue	Até 1%	3,5%
ACGIH (USA, 2017)	HbCO	Sangue	-	3,5%
	CO	Ar exalado	-	20 ppm
HSE (UK, 2005)	CO	Ar exalado	-	30 ppm
DFG (Alemanha, 2017)	HbCO	Sangue	-	5%

\* VRN: valor de referência da normalidade.

Fonte: DFG (2018); ACGIH (2017); HSE (c2018).

### 7.1.2.2 Cianeto e ácido cianídrico

O ácido cianídrico (HCN, CAS 74-90-8) é um líquido muito volátil, com odor de amêndoas amargas, enquanto o cianeto ( $\text{CN}^-$ ) é o ânion que é a espécie química ativa, pois este é quem interage com os sítios ativos e bloqueia a respiração celular. Além do HCN, existem outros formadores de ânion cianeto em diferentes formas no organismo, como o gás cianogênio – ( $\text{CN}_2$ ), CAS 460-19-5. Também a ingestão de sais de cianeto, como cianeto de sódio ( $\text{NaCN}$ , CAS 143-33-9), ou mesmo de glicosídeos cianogênicos de vegetais, como a mandioca brava (*Manihot esculenta*), liberam cianeto no aparelho digestivo ao serem hidrolisados (NCBI, 2019?; AMORIM, 2006).



#### 7.1.2.2.1 Propriedades e exposição ocupacional

##### Quadro 4 Propriedades do ácido cianídrico

CAS 74-90-8   Fórmula molecular: HCN      Peso molecular: 27 g/mol

Fórmula estrutural: N#C

Ponto de fusão: -13 °C

Ponto de ebullição: 26 °C

Pressão de vapor a 20 °C: 82,6 kPa

Fonte: NCBI (2019<sup>2</sup>).

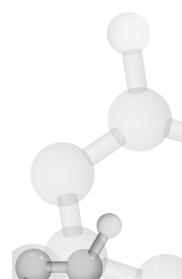
O HCN foi utilizado na II Guerra Mundial nos campos de extermínio nazistas, ficando celebremente conhecido com o infame nome de Zyklon B, e também foi utilizado para execução de condenados à morte em câmaras de gás. Já o cianogênio foi utilizado pelo exército iraquiano contra a população cívil curda em 1988 (CANDURA; BOERI, c2015).

Os sais de cianeto em forma sólida reagem imediatamente com ácidos fortes e geram HCN para o ambiente. Já as soluções aquosas de sais de cianeto são alcalinas<sup>2</sup> e não oferecem riscos, a não ser que sejam ingeridas, mas a adição de ácidos nestas soluções forma HCN que emana imediatamente da superfície líquida. Esta reação pode ser vista na Figura 51 do Capítulo 2.

Na indústria, os sais de cianeto são usados nas galvanoplastias em soluções aquosas, juntamente com soda cáustica (NaOH, CAS 1313-73-2), para “desengraxe alcalino” da superfície dos metais. Nessa indústria há sempre a possibilidade de adição equivocada, no tanque de cianeto alcalino, de ácidos fortes utilizados em outros processos, podendo assim gerar grandes concentrações de HCN. Esses sais são ainda utilizados em soluções para têmpera de metais, na síntese de plásticos, como a acrilonitrila, na extração de metais preciosos, como fumegante em porões de navios e silos.

O HCN é ainda produzido na queima de alguns polímeros, como a acrilonitrila e o poliuretano. Na tragédia da boate Kiss em Santa Maria, no Rio Grande do Sul, onde, em janeiro de 2013, mais de 200

<sup>2</sup> O CN<sup>-</sup> possui um pKa de 9,31, portanto forma soluções alcalinas.



jovens morreram no incêndio, o HCN teve papel fundamental, pois a combustão do revestimento de espuma de poliuretano provocou o envenenamento por cianeto (BASSI et al. 2014; ABHO, 2014). É importante frisar que, em casas e escritórios, há grande quantidade de espuma de poliuretano em poltronas, cadeiras, sofás, colchões etc., assim, qualquer incêndio atualmente é uma potencial fonte geradora de cianeto, além do CO.

#### **7.1.2.2.2 Toxicocinética**

O HCN é prontamente absorvido por pele, pulmão e via digestiva e distribuído por meio do sangue aos diversos tecidos, liberando o íon CN<sup>-</sup>. Os sais de cianeto ingeridos em forma sólida ou em solução aquosa reagem de imediato com o ácido clorídrico do estômago formando HCN, que é absorvido para o sangue através da parede gástrica. Soluções de HCN também podem ser absorvidos por via cutânea, pois é um ácido muito fraco e a maior parte permanece na forma molecular (não ionizada).

O íon CN<sup>-</sup> liberado é biotransformado por diversas enzimas, como a rodanase e a mercaptoperíuvato sulfurtransferase, em íon tiosulfato (SCN<sup>-</sup>; CAS 302-04-5), principalmente no fígado (GREGUS, c2013; ATSDR, 2006), sendo o tiocianato excretado pela urina.

Por ocasião de uma intoxicação aguda, a depleção de moléculas doadoras de enxofre é um fator limitante da biotransformação e a administração de outro doador externo, como uma solução de tiosulfato de sódio ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , CAS 7772-98-7) por via endovenosa, é uma das terapias disponíveis para tratamento (CANDURA; BOERI, c2015; ATSDR, 2006).

#### **7.1.2.2.3 Toxicodinâmica**

O íon cianeto se liga ao íon férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ) formando complexos de grande estabilidade. Este fato afeta vários sistemas enzimáticos do organismo, como superóxido dismutase, anidrase carbônica e a citocromo oxidase, especialmente o citocromo a3. Assim, há bloqueio da cadeia respiratória. Sem a respiração mitocondrial, há uma anóxia celular e o desvio para a glicólise anaeróbica e consequente acidose metabólica.

O SNC é o principal órgão-alvo pela falta de energia da célula. Isso leva a várias consequências, como o aumento da liberação de neu-



rotransmissores excitatórios – como o glutamato – a falha da bomba de sódio, o aumento do influxo de cálcio, entre outras (CANDURA; BOERI, c2015; GREGUS, c2013).

#### **7.1.2.2.4 Quadro clínico**

##### **a) Intoxicação aguda**

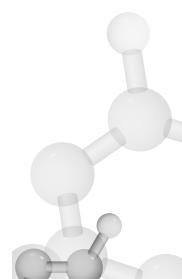
Quando inalado, os sintomas surgem quase imediatamente e, quando ingerido, demora poucos minutos. Já é possível sentir o odor de amêndoas amargas em concentrações de cerca de 2 ppm a 5 ppm, mas isso não é indicador confiável, pois, a concentrações mais elevadas, por exemplo, não se sente o odor por conta da fadiga respiratória.

Os efeitos são proporcionais às concentrações inaladas (BAXTER, c2010; CANDURA; BOERI, c2015):

- a) Há relatos de exposições a concentrações entre 1 ppm e 5 ppm em seções de têmpera de metais e não há queixas dos trabalhadores. Em níveis um pouco mais elevados, pode haver queixas de cefaleia e tonturas;
- b) Entre cerca de 20 ppm e 40 ppm: irritação dos olhos, mucosas do nariz e da garganta, tonturas, náuseas, fraqueza generalizada e cefaleia. Pode ocorrer taquipneia que evolui para bradipneia com odor de amêndoas amargas no hálito do paciente;
- c) Acima de 40 ppm: piora do quadro, com hipotensão, confusão mental, agitação e pele tendendo a uma cor vermelho vivo, visto que o sangue arterial circula no território venoso dado que o oxigênio da oxihemoglobina não é aproveitado pelos tecidos. Coma e parada cardiorrespiratória pode, ocorrer depois de algum tempo;
- d) Acima de 100 ppm: há rápida perda de consciência e parada cardiorrespiratória.

Em casos de ingestão de sais, além dos efeitos descritos, pode haver gastrite hemorrágica e, em quantidade aproximada de 250 mg, já é fatal.

Do ponto de vista laboratorial, há intensa acidose metabólica com grande excesso de lactato. Também a dosagem de  $\text{CN}^-$  sanguíneo está elevada, assim como a de  $\text{SCN}^-$  no sangue e na urina. Na hipóxia



pelo cianeto, a saturação de oxigênio normalmente está elevada, pois este não é utilizado nas células por conta da paralisia da respiração celular (ATSDR, 2006).

O tratamento da intoxicação aguda deve ser realizado com solução de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  endovenosa como doador de enxofre para a biotransformação do  $\text{CN}^-$  em  $\text{SCN}^-$ . Como tratamento pré-hospitalar, podem ser ministradas substâncias formadoras de meta-hemoglobina (MHb) que, por possuir o íon  $\text{Fe}^{+3}$ , liga-se ao  $\text{CN}^-$ , liberando o citocromo. Muito útil também é o composto volátil nitrito de amilo ( $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_2$ , CAS 110-46-3), que pode ser ministrado por via inalatória, utilizado no passado para vasodilatação coronariana em caso de crise anginosa, mas hoje este medicamento é extremamente difícil de encontrar. De todo modo, qualquer outro nitrito formador de MHb pode ser utilizado por via endovenosa, como nitrito de sódio ( $\text{Na}_2\text{NO}_2$ , CAS 7632-00-0). Importante que a MHb seja mantida abaixo de 30% (CANDURA; BOERI, c2015).

Também podem ser utilizadas substâncias com cobalto (Co) na estrutura, pois este metal possui afinidade maior com o  $\text{CN}^-$  do que o  $\text{Fe}^{+3}$ . Comercialmente, existem preparados de hidroxicobalanina e de edetato de cobalto, substâncias recomendadas em casos de incêndio, pois o tratamento por meio da formação de MHb pode não ser adequado para essas vítimas que provavelmente possuem danos pulmonares e efeitos tóxicos concomitantes do CO (CANDURA; BOERI, c2015).

Entre os sobreviventes de uma intoxicação aguda, pode aparecer, após alguns dias ou até alguns meses após a alta, um quadro de parkinsonismo refratário ao tratamento. Nesses casos, é possível identificar imagem de danos nos núcleos da base por meio da ressonância magnética (CANDURA; BOERI, c2015).

### b) Intoxicação crônica

A existência de efeitos crônicos em níveis entre 5 ppm e 50 ppm é extremamente controversa, sendo descrita irritação de vias aéreas superiores, olhos e pele. Há ainda relatos de perfuração de septo nasal dada a grande alcalinidade do HCN. Também há possibilidade teórica de hipotireoidismo em consequência da inibição da captação de iodo pela tiroide causado pelo  $\text{SCN}^-$ , mas não há constatação real deste efeito (CANDURA; BOERI, c2015).

#### *7.1.2.2.5 Controle da exposição e monitoramento biológico*

Os limites adotados para HCN em geral são para exposições curtas, como de 15 minutos ou como valor teto. Alguns exemplos podem ser vistos no quadro a seguir.

**Quadro 5** Limites de exposição para HCN adotados em alguns países e instituições

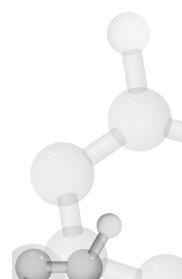
País/Instituição	Limite de exposição (ppm)	Observações
EUA (ACGIH)	4,7	Para 15 minutos
Alemanha (DFG)	1,9	Para 15 minutos
Canadá (Ontário)	4,7	Valor teto
Canadá (Quebec)	10	Valor teto
Coreia do Sul	4,7	Valor teto
EUA (NIOSH)	4,7	Para 15 minutos
EUA (OSHA)	10	Média ponderada para 8 horas
Japão	5	Média ponderada para 8 horas

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).

Não existe indicador biológico de exposição estabelecido para este agente químico. No passado, tentou-se utilizar a excreção de SCN<sup>-</sup> urinário, mas a correlação encontrada com baixas exposições, tipicamente ocupacionais, foi muito baixa, inviabilizando-o.

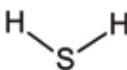
#### *7.1.2.3 Ácido sulfídrico ( $H_2S$ ) ou sulfeto de hidrogênio*

É um gás incolor com forte odor de ovo podre e com o limiar olfativo muito baixo, variando entre 0,008 ppm a 0,13 ppm (8 ppb a 130 ppb). Acima de 100 ppm, o odor da substância deixa de ser sentido em consequência de fadiga olfativa e, a 150 ppm, há paralisia olfativa (BAST; BARBEE, 2010). Acima de 500 ppm, pode causar morte por parada cardiorrespiratória em nível central. No Brasil, em 1981, ocorreu uma grande tragédia em uma refinaria de petróleo em São José dos Campos, onde o vazamento de gás sulfídrico por problema técnico causou dez mortes, inclusive do médico do trabalho que acorreu ao local para ajudar as vítimas caídas (SINDIPETROSJC, 2012, 2017).



#### 7.1.2.3.1 Propriedades e exposição ocupacional

**Quadro 6** Propriedades do ácido sulfídrico ou sulfeto de hidrogênio

CAS 7783-06-4	Fórmula molecular: $H_2S$	Peso molecular: 34 g/mol
Fórmula estrutural:		
Ponto de fusão: -116 °C	Ponto de ebulição: -62 °C	Pressão de vapor a 20 °C: 1043 kPa

**Fonte:** NCBI (2019?).

O ácido sulfídrico é usado na indústria química e de extração mineral, na produção de *rayon-viscose* e na vulcanização de borracha, mas também é formado pela decomposição de material biológico e, em consequência, pode ser encontrado em carne apodrecida e peixes estragados em porões de navios pesqueiros e em esgotos e fossas, não por acaso a primeira documentação dos efeitos deste gás foi realizada por Ramazzini, no século XVIII, em trabalhadores ocupados na limpeza de fossas e esgotos (BAXTER, c2010; CANDURA; BOERI, c2015).

A exposição ao ácido sulfídrico ocorre ainda na indústria do petróleo, pois o  $H_2S$  contamina o óleo cru (BAXTER, c2010; CANDURA; BOERI, c2015).

#### 7.1.2.3.2 Toxicocinética

O  $H_2S$  é bem absorvido pelo pulmão e distribuído por todo o organismo muito rapidamente, sendo parte eliminada no ar exalado e parte biotransformada em tiossulfato ( $S_2O_3^{2-}$ ) e sulfato ( $SO_4^{2-}$ ) na urina. Existe uma pequena síntese endógena a partir da cisteína e tem um papel fisiológico semelhante ao do NO e do CO (ATSDR, 2016).

#### 7.1.2.3.3 Toxicodinâmica

Pode-se ligar ao ferro dos grupos heme do organismo, inclusive ao citocromo, à semelhança do cianeto, e os efeitos neurotóxicos



centrais podem ser em parte resultados desse mecanismo (CANDURA; BOERI, c2015; GREGUS, c2013). Pode ser encontrado excesso de lactato no sangue.

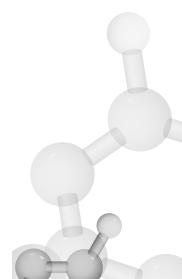
Também possui efeito irritante nas mucosas do trato respiratório superior e inferior e marcado efeito irritante ocular.

#### **7.1.2.3.4 Quadro clínico**

##### **a) Intoxicação aguda**

Os efeitos são correlacionados às concentrações da exposição (CANDURA; BOERI, c2015; OSHA, 2019?).

- a) 2 ppm a 5 ppm: exposições prolongadas podem levar a náuseas, lacrimejamento e insônia. Portadores de asma podem apresentar crises;
- b) 20 ppm: fadiga, perda de apetite, cefaleias, tonturas, náuseas, diminuição da memória e irritabilidade;
- c) 50 ppm a 100 ppm: após uma hora, podem aparecer conjuntivite, irritação de vias aéreas, transtornos digestivos e perda de apetite;
- d) 100 ppm a 150 ppm: intensa irritação ocular, perda do olfato de 2 a 154 minutos, tosse, sonolência depois de quinze a trinta minutos, alteração do ritmo respiratório, irritação da garganta. Aumento gradual dos sintomas e morte podendo ocorrer depois de 48 horas de exposição;
- e) 200 ppm a 300 ppm: após uma hora de exposição intensa, conjuntivite com ceratite, com pequenas ulcerações puntiformes, fechamento involuntário das pálpebras (blefaroespasmo). Se a exposição continuar, pode ocorrer edema agudo de pulmão;
- f) 500 ppm a 700 ppm: danos graves aos olhos, perda da consciência e morte a partir de trinta minutos a uma hora;
- g) 700 ppm a 1000 ppm: perda de consciência imediata (após uma ou duas inspirações). Morte em minutos;
- h) >1000 ppm: morte imediata.



O tratamento é sintomático e oxigenioterapia, se possível, hiperbárica (CANDURA; BOERI, c2015).

### b) Intoxicação crônica

Os efeitos crônicos são os irritativos, especialmente os dos olhos, podendo haver um quadro de ceratoconjuntivite como lesão permanente. Também são possíveis efeitos neurotóxicos muito leves e dificilmente evidenciáveis em exame clínico (CANDURA; BOERI, c2015).

#### *7.1.2.3.5 Controle da exposição e monitoramento biológico*

O controle de exposição ao H<sub>2</sub>S é feito por meio da observação dos limites de exposição adotados. Normalmente são estabelecidos para exposições curtas, como quinze minutos ou como valor teto.

**Quadro 7** Limites de exposição para H<sub>2</sub>S adotados em alguns países e instituições

País / Instituição	LEO em ppm	Observações
EUA (ACGIH)	5	Valor teto
Alemanha (DFG)	10	Para 15 minutos
Canadá (Ontário)	15	Valor teto
Canadá (Quebec)	15	Para 15 minutos
China	10	Valor teto
EUA (NIOSH)	10	Valor teto
EUA (OSHA)	20	Para 15 minutos
Itália	10	Para 15 minutos

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).

Não obstante a excreção urinária de tiossulfato refletir a exposição a este agente químico, dada sua baixa especificidade, não existe nenhum indicador biológico de exposição estabelecido para o H<sub>2</sub>S.



#### 7.1.2.4 Agentes meta-hemoglobinizantes<sup>3</sup>

Agentes meta-hemoglobinizantes são substâncias capazes de oxidar o íon ferroso ( $\text{Fe}^{+2}$ ) do grupo heme da hemoglobina em íon férrego ( $\text{Fe}^{+3}$ ) formando a MHb. Essa forma oxidada não é capaz de transportar oxigênio aos tecidos.

Em geral, existe até 1% de MHb no sangue formada espontaneamente e revertida pelo sistema de proteção em MHb redutase NADH-dependente, também denominada *Diaforase I*. Essa redução é mediada pelo citocromo b5. Pessoas com deficiência hereditária na atividade desta enzima apresentam susceptibilidade anormal a agentes meta-hemoglobinizantes, sendo afetados por doses que não causam efeitos significativos em indivíduos com a atividade enzimática normal (GREGUS, c2013).

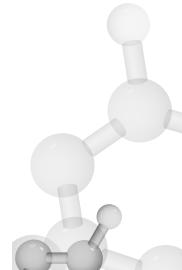
Há outro sistema de redução da MHb, a redutase NADPH-dependente, que também é conhecida como *Diaforase II*. Este possui uma atividade quase nula na redução da MHb, mas o corante azul de metileno ( $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S.Cl}$ , CAS 61-73-4) ativa esta via que passa a ser um eficiente sistema redutor da MHb. Portanto, a terapêutica desta condição é baseada na administração endovenosa desta substância, porém, indivíduos com deficiência hereditária de Glicose-6-Fosfato desidrogenase (G6PD) têm deficiência de formação de NADPH e, portanto, são refratários a este tratamento (GREGUS, c2013).

Os efeitos da MHb são relacionados a sua percentagem no sangue (LEPERA; MORAES, 2014):

- a) <10%: nenhum efeito;
- b) 10% a 20%: cianose;
- c) 20% a 30%: tontura, cefaleia, taquicardia;
- d) 30% a 50%: confusão mental, tonturas, fadiga;
- e) 50% a 70%: convulsões, coma, arritmias cardíacas e acidose;
- f) >70%: morte.

---

<sup>3</sup> Não obstante estes efeitos não serem causados propriamente por gases, optou-se por incluir este item neste capítulo tendo em vista o seu efeito asfixiante “químico”.



A taxa de redução normal da MHb é cerca de 15% por hora pelo sistema de Diaforase I. Nesse ritmo, a taxa de MHb cai pela metade em quatro horas. A redução pode ser acelerada pela administração de azul de metileno a 1% com dose entre 1 mg/Kg a 2 mg/Kg, indicada para taxas de MHb de 20% com sintomas ou 30% mesmo em pacientes assintomáticos (GREGUS, c2013; LEPERA; MORAES, 2014).

Os agentes meta-hemoglobinizantes também podem oxidar outras estruturas, em especial as membranas dos eritrócitos, sendo possível algum grau de anemia hemolítica em expostos cronicamente a estes (GREGUS, c2013; LEPERA; MORAES, 2014).

Esses agentes são muito variados e podem ser tanto conservantes de alimentos, como nitratos e nitritos, como pode ser medicamentos, como vasodilatadores (nitroprussiato de sódio, nitroglicerina), analgésicos (paracetamol), anestésicos locais (lidocaína), antimaláricos (cloroquina) (LEPERA; MORAES, 2014).

Há muitas substâncias de uso industrial que podem causar meta-hemoglobinemia: a anilina, o nitrobenzeno, entre muitas outras. Mais adiante, serão detalhados alguns desses agentes que possuem maior importância ocupacional.

#### *7.1.2.4.1 Monitoramento biológico de MHb*

O monitoramento biológico é realizado por meio da avaliação da percentagem de MHb no sangue colhido no final de jornada e, à semelhança a HbCO, é um indicador que tem relação com efeito, mas, na prática, deve ser utilizado como indicador de exposição excessiva (EE), dada sua curta meia-vida.

**Quadro 8** Parâmetros utilizados para monitoramento biológico de agentes meta-hemoglobinizantes em alguns países

Fonte	Avaliação	Material	VRN*	LBE
NR-7 (Brasil 1985)	MHb	Sangue	Até 2%	5%
ACGIH (USA 2017)	MHb	Sangue	-	1,5%

\* Valor de referência de normalidade.

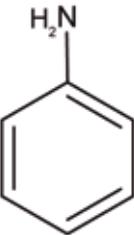
Fonte: ACGIH (2017); BRASIL (1978).

#### 7.1.2.4.2 Anilina

Anilina ou fenilamina é um líquido incolor e oleoso à temperatura ambiente e com odor de amina. É utilizado como matéria-prima na fabricação de muitos produtos químicos, principalmente corantes, e também praguicidas, remédios, antioxidantes e aceleradores para borracha, isocianatos e metileno dianilina (MDA).

##### a) Propriedades e exposição ocupacional

**Quadro 9** Propriedades da Anilina ou fenilamina ou aminobenzeno

CAS 62-53-3	Fórmula molecular: $C_6H_7N$	Peso molecular: 93 g/mol
Fórmula estrutural:		
Ponto de fusão: -6,3 °C		
Ponto de ebulação: 184 °C	Pressão de vapor a 20 °C: 40 kPa	

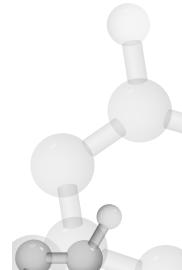
Fonte: NCBI (2019).

##### b) Toxicocinética

É absorvido por via pulmonar, dérmica e gastrointestinal. O vapor penetra pela pele e o contato cutâneo propicia uma grande absorção. Sofre biotransformação especialmente no fígado e seu principal metabólito é o *p*-aminofenol, que sofre excreção urinária. Também ocorre n-oxidação (oxidação do nitrogênio da anilina) formando fenildroxilamina (LEPERA; MORAES, 2014).

##### c) Toxicodinâmica

A fenildroxilamina formada no fígado é biotransformada pelos eritrócitos em nitrosobenzeno, reação esta que pro-



duz radicais livres que levam à formação de MHb (LEPERA; MORAES, 2014).

#### d) Efeitos

Além da formação de MHb, cujo quadro clínico foi apresentado anteriormente, também foram descritas lesões hepáticas em indivíduos que morreram por intoxicação de anilina. Possui ainda algum efeito irritante nas mucosas (LEPERA; MORAES, 2014).

A anilina não é considerada carcinogênica pela IARC, sendo classificada como grupo 3, mas os corantes azoicos produzidos a partir dela podem conter benzidina e 2-naftilamina, carcinogênicos para a bexiga, sendo classificados como grupo 1 pela IARC (c2018).

#### e) Controle da exposição e monitoramento biológico

Existem limites de exposição estabelecidos à anilina em vários países. No quadro a seguir podem ser vistos alguns exemplos.

**Quadro 10** Limites de exposição em ppm para média ponderada de oito horas para anilina adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite de exposição (ppm)
EUA (ACGIH)	2
Alemanha (DFG)	2
Canadá (Ontário)	2
Canadá (Quebec)	2
Dinamarca	1
EUA (NIOSH)	O menor valor possível
EUA (OSHA)	5
Finlândia	0,5

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).

A exposição ocupacional pode ser monitorada por meio da percentagem de MHb formada, conforme visto no item 7.1.2.4.1, ou também pelo seu metabólito, o *p*-aminofenol na urina. A dosagem da anilina inalterada na urina também é utilizada. Ambos são indicadores de exposição excessiva.

**Quadro 11** Parâmetros utilizados para monitoramento biológico do *p*-aminofenol em alguns países

Fonte	Avaliação	Material	VRN*	Índice biológico
Brasil	<i>p</i> -aminofenol	Urina	-	50 mg/g.creat.
ACGIH (USA)	<i>p</i> -aminofenol	Urina	-	50 mg/g.creat.
União Europeia	<i>p</i> -aminofenol	Urina	-	30 mg/g.creat.
Alemanha (DFG)	Anilina	Urina	-	500 µg/L

\* Valor de referência de normalidade.

Fonte: ACGIH (2017), Brasil (1978), Buschinelli (2014) e DFG (2018).

#### 7.1.2.4.3 Nitrobenzeno

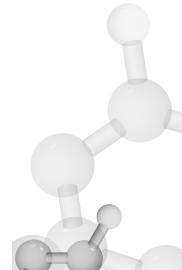
O nitrobenzeno é um líquido levemente amarelado, oleoso, praticamente insolúvel na água, mas solúvel em solventes orgânicos, e com odor agradável típico cujo limiar de detecção é de 5 ppb. É pouco volátil, mas é absorvido através da pele.

##### a) Propriedades e exposição ocupacional

**Quadro 12** Propriedades do nitrobenzeno, nitrobenzol ou óleo de mirbane

CAS 98-95-3	Fórmula molecular: $C_6H_5NO_2$	Peso molecular: 123g/mol
Fórmula estrutural:		
Ponto de fusão: 211 °C		
Ponto de ebulação: 184 °C	Pressão de vapor a 20 °C: 20 Pa	

Fonte: NCBI (2019?).



É utilizado para síntese química de resinas, fármacos e da anilina e também como odorizador em muitos produtos.

#### b) Toxicocinética

É absorvido através da pele íntegra e pela via pulmonar. O contato prolongado do líquido com a pele propicia uma absorção importante que pode levar à intoxicação aguda, semelhantemente aos seus vapores em baixas concentrações. Sofre biotransformação hepática e forma a anilina, que depois segue sua via de biotransformação (LEPERA; MORAES, 2014).

#### c) Toxicodinâmica

Os efeitos do nitrobenzeno se dão principalmente por meio de sua biotransformação em anilina, que leva à formação de MHb (LEPERA; MORAES, 2014).

#### d) Efeitos

Os efeitos do nitrobenzeno estão principalmente relacionados à hipóxia causada pela formação da MHb (LEPERA; MORAES, 2014).

#### e) Controle de exposição e monitoramento biológico

O nitrobenzeno possui limites de exposição ocupacionais em geral mais baixos do que a anilina, quando se comparam os mesmos países/instituições. No quadro seguir podem ser vistos alguns exemplos.

**Quadro 13** Limites de exposição em ppm para média ponderada de oito horas para nitrobenzeno adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite de exposição (ppm)
EUA (ACGIH)	1
Alemanha (DFG)	0,1
Canadá (Ontário)	1
Canadá (Quebec)	1
EUA (NIOSH)	1
EUA (OSHA)	1
Nova Zelândia	1
Turquia	0,2

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).

O monitoramento da exposição é realizado somente através da dosagem de MHb.

#### 7.1.2.4.4 Outros formadores de MHb

Outras substâncias de uso industrial e que podem levar à formação do MHb são os dinitrobenzenos ( $C_6H_4N_2O_4$  com isômeros *ortho*, *meta* e *para* com números CAS respectivamente 528-29-0, 99-65-0 e 100-25-4), os dinitrotoluenos ( $C_7H_6N_2O_4$  com isômeros 2,4 dinitrotolueno CAS 121-14-2, o 2,3 dinitrotolueno CAS 602-01-7 e 2,6 dinitrotolueno CAS 606-20-2), o 2,4,6 trinitrotolueno (TNT, CAS 118-96-7) e a dietilanilina ( $C_{10}H_{15}N$ , CAS 91-66-7) (LEPERA; MORAES, 2014).

## 7.2 Gases e vapores irritantes

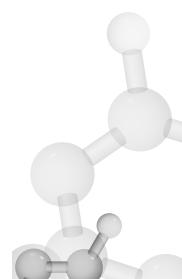
Existem muitas substâncias irritantes aos olhos e às vias aéreas, podendo-se dividi-las em irritantes relativas ou fracas e fortes ou absolutas.

As irritantes fracas ou relativas são as que dependem de uma elevada concentração para provocar efeito irritante e não causam muito mais que desconforto. Como exemplos, podem-se citar os vapores de solventes orgânicos, como das cetonas, aromáticos, éteres etc.

As substâncias irritantes fortes apresentam efeitos irritantes já em baixas concentrações e, em níveis mais elevados, podem ocasionar graves danos ao aparelho respiratório, podendo inclusive levar à morte.

A maioria dos irritantes fortes tem seus efeitos confinados às vias respiratórias, mas alguns podem ter efeitos sistêmicos, como o ácido fluorídrico (HF), ao qual a exposição crônica pode levar à fluorose, uma doença sistêmica causada pela absorção do ânion fluoreto ( $F^-$ ), independentemente da exposição ser à poeira de sais de fluoreto ou de HF.

Sua ação é direta nos tecidos por meio de oxidação, formação de radicais livres, alteração do pH do meio e combinação desses efeitos. O próprio oxigênio em concentrações elevadas é lesivo aos pulmões pelo seu efeito oxidante, razão pela qual sua administração no teor de 100% não pode ser mantida por períodos prolongados, visto que, após doze horas, já podem ocorrer danos aos pulmões (MAESTRELLI, c2015).



Uma questão importante em relação à substância é sua solubilidade em água. Se muito solúvel em água, os danos são mais importantes nos olhos e nas primeiras vias aéreas, como mucosa nasal, traqueia e brônquios, podendo haver dano no trato respiratório inferior se em concentrações mais elevadas. Se pouco hidrossolúvel, o irritante não tem tropismo pelas mucosas úmidas das primeiras vias aéreas, e assim pode exercer efeito mais intenso nas vias inferiores e nos alvéolos e, por não ser claramente percebido pela pouca ação nos olhos e nas vias áreas superiores, pode ser mais perigoso. Se for de solubilidade intermediária, tende a lesionar ambos os territórios (MAESTRELLI, c2015).

**Quadro 14** Exemplos de gases e vapores irritantes e sua classificação em relação à solubilidade

Gás/vapor	Nome e fórmula	Número CAS	Solubilidade em água
Hidrossolúveis	Amônia – NH <sub>3</sub>	7664-41-7	48,2 g/L a 20 °C
	Ácido clorídrico – HCl	7647-01-0	82,3 g/L a 25 °C
	Dióxido de enxofre – SO <sub>2</sub>	7446-09-5	10,7 g/L a 21 °C
Intermediária	Cloro – Cl <sub>2</sub>	7782-50-5	0,7g/L a 30 °C
Pouco hidrossolúvel	Dióxido de nitrogênio – NO <sub>2</sub>	10102-44-0	Insolúvel <sup>(1)</sup>
	Ozona – O <sub>3</sub>	10028-15-6	0,00003 g/L a 20 °C
	Fosgênio – COCl <sub>2</sub>	75-44-5	Insolúvel <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Insolúveis, mas reagem com água

Fonte: NCBI (2019?).

O fosgênio é utilizado como matéria-prima na produção de vários produtos, incluindo o poliestireno, e também é produto da termodecomposição de plásticos, como o policloreto de vinila (PVC). O



dióxido de nitrogênio ( $\text{NO}_2$ ) pode ser gerado por fermentação bacteriana em silos e porões onde se guardam grãos e por reação fotoquímica pela radiação UV entre o nitrogênio e o oxigênio da atmosfera durante a solda por arco elétrico (BAXTER, c2010; MAESTRELLI, c2015).

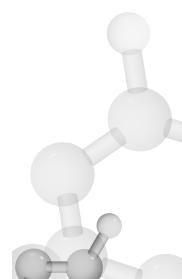
### *7.2.1 Efeitos traqueobrônquicos*

Os efeitos inflamatórios nas mucosas das vias aéreas superiores são caracterizados por edema, descamação, necrose e, ainda, bronquioconstricção. Causam tosse, sensação de aperto no tórax, catarro, algumas vezes com sangue, vômitos pelos acessos de tosse e chiado. Se o irritante é hidrossolúvel, estas lesões traqueobrônquicas não levam a uma alteração significativa das trocas gasosas, exceto em elevadas concentrações, atingindo as áreas de troca gasosa da árvore respiratória (MAESTRELLI, c2015).

### *7.2.2 Pneumonite química*

Neste quadro, são atingidas as vias aéreas terminais com dano intersticial e pode haver edema pulmonar caracterizado com Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto (SARA) com elevada mortalidade. Em caso de sobrevivência da vítima, pode haver cura completa, mas há casos de sequelas com fibrose, bronquiolite constrictiva ou bronquiopneumopatia obstrutiva.

Os gases irritantes menos hidrossolúveis podem causar pneumonite química sem muitos sintomas de irritação nas vias aéreas superiores. O fósforo e o dióxido de nitrogênio podem levar à grave pneumonite retardada, com edema agudo de pulmão que pode surgir entre 3 a 72 horas após a exposição (BAXTER, c2010). O ozona ( $\text{O}_3$ ), extremamente agressivo para os pulmões, em uma breve exposição a 1 ppm pode causar tosse e mal-estar e a 5 ppm pode levar à bronquiolite e edema pulmonar (BAXTER, c2010; MAESTRELLI, c2015).



**Quadro 15** Limites de exposição ocupacional estabelecidos pela ACGIH em 2017 para alguns irritantes primários

Substância /CAS	LEO	Tipo de LEO
Amônia / 7664-41-7	35 ppm	TLV – STEL
Ácido clorídrico / 7647-01-0	2 ppm	TLV – Teto
Ácido fluorídrico / 7664-39-3	2 ppm	TLV – Teto
Dióxido de enxofre / 7446-09-5	0,25 ppm	TLV – STEL
Cloro / 7782-50-5	1 ppm	TLV – STEL
Flúor / CAS 7782-41-4	2 ppm	TLV – STEL
Dióxido de nitrogênio / 10102-44-0	0,2 ppm	TLV – TWA
Fosgênio / 75-44-5	0,1 ppm	TLV – TWA
Ozona		
• Trabalho pesado	0,05 ppm	
• Trabalho moderado	0,08 ppm	
• Trabalho leve	0,10 ppm	
• Qualquer carga de trabalho até 2 horas	0,20 ppm	TLV – TWA

Fonte: ACGIH (2017).

Muitas outras substâncias que não são gases irritantes fortes podem levar a este quadro, mas dependem da exposição a elevadas concentrações. A lista inclui fumos de metais como cádmio (Cd), manganes (Mn) e o vapor de mercúrio elementar (Hg). O níquel na forma do complexo níquel carbonila ( $(\text{Ni}(\text{CO})_4$ , CAS 13463-39-3), que é um líquido altamente volátil (PE = 43 °C e pressão de vapor = 53.000 Pa a 25 °C), é um clássico agressor desse tipo (BAXTER, c2010; MAESTRELLI, c2015). Esses metais e seus compostos serão tratados nos capítulos específicos.





## *Referências*

- ABHO. **Nota técnica sobre a combustão de polímeros.** São Paulo: ABHO, 2014. Disponível em: <http://www.abho.org.br/publicada-nota-tecnica-sobre-a-combustao-de-polimeros/>. Acesso em: 17 out. 2019.
- ACGIH. **TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- ATSDR. **Toxicological profile for carbon monoxide.** Atlanta: ATSDR, 2012. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp201.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.
- ATSDR. **Toxicological profile for cyanide.** Atlanta: ATSDR, 2006. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp8.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.
- ATSDR. **Toxicological profile for hydrogen sulfide and carbonyl sulfide.** Atlanta: ATSDR, 2016. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp114.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.
- BASSI, E. *et al.* Atendimento às vítimas de lesão inalatória por incêndio em ambiente fechado: o que aprendemos com a tragédia de Santa Maria. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 26, n. 4, p. 421-429, dez. 2014. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2014000400421&script=sci\\_abstract&tlang=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0103-507X2014000400421&script=sci_abstract&tlang=pt). Acesso em: 17 out. 2019.
- BAST, C.; BARBEE, S. Hydrogen sulfide: acute exposure guideline levels. In: NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US) COMMITTEE ON ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS. **Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals.** Washington, DC, National Academies Press, 2010. (Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals, 9). Appendix 4. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208170/>. Acesso em: 17 out. 2019.
- BAXTER, P. J. Gases. In: BAXTER, P. J. *et al.* (ed.). **Hunter's diseases of Occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010. Chapter 39, p. 252-309.
- BRASIL. Ministério do Trabalho. **NR 7: programa de controle médico de saúde ocupacional.** Brasília, DF, Ministério do Trabalho, 1978. Disponível em: [https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/Arquivos\\_SST/SST\\_NR/NR-07.pdf](https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/Arquivos_SST/SST_NR/NR-07.pdf). Acesso em 17 out. 2019.



BUSCHINELLI, J. T. P. **Manual de orientação sobre controle médico ocupacional da exposição a substâncias químicas.** São Paulo: Fundacentro, 2014. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual\\_Contrôle\\_Medico-pdf](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual_Contrôle_Medico-pdf). Acesso em: 13 out. 2019.

CANDURA, S. M.; BOERI, R. Monossido di carbonio, diossido de carbonio, cianogeno e cianuri, ozono, gas nitrosi, idrogeno solforato,arsina. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 95. p. 99-1016.

DFG. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. **List of MAK and BAT Values 2018:** maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Bonn: Wiley-VCH: DFG, 2018. Report 54. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818402>. Acesso em: 9 out. 2019.

GREGUS, Z. Mechanisms of toxicity. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons**, 8th ed. New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 3. p. 49-122.

GREINER, T. H. **Carbon monoxide poisoning:** operating fossil fuel engines inside buildings (AEN-206). [Ames]: IOHA State University, c2019. Disponível em: <https://www.abe.iastate.edu/extension-and-outreach/carbon-monoxide-poisoning-operating-fossil-fuel-engines-inside-buildings-aen-206/>. Acesso em: 17 out. 2019.

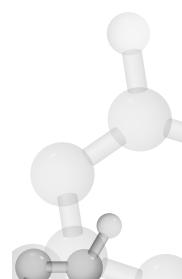
HSE. **EH40/2005 Workplace exposure limits.** 3rd ed. Norwich: TSO, 2018. Disponível em: <http://www.hse.gov.uk/pUbs/priced/eh40.pdf>. Acesso em 17 out. 2019.

IARC. **IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans.** Lyon: IARC, c2018. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications>

IFA. **GESTIS international limit values.** [Sankt Augustin]: IFA, 2018. Disponível em: <https://limitvalue.ifa.dguv.de/>. Acesso em: 17 out. 2019.

IPCS. **Carbon monoxide.** 2nd ed. Geneva: WHO, 1999. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc213.htm>. Acesso em: 18 out. 2019.

LEPERA, J. S.; MORAES, N. V. Agentes metahemoglobinizantes. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos de toxicologia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 3.2. p. 265-275.



MAESTRELLI, P. Broncopneumopatie occupazionali. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 128. p. 1397-1403.

NCBI. **Pubchem**. Bethesda: NCBI, [2019?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 14 out. 2019.

OSHA. **Hydrogen sulfide**. Washington, DC: OSHA, [2019?]. Disponível em: <https://www.osha.gov/SLTC/hydrogensulfide/hazards.html>. Acesso em: 17 out. 2019.

PUNDKAR, A. H.; LAWANKAR, S. M.; SAMEER DESHMUKH, DR. Performance and emissions of LPG fueled internal combustion engine: a review. **International Journal of Scientific & Engineering Research**, [Gurgaon], v. 3, n. 3, Mar. 2012. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/9a9f/d89d21687e94cf98fef5a5df6587617faef.pdf>. Acesso em: 17 out. 2019.

SCHC-OSHA Alliance. GHS/HazCom Information Sheet Workgroup. **Hazard communication information sheet reflecting the US OSHA implementation of the Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS)**. [S.l.: s.n.], 2017. Disponível em: [https://www.schc.org/assets/docs/ghs\\_info\\_sheets/3.%20simple\\_asphyxiant%20schc%20and%20cm%202012-18-15.pdf](https://www.schc.org/assets/docs/ghs_info_sheets/3.%20simple_asphyxiant%20schc%20and%20cm%202012-18-15.pdf). Acesso em: 17 out. 2019.

SINDIPETROSJC. **Memória**: em 1981, acidente na Revap matou 10 trabalhadores. Rio de Janeiro: Federação Nacional dos Petroleiros, 2012. Disponível em: <http://www.fnpetroleiros.org.br/noticias/2442/memoria-em-1981-acidente-na-revap-matou-10-trabalhadores>. Acesso em: 17 jun. 2019.

SINDIPETROSJC. **Pior acidente da história da Revap completa 36 anos neste sábado**. São José dos Campos: SINDIPETROSJC, 2017. Disponível em: <http://www.sindipetrosjc.org.br/publicacoes/p/809/pior-acidente-da-historia-da-revap-completa-36-anos-neste-sabado>. Acesso em: 17 out. 2019.



# 8

## *Particulados sólidos e sensibilizantes*

### *8.1 Particulados minerais*

Eduardo Algranti  
José Tarcísio Penteado Buschinelli

Este capítulo aborda principalmente os efeitos pulmonares causados pelos particulados dispersos no ar, sendo tratados em outros capítulos os efeitos sistêmicos resultantes da absorção das substâncias químicas existentes nesses particulados, como os metais pesados.

Os particulados sólidos, também denominados aerossóis particulados, são gerados tanto por fontes antropogênicas, como, por exemplo, a combustão de materiais fósseis ou a exploração mineral, como não antropogênicas, por exemplo, tempestades de areia, e a exposição humana a eles ocorre diuturnamente durante todo ciclo de vida.

O conhecimento relativo aos efeitos dessa exposição na saúde humana foi construído sobre dois pilares: estudos derivados de ambientes de trabalho e estudos acerca da poluição ambiental. Dadas as particularidades de cada um deles, as consequências associadas nem sempre são coincidentes: enquanto o conhecimento acumulado nos locais de trabalho levou ao entendimento dos processos de autoimunidade, fibrogênese e câncer do sistema respiratório, os estudos sobre poluição ambiental contribuíram para a compreensão de morbidade e mortalidade por doenças respiratórias na população geral. Ambos, todavia, contribuíram para o entendimento de fatores de risco de neoplasias respiratórias.

#### *8.1.1 Definição de particulado sólido ou aerossol particulado sólido*

Define-se aerossol particulado sólido como um conjunto de partículas sólidas em suspensão no ar cuja composição depende do material que está sendo trabalhado. A métrica utilizada para sua caracterização é o diâmetro aerodinâmico, calculado pelo produto da multiplicação do diâmetro físico pela raiz quadrada da densidade da partícula (DI LORENZO, c2015).

Partículas sólidas abaixo de 100 µm de diâmetro aerodinâmico podem ser inaladas e, à medida que o diâmetro diminui, aumenta a probabilidade de penetração mais profunda no sistema respiratório: particulados entre 100 µm e 10 µm ficam retidos na região nasal e faringe; abaixo de 10 µm podem atingir as vias aéreas intratorácicas; e, abaixo de 2 µm, há aumento exponencial na probabilidade de deposição alveolar.

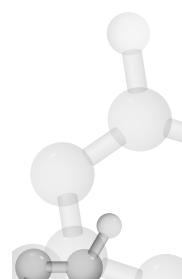
A chamada “fração respirável” de um aerossol refere-se a particulados  $\leq$  10 µm de diâmetro aerodinâmico. Além do diâmetro, a penetração e a deposição de particulados no sistema respiratório dependem da anatomia da árvore traqueobrônquica, da velocidade do fluxo aéreo, da turbulência do fluxo, da forma das partículas e das cargas elétricas. A deposição se dá por mecanismos físicos de inércia, sedimentação e difusão (particulados arredondados) e também por interceptação (notadamente para particulados fibrosos).

Os diferentes diâmetros aerodinâmicos das partículas que compõem um particulado sólido gerado em um processo de trabalho são determinados pelos instrumentos/ferramentas utilizados na atividade geradora: ferramentas de corte e alta rotação, por exemplo, geram particulados de menor diâmetro médio quando comparadas a um processo de lixamento manual. Mesmo coexistindo partículas de tamanhos variados no particulado, sempre existe a predominância daquelas de um diâmetro específico.

O sistema respiratório possui um sofisticado sistema de defesa e remoção contra particulados que envolve: transporte mucociliar, macrófagos alveolares e rede de linfáticos pulmonares. Estes mecanismos atuam de forma independente, harmônica e complementar. O transporte mucociliar é o principal mecanismo, mas ocorre somente em vias aéreas que possuem epitélio de revestimento ciliado (até os bronquíolos terminais). Além dos bronquíolos terminais, o principal mecanismo é a fagocitose, efetuada notadamente pelos macrófagos alveolares, que possuem mobilidade e podem ou não migrar para os linfáticos ou para bronquíolos terminais, onde existem ilhotas de epitélio ciliado. A complexa rede de linfáticos pulmonares drena para os gânglios regionais, hilares e mediastinais, transportando macrófagos carregados de particulados fagocitados e também particulados em forma livre.

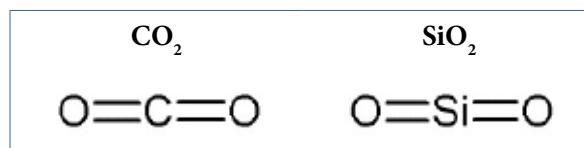
### 8.1.2 Química básica dos minerais

Compreender os tipos de poeiras é muito importante para o bom reconhecimento de riscos das poeiras minerais. A nomenclatura destes compostos é o ponto de partida.



Silício (Si) é o elemento químico de número atômico 14 e massa atômica 28, classificado como semimetal. Está no grupo 14 (IV A) da tabela periódica, mesmo grupo do carbono, e possui várias propriedades químicas semelhantes a este elemento, inclusive sua valência. Compõe 28% da crosta terrestre e, assim, é o segundo elemento mais comum depois do oxigênio (ATKINS; JONES, 2012).

Sílica ou dióxido de silício ( $\text{SiO}_2$ ) é um composto formado pelas ligações covalentes (é uma dupla ligação) entre silício e oxigênio, com uma estrutura semelhante ao dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). Ambas as estruturas podem ser vistas a seguir:

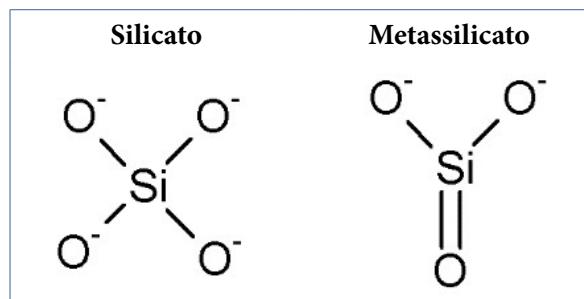


**Figura 1** Estrutura do  $\text{CO}_2$  e do  $\text{SiO}_2$

Fonte: Produção do próprio autor.

Enquanto o  $\text{CO}_2$  é um gás, o  $\text{SiO}_2$  é um sólido, pois o silício é menos eletronegativo (1,8) que o carbono (2,5). Como a eletronegatividade do oxigênio é 3,5, a diferença maior confere maior polaridade ao  $\text{SiO}_2$ .

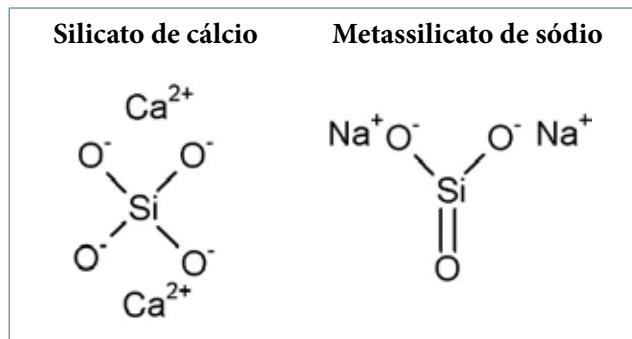
Por sua vez, o silicato ( $\text{SiO}_4^{4-}$ ) é um ânion composto que forma sais com metais denominados silicatos. Já o metassilicato, mesmo sendo um ânion composto também de silício e oxigênio, possui apenas duas cargas negativas, conforme se vê a seguir:



**Figura 2** Estrutura do silicato e do metassilicato

Fonte: Produção do próprio autor.

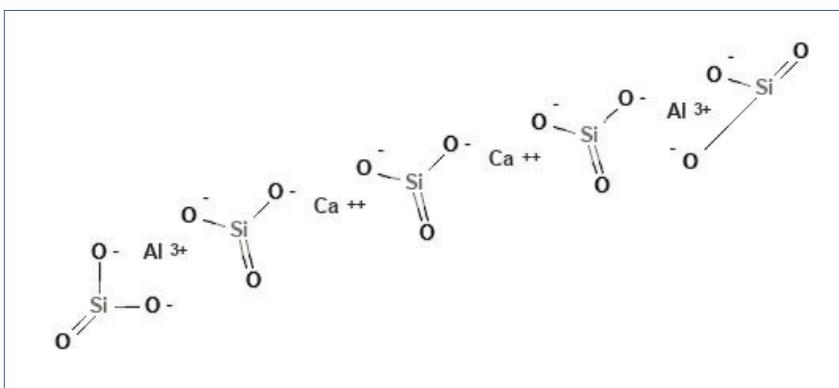
O silicato de cálcio ( $\text{Ca}_2\text{SiO}_4$ ) e o metassilicato de sódio ( $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ ) são exemplos de silicatos simples:



**Figura 3** Representação das estruturas do silicato de cálcio e do metassilicato de sódio

Fonte: Produção do próprio autor.

Diferentemente deles, os silicatos naturais em geral são muito mais complexos, com composições que incluem vários metais como cátions (alumínio, cálcio, magnésio, ferro, sódio, potássio etc.), e com frequência possuem outros ânions além do silicato (como cloreto, fluoreto, hidroxila, carbonato etc.) (ATKINS; JONES, 2012). Um exemplo é o aluminiosilicato de cálcio, um mineral que, embora tenha uma fórmula simples ( $\text{Al}_2\text{Ca}_2\text{O}_{15}\text{Si}_5$ ), tem em sua estrutura quatro metassilicatos ( $\text{SO}_3^{2-}$ ) e um silicato ( $\text{SO}_4^{4-}$ ), complexidade esta que a fórmula molecular não permite perceber (Figura 4):

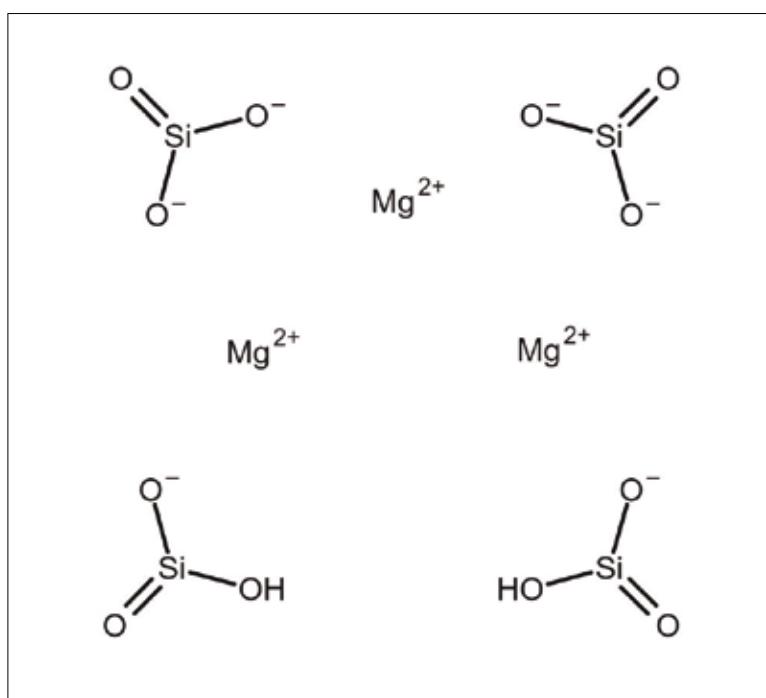


**Figura 4** Representação do aluminiosilicato de cálcio

Fonte: NCBI (2019).

A real complexidade dos silicatos, todavia, pode ser exemplificada com minerais como argila típica, a vermiculita, que possui a fórmula  $(\text{Mg},\text{Fe},\text{Al})_3(\text{Al},\text{Si})_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , ou a Ilita, com fórmula  $(\text{K},\text{H}_3\text{O})(\text{Al},\text{Mg},\text{Fe})_2(\text{Si},\text{Al})_4\text{O}_{10}[(\text{OH})_2 \cdot (\text{H}_2\text{O})]$ .

Quando em forma de pó fino, qualquer silicato é de modo genérico denominado “talco”, mas tecnicamente essa designação (TOXNET, 2019?) é dada ao silicato de magnésio hidratado cuja fórmula é  $3\text{MgO}4\text{SiO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , número CAS 14807-96-6, de uso cosmético e farmacêutico e cuja estrutura pode ser vista na Figura 5.

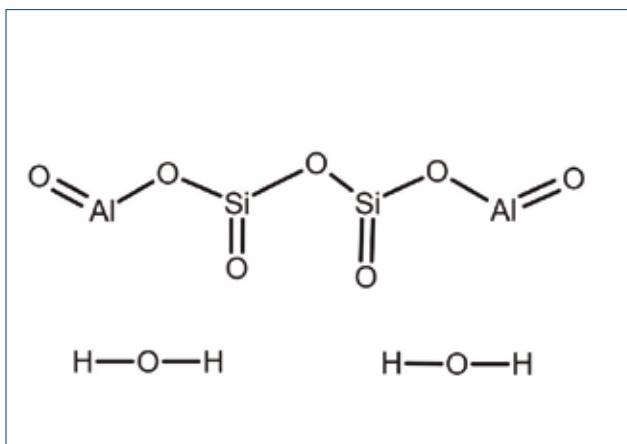


**Figura 5** Representação da estrutura do talco  
Fonte: TOXNET (2019?).

Talco é, ainda, termo genérico para alguns minerais, como a pirofilita (CAS 12269-78-2), que é um silicato de alumínio hidratado ( $\text{AlH}(\text{SiO}_3)_2$ ) (NCBI, 2019; AMARAL, 2019), e o caulim (CAS 1332-58-7), que também é um silicato de alumínio hidratado, porém com fórmula diferente ( $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). O caulim é ainda chamado de

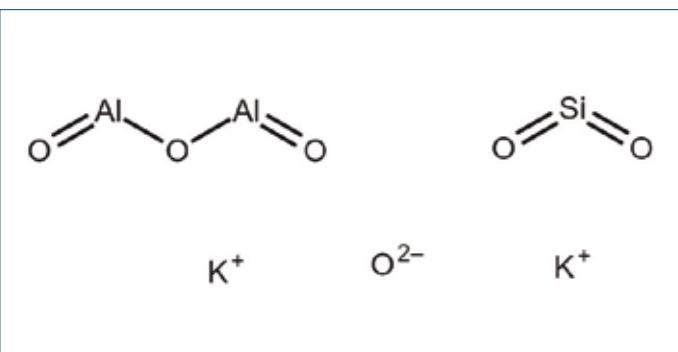


argila comum, caulinita ou argila chinesa (NCBI, 2019; WIKIPÉDIA, 2019) e sua estrutura pode ser vista a seguir.



**Figura 6** Representação da estrutura do caulin  
Fonte: TOXNET (2019?).

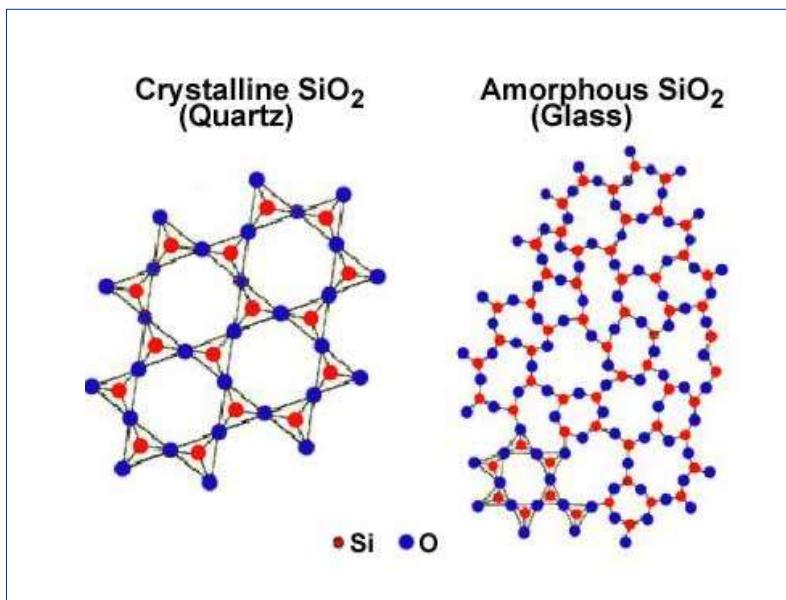
Há outros minerais que possuem sílica ( $\text{SiO}_2$ ) no interior de sua estrutura, no entanto suas fórmulas moleculares não deixam isso claro, como no caso da moscovita, cuja fórmula molecular é  $\text{Al}_2\text{K}_2\text{O}_6\text{Si}$  e sua estrutura pode ser vista a seguir:



**Figura 7** Representação da estrutura da moscovita  
Fonte: TOXNET (2019?).

Se em alguns minerais a sílica pode estar dentro da estrutura, como no exemplo da moscovita, em outros ela pode estar livre. Nesta forma, ela pode estar organizada em forma de cristais, ou desorgani-

zada, ou sem forma (amorfa). O quartzo é o cristal de sílica livre mais comum e conhecido, mas existem outras duas formas menos comuns: a tridimita e a cristobalita. A areia e o granito, por exemplo, têm elevado teor de quartzo. Já o vidro é formado basicamente por sílica amorfa. As estruturas do quartzo e do vidro podem ser visualizadas a seguir (ATKINS; JONES, 2012):



**Figura 8** Representação do SiO<sub>2</sub> organizada na estrutura cristalina do quartzo à esquerda e amorfa na estrutura do vidro à direita  
Fonte: NDT Resouce Center (2019?).

Muitos materiais naturais têm elevado teor de quartzo em sua composição, e os processos de corte e abrasão destes podem gerar poeiras com este composto, como o granito e os quartzitos (pedra mineira e pedra de São Tomé são exemplos de quartzitos) e a pedra Miracema (FERNANDES; GODOY; FERNANDES, 2004).

Já os tijolos e as telhas de argila (barro) são compostos basicamente de silicatos como o caulim, por exemplo, mineral que possui estrutura complexa (ver Figura 6) com camadas internas de silicatos complexos ( $\text{Si}_2\text{O}_5^{2-}$ ) e externas de  $\text{Al}_2(\text{OH})_4^{+2}$  em forma de partículas muito finas que, quando misturadas com a água, deslizam entre si dando plasticidade à massa formada. Depois de cozidos em fornos,



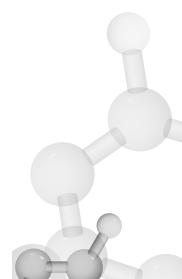
ficam rígidos em consequência de uma série de alterações complexas que envolvem vitrificação do material, formação de ligações covalentes entre os átomos de silício e diminuição dos espaços entre os grânulos. De qualquer forma, não possuem quartzo (ATKINS; JONES, 2012).

O cimento é uma mistura de silicatos, óxidos e carbonatos de cálcio, alumínio, magnésio e ferro e também não possui quartzo. Quando misturado com água para preparar a argamassa, sofre reações químicas que levam à ligação entre os aluminatos e os silicatos. A argamassa é semelhante a uma argila endurecida por cozimento, mas é consequência de reações químicas a frio (ATKINS; JONES, 2012).

Desse modo, a demolição de edifícios de tijolos e telhas de argila em geral não oferece riscos de exposição à sílica livre cristalina, assim como a argamassa curada das paredes. O risco existe somente no caso de remoção da argamassa com ferramentas de corte para sua substituição. Isso porque, no preparo da argamassa, além de água, há adição de areia (esta sim com elevado teor de quartzo) no cimento e, portanto, quando do uso destas ferramentas de alta rotação, podem-se gerar particulados com sílica livre cristalina na faixa respirável a partir da areia da argamassa, propiciando, consequentemente, risco de silicose (NIOSH, 2008). O mesmo fenômeno pode ocorrer por ocasião do lixamento de concreto com ferramentas de alta rotação.

Já para produzir porcelana e cerâmica branca (pisos, azulejos, louças) e tijolos refratários (utilizados no interior de fornos, churrasqueiras etc.), a argila recebe adição de quartzo na massa. Portanto, quando estes materiais são cortados com ferramentas de corte a disco de alta rotação, há formação de poeira contendo sílica livre cristalina (ATKINS; JONES, 2012).

Algumas outras situações são importantes, como a adição de sílica livre cristalina em tintas e vernizes em concentrações de até 6%. Há possibilidade de risco no manuseio do agente em forma de pó na fabricação destes produtos, entretanto, na aplicação dos produtos e mesmo no lixamento de superfícies previamente pintadas com eles, há geração de um particulado misto, em que os cristais estão recobertos com as resinas das tintas, praticamente anulando a toxicidade da sílica (OEHHA, 2003).



## *Atenção*

Nas FIS PQs de minerais, muitas vezes a composição do material não é clara em relação aos aspectos importantes para a saúde dos trabalhadores. Na maioria das vezes são apresentadas fórmulas que apenas contêm os elementos e suas proporções. O caulim, por exemplo, tem fórmula molecular  $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$  e mineralógica  $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  que não deixam claro se é silicato ou sílica livre cristalina e, em caso de haver sílica livre cristalina, se esta está em forma amorfa ou cristalina.

Por esse motivo a análise do particulado é importante para o correto dimensionamento do risco a que os trabalhadores estão expostos.

## *Cuidados na análise de poeiras minerais*

A análise da percentagem de sílica livre cristalina em um particulado sólido em ambiente de trabalho tem algumas particularidades e deve-se conhecê-las para não cometer erros de avaliação de riscos. Existem três tipos básicos de metodologias de análise de sílica nas amostras de poeira respirável colhidas nos filtros:

1 – Método químico: a amostra é tratada por ácidos que reagem com o elemento silício, que é quantificado, mas não se sabendo se é proveniente de silicato, sílica livre cristalina ou amorfa. É um método em desuso.

2 – Método de infravermelho (IR): a amostra é analisada por esta radiação e as bandas de absorção do material são comparadas com padrões, podendo-se saber se é silicato, sílica livre cristalina ou amorfa. O método, porém, tende a superestimar a percentagem de sílica livre cristalina, visto que interpreta uma parte dos silicatos como quartzo. É o método mais utilizado, pois é relativamente barato e, dada a superestimação, tem o viés de proteger mais o trabalhador, o que é positivo.

(...)

(...)

3 – Método de difratometria de raio X: a amostra é analisada pelos ângulos de difração de raio X nos cristais, sendo o método padrão ouro para a análise de sílica livre cristalina. Pode separar claramente as formas amorfa e cristalina e ainda ser exato em relação ao silicatos. Embora mais caro que o IR, é recomendado quando há suspeita de superestimação do teor de quartzo em silicatos. O principal problema é a leitura de compostos de carbono, como quartzo, o que pode “encontrar” sílica livre cristalina em carvão vegetal, por exemplo, mas este problema pode ser evitado por leituras de ângulos de difração alternativos (LIMA; CAMARINI, 2006).

Existem ainda minerais asbestiformes. Eles são minerais cristalinos polifilamentosos com relação comprimento (diâmetro de 3:1 ou mais) e cujas fibrilas têm como característica a disposição longitudinal.

O principal grupo é o asbesto, classificado em duas famílias:

- a) asbesto serpentino: tem como único representante a crisotila, um silicato de magnésio com fórmula  $Mg_3(Si_2O_5)(OH)_4$  (NCBI, 2019). Atualmente, quase 100% do asbesto utilizado no mundo é da variedade crisotila;
- b) asbestos anfibólios, família composta por crocidolita (asbesto azul, um silicato de ferro e magnésio cuja fórmula é  $Fe_2H_{16}Mg_3Na_2O_{24}Si_8^{+14}$ ), amosite (asbesto marrom), antofilita, tremolita e actinolita (NCBI, 2019).

Os seis tipos de asbestos podem ser encontrados também em formas não fibrosas (ATSDR, 2001).

Outros minerais asbestiformes ocorrem na natureza, porém não são classificados como “asbesto” principalmente por não possuírem utilização comercial (NIOSH, 2011). Entre eles destacam-se a erionita e a fluoro-edenita por já haverem relatos de mesotelioma associado à exposição ambiental (BARIS et al., 1987; COMBA; GIANFAGNA; PAOLETTI, 2003).



### **8.1.3 Toxicidade**

Particulados normalmente são misturas compostas por uma variedade de substâncias – minerais, metais, endotoxinas e poeiras orgânicas – em que uma ou mais podem ser tóxicas para o sistema respiratório. O que rege a toxicidade de um particulado (agente) é a existência de condições pessoais (hospedeiro) que podem condicionar maior ou menor susceptibilidade à ação patogênica do agente associada à combinação das propriedades físicas e químicas desse agente, determinantes na habilidade de interagir com o microambiente pulmonar.

Os particulados sólidos fibrogênicos são poeiras com elevada reatividade de superfície como característica comum, seja pela capacidade de indução da formação de radicais livres reativos ou por serem eletrofilicos, levando, após uma cascata de reações no microambiente pulmonar, à deposição de fibras colágenas.

Particulados sólidos não fibrogênicos, por sua vez, acumulam-se no tecido pulmonar não causando maior reação celular/tecidual do que uma discreta deposição de fibras reticulares. Embora os fibrogênicos sejam mais agressivos, ambos são capazes de causar doença respiratória, seja por desencadeamento de reações autoimunes, fibrose, alterações no DNA (VALLYATHAN, 1998) ou, simplesmente, pelo excesso de acúmulo no sistema respiratório.

Por tais motivos, o conhecimento de toxicidade de um agente deriva da combinação de estudos epidemiológicos e toxicológicos, sendo fundamental a incorporação do conhecimento das propriedades físico-químicas da substância para a habilidade de se descrever um modelo de toxicidade. Isso, por sua vez, pode ser um preditor da toxicidade de agentes químicos que compartilham propriedades e estruturas similares.

Os principais fatores que determinam a toxicidade do agente são suas dimensões e composição (SCHWARZE et al., 2007):

- a) Dimensões: como já abordado, o diâmetro aerodinâmico médio de um particulado determina o local de deposição preferencial no sistema respiratório: quanto menor o diâmetro aerodinâmico, maior a probabilidade de deposição na região de bronquíolos terminais, dutos alveolares e alvéolos. O diâmetro determina também a área de superfície: quanto menor, maior a superfície de contato, o que guarda correlação com o potencial patogênico. Uma variação no diâmetro médio de um mesmo

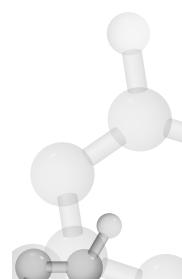


particulado pode alterar sua toxicidade de forma dramática (RENWICK et al., 2004).

- b) Reatividade de superfície: derivada das propriedades reativas inerentes de determinado particulado ou das substâncias adsorvidas na sua superfície. A primeira situação é bem exemplificada pela sílica: cristais de sílica possuem potencial de redução (redox), que é máximo quando a sílica é recentemente fraturada. A capacidade redutora declina com o tempo pela própria reação da superfície com o O<sub>2</sub> ambiente, consequentemente diminuindo seu poder redutor VALLYATHAN et al., 1988). Por suas propriedades redutoras, outros cátions podem se ligar à superfície da sílica, reduzindo ou amplificando sua capacidade reativa. Outro exemplo refere-se à presença de metais de transição em fumos de solda, com forte capacidade reativa pela alta afinidade por elétrons (MCNEILLY et al., 2005). Por outro lado, os silicatos em geral (desde que não em forma de fibras) são considerados menos reativos e, portanto, com menor potencial fibrogênico. Já a sílica livre amorfa (vidro) não é reativa e não é considerada fibrogênica.
- c) Forma: o principal exemplo da importância da forma na toxicidade refere-se a fibras minerais. As dimensões, o comprimento e o diâmetro são relevantes para a biopersistência no sistema respiratório. Fibras de comprimento de 15 µm ou mais dificilmente são removidas do parênquima pulmonar, enquanto que, para a pleura, este limite é de 5 µm de diâmetro, uma vez que os estomas do tecido pleural não permitem translocação de fibras maiores. Portanto, a limitação da remoção se dá tanto pela incapacidade dos macrófagos fagocitarem fibras longas, quanto pela anatomia e pelo transporte do sistema linfático.
- d) Solubilidade: pode ser tanto benéfica, quanto deletéria. Por exemplo, a dissolução da gipsita (gesso) facilita a remoção do particulado depositado e não gera íons tóxicos. Por outro lado, certas nanopartículas inaladas podem liberar íons metálicos tóxicos.

#### 8.1.3.1 Particles not otherwise specified (PNOS)

Criada pela ACGIH, a PNOS é uma categoria genérica para particulados sólidos com determinadas características e que não possuem (ainda) limites específicos estabelecidos. Significa literalmente “partículas não especificadas de outra forma”, mas talvez a melhor forma de explanar o significado seja a tradução livre *particulados sólidos inertes que não têm TLVs específicos*.



Para ser classificado como PNOS, o material particulado deve ter as seguintes características (ACGIH, 2017):

- a) não possuir um TLV definido;
- b) ser insolúvel ou pouco solúvel na água (ou preferencialmente no fluido pulmonar, se esta informação estiver disponível);
- c) ter baixa toxicidade, isto é, não ser citotóxico, genotóxico ou quimicamente reativo com o tecido pulmonar, não ser emissor de radiação ionizante, não ser sensibilizante, não causar efeitos tóxicos além de inflamação ou mecanismo de sobrecarga pulmonar.

Existem algumas substâncias com estas características que possuem TLV estabelecidos. Como exemplo, pode-se citar o sulfato de cálcio, que engloba várias substâncias: o próprio sulfato de cálcio anidro ( $\text{CaSO}_4$ , CAS 7778-18-9), o hemihidratado ( $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ , CAS 10034-76-1), o dihidratado puro ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , CAS 10101-41-4) e o mineral natural gipsita ou gesso, que é formado basicamente por  $\text{CaSO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ , mas tem CAS 13397-24-5. O gesso atende os itens 2 e 3 das características acima, mas foi estabelecido um TLV e, portanto, deixa de atender o item 1. Por ser quase inócuo, possui um TLV elevado, de  $10 \text{ mg/m}^3$  para particulado inalável (ACGIH, c2001, c2003, c2006, 2017). Outros exemplos são a celulose (polímero vegetal de glicose, CAS 9004-34-6), o óxido de magnésio ( $\text{MgO}$ , CAS 1309-48-4) e o dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ , CAS 13463-67-7).

Por ser um limite “genérico”, por cautela, a ACGIH estabeleceu um TLV mais baixo para o PNOS:  $3 \text{ mg/m}^3$ . No entanto, para classificar um particulado sólido como PNOS, deve-se conhecer *muito bem sua composição* e não incluir na classificação algo que não está bem caracterizado no reconhecimento de risco (ACGIH, c2001, c2003, c2006, 2017).

### Resumindo

Para um particulado sólido ser considerado um PNOS, deve-se conhecer muito bem sua composição e suas características físico-químicas e toxicológicas, e não se pode classificar como PNOS algo não muito bem caracterizado.



### **8.1.3.2 Critérios para definir fibrogenicidade e risco da exposição de um particulado**

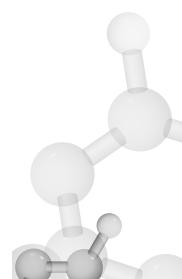
O potencial fibrogênico de um aerossol particulado tem implicações diretas nos cuidados referentes ao ambiente de trabalho, ao trabalhador e ao meio ambiente. A análise isolada da fibrogenicidade é um ponto de partida relevante para a avaliação de potencial perigo de exposição, mas essa informação deve ser analisada em conjunto com a descrição do trabalho específico que está sendo realizado. Portanto, é necessário que a exposição ocupacional seja conhecida para que as situações de perigo sejam reconhecidas.

*Para entendermos a complexidade destes critérios, exemplificamos duas situações:*

- a) Um trabalhador de transporte subterrâneo em mina polimetálica, exposto a poeiras contendo 15% de sílica cristalina na sua fração respirável, com ótimas condições de ventilação exaustora e medições semestrais que mostram uma mediana de exposição de  $0,047 \text{ mg/m}^3$  de sílica.
- b) Um trabalhador de moagem de calcário, sem contaminação por sílica, exposto a concentrações cujas medições semestrais mostram uma mediana de exposição de  $50 \text{ mg/m}^3$  de poeira respirável, ou seja, cerca de mil vezes maior que a situação “a”.

Vamos admitir que em ambas as situações o diâmetro médio das partículas seja similar e, portanto, com chances similares de deposição periférica. Vamos admitir também que ambos possuem características de defesa do sistema respiratório similares. Qual é a situação de maior risco?

Sem dúvida, o trabalhador na situação “b” está sob maior risco. Embora a poeira de calcário seja composta basicamente por carbonato de cálcio, insolúvel e sem propriedades reativas de superfície, a sobrecarga de deposição no sistema respiratório suplanta os mecanismos de defesa e pode resultar em efeitos adversos ao aparelho respiratório, diferentemente do trabalhador exposto a concentrações medianas baixas de sílica cristalina.



Na avaliação do potencial fibrogênico de um particulado, devem-se levar em conta os principais critérios já discutidos: a dimensão média/mediana das partículas, a forma, as propriedades de superfície, a solubilidade e a carga de exposição. A esses critérios, somam-se características da carga de trabalho que podem exigir maior esforço físico e, consequentemente, aumento na ventilação pulmonar.

De maneira geral, consideramos como fibrogênicos os particulados que contêm mais de 7,5% de sílica cristalina na fração respirável ou que contêm fibras de asbesto. Recomenda-se, sempre que possível, que sejam feitas avaliações quantitativas de exposição, de forma regular, associadas à determinação de sílica ou à contagem de fibras de asbesto, quando for o caso.

Para fins de desenho de programas de proteção de riscos ambientais e de controle médico, o reconhecimento da fibrogenicidade de um particulado sólido deve ser associada às situações de trabalho específicas. Não há uma “receita” pronta, cada situação deve ser analisada dentro de suas particularidades.

### **8.1.4 Mecanismos de fibrose e inflamação**

#### **8.1.4.1 Sílica**

A reação às poeiras contendo partículas de sílica cristalina depositadas na região de trocas gasosas inicia-se pela interação destas com os macrófagos alveolares. Partículas de sílica são fagocitadas e retidas em fagossomos. A superfície do cristal de sílica desestabiliza a membrana fagossómica, rompe-a e ativa citocinas inflamatórias. Em adição, a interação do cristal de sílica com receptores de membrana dos macrófagos alveolares também desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias, que levam à inflamação e à fibrose.

As vias de inflamação e fibrose não necessariamente correm de forma paralela. Elas dependem da imunidade inata do hospedeiro e de interações gene-ambiente. Cristais de sílica não conseguem ser destruídos pelos macrófagos, causando sua apoptose e liberação da sílica para o microambiente alveolar, perpetuando a reação inflamatória (POLLARD, 2016). A contínua exposição mantém esses estímulos, cujo resultado é a proliferação de fibras de reticulina e colágenas, dispostas,



geralmente, de forma concêntrica ao redor de cristais de sílica, caracterizando o nódulo silicótico. Cristais de sílica fagocitados ou livres podem ainda atingir linfáticos e a pleura visceral, desenvolvendo nódulos subpleurais.

Na silicose crônica, o processo inicia-se nos ápices dos lobos superiores, disseminando-se pelo interstício pulmonar. Cristais de sílica com diâmetro médio de 1 µm são mais tóxicos pela possibilidade de maior deposição periférica, assim como cristais recentemente fraturados, pela maior reatividade de superfície.

#### **8.1.4.2 Asbesto**

A denominação “asbesto” não é mineralógica no senso estrito: refere-se a um grupo de silicatos fibrosos – as fibrilas (o conjunto de fibrilas forma a fibra) – que possuem grande resistência à tensão, à flexibilidade, à resistência química e térmica (VIRTA, 2006). A crisotila, por exemplo, é composta por folhas enroladas de silicatos unidos por pontes de hidróxido de magnésio (fibrilas), as quais são dissolúveis no microambiente pulmonar. Já os anfibólios são fibras de dupla camada de silicatos, mais rígidas, ricas em ferro (BERNSTEIN, 2013).

As fibras de asbesto são mutagênicas e genotóxicas. Os danos são causados pela formação de ROS, derivadas da interação das fibras com as células de defesa, causando oxidação e quebras no DNA, e pela diminuição da ação de mecanismos antioxidantes (NYMARK et al., 2008). Os anfibólios geram mais ROS, por conterem maior quantidade de ferro na sua composição.

A toxicidade das fibras respiráveis de asbesto depende de suas dimensões, diâmetro, comprimento, composição química, biopersistência e reatividade de superfície. As fibras menores de 3 µm de diâmetro e maiores de 5 µm de comprimento são consideradas potencialmente patogênicas (WHO, 1985), visto que se depositam nos bronquíolos terminais, nos respiratórios e nos dutos alveolares, mas são fagocitadas e inibem a mobilidade macrofágica. As fibras longas (> de 10 µm), por sua vez, são difíceis de serem fagocitadas e removidas do local de depósito e, portanto, são mais biopersistentes.

Essa interação fibra-macrófago alveolar resulta em complexa cascata inflamatória que pode levar à ativação de fibroblastos, à deposição de colágeno, ao desenvolvimento de autoimunidade e a danos ao



DNA (SCHINWALD; CHERNOVA; DONALDSON, 2012). O sítio inicial dessa reação tecidual é o bronquíolo respiratório. Em resposta à ativação da cascata inflamatória, ocorre deposição de colágeno peri-bronquiolar, formando áreas de fibrose que se unem em pontes, normalmente na região subpleural. Com a evolução do quadro, levam à distorção arquitetural dos lóbulos pulmonares, a dilatações bronquiolares e ao faveolamento (ROGGLI et al., 2010). Fibras de asbesto fagocitadas podem, ainda, migrar para a pleura parietal pelo sistema linfático, iniciando processo inflamatório local.

### ***8.1.5 Doenças relacionadas à sílica cristalina e ao asbesto***

#### ***8.1.5.1 Sílica livre cristalina***

##### ***8.1.5.1.1 Silicose***

São descritas três formas clínicas da silicose: a crônica, a acelerada e a aguda, com diferentes expressões radiológicas e histopatológicas (DIAS et al., 2017).

- a) Silicose crônica: é a mais comum e normalmente ocorre após longo tempo do início da exposição, de dez a trinta anos. A chamada “silicose simples” caracteriza-se pela presença de pequenos nódulos difusos que predominam nos terços superiores dos pulmões. Com a progressão, os nódulos podem coalescer, formando conglomerados maiores e, eventualmente, substituindo parte do parênquima pulmonar por fibrose colágena (“silicose complicada”). As alterações radiológicas em geral aparecem antes da ocorrência de sintomas. Na forma simples, os pacientes costumam ser assintomáticos ou pouco sintomáticos. A dispneia aos esforços é o principal sintoma e o exame físico não mostra alterações significativas.
- b) Silicose acelerada ou subaguda: caracteriza-se por alterações radiológicas mais precoces, normalmente após cinco a dez anos do início da exposição. As alterações de imagem são similares às da silicose crônica, porém com rápida progressão. Os sintomas respiratórios também costumam ser precoces e limitantes, além de ter maior potencial de evolução para formas complicadas da doença, como a formação de conglomerados e fibrose maciça progressiva. Em geral, afeta indivíduos mais jovens, apresentam complicações frequentes e costumam levar o paciente a óbito por causas respiratórias.

- c) Silicose aguda: é uma forma rara da doença, associada a exposições maciças à sílica livre cristalina por períodos que variam de poucos meses até quatro ou cinco anos, como ocorre no jateamento de areia ou na moagem de pedra. Histologicamente, é distinta das outras formas de silicose, expressando-se pela proteinose alveolar associada a infiltrado inflamatório intersticial. A dispneia costuma ser incapacitante e leva o paciente à morte por insuficiência respiratória. O padrão radiológico é diferente das outras formas, sendo representado por infiltrações alveolares difusas, progressivas, às vezes acompanhadas por nodulações mal definidas.

A silicose pode progredir mesmo após o afastamento da exposição, principalmente naqueles trabalhadores com exposição elevada. A manutenção em exposição após o diagnóstico da doença é contraindicada, pois favorece a progressão e ocasiona pior prognóstico (CARNEIRO et al., 2006).

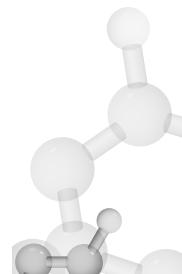
#### **8.1.5.1.2 Tuberculose**

Pacientes expostos à sílica cristalina são considerados grupo de risco para tuberculose. A causa do aumento da suscetibilidade não é bem conhecida, mas é provável que esteja relacionada à toxicidade macrofágica, além da alteração de drenagem linfática pulmonar. Mesmo nos expostos não silicóticos, já se demonstrou uma incidência de tuberculose maior que a da população geral. Em silicóticos, a ocorrência de tuberculose é considerada uma importante complicação, uma vez que normalmente implica em rápida progressão da fibrose pulmonar.

Dados que levam à suspeição de silicotuberculose são: rápida progressão de lesões no raio-X, sintomas constitucionais como astenia, emagrecimento e febrícula persistente. Entretanto, as manifestações iniciais podem ser frustras, alterações radiológicas indistinguíveis daquelas relacionadas à silicose, tornando o diagnóstico, em alguns casos, difícil.

#### **8.1.5.1.3 Doenças pulmonares obstrutivas**

A exposição a poeiras minerais associa-se ao aumento na prevalência de sintomas respiratórios, bronquite crônica, enfisema centrolobular e, muitas vezes, declínio acelerado da função pulmonar. A doen-



ça pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem sido associada à exposição à sílica, independentemente do tabagismo.

#### *8.1.5.1.4 Doenças autoimunes*

Doenças do colágeno, como esclerose sistêmica, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico, são mais prevalentes em expostos à sílica, fato este possivelmente ligado à contínua estimulação imunitária que ocorre nos alvéolos de pacientes suscetíveis de desenvolver doenças autoimunes.

A associação entre silicose e esclerose sistêmica é chamada de síndrome de Erasmus e a associação de silicose com artrite reumatoide é conhecida como pneumoconiose reumatoide ou síndrome de Kaplan, embora esta última denominação tenha sido originalmente descrita para a associação entre pneumoconiose de mineiros de carvão e artrite reumatoide.

Existem ainda relatos de glomerulonefrite em silicóticos e de doença renal crônica em expostos à sílica com aumento de mortalidade por doença renal.

#### *8.1.5.1.5 Câncer de pulmão*

A sílica cristalina é considerada agente do Grupo 1 da IARC (carcinogênica para humanos). A relação entre exposição à sílica cristalina e câncer de pulmão tornou-se clara nas últimas décadas devido ao aumento da expectativa de vida dos trabalhadores expostos à sílica cristalina e/ou com silicose e à respectiva diminuição de mortalidade competitiva. Esta maior sobrevida deveu-se às medidas de controle ambiental que diminuíram o número de casos graves e precoces de silicose.

A IARC passou a classificar a sílica como carcinogênica para humanos (grupo 1) em 1997, no entanto, têm ocorrido controvérsias quanto a essa definição, notadamente em relação à coexistência de fatores de confusão, como tabagismo e exposição a outros carcinogênicos. No caso de mineiros de subsolo, por exemplo, pode ocorrer exposição a radônio, arsênio e produtos de combustão de diesel utilizados em máquinas e equipamentos. Em fundições e indústrias de transformação, pode haver exposição a hidrocarbonetos policíclicos aromáticos.



A IARC, em recente revisão, reafirmou sua posição de classificar a sílica cristalina como agente carcinogênico de forma independente da silicose (IARC, 2012).

### **8.1.5.2 Asbesto**

#### **8.1.5.2.1 Doença pleural não maligna**

Placas pleurais parietais são a apresentação clínica mais comum das doenças associadas ao asbesto. Normalmente não causam sintomas e têm pouca repercussão funcional, sendo, com frequência, achados radiológicos. Quando são extensas, assim como quando há espessamento pleural difuso, acompanham-se de redução dos volumes pulmonares.

O derrame pleural pelo asbesto pode ser um evento assintomático. Quando se manifesta clinicamente, os sintomas mais comuns são dor pleurítica, tosse, dispneia e febre, não havendo características macroscópicas, celulares, bioquímicas ou histológicas do líquido pleural ou da pleura que caracterizem a doença.

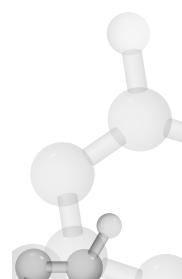
O espessamento pleural difuso costuma ser uma evolução do derrame pleural pelo asbesto. As placas precedem a asbestose na maioria dos casos desta pneumoconiose e têm um período de latência superior a vinte anos. Localizam-se nas partes médias e inferiores do tórax, em geral bilaterais (SCHWARZE et al., 2007).

#### **8.1.5.2.2 Asbestose**

Nas fases iniciais, a asbestose é assintomática, manifestando também discrepância entre o quadro radiológico e o clínico. O sintoma predominante é a dispneia aos esforços.

Diferentemente da silicose, o comprometimento radiológico inicia-se nos terços inferiores na forma de opacidades lineares e a progressão radiológica leva à extensão das lesões aos terços médio e superior e até ao faveolamento. Histologicamente, caracteriza-se por uma fibrose que permeia os septos alveolares e a região peribronquiolar.

Na asbestose moderada e na avançada, as trocas gasosas estão comprometidas, levando à redução da DLCO proporcional à extensão da área afetada.



#### **8.1.5.2.3 Câncer de pulmão**

O asbesto, isoladamente, é responsável por 4% a 10% de todos os casos de câncer de pulmão em países desenvolvidos. Do ponto de vista clínico, não há características que diferenciem o câncer de pulmão associado ao asbesto do câncer de pulmão sem associação. Da mesma forma, a distribuição dos tipos histológicos é similar (MARKOWITZ, 2016).

O excesso de risco de câncer de pulmão em trabalhadores expostos exclusivamente à crisotila foi demonstrado na mineração e na fabricação de têxteis, sendo que as diferenças de risco de câncer de pulmão para exposições cumulativas à crisotila em comparação aos anfibólios não foram significantes.

O tabagismo é um fator sinérgico no risco de desenvolvimento de câncer de pulmão em expostos ao asbesto. O efeito conjunto da exposição ao asbesto e do tabagismo situou-se entre aditivo e multiplicativo (MARKOWITZ, 2016).

#### **8.1.5.2.4 Mesotelioma**

O mesotelioma é uma neoplasia que afeta pleura, peritônio, pericárdio e *tunica vaginalis testis*. Pela alta especificidade, é considerado a “impressão digital” da utilização do asbesto em uma determinada sociedade. Em contraste com o câncer de pulmão, os anfibólios apresentam maior potência em causar a doença (IARC, 2012). Não há associação com tabagismo.

O principal sintoma de apresentação da doença é a dor torácica, seguido da dispneia. Ao raio-X do tórax, apresenta-se como massas bolceladas em projeção pleural, frequentemente associadas com derrame pleural homolateral. À tomografia, o envolvimento pleural circunferencial afetando a pleura mediastinal é altamente sugestivo do diagnóstico. A sobrevida média é de 12 meses, independentemente da modalidade de tratamento instituída.

As baixas taxas padronizadas de óbitos por mesotelioma no Brasil (ALGRANTI et al., 2015; PEDRA et al., 2008), onde o consumo do asbesto foi volumoso, são similares a taxas de mortalidade “de fundo”, isto é, comparáveis a países que não utilizaram asbesto. Esses achados, aliados ao estudo efetuado no município do Rio de Janeiro (PINHEIRO et al., 2003), são fortes indícios de subnotificação e sub-registro de casos no Brasil.

### 8.1.6 Controle da exposição

Os limites de exposição para a sílica livre cristalina foram estabelecidos em diferentes países e instituições e podem ser vistos no Quadro 1 a seguir:

**Quadro 1** Limites de exposição para sílica livre cristalina adotados em alguns países e instituições

País / Instituição	Limite para 8 horas de exposição (mg/m <sup>3</sup> )	Observações
EUA (ACGIH)	0,025	Particulado respirável
Canadá (Ontário)	0,1	Particulado respirável
Canadá (Quebec)	0,1	Particulado respirável
Dinamarca	0,3	Particulado inalável
EUA (NIOSH)	0,05	Particulado respirável
EUA (OSHA) <sup>1</sup>	30/(%Sílica+2)	Particulado total
EUA (OSHA)	10/(%Sílica+2)	Particulado respirável
França	0,1	Particulado respirável
Hungria	0,15	Particulado respirável
Nova Zelândia	0,2	Particulado respirável
Singapura	0,1	Particulado respirável

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).

Já os LEOs de silicatos são muito mais elevados. A título de exemplo, a ACGIH define o TLV de caulim (CAS 1332-58-7) como 2 mg/m<sup>3</sup> para particulado respirável, ou seja, 80 vezes maior que o de sílica livre cristalina, válido desde que o mineral contenga até 1% de sílica livre cristalina. Já o TLV de talco (CAS 14807-96-6) para particulado respirável é também de 2 mg/m<sup>3</sup>, com a mesma condição quanto ao teor máximo de sílica livre cristalina, mas agrega a condição de que, se o talco contiver contaminação de fibras de asbestos, o TLV para estas fibras (ver Quadro 2) deve ser utilizado (ACGIH, 2017).

<sup>1</sup> Recentemente a OSHA alterou seu PEL para quartzo adotando o valor de 0,05 mg/m<sup>3</sup>.

Da mesma forma, os limites para sílica amorfa são relativamente elevados, tanto que a ACGIH nem mesmo define TLVs para esta categoria. A DFG estabeleceu o MAK de 4 mg/m<sup>3</sup> para a fração inalável de sílica amorfa em várias formas, como sílica coloidal (CAS 7631-86-9) e a própria sílica amorfa (CAS 112945-52-5), e de 0,3 mg/m<sup>3</sup> para fração respirável de vidro, sílica fundida e sílica fumada (Aerosil®) (DFG, 2018; NCBI, 2019).

Por outro lado, os limites de exposição estabelecidos para as fibras de asbestos são muito baixos e não são baseados em massa, mas em número de fibras por centímetro cúbico. Alguns exemplos podem ser visualizados no quadro a seguir.

**Quadro 2** Limites de exposição para asbestos adotados em alguns países e instituições

País / Instituição	Limite para 8 horas de exposição (fibras por cm <sup>3</sup> )	Observações
EUA (ACGIH )	0,1	Todas as formas
Alemanha (AGS)	0,1	Valor tolerável
	0,01	Valor aceitável
Canadá (Ontário)	0,1	Todas as formas
Canadá (Quebec)	1	Para actinolita, antofilita, crisotila e tremolita
	0,2	Para amosite e crocidolita
Dinamarca	0,1	Todas as formas
Espanha	0,1	Todas as formas
EUA (NIOSH)	0,1	Todas as formas
EUA (OSHA)	0,1	Todas as formas
França	0,01	Todas as formas
Suíça	0,01	Todas as formas

Fontes: ACGIH (2017); IFA (2018); OSHA (2019?).

## 8.2 Sensibilizantes

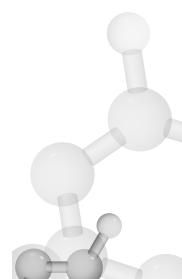
**Jefferson Benedito de Freitas**

A asma brônquica é uma das doenças pulmonares crônicas mais prevalentes. Em 2009, a prevalência de asma na América era de 8,2%, afetando 24,6 milhões de habitantes, sendo 17,5 milhões de adultos e 7,1 milhões de crianças de idade de 0 a 17 anos (AKINBAMI; MOORMAN; LIU, 2011). Acredita-se que de 10% a 15% dos casos de asma em adulto sejam diretamente relacionadas ao trabalho (BLANC; TOREN, 1999), englobando tanto a asma ocupacional (AO), quanto a asma agravada pelo trabalho (AAT).

A AAT é definida como asma preexistente agravada ou exacerbada por condições de trabalho. Já a AO é a forma de asma relacionada ao trabalho caracterizada por obstrução variável das vias aéreas, hiper-reactividade brônquica e inflamação das vias aéreas, atribuída à exposição a uma série de alérgenos e agentes químicos no ambiente de trabalho (BERNSTEIN et al., 2013). Ela pode ser classificada como não imunológica ou imunológica (alérgica).

No caso da AO imunológica, é caracterizada por ter um tempo de latência entre o início da exposição e o surgimento de sintomas de asma – causada por uma reação alérgica, mediada por anticorpos IgE ou IgG – a agentes de alto peso molecular (geralmente proteínas) e a alguns agentes de baixo peso molecular (< 1.000 Dalton).

A fisiopatologia da AO imunológica usualmente envolve um mecanismo IgE dependente, sendo similar à asma alérgica não relacionada ao trabalho. Muitos agentes de alto peso molecular (como pólen, farinha de trigo, poeira orgânicas, proteínas animais) funcionam diretamente como抗ígenos, produzindo anticorpos IgE específicos. Já os agentes de baixo peso molecular (como sais de platina, anidridos trimétílicos, anidridos ftálicos, aminas, resinas, metais etc.) agem como haptenos, que são substâncias não proteicas de baixo peso molecular que sozinhas não conseguem induzir uma resposta imunológica (como a formação de anticorpos, por exemplo), necessitando assim estar ligadas a uma proteína transportadora de maior peso molecular, como a albumina ou uma imunoglobulina, para gerar uma resposta imune. Desse modo, esses agentes de baixo peso molecular também induzem anticorpos IgE específicos, provavelmente agindo como haptenos e combinando com uma proteína para a formação de抗ígenos. Outros agentes de baixo peso molecular, como os diisocianatos e o ácido plicático, causam



AO com características clínicas e patológicas da asma alérgica, mas não há consistência com anticorpos IgE específico (MAPP et al., 2005).

Diferentemente, a AO não imunológica, também conhecida como *Reactive Airways Dysfunction Syndrome* (RADS – Síndrome de Disfunção Reativa de Vias Aéreas), não tem período de latência e pode ser causada pela exposição única a concentrações elevadas de agentes irritantes<sup>1</sup> para as vias aéreas ou por exposições repetidas a baixas concentrações de irritantes (GAUTRIN et al., 2006; MALO; CHAN-YEUNG, 2006).

O mecanismo que induz a asma por irritantes é desconhecido, mas muitos relatos indicam que a inalação não intencional de altas concentrações de um irritante respiratório pode induzir o começo de asma. O principal alvo desta ação poderia ser o epitélio brônquico, com a perda de sua propriedade de proteção, tendo como consequência do dano do epitélio bronquial uma diminuição do relaxamento do epitélio, uma exposição da inervação terminal levando à inflamação neurogênica e, através da ativação não específica dos mastócitos, à liberação de mediadores inflamatórios e citocinas. Os agentes irritantes mais comuns que podem causar a AO por irritantes são cloro, dióxido de enxofre, produtos de combustão, amônia (MAPP et al., 2005).

### 8.2.1 História ocupacional

A história clínica de pacientes com possível AO deve incluir informações detalhadas quanto ao tipo de trabalho que exerce e a exposição potencial a agentes causadores, em adição a uma avaliação rotineira de adultos portadores de asma (LE MOUAL et al., 2000). Adultos com asma devem ser questionados não somente sobre sua ocupação e exposição atual, mas também acerca de antecedentes ocupacionais e de exposição. Perguntas relativas à exposição a gases, vapores, fumos, névoas, poeiras podem ajudar o paciente a se recordar de seus antecedentes profissionais (QUINLAN et al., 2009).

Certas atividades industriais ou profissões estão associados a grande contato com agentes de alto potencial de provocar AO. Como exemplos, trabalhadores da enfermagem, que podem se expor a látex, produtos farmacêuticos, enzimas, glutaraldeído ou formaldeído, e pin-

---

<sup>1</sup> Ver mais detalhes no item 7.2 (Gases e vapores irritantes).

tores a revolver, que podem se expor a tintas a base de diisocianatos, acrílicas e várias aminas. Quando a AO é suspeita, mas desconhecemos a causa, é importante obter uma lista de todos os potenciais agentes causadores.

Na maioria dos países industrializados, as principais causas de AO são os isocianatos – muito usados em pinturas a revolver – as farinhas de cereais, a poeira de grãos, os fumos de solda e a poeira de madeira. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, agentes como isocianatos, produtos de limpeza, proteínas do látex, farinhas de cereais, poeira de grãos e poeira de madeira estão entre as maiores causas de AO. Não em vão, profissionais como padeiros, pintores de automóveis, trabalhadores de limpeza, cabelereiros, profissionais da saúde e trabalhadores da indústria da madeira apresentam risco mais elevado de desenvolverem AO (MENDONÇA et al., 2003).

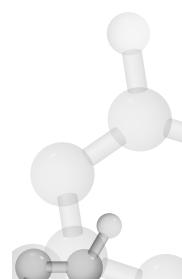
Mais de 250 agentes químicos naturais e sintéticos causam AO com período de latência<sup>2</sup>, que nesse caso é altamente variável entre o começo da exposição e o início dos sintomas. Em geral, o período de latência é menor na exposição a agentes com baixo peso molecular, tais como diisocianato e ácido plicátilico (resina do cedro vermelho), do que a agentes com alto peso molecular. Por exemplo, aproximadamente 50% dos sujeitos que desenvolvem AO devido a isocianatos experimentam os sintomas dentro dos primeiros dois anos depois do início da exposição, enquanto a média de latência depois da exposição a agentes de alto peso molecular é de aproximadamente cinco anos (MALO et al., 1992). No Quadro 3 são apresentados os agentes mais frequentes e as atividades ocupacionais dos indivíduos expostos.

**Quadro 3** Agentes mais frequentes causadores de AO ou AAT e atividades ocupacionais de risco

Agentes	Exemplos	Ocupações de risco
<b>Alto peso molecular</b>		
Animais de laboratório	Antígenos do epitélio e da urina de cobaias	Trabalhadores em laboratórios de pesquisa

(...)

<sup>2</sup> Mais informações disponíveis em [www.asthme.csst.qc.ca](http://www.asthme.csst.qc.ca).



(...)

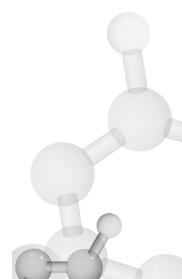
Agentes	Exemplos	Ocupações de risco
Farinhas de cerais	Trigo, centeio e soja	Padeiros e trabalhadores em moinhos, portuários
Poeiras de grãos	Grãos, ácaros, insetos, sementes, bactérias, fungos, inseticidas	Trabalhadores em silos, portuários
Enzimas	Amilase fúngica, esperasse, <i>bacillus subtilis</i> , tripsina, papaína, pepsina.	Padeiros, trabalhadores na indústria de detergentes, indústria farmacêutica, enfermeiros
Látex		Trabalhadores em hospitais, clínicas, laboratórios, indústria da borracha
<b>Baixo peso molecular</b>		
Isocianatos	TDI, MDI, HDI	Pintores com <i>spray</i> , aplicadores de verniz, trabalhadores na indústria de espumas, plásticos e fundições
Poeiras de madeira	Cedro, mogno, pau marfim, imbuia	Carpinteiros, marceneiros, trabalhadores em serrarias
Fluxos de solda	Fumos de termodegradação de colofônio	Soldadores na indústria eletrônica
Anidridos ácidos	Anidridos ftálicos, trimetílico, tetracloroftálico e maleico	Trabalhadores na indústria de plásticos, adesivos e resinas (poliéster e epóxi)

(...)

(...)

Agentes	Exemplos	Ocupações de risco
Aminas	Etanolaminas, aminas quaternárias e aromáticas	Trabalhadores na indústria de cosméticos, soldadores, pintores com spray e limpadores
Metais	Platina, níquel, cobalto, cromo	Trabalhadores em refinarias de platina, metal duro, cromeação, indústria de cimento, soldadores
Biocidas	Hexaclorofeno, clorexidina, formaldeído, glutaraldeído, clorammina	Trabalhadores em hospitais, cabelereiros, limpadores, salva-vidas e professores de natação
Fluidos ou óleos de corte	Bactérias, biocidas, aditivos	Trabalhadores em usinagem de peças metálicas
Outros agentes	PVC, polietileno, polipropileno, estireno, azobisformamida, sais de persulfato, hena, resinas de poliéster e ureia-formaldeído.	Trabalhadores na indústria de plástico e borracha, pintura eletrostática, empacotadores, cabelereiros, indústria de resinas e pintores.
<b>Irritantes</b>		
Vazamentos de cloro, isocianatos, amônia, ácidos, fumaça de incêndios, nuvens de poeira, glutaraldeído		Trabalhadores na indústria química, plásticos e espumas, limpadores, papel, bombeiros.

Fonte: Mendonça (2014).



## **8.2.2 Diagnóstico**

O diagnóstico de AO é baseado na combinação de história ocupacional com o início dos sintomas, testes de função pulmonar, evidências de reversibilidade da limitação do fluxo aéreo e testes específicos para estabelecer a contribuição da ocupação para a asma (LEMIÈRE et al., 2019).

### **8.2.2.1 Diagnóstico clínico ocupacional**

Uma história compatível com AO deve contemplar o seguinte:

- a) estabelecimento inicial do diagnóstico de asma brônquica;
- b) história ambiental e ocupacional detalhada;
- c) existência de sintomas imediatos, ou no final da jornada, ou noturnos. Eventualmente, uma combinação de imediatos e tardios;
- d) dados referentes a sintomas fora da jornada de trabalho são também fundamentais;
- e) verificação de eventual melhora dos sintomas nos finais de semana e nas férias;
- f) investigação da possibilidade da presença de outros particulados inaláveis que, apesar de não serem manipulados diretamente pelo paciente, possam ser veiculados de outras áreas vizinhas;
- g) complementação com dados de antecedentes pessoais e familiares, com ênfase em sintomas atópicos e dados ambientais fora do local de trabalho.

### **8.2.2.2 Diagnóstico laboratorial**

Após o diagnóstico de asma e a constatação de história clínica e ocupacional compatíveis com AO, é necessário o estabelecimento do nexo causal que não implica na descoberta do agente causador. Ocasionalmente, a história ocupacional é indicativa do agente envolvido, porém, na maior parte dos casos, a exposição é composta por diferentes substâncias.



### **8.2.2.3 Espirometria e teste de provação brônquica inespecífica**

Em portadores de sintomas respiratórios relacionados ao trabalho, primeiro devemos fazer o diagnóstico de asma brônquica através da espirometria ou do teste de provação inespecífica (geralmente com histamina, carbacol ou metacolina), este último quando a espirometria for normal. Devemos salientar que pacientes portadores de asma ocupacional, afastados ou mesmo alguns ainda expostos, podem apresentar ambos os exames sem alterações.

A espirometria poderia ser útil nos casos de reações imediatas em que seriam feitas medições seriadas de curta duração, observando-se a queda do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1).

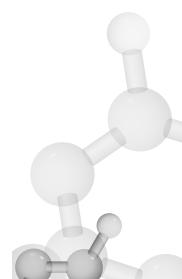
O teste de provação inespecífica pode confirmar um diagnóstico de asma em indivíduos com espirometria normal e seguimento da evolução de pacientes após afastamento da exposição. Nestes, uma diminuição progressiva da hiper-reactividade no decorrer dos meses, associada à melhora dos sintomas, pode ser indício da regressão da doença (MENDONÇA, 2014).

### **8.2.2.4 Testes de provação brônquica específica**

Considerados referência (padrão ouro) no diagnóstico de AO, estes testes consistem na exposição segura e controlada de trabalhadores com história de exposição a agentes suspeitos de causarem asma imunológica, monitorando-se a função pulmonar com objetivo de verificar se há resposta através da queda do VEF1 de 20% ou mais do valor pré-teste. São testes de difícil padronização e raramente disponíveis em nosso meio (MENDONÇA, 2014).

### **8.2.2.5 Curva seriada de peak flow**

Esta curva é obtida da seguinte forma: inicialmente, devemos informar ao trabalhador a forma e a frequência com que as manobras expiratórias serão executadas. É fornecido a ele um aparelho portátil de medição de pico de fluxo expiratório (Figura 9), que ele deverá utilizar diariamente por um período de três a quatro semanas.





**Figura 9** Aparelho utilizado para realização da curva seriada de *peak flow*  
Fonte: Arquivos do autor.

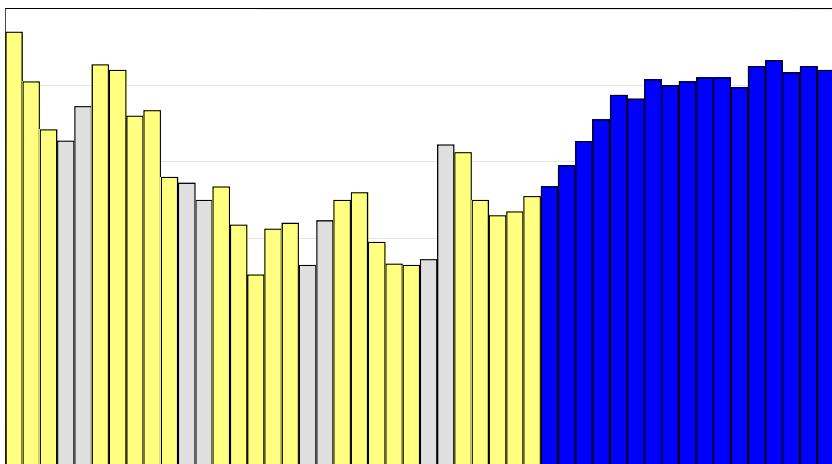
Durante a realização do exame, o trabalhador deverá executar três manobras de expiração forçada no aparelho, registrando-se o maior valor em uma tabela fornecida a ele. Essas manobras deverão ser diárias, de quatro a cinco vezes por dia, realizadas por pelo menos uma a duas semanas trabalhando e outro período de uma a duas semanas afastado do trabalho. A análise posterior dos dados registrados pode ser feita por método visual ou pela avaliação estatística das médias dos valores diários obtidos (Figura 10).

Em situações bem identificadas, que causam sintomas imediatos, os registros podem ser de curta duração, de alguns dias a uma semana, com medidas seriadas a cada hora ou a cada duas horas. Importante frisar que a medicação que porventura o trabalhador esteja usando para controle de sua asma não precisa ser suspensa no período de realização do exame (FERNANDES; STELMACH; ALGRANTI, 2006; MENDONÇA, 2014).

Atualmente, há um programa gratuito denominado Occupational Asthma System (OASYS)<sup>3</sup> que se baseia na interpretação das curvas por especialistas e usa análise discriminante para classificar o registro do pico de fluxo expiratório (GANNON et al., 1996).

---

<sup>3</sup> Disponível no site: <<http://www.occupationalasthma.com>>.



**Figura 10** Exemplo de uma curva de *peak flow* em trabalhador de 20 anos, masculino, pintor de móveis, exposto a verniz poliuretano e poeira de madeira

Legenda: em amarelo e cinza, dias trabalhados e, em azul, dias afastados.

Fonte: Ambulatório de Pneumologia da Fundacentro.

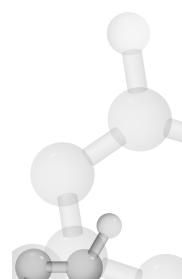
Alguns fatores que interferem na realização da curva incluem: pacientes em uso contínuo ou esporádico de medicações como esteroides, cromoglicatos e broncodilatadores ou sujeitos a exposições ocupacionais intermitentes; não exposição durante a realização da curva do agente ou agentes de uso rotineiro; pacientes que foram demitidos e que por isso ficam impossibilitados de continuar realizando o teste; pacientes com limitação de leitura e escrita; e pacientes que apresentam sintomas graves, com reações imediatas quando da reexposição.

#### 8.2.2.6 Testes cutâneos e sorológicos

Os testes cutâneos e sorológicos para pacientes suspeitos de AO expostos a agentes de alto peso molecular e alguns de baixo peso molecular, que incluem a determinação de IgE ou IgG específicos, quando positivos, podem indicar sensibilização, mas ocorrem muitos falso-negativos. Muitos destes exames, porém, não são disponíveis, além de não serem úteis em casos de asma agravada pelo trabalho ou induzida por irritantes (MENDONÇA, 2014).

#### 8.2.2.7 Contagem de células no escarro e exalação de óxido nítrico

A inflamação das vias aéreas na asma é caracterizada pela presença de amostras de eosinófilos no escarro induzido, podendo também estar presentes os neutrófilos, especialmente nos casos de asma grave.



Na asma ocupacional, ambos são vistos, mais comumente observados na asma ocupacional induzida por agentes de baixo peso molecular. A presença de eosinófilos no escarro induzido sugere asma ou bronquite eosinofílica, que pode ter origem ocupacional e provoca quadro de tosse produtiva na ausência de hiper-reatividade brônquica.

A fração de concentração da exalação de óxido nítrico em geral está correlacionada com eosinofilia no escarro e tem sido avaliada como potencial marcador não invasivo de asma ocupacional. Essa medida pode ser útil especialmente devido à obtenção de resultados imediatos. Contudo, a sensibilidade pode ser fator de confusão com fumo, atopia e tratamento com corticoides inalatórios (LEMIÈRE et al., 2019).

### **8.2.3 Conduta e tratamento**

Para a prevenção da asma relacionada ao trabalho, quando conhecido o agente, a sua remoção ou substituição por agente não tóxico é a melhor conduta, porque elimina o perigo de asma. Quando a substituição não é possível, permanentes controles de engenharia, como enclausuramento do processo industrial e melhorias na ventilação do local de trabalho, são úteis, particularmente quando o trabalhador exerce sua atividade em local fixo e executa sempre a mesma tarefa. Embora a conduta ideal, nos casos de diagnóstico de asma relacionada ao trabalho, seja o afastamento do trabalhador em definitivo da exposição e o encaminhamento para reabilitação profissional, a depender do tipo de asma relacionada ao trabalho, podemos adotar algumas medidas, como descrito a seguir.

Quando a asma é induzida por agentes sensibilizantes (asma imunológica), um controle estrito da exposição é necessário. Para trabalhadores que adquiriram AO por agentes de baixo peso molecular, como, por exemplo, isocianatos, a cessação da exposição é a mais desejável conduta (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2004).

Para pacientes com asma induzida por exposições agudas por irritantes no trabalho, deve-se prevenir futuras exposições a altas concentrações do irritante (TARLO et al., 1998).

Pacientes com asma pré-existente que pode ser agravada pelo trabalho devem ter limitada sua exposição a irritantes, tabagismo e alérgenos ambientais conhecidos. Se a asma for leve, ele pode permanecer no mesmo trabalho, desde que possa se mover por diferentes áreas de



trabalho, com melhora da ventilação ou uso de proteção respiratória individual em exposições de curta duração quando da exposição a irritantes. O médico deve fazer monitorização periódica dos sintomas e da função pulmonar. Nos casos em que a doença é moderada ou grave, o trabalhador deve ser afastado definitivamente da exposição e passar por readaptação profissional (MAPP et al., 2005).

Em relação ao prognóstico da asma relacionada ao trabalho, ele se relaciona ao diagnóstico precoce, aos resultados da função pulmonar e ao grau de hiper-reatividade brônquica, uma vez que casos que já apresentem um quadro de asma ocupacional de longa data têm menos chance de se recuperarem, mesmo depois do afastamento da fonte de exposição. O tratamento farmacológico é semelhante ao de outros casos de asma.

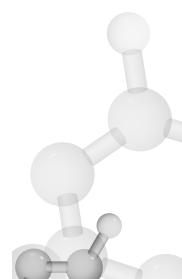
A prevenção da asma pode ser: primária (retirada ou substituição do agente), secundária (controle dos níveis de exposição e dos trabalhadores expostos) e terciária (diagnóstico precoce e tratamento).

A asma relacionada ao trabalho traz graves consequências aos trabalhadores acometidos, pois leva, na maioria das vezes, à incapacidade permanente para o trabalho que gerou a doença, gerando consequências socioeconômicas e psicológicas. Sabe-se que 60% dos pacientes que adquiriram asma relacionada ao trabalho, mesmo depois da remoção da exposição, permanecem com sintomas respiratórios e persistência da hiper-reatividade brônquica adquirida (MENDONÇA, 2014).

Embora a AO seja a doença pulmonar de maior prevalência em nosso meio, ela não é contemplada como doença de notificação compulsória no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), como as pneumoconioses, mas, para os trabalhadores do mercado formal, deve ser considerada como doença relacionada ao trabalho e deve ser notificada através da Comunicação de Acidente do Trabalho (CAT).

#### **8.2.4 Controle da exposição**

Os sensibilizantes mais comuns em ambientes de trabalho possuem LEOs estabelecidos por diversos países e instituições e em geral são valores muito baixos. A DFG alemã considera que não existem limites totalmente seguros para esses efeitos e, assim, não estabelece



LEOs para sensibilizantes, da mesma forma que para carcinogênicos das categorias 1 e 2, ao contrário do Ministério do Trabalho alemão que, através da AGS, estabelece tais limites, assim como para os carcinogênicos das categorias citadas. Como exemplo, podem-se citar os dois isômeros do TDI: o 2,4 TDI (CAS 584-84-9) e o 2,6 TDI (CAS 91-08-7), aos quais ocorre exposição na produção de espumas poliuretano (PU), na produção e no uso de tintas e vernizes PU, entre outras. Seus LEOs podem ser vistos no Quadro 4.

**Quadro 4** LEOs dos isômeros de TDI adotados por alguns países ou instituições

País / Instituição	Limite de exposição para 8 horas (ppm)	Observações
EUA (ACGIH)	0,001	
Alemanha (AGS)	0,005	
Canadá (Ontário)	0,005	
Canadá (Quebec)	0,005	
EUA (NIOSH)	-	-
EUA (OSHA)	-	STEL de 0,02
França	0,01	
Suécia	0,002	

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).

Outro exemplo de sensibilizante muito comum em ambientes de trabalho são os fumos provenientes da termodegradação da resina de colofônio utilizada como fluxo na solda eletrônica com ligas de estanho chumbo<sup>4</sup> em placas de circuito eletrônico.

---

<sup>4</sup> Como a temperatura de fusão neste tipo de solda é relativamente baixa (<427 °C), a exposição a chumbo geralmente não se caracteriza como risco, e a asma ocupacional é o problema mais comum desta operação (ACGIH, c2014; BURGESS, 1995).

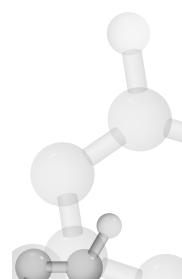


**Quadro 5** LEOs de fumos de termodegradação de colofônio em alguns países e instituições

País / Instituição	Limite de exposição para 8 horas (mg/m <sup>3</sup> )	Observações
EUA (ACGIH)	-	Deve ser mantido o mais baixo possível
Canadá (Ontário)	-	Deve ser mantido o mais baixo possível
Canadá (Quebec)	0,1	-
Israel	0,05	-
Letônia	4	-
Nova Zelândia	-	Deve ser mantido o mais baixo possível
Reino Unido	0,05	-

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).

A farinha de trigo também possui LEOs estabelecidos pelo seu efeito sensibilizante nas vias respiratórias, com os valores para poeira inalável variando desde 0,5 mg/m<sup>3</sup> (ACGIH e Bélgica) até 10 mg/m<sup>3</sup> (Reino Unido) (ACGIH,2017; IFA, 2018).



## Referências

- ACGIH. Calcium sulfate. [Cincinnati]: ACGIH, c2006. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs®: based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- ACGIH. Magnesium oxide. [Cincinnati]: ACGIH, c2003. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs®: based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- ACGIH. Titanium dioxide. [Cincinnati]: ACGIH, c2001. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs®: based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- ACGIH. Resin core solder thermal decomposition products (Colophony). Cincinnati: ACGIH, c2014. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- ACGIH. **TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.
- AKINBAMI, L. J.; MOORMAN, J. E.; LIU, X. Asthma prevalence, health care, use, and mortality: United States, 2005-2009. **National Health Statistics Reports**, Hyattsville, MD, n. 32, Jan. 2011. Disponível em: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr032.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.
- ALGRANTI, E. *et al.* The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 39, n. 5, p. 687-692, Oct. 2015. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S187778211500171X?token=B33FA58A833A1951EA1976850BACC86D00206F292B9570989260D4B86E4AA099712B1630837E4FD26D38AC127221780B>. Acesso em: 22 out. 2019.
- AMARAL, R. Q. do. Talco e pirofilita. *In: BRASIL. Departamento Nacional de Produção Mineral. Economia Mineral do Brasil.* Brasília, DF: DNPM, 2009. Capítulo 6. p. 482-492. Disponível em: <http://www.dnpm.gov.br/dnpm/publicacoes/serie-estatisticas-e-economia-mineral/outras-publicacoes-1/>. Acesso em: 21 out. 2019.



AMERICAN THORACIC SOCIETY. Guidelines for assessing and managing asthma risk at work, school, and recreation. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, NY, v. 169, n. 7, p. 873-881, 2004. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.169.7.873>. Acesso em: 22 out. 2019.

ATKINS, P.; JONES, L. Materiais inorgânicos. In: ATKINS, P.; JONES, L. **Princípios de química**: questionando a vida moderna e o meio ambiente. 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012. Capítulo 6. p. 205-231.

ATSDR. **Toxicological profile for asbestos**. Atlanta: ATSDR, 2001. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp61.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

BARIS, I. et al. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure a erionite fibers: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. **International Journal of Cancer**, Geneve, v. 39, n. 1, p. 10-17, Jan. 1987.

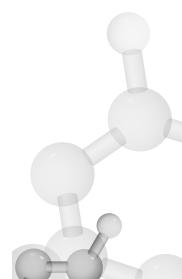
BERNSTEIN, D. et al. Health risk of chrysotile revisited. **Critical Reviews in Toxicology**, Boca Raton, v. 43, n. 2, p. 154-183, Feb. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581056/pdf/TXC-43-154.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

BERNSTEIN, I. L. et al. Definition and classification of asthma in the workplace. In: MALO, J. L.; CHAN-YEUNG, M.; BERNSTEIN, D. I. (ed.). **Asthma in the workplace**. 4th ed. Boca Raton: CRC, 2013.

BLANC, P. D.; TOREN, K. How much adult asthma can be attributed to occupational factors?. **American Journal of Medicine**, New York, NY, v. 107, n. 6, p. 580-587, Dec. 1999. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0002934399003071?token=09E83AD765CEEE13C2822158E6957CDCCC8E8A6DD1ADB14C45C4F1E50A8030278BB3F3A3A991E8069F0C0308A3D94C85>. Acesso em: 22 out. 2019.

BURGESS, W. **Solda em eletrônica**. In: BURGESS, W. A. Identificação de possíveis riscos à saúde do trabalhador nos diversos processos industriais. Belo Horizonte: Ergo, 1995. p. 375-382.

CARNEIRO, A. P. S. et al. Continued exposure to silica after diagnosis of silicosis in Brazilian gold miners. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 49, n. 10, p. 811-818, Oct. 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajim.20379>. Acesso em: 22 out. 2019.



COMBA P.; GIANFAGNA, A.; PAOLETTI, L. Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole. **Archives of Environmental Health**, Chicago, v. 58, n. 4, p. 229-232, Apr. 2003.

DFG. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. **List of MAK and BAT Values 2018**: maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Bonn: Wiley-VCH: DFG, 2018. Report 54. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818402>. Acesso em: 9 out. 2019.

DIAS, E. C. *et al.* **Atenção à saúde dos trabalhadores expostos à poeira de sílica e portadores de silicose, pelas equipes da atenção básica/saúde da família**: protocolo de cuidado. Belo Horizonte: Nescon/UFMG, 2017. Disponível em: [http://renastonline.ensp.fiocruz.br/sites/default/files/arquivos/recursos/protocolo\\_sicose\\_ab.pdf](http://renastonline.ensp.fiocruz.br/sites/default/files/arquivos/recursos/protocolo_sicose_ab.pdf). Acesso em: 22 out. 2019.

DI LORENZO, L. Patologie respiratoire: generalità delle pneumoco-niosi. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 132. p. 1443-1456.

FERNANDES, A. L. G.; STELMACH, R.; ALGRANTI, E. Asma Ocupacional. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, p. S27-S34, suplemento 2, maio. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v32s2/a05v32s2.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

FERNANDES, T. M. G.; GODOY, A. M.; FERNANDES, N. H. Estudos petrográfico, estrutural e químico dos quartzitos do centro produtor de São Thomé das Letras (MG). **Geociências**, Guarulhos, v. 9, n. 6, p. 5-18, 2004. Disponível em: <http://revistas.ung.br/index.php/geociencias/article/download/1429/1219>. Acesso em: 21 out. 2019.

GANNON, P. F. G. *et al.* Development of OASYS-2: a system for the analysis of serial measurement of peak expiratory flow in workers with suspected occupational asthma. **Thorax**, London, v. 51, n. 5, p. 484-489, May, 1996. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC473592/pdf/thorax00324-0042.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

GAUTRIN, D. *et al.* Reactive airways dysfunction syndrome and irritant-induced asthma. In: BERNSTEIN, I. L. *et al.* (ed.). **Asthma in the workplace and related conditions**. 3rd ed. New York, NY: Taylor and Francis, 2006. p. 579.

IARC. **Arsenic, metals, fibres and dusts**: a review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100C). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

IFA. **GESTIS international limit values**. [Sankt Augustin]: IFA, 2018. Disponível em: <https://limitvalue.ifa.dguv.de/>. Acesso em: 13 out. 2019.

LEMIÈRE, C. et al. **Occupational asthma**: clinical features, evaluation and diagnosis. 2019. Disponível em: <https://www uptodate com/contents/occupational-asthma-clinical-features-evaluation-and-diagnosis>. Acesso em: 22 out. 2019.

LE MOUAL, N. et al. Performance of population specific job exposure matrices (JEMs): European collaborative analyses on occupational risk factors for chronic obstructive pulmonary disease with job exposure matrices (ECOJEM). **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 57, n. 2, p. 126-132, Feb. 2000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1739909/pdf/v057p00126.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

LIMA, M. M. T. M.; CAMARINI, G. Método de determinação da sílica cristalina na poeira dos processos de fabricação de revestimentos cerâmicos. **Cerâmica Industrial**, São Paulo, v. 11, n. 4, p. 21-27, jul./ago. 2006. Disponível em: <https://www.ceramicaindustrial.org.br/article/5876572b7f8c9d6e028b4700/pdf/ci-11-4-5876572b7f8c9d6e028b4700.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

MALO, J. L.; CHAN-YEUNG, M. Agents causing occupational asthma with key references. In: BERNSTEIN, I. L. et al. (ed.). **Asthma in the workplace and related conditions**. 3rd ed. New York, NY: Taylor and Francis, 2006. p. 825-866.

MALO, J. L. et al. Natural history of occupational asthma: relevance of type of agent and other factors in the rate of development of symptoms in affected subjects. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, Saint Louis, v. 90, n. 6, part 1, p. 937-944, Dec. 1992.

MAPP, C. E. et al. Occupational Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, NY, v. 172, n. 3, p. 280-305, Aug. 2005. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200311-1575SO>. Acesso em: 22 out. 2019.

MARKOWITZ S. Cancer of the respiratory tract due to asbestos and zeolites. In: TAYLOR, A. N. et al. (ed.). **Parkes' occupational lung disorders**. Boca Raton: CRC, 2016. p. 259-276.

MCNEILLY J. D. et al. Soluble transition metals in welding fumes cause inflammation via activation of NF-kappaB and AP-1. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 158, n. 2, p. 152-157, 2005.

MENDONÇA, E. M. Asma relacionada ao trabalho. In: SANTOS, U de P. (ed.). **Pneumologia ocupacional ilustrada: fotos e fatos**. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 59-64.

MENDONÇA, E. M. et al. Occupational asthma in the city of São Paulo, 1995-2000, with special reference to gender analysis. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, NY, v. 43, n. 6, p. 611-617, June 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajim.10210>. Acesso em: 22 out. 2019.

NCBI. **Pubchem**. Bethesda: NCBI, [2019]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 3 set. 2019.

NDT RESOURCE CENTER. **Solid state structure**. [S.l.: s. n. 2019?]. Disponível em: <http://www.nde-ed.org/EducationResources/CommunityCollege/Materials/Structure/solidstate.htm>. Acesso em: 21 out. 2019.

NIOSH. **Asbestos fibers and other elongate mineral fibers: state of the science and roadmap for research**. Rev. ed. Cincinnati: NIOSH, 2011. (Current intelligence bulletin, 62). Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-159/pdfs/2011-159.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

NIOSH. **Control hazardous dust during tuckpointing**. Cincinnati: NIOSH, 2008. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/wp-solutions/2008-126/pdfs/2008-126.pdf>. Acesso em: 21 out. 2019.

NYMARK, P. et al. Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer. **Cancer Letters**, Amsterdam, v. 265, n. 1, p. 1-15, June 2008. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0304383508001547?token=F482613EF4579036E504E00130A006BDCE0169F832429DE22C22BD676EE40AE863E1A5D68CD793F64808D8FD9D0F09E7>. Acesso em: 22 out. 2019.



OEHHA. **Supporting materials for a safe use determination for crystalline silica in interior flat latex paint.** [S.l.]: OEHHA, 2003. Disponível em: <https://oehha.ca.gov/media/downloads/crnr/sud20final20letter20and20supporting20materials20latex20paint.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

OSHA. Asbestos. **OSHA Fact Sheet**, [Washington, DC], [2019?]. Disponível em: <https://www.osha.gov/Publications/OSHA3507.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

PEDRA, F. *et al.* Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, Philadelphia, PA, v. 14 n. 3, p. 170-175, July/Sep. 2008.

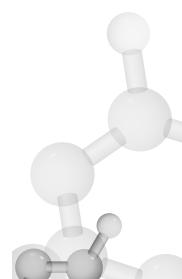
PINHEIRO, G. A. *et al.* Mortality from pleural mesothelioma in Rio de Janeiro, Brazil, 1979–2000: estimation from death certificates, hospital records, and histopathologic assessments. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, Philadelphia, PA, v. 9 n. 2, p. 147-152, Apr./June 2003.

POLLARD, K. M. Silica, silicosis, and autoimmunity. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 7, p. 1-7, Mar. 2016. Article 97. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786551/pdf/fimmu-07-00097.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

QUINLAN, P. J. *et al.* Performance of self-reported occupational exposure compared to a job-exposure matrix approach in asthma and chronic rhinitis. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 66, n. 3, p. 154-160, Mar. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2771750/pdf/nihms150242.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

RENWICK, L. C. *et al.* Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. **Occupational & Environmental Medicine**, London, v. 61, n. 5, p. 442-447, May, 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1740792/pdf/v061p00442.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

ROGGLI, V. L. *et al.* Pathology of asbestosis- an update of the diagnostic criteria: report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Chicago, v. 134, n. 3, p. 462-480, Mar. 2010. Disponível em: <https://www.archivesofpathology.org/doi/pdf/10.1043/1543-2165-134.3.462>. Acesso em: 22 out. 2019.



SCHINWALD, A.; CHERNOVA, T.; DONALDSON, K. Use of silver nanowires to determine thresholds for fibre length-dependent pulmonary inflammation and inhibition of macrophage migration in vitro. **Particle and Fibre Toxicology**, London, v. 9, n. 47, Dec. 2012. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3546062/pdf/1743-8977-9-47.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

SCHWARZE, P. E. *et al.* Importance of size and composition of particles for effects on cells in vitro. **Inhalation Toxicology**, New York, v. 19, p. 17-22, 2007. Supplement 1.

TARLO, S. M. *et al.* Canadian Thoracic Society guidelines for occupational asthma. **Canadian Respiratory Journal**, Oakville, Ont., v. 5, n. 4, p. 289-300, July/Ago. 1998. Disponível em: <http://downloads.hindawi.com/journals/crj/1998/587580.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

TOXNET. **ChemIDplus:** a Toxnet database. Bethesda: [2019?]. Disponível em: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>. Acesso em: 5 out. 2019.

VALLYATHAN, V. *et al.* Generation of free radicals from freshly fractured silica dust: potential role in acute silica-induced lung injury. **The American Review of Respiratory Disease**, Baltimore, v. 138, n. 5, p. 1213-1219, Nov. 1988.

VALLYATHAN, V.; SHI, X.; CASTRANOVA, V. Reactive oxygen species: their relation to pneumoconiosis and carcinogenesis. **Environmental Health Perspectives**, United States, v. 106, p.1151-1155, Oct. 1998. Supplement 5. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1533374/pdf/envhper00540-0043.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

VIRTA, R. L. **Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 through 2003**. Virginia: USGS, 2006. Circular 1298. Disponível em: <https://pubs.usgs.gov/circ/2006/1298/c1298.pdf>. Acesso em: 22 out. 2019.

WIKIPEDIA. **Kaolinite**. [S.l.]: Wikipedia, 2019. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Kaolinite>. Acesso em: 21 out. 2019.

WHO. **Reference methods for measuring airborne man-made mineral fibers (MMMF)**: WHO/EURO MMMF reference scheme. Copenhagen: WHO, 1985.



# 9

## Metais

José Tarcísio Penteado Buschinelli

As características físicas e químicas dos metais já foram discutidas no Capítulo 2 e a questão do reconhecimento de riscos foi vista no Capítulo 5. Aqui, trataremos especificamente da toxicidade dos metais.

Na natureza, a maioria dos metais é encontrada na forma iônica (saís e óxidos), normalmente aparecendo como compostos pouco solúveis e por isso pouco biodisponíveis. As formas metálicas são obtidas nos processos metalúrgicos.

Em forma metálica, os metais podem ser utilizados puros ou em ligas metálicas, sendo estas constituídas de dois ou mais elementos e com características diferentes dos elementos formadores, como no caso do latão, que é uma liga de cobre com zinco, do bronze, formado de cobre e estanho, do aço, que tem uma liga de ferro com carbono, ou do zamak, com uma liga de zinco, alumínio, magnésio e cobre.

Já os compostos iônicos e os organometálicos são utilizados como pigmentos, aditivos em polímeros, catalisadores, reagentes em síntese química, tratamento de superfícies, praguicidas e muitas outras aplicações.

Muitos metais são, ainda, essenciais ao funcionamento do organismo, como o ferro, fundamental para todas as biomoléculas do grupo heme, o cobalto, para síntese da cianocobalamina, o manganês, para a função das inúmeras enzimas como as transferases, o cromo trivalente, para o metabolismo da própria glicose, entre outros. A carência desses metais essenciais pode levar a sérias consequências para o organismo e, por outro lado, o excesso pode levar a efeitos adversos, assim devendo haver equilíbrio entre esses dois extremos.

Para se dimensionar o risco de efeitos adversos de um metal, deve-se levar em consideração:

- a) A natureza do metal: Qual é o metal?
- b) Suas características: Qual sua valência? Está em forma metálica (valência zero), iônica ou orgânica? É solúvel ou insolúvel em água? Se insolúvel, pode passar a ser solúvel em meio ácido e/ou alcalino?

- c) Em que forma ocorre a exposição: particulado líquido (névoa)? Particulado sólido (fumo ou poeira)? Qual o tamanho da partícula?
- d) Qual é a via de exposição?
- e) Há outras exposições concomitantes?
- f) Qual a capacidade de eliminação do metal? Ela foi atingida ou superada?
- g) Quais os meios de proteção do trabalhador?

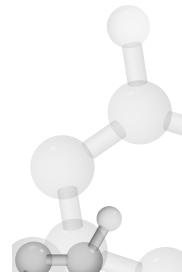
As características do metal em termos de valência, por exemplo, são críticas. É o caso do cromo, que na forma trivalente é pouco perigoso e essencial para o organismo, em contraste com a hexavalente, que é muito tóxica e carcinogênica. Mesmo entre os compostos de cromo hexavalente há diferenças importantes entre os compostos solúveis e insolúveis. No caso do mercúrio, a forma metálica é muito perigosa em oposição aos compostos iônicos deste metal. Já os compostos orgânicos de mercúrio, como os alquilmercúrios, também são muito perigosos, mas causam efeitos bem diferentes quando comparados ao elemento em sua forma metálica. O arsênico é o contrário: as formas inorgânicas são muito perigosas em contraste com a arsenobetaína, um composto orgânico.

Assim, a *especiação*<sup>1</sup> do metal é fundamental para a determinação do risco e dos efeitos a serem procurados em uma avaliação médica. Infelizmente, a maioria dos métodos analíticos utilizados não faz esta diferenciação, razão pela qual a identificação exata dos compostos é imprescindível para a correta interpretação dos resultados de uma avaliação ambiental.

Os efeitos dos metais podem ser determinísticos, estabelecendo-se uma correlação clara entre dose-efeito e dose limiar, abaixo da qual não se observam efeitos. Esse comportamento, porém, não se aplica aos efeitos genotóxicos diretos, para os quais se considera não existir dose limiar, embora tal conceito tenha sido alvo de controvérsias recentes, especialmente no que se refere a metais (ALESSIO, c2015; FLORA et al., c2015).

---

<sup>1</sup> Determinação exata da forma em que se apresenta, em termos de valência, estrutura atômica, tipo de ligação do composto etc.



A não existência de limiar também se apresenta no caso de efeitos imunoalérgicos, tanto na pele, quanto em órgãos internos, como pulmões, pois, em indivíduos sensibilizados, é necessária uma dose muito baixa para desencadeamento do efeito.

Existem, ainda, compostos de metais como cromo, níquel e cobalto que podem causar efeitos imunológicos ou carcinogênicos, sem limiar, e ainda efeitos sistêmicos que seguem a curva dose-resposta.

Outra característica importante é a solubilidade. Compostos solúveis são absorvidos com mais facilidade e podem levar à intoxicação aguda, mas, por outro lado, podem ser eliminados mais rapidamente. Compostos pouco solúveis tendem a permanecer mais tempo nos tecidos, porém são pouco absorvidos, o que dificulta a ocorrência de intoxicação sistêmica. Como exemplo, temos os minérios de chumbo, como a galena, constituída basicamente de sulfeto de chumbo altamente insolúvel, pouquíssimo absorvida em comparação a outros compostos iônicos do mesmo metal, como os óxidos (ALESSIO, c2015).

Como são dezenas de metais na tabela periódica, muitos sem importância toxicológica, seja por não terem relevância em termos de efeitos em toxicologia ocupacional, como cálcio, magnésio ou lítio, ou por serem de utilização industrial muito rara, como frâncio, escândio, ou háfnio, optou-se por apresentar aqueles de maior importância quanto à toxicidade e à utilização industrial. Desse modo, foram escolhidos metais com pouca utilização, mas muito perigosos, como o berílio e arsênico, outros com toxicidade e utilização elevadas, como chumbo, mercúrio, cádmio, cromo, níquel e manganês, e outros com toxicidade muito baixa, mas de ampla utilização industrial, como ferro, alumínio e zinco.

## 9.1 Alumínio

Terceiro elemento mais comum da crosta terrestre depois do oxigênio e do silício, perfazendo com 8% da sua massa, é um metal muito reativo e por isso todo alumínio (Al) se apresenta em forma de minério, sendo o principal a bauxita, um óxido hidratado ( $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ) com impurezas de ferro e silicatos. O alumínio metálico ( $\text{Al}^0$ ) é obtido por meio de processo eletrolítico complexo e dispendioso em termos de energia elétrica (Hall-Héroult)<sup>2</sup> (ATKINS; JONES, 2012).

---

<sup>2</sup> O processo Hall-Héroult é classificado como Grupo 1 pela IARC, mas é por exposição a agentes como hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e não ao alumínio.



## Quadro 1 Propriedades do alumínio

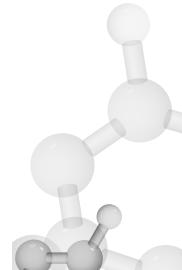
CAS 7429-90-5	Símbolo atômico: Al	Peso atômico 26,98 g/mol
Número atômico: 13	Ponto de fusão: 660 °C	Ponto de ebulição: 2.400 °C
É um metal leve (densidade 2,6 g/cm <sup>2</sup> ) e dúctil, bom condutor de calor e eletricidade.		

Fonte: NCBI (2019).

Em forma metálica ( $\text{Al}^0$ ), é muito reativo com o oxigênio do ar e por este motivo, quando em pó fino, é explosivo, causando muitas explosões graves em fábricas de tintas (onde o pó é utilizado) e metalúrgicas com lixamento de peças metálicas. Inclusive está entre os produtos de controlados pelo Exército (OSHA, 2019?; IPCS, 1997; BRASIL, 2000). Também há exposição na produção primária de alumínio, que gera em sequência o  $\text{Al}_2\text{O}_3$  puro, a partir do minério pelo processo Bayer, e o  $\text{Al}^0$ , pelo processo Hall-Héroult (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a; TOKAR et al., c2013).

Os objetos feitos de  $\text{Al}^0$  são resistentes à corrosão, pois a oxidação da camada superficial de átomos forma óxido ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ), que fica firmemente aderido na camada metálica subjacente, protegendo o restante do metal da corrosão (fenômeno denominado *passivação do metal*), razão pela qual a superfície do alumínio metálico é meio esbranquiçada e não brilhante como um metal nobre, como o ouro (ATKINS; JONES, 2012).

Essa resistência faz desse metal o segundo mais utilizado no mundo depois do ferro, especialmente em ligas metálicas de navios, aviões, motores de combustão, utensílios domésticos, construção civil, sendo ainda amplamente usado na fabricação de abrasivos, tintas, medicamentos, aditivos de alimentos, explosivos, fogos de artifício, solda de artefatos de alumínio etc. (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a; TOKAR et al., c2013).



### 9.1.1 Toxicocinética

A maioria dos compostos de alumínio é insolúvel e não absorvida, mas os poucos solúveis são absorvidos e distribuídos pelo organismo. Não se conhece nenhum papel fisiológico para o alumínio e, portanto, não é considerado um metal essencial.

A principal fonte de exposição ao alumínio é a ingestão por meio de alimentos, com um aporte diário entre 5 mg e 10 mg. A água tratada também é uma fonte de ingestão do metal, pois no tratamento são utilizados compostos de alumínio como floculantes. A absorção gastrointestinal total é menor que 1%, visto serem compostos muito insolúveis, mas a ingestão de medicamentos antiácidos, como hidróxido de alumínio ( $\text{Al(OH)}_3$ ), pelo aumento da solubilidade deste composto no meio ácido do estômago, pode levar a uma absorção de mais de 1 mg/dia (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; ACGIH, c2008).

Em relação à exposição ocupacional, a principal via é respiratória, mas a biodisponibilidade depende do tipo de composto e do tamanho da partícula inalada, podendo aumentar a absorção quando da exposição a fumos e pós muito finos. Em geral, a absorção pulmonar pelo sangue é por volta de 1,5% a 2% do inalado. O transporte no sangue é realizado principalmente pela transferrina, mas pode haver um pouco realizado pelo citrato. Somente cerca de 2% do absorvido permanecem no organismo e mais 95% são eliminados através da urina, o que explica a grande susceptibilidade à toxicidade sistêmica do metal pelos indivíduos que possuem insuficiência renal (ACGIH, c2008; CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a).

O metal é acumulado no corpo em compartimentos distintos, sendo 60% nos ossos, 20% no pulmão, 10% nos músculos e 1% no cérebro. A meia-vida varia conforme o tipo de composto e do tempo da exposição: entre 136 a 162 dias em soldadores após uma exposição aguda; muitos anos em indivíduos com longas exposições a compostos pouco solúveis que se depositam nos pulmões e, a partir dele, são lentamente absorvidos, somando-se ao liberado lentamente do compartimento ósseo (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a).



## 9.1.2 Efeitos

Como mencionado, os efeitos variam muito em função do tipo de composto, do tamanho da partícula, do tempo de exposição e da via de exposição.

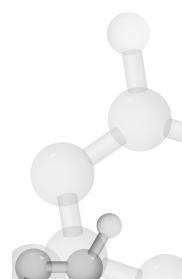
### 9.1.2.1 Efeitos respiratórios

A ideia do alumínio propriamente dito como causa de doenças pulmonares é extremamente controversa, pois muitas vezes é proveniente da descrição de poucos casos e com vários fatores de confusão (HOET, c2010a).

Os EUA, o Canadá e a Austrália, na tentativa de prevenir a silicose em mineiros subterrâneos de ouro e urânio, expuseram-nos à inalação de alta concentração de um pó com mistura de 85% de alumina (óxido de alumínio) e 15% de alumínio metálico (denominado pó de *McIntyre*) por quinze minutos antes do turno em cabine fechada. Além de ser considerado como profilaxia, também foi utilizado em pacientes silicóticos como tentativa de tratamento. Isto foi feito por muitos anos, como no Canadá, onde foi realizado de 1944 a 1979. Os resultados foram nulos tanto em relação à profilaxia, quanto no tratamento dos pacientes, mas estudos que acompanharam esses trabalhadores por 22 anos não encontraram fibrose pulmonar que pudesse ser imputada à exposição aos dois compostos de alumínio (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a).

Por outro lado, existe um quadro de fibrose intersticial pulmonar causada por poeira de minério de alumínio no processo de produção de rebolos abrasivos denominada *doença de Shaver*. Descrita em 1947, é também conhecida como *aluminose*. Essas poeiras possuem vários contaminantes, inclusive sílica (HOET, c2010a; SJÖGREN et al., c2015).

Já na Alemanha, no Reino Unido, nos EUA e na Suécia, foram descritos casos graves de fibrose pulmonar em trabalhadores que se expuseram a grandes concentrações de alumínio metálico puro (sem sílica ou outros contaminantes). Todos trabalhavam na produção do metal em pó para uso em tintas ou fogos de artifício, que era produzido por Trituração e moagem do alumínio metálico sólido. O particulado era muito pequeno ( $<5 \mu\text{m}$ ) e em forma de flocos com grande relação área/superfície e, como era recém-produzido e, portanto, muito reativo, pode



reagir com a água dos tecidos e formar hidrogênio ( $H_2$ ) e hidróxido de alumínio ( $Al(OH)_3$ ), que poderia ser o causador do dano pulmonar. Essas exposições são diferentes da poeira de óxido de alumínio e alumínio metálico “velho”, ou seja, já com uma camada de óxido recobrindo o metal, que era a composição do pó de *McIntyre*. Também foi observado que os pós produzidos a partir do alumínio metálico fundido (que também apresenta a superfície com óxido) não produzem fibrose (HOET, c2010a; SJÖGREN et al., c2015).

Há ainda observações controversas em expostos a outros tipos de pós de alumínio metálico, alguns com registro de fibrose, outros sem nenhum caso, mas isso parece muito mais ligado ao uso ou não de outros materiais, como estearato, óleos minerais e polímeros, utilizados como uma espécie de “capa” que recobre a partícula metálica para diminuir seu risco de explosão e incêndio. Nesses casos, observou-se que os pós metálicos recobertos com óleos minerais levaram à fibrose, enquanto que os recobertos por estearatos não apresentam tal efeito (SJÖGREN et al., c2015).

Também existe o quadro de doença obstrutiva pulmonar denominada *potroom asthma*, que ocorre na produção eletrolítica de alumínio nas chamadas “salas de fornos”. Nessas situações, porém, há exposição a várias substâncias, inclusive compostos de flúor, como o próprio ácido fluorídrico, que é muito irritante e pode ser inalado adestrado à superfície do material particulado fino que também é emitido no processo. Portanto, é provável que o metal propriamente dito não tenha um papel na sua gênese (HOET, c2010a; SJÖGREN et al., c2015).

#### **9.1.2.2 Efeitos no sistema nervoso**

A neurotoxicidade central do alumínio é clara quando grandes concentrações do metal em forma iônica livre atingem o cérebro. A mais clássica é a *encefalopatia dialítica*, que resulta do uso de água de diálise contaminada com grandes concentrações de alumínio ( $>200 \mu\text{g/L}$ ). A encefalopatia é caracterizada por demência, perda gradual da fala, funções motoras e cognitivas, além de convulsões. Pode começar após 48 meses de diálise e a morte advém cerca de um ano após o início dos sintomas. Entre 1968 e 1976, a taxa da encefalopatia dialítica era de 4% entre os dialisados nos EUA, mas, atualmente, a água de diálise é controlada para apresentar no máximo  $<10 \mu\text{g/L}$  de alumínio (HOET, c2010a; SJÖGREN et al., c2015).

Também são relatados casos dessa encefalopatia em pacientes com insuficiência renal que tomam antiácidos a base de compostos de alumínio, pacientes tratados com cimento a base de compostos de alumínio utilizado para fechar abertura óssea craniana após uma neurocirurgia e ainda pacientes com insuficiência renal que apresentaram hemorragia vesical e foram tratados com a instilação de compostos de alumínio adstringentes no interior da bexiga.

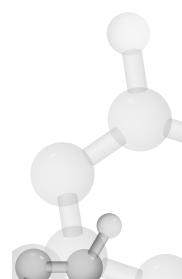
Nos casos de encefalopatia, é observada grande elevação da concentração de alumínio no soro e na urina, com níveis de alumínio na urina (Al-U) geralmente  $>80 \mu\text{g/L}$  (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; SJÖGREN et al., c2015).

A questão que se coloca é se a absorção ocupacional de alumínio pode causar também algum dano no SNC dos trabalhadores expostos. Os estudos são muito controversos, pois há os que suportam alguns efeitos neurológicos subclínicos em expostos em oposição a muitos outros que não evidenciaram nada, inclusive com níveis séricos e urinários relativamente elevados em soldadores em construção de trens e produção de pó de alumínio. Assim, a questão permanece em aberto e, por cautela, tem-se adotado limites baixos de exposição (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a; SJÖGREN et al., c2015).

Também há décadas é discutido o papel do alumínio na gênese da doença de Alzheimer, porque o Al foi encontrado ligado às proteínas do cérebro relacionadas à doença, mas tudo indica que é uma consequência e não a causa, pois tais proteínas, que são detritos das lesões celulares da doença, têm afinidade química maior pelo metal. A maior parte dos trabalhos epidemiológicos até o momento não confirmaram essa associação (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a; SJÖGREN et al., c2015).

#### **9.1.2.3 Outros efeitos**

Os ossos podem ser afetados por uma osteomalácia em indivíduos que tomam doses elevadas de antiácidos a base de alumínio, mas é um efeito indireto por causa da hipofostatemia causada pela menor absorção de fosfatos no trato gastrointestinal, nunca tendo sido observado esse efeito em trabalhadores (HOET, c2010a).



A ingestão desses antiácidos também reduz a ação da acetilcolina no trato gastrointestinal e, por esse motivo, os pacientes tratados com esses medicamentos frequentemente sofrem de constipação intestinal (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a).

#### **9.1.2.4 Tratamento**

Não há tratamento específico para os efeitos ocupacionais deste metal, sendo mandatório o afastamento da exposição.

#### **9.1.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Os limites ocupacionais para alumínio metálico são definidos por vários países e/ou instituições. No quadro a seguir, estão alguns exemplos.

**Quadro 2** Limites de exposição para alumínio metálico adotados em alguns países e instituições

País / Instituição	Limite para 8 horas de exposição (mg/m <sup>3</sup> )	Observações
EUA (ACGIH)	1	Particulado respirável e inclui compostos insolúveis como óxidos
Alemanha (DFG)	1,5	Particulado respirável
Canadá (Ontário)	0,5	Particulado respirável e inclui compostos insolúveis de Al
Canadá (Quebec)	10	Particulado inalável
EUA (NIOSH)	5	Particulado respirável e inclui fumos de solda
EUA (OSHA)	5	Particulado respirável
França	10	Particulado inalável
Hungria	6	Particulado respirável
Japão	0,5	Particulado respirável

Fonte: IFA (2018); ACGIH (2017).

Somente a Alemanha e a Finlândia possuem monitoramento biológico previsto para alumínio, não havendo valores estabelecidos em nenhum outro país, nem na ACGIH. Na Finlândia, é definido como nível de ação 160 µg/L de Al-U colhido na manhã do primeiro turno da semana e, na Alemanha, o DFG define como BAT o valor 200 µg/L de Al-U colhido no final de jornada (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a).

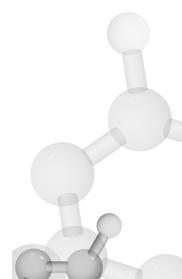
Na população não exposta, os valores de referência relatados variam de 1 µg/L e 15 µg/L de Al-U. Na Finlândia, o valor de referência de normalidade foi estabelecido em 16 µg/L , enquanto na Itália os valores de Al-U encontrados na população não exposta foi entre 1,5 µg/L e 6 µg/L, com uma média de 2,0 µg/L (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a; SIVR, 2011).

No caso de dosagem, tanto em amostras biológicas, quanto ambientais, deve-se tomar extremo cuidado com a contaminação externa (coletores, vidraria, reagentes etc.), pois, como o alumínio é o terceiro elemento mais comum do planeta e ubíquo, é muito comum ocorrer contaminação das amostras, levando a erros analíticos com resultados muito mais elevados que o real (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015a; HOET, c2010a).

## 9.2 Arsênico

Trata-se de um metaloide encontrado sob várias formas no ambiente, como compostos inorgânicos trivalentes ( $\text{As}^{+3}$ , os arsenitos) e pentavalentes ( $\text{As}^{+5}$ , os arsenatos) e compostos orgânicos como ácido metil-arsônico (ou MMA, CAS 124-58-3) e ácido dimetil-arsínico (DMA ou ácido cacodílico, CAS 75-60-5) (ATSDR, 2007; CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b).

As formas trivalentes são mais nocivas, mas as pentavalentes podem ser reduzidas a trivalentes no organismo: o pentóxido de arsênico ( $\text{As}_2\text{O}_5$ , CAS 1303-28-2), por exemplo, pode ser reduzido a trióxido de arsênico ( $\text{As}_2\text{O}_3$ , CAS 1327-53-3). Embora as formas inorgânicas trivalentes sejam as mais perigosas do ponto de vista ocupacional, há ainda uma forma muito especial, a arsina ( $\text{AsH}_3$ ), que é um gás extremamente perigoso com efeitos diferentes dos demais arsenicais, e que será visto em um item específico no final deste capítulo (ATSDR, 2007; CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b).



**Quadro 3** Propriedades do arsênico (elementar)

CAS 7429-38-2	Símbolo atômico: As	Peso atômico: 75 g/mol
Número atômico: 33	Ponto de ebulação: 817 °C (sublima)	
Possui diversas formas alotrópicas: negra, amarela e cinza.		

Fonte: NCBI (2019)

O arsênico é um toxicante clássico utilizado, no passado, como arma de envenenadores e também em compostos arsenicais como medicamentos para tratamento de sífilis e parasitoses até os anos 50 do século XX.<sup>3</sup> É um importante contaminante ambiental natural, especialmente de águas em várias regiões do mundo, como em áreas da Argentina, em Bangladesh, Índia, Taiwan, Japão, entre outros. Em Taiwan, aliás, foi bem documentada a ocorrência da *blackfoot disease*, uma forma grave de doença vascular periférica com gangrenas causada por água de poços naturalmente contaminada com elevados teores de arsenicais inorgânicos. O fechamento desses poços eliminou a doença (IPCS, 2001a).

É também um contaminante natural de alimentos, especialmente de frutos do mar, onde é encontrado na forma orgânica arsenobetaína ( $C_5H_{11}AsO_2$ , CAS 64436-13-1), de baixíssima toxicidade.

Outra fonte é a contaminação de origem antropogênica, em especial pela queima do carvão mineral, que é um combustível altamente contaminado por esse metaloide, assim como a produção e a fundição de metais não ferrosos, como o chumbo, zinco e cobre (IPCS, 2001a).

Do ponto de vista ocupacional, foi um grande problema no passado, quando arsenicais eram largamente utilizados na produção e no uso de praguicidas (hoje seu uso foi muito limitado<sup>4</sup>) e pigmentos, tendo sido fontes importantes de intoxicações ocupacionais (ACGIH, c2001a; CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b; SIM, c2010).

<sup>3</sup> Atualmente, o trióxido de arsênico é utilizado como terapia na leucemia promielocítica, quando esta não responde ao ácido transretinoico.

<sup>4</sup> Como eram muito utilizados como conservantes de madeira, a queima de madeira foi uma fonte de contaminação ambiental importante. Arsenicais também foram muito usados como pigmentos de tintas.



Atualmente, há exposição na produção e na fundição de chumbo, zinco e cobre, sendo o risco em função do teor de arsênico presente como contaminante nos minérios e nas ligas metálicas utilizadas nas fundições. Também há utilização de arsenicais na fabricação de lâmpadas *Light Emission Diode* (LED), painéis fotovoltaicos, na produção de alguns tipos de vidro e em fogos de artifício (ACGIH, c2001a; CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b; SIM, c2010).

### 9.2.1 Toxicocinética

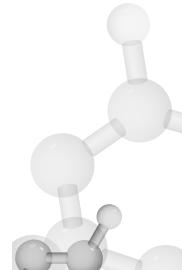
Os compostos arsenicais são absorvidos pelas vias gastrointestinal e pulmonar e se distribuem por todos os tecidos do organismo, incluindo os ossos. A absorção depende da forma química do composto (orgânica ou inorgânica), do tamanho da partícula e de sua solubilidade, sendo as formas solúveis melhor absorvidas do que as insolúveis. Em experimentos em animais com arsenicais orgânicos por via inalatória, foi constatado que cerca de 90% da dose foram absorvidos (FOWLER et al., 2015; TOKAR et al., c2013).

Os arsenicais inorgânicos são biotransformados no fígado e os arsenicais pentavalentes ( $\text{As}^{+5}$ ) são reduzidos a trivalentes ( $\text{As}^{+3}$ ). Esta última, quando absorvida diretamente ou proveniente da redução do pentavalente, é transformada em orgânica por meio de metilação, formando o MMA ou DMA, que seriam formas com menor toxicidade. Por este motivo, a reação de metilação é denominada detoxificação, mas atualmente há indicativos de que a produção de tais compostos gera ROS e teriam importante papel na toxicidade. Quando há absorção de formas inorgânicas como trióxido ou pentóxido de arsênico, ocorre aumento significativo da excreção de MMA e DMA, mas a absorção de formas orgânicas não aumenta essas formas metiladas (ATSDR, 2007; FOWLER et al., 2015; TOKAR et al., c2013).

A excreção é feita em especial por via urinária, sendo principalmente por meio do MMA e do DMA para as formas inorgânicas (ATSDR, 2007; FOWLER et al., 2015; TOKAR et al., c2013).

### 9.2.2 Toxicodinâmica e efeitos

O arsênico tem grande afinidade por grupos sulfidrila e, dessa forma, pode inibir várias enzimas e afetar a própria produção de ener-



gia pela mitocôndria, além de causar estresse oxidativo com produção de ROS e radicais livres com efeito no DNA e na liberação de fatores que induzem a apoptose das células (ATSDR, 2007; FOWLER et al., 2015; TOKAR et al., c2013).

A intoxicação aguda é em geral consequência de ingestão de água contaminada e suicídio. Por inalação é rara, mas pode eventualmente ocorrer por exposição a grandes concentrações de fumos ou poeiras de compostos de arsênico (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b; FOWLER et al., 2015; TOKAR et al., c2013).

A intoxicação crônica atinge múltiplos órgãos e sistemas e seus sinais mais precoces aparecem na pele. Entre seis meses e três anos de exposição, pode aparecer hiper e hipopigmentação difusa ou em forma de manchas. A eletroneuromiografia pode revelar distúrbios de condução simétricos nos nervos periféricos sensitivos e motores dos membros superiores e inferiores (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b; FOWLER et al., 2015; TOKAR et al., c2013; SIM, c2010).

Na sequência das manchas, surge hiperqueratose palpar e plantar, com ulcerações dolorosas. Cânceres de pele surgem nos locais destas lesões anos após o início da exposição. A IARC classificou os compostos inorgânicos de arsênico no Grupo 1 para câncer de pele, pulmão, bexiga e, com evidências limitadas, para fígado, rins e próstata. Já os compostos orgânicos MMA e DMA foram classificados pela IARC no Grupo 2B e a arsenobetaina, presente nos frutos do mar, no Grupo 3 (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b; FOWLER et al., 2015; IARC, c2019; TOKAR et al., c2013; SIM, c2010).

Os compostos inorgânicos também provocam hepatopatia com alterações importantes de enzimas hepáticas, icterícia e hepatomegalia, podendo evoluir para cirrose e hipertensão portal. No sistema nervoso, há evolução para grave neuropatia periférica sensitivo-motora, caracterizada, a princípio, por alterações marcadamente sensitivas, com dormência que evolui para sensação de alfinetadas muito dolorosas, que nem sempre melhora após cessada a exposição (TOKAR et al., c2013). Doses mais elevadas podem levar à encefalopatia com coma e convulsões (FOWLER et al., 2015; SIM, c2010; TOKAR et al., c2013).

Durante a intoxicação, é comum o aparecimento de anemia, trombocitopenia e leucopenia, que geralmente desaparecem após cessada a exposição (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b; FOWLER et al., 2015; SIM, c2010)

A exposição à inalação de fumos ou poeiras com arsenicais inorgânicos, que são muito irritantes, causa rinite, faringite, traqueo-bronquite, tosse crônica, dispneia e doença pulmonar obstrutiva crônica (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b; FOWLER et al., 2015; SIM, c2010).

### 9.2.2.1 Tratamento

O tratamento é feito com uso de terapia quelante para As, mas só é eficiente nas intoxicações agudas. No passado, foi utilizado o dimercaprol, mas atualmente podem ser utilizados o ácido dimercaptosuccínico (DMSA) e o ácido dimercaptopropanosulfonato (DMPS) (CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b).

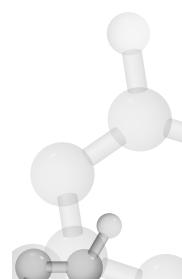
### 9.2.3 Controle de exposição e monitoramento biológico

Vários países e instituições possuem limites estabelecidos para arsênico e seus compostos, dosados como As. No quadro a seguir, são apresentados alguns exemplos.

**Quadro 4** Limites de exposição para arsênico e seus compostos (exceto arsina) adotados em alguns países e instituições

País / Instituição	Limite para 8 horas de exposição (mg/m <sup>3</sup> )	Observações
EUA (ACGIH)	0,01	
Alemanha (AGS)		
Tolerável	0,0083	
Aceitável	0,00083	
Canadá (Ontário)	0,01	
Canadá (Quebec)	0,1	
EUA (NIOSH)	0,002	Para exposições de 15 minutos

(...)



(...)

País / Instituição	Limite para 8 horas de exposição (mg/m <sup>3</sup> )	Observações
EUA (OSHA)	0,01	
Japão	0,03	(exceto para arsenato de gálio)

Fonte: ACGIH (2001a); IFA (2018).

A dosagem de arsênico total (soma de orgânico e inorgânico) na urina colhida no final do último dia de jornada da semana pode avaliar o grau de exposição a arsênico inorgânico. Pode haver aumento no valor basal em indivíduos com consumo maior de frutos do mar, que têm arsenobetaina, e em tabagistas, visto que a fumaça do cigarro também é contaminada com o metaloide (ACGIH, c2007; CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b).

O valor de arsênico urinário estabelecido como BEI pela ACGIH é de 35 µg/L e, no Quadro I da NR-7 (1996), é de 50 µg/g.creat. Em ambos os casos, a coleta é no final da última jornada da semana (ACGIH, c2007; CAMPAGNA; ALESSIO, c2015b).

Na Alemanha, como o As é classificado como carcinogênico categoria 1, a DFG não estabelece um BAT, mas um valor de EKA que pode ser visualizado no quadro a seguir (DFG, 2018):

**Quadro 5** Valores EKA para a soma de arsênico trivalente, pentavalente, MMA e DMA para amostras de urina colhidas no final da última jornada de trabalho da semana

Concentração de arsênico (exceto arsina) no ar em mg/m <sup>3</sup>	Concentração dos compostos de As na urina em µg/L
0,001	15
0,005	30

(...)

(...)

Concentração de arsênico (exceto arsina) no ar em mg/m <sup>3</sup>	Concentração dos compostos de As na urina em µg/L
0,01	50
0,05	90
0,10	130

Fonte: DFG (2018).

### 9.2.I Arsina

É um gás incolor, com leve odor de alho, não irritante, mas com efeitos nocivos sistêmicos graves.

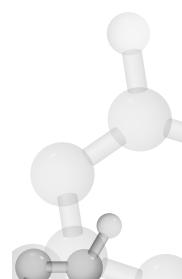
**Quadro 6** Propriedades da arsina ou hidreto de arsênico

CAS 7784-42-1-2	Fórmula molecular: AsH <sub>3</sub>	Peso atômico: 78 g/mol
Ponto de fusão: -116 °C	Ponto de ebulação: -62 °C	

Fonte: NCBI (2019).

Um dos problemas da arsina é que seus limites de exposição são muito baixos, da ordem de partes por bilhão (ppb), mas seu limiar de odor é entre 0,5 ppm a 1 ppm, ou seja, centenas a milhares de vezes maior que os limites de exposição seguros (CANDURA; BOERI, c2015; SCHEPENS, 1997).

É utilizada na produção de semicondutores, mas a maior preocupação nos ambientes de trabalho é a possibilidade de sua formação inadvertida, pois ela forma-se por reação de inúmeros compostos de arsênico inorgânico, e ainda de próprio arsênico elementar, por meio da reação com hidrogênio nascente gerado por ácidos fortes. A presença de arsênico como contaminante de minérios e metais, especialmente os não ferrosos, assim como o tratamento de superfície como decapagem



por ácidos, a extração e a refinação de minérios podem gerar o gás e causar graves acidentes, inclusive com fatalidades (CANDURA; BOERI, c2015; SCHEPENS, 1997).

### **9.2.II Toxicocinética**

O gás é rapidamente absorvido por via respiratória e distribuído pelo organismo, onde é convertido em  $\text{As}^{+3}$  e  $\text{As}^{+5}$ . A forma trivalente segue sua biotransformação normal, sendo convertida em MMA e MDA, excretados pela urina (CANDURA; BOERI, c2015; TOKAR et al., c2013).

### **9.2.III Toxicodinâmica e efeitos**

A arsina provoca uma hemólise macia cujo mecanismo não é conhecido (TOKAR et al., c2013). Há a hipótese de que agiria de duas formas: estresse oxidativo, formando água oxigenada, e inibição da enzima  $\text{Na}^+\text{K}^+$ ATPase do eritrócito por ligação com os grupos sulfidrilas da enzima, com consequente bloqueio da bomba de sódio/potássio, levando à lise da célula (CANDURA; BOERI, c2015; FOWLER et al., 2015; TOKAR et al., c2013).

Uma exposição de apenas um a dois minutos pode levar ao aparecimento de grave intoxicação aguda cerca de duas até 24 horas após. O quadro se inicia com cefaleia, náuseas e vômitos, dor lombar e dispneia. Em seguida, aparece icterícia e a urina fica escura e cor de sangue. Também podem aparecer tonturas, fraqueza, formigamento das extremidades e hálito com odor de alho (CANDURA; BOERI, c2015; FOWLER et al., 2015; TOKAR et al., c2013).

A gravidade da hemólise depende da concentração e do tempo de exposição. O IPVS da NIOSH é de apenas 3 ppm: quanto maior a dose absorvida, menor é o tempo do aparecimento dos sintomas e a gravidade do quadro. Cerca de 25 ppm a 50 ppm por meia hora são geralmente fatais para seres humanos e 250 ppm são letais quase que imediatamente (CANDURA; BOERI, c2015; FOWLER et al., 2015; SCHEPENS, 1997; NIOSH, 1994; TOKAR et al., c2013).

Os detritos celulares da hemólise causam repercussões clínicas graves em outros órgãos, especialmente nos rins, levando à insuficiência renal aguda por necrose tubular, que pode ficar como sequela. Mais raramente, também podem ser afetados o fígado, o sistema nervoso



central, o pulmão e o sistema cardiovascular. A urina pode apresentar cor de vinho do Porto pela hemólise acentuada (CANDURA; BOERI, c2015; FOWLER et al., 2015; SCHEPENS, 1997).

## 9.2.IV Tratamento

Não existe tratamento específico para intoxicação pela arsina. Na emergência, pode-se fazer diurese forçada alcalina para prevenir o dano tubular da hemoglobinúria. Pode-se ainda realizar exsanguíneo-transfusão para diminuir a concentração do toxicante circulante (CANDURA; BOERI, c2015).

## 9.2.V Controle da exposição e monitoramento biológico

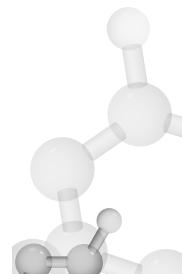
Os limites de exposição são tipicamente baixos e podem ser vistos no Quadro 7.

**Quadro 7** Limites de exposição para arsina adotados em alguns países e instituições

País / Instituição	Valor em ppm	Observações
EUA (ACGIH)	0,005	Para 8 horas
Alemanha (AGS)	0,005	Para 8 horas
Alemanha (AGS)	0,04	Para 15 mim
Canadá (Ontário)	0,005	Para 8 horas
Canadá (Quebec)	0,05	Para 8 horas
EUA (NIOSH)	0,0006	Valor teto
EUA (OSHA)	0,05	Para 8 horas
Reino Unido	0,05	Para 8 horas

Fonte: ACGIH (c2007); IFA (2018).

Não existe monitoramento biológico de exposição estabelecida para exposição à arsina. Na suspeita de intoxicação, pode-se dosar arsênico na urina, que estará elevado (ACGIH, c2007; CANDURA; BOERI, c2015).



### 9.3 Berílio

É um metal alcalino-terroso do grupo 2 tabela periódica que, em forma metálica pura, é leve, duro, mas quebradiço e com elevado ponto de fusão. É bivalente, como os demais alcalino-terrosos, e forma compostos iônicos insolúveis em água, em sua maioria, embora tenda a formar ligações covalentes, diferentemente dos outros elementos de seu grupo. Até com elementos muito eletronegativos, como o flúor, forma ligações de caráter covalente maior que iônico (NCBI, 2019).

**Quadro 8** Propriedades do berílio (elementar)

CAS 7440-41-7	Símbolo atômico: Be <sub>3</sub>	Peso atômico: 9 g/mol
Número atômico: 4	Ponto de fusão: 1.287 °C	Ponto de ebulação: 2.468 °C

Fonte: NCBI (2019).

O principal uso do berílio é sua adição a ligas metálicas para deixá-las mais duras e leves, sendo a principal a de berílio-cobre, na qual é adicionado a 5%, mas também é muito utilizado em ligas com alumínio e níquel. Essas ligas, por serem muito leves e resistentes, são usadas na indústria aeronáutica, aeroespacial e eletrônica. A indústria nuclear utiliza berílio nos reatores, por ser um excelente absorvedor de nêutrons, e no gatilho de bombas atômicas, pois emite elevada quantidade de nêutrons quando bombardeado com partículas alfa. Também é usado em cerâmicas em forma de óxido de berílio (BeO, CAS 1304-56-9) para dar-lhes características especiais para indústria eletrônica. O berílio em forma de ligas e/ou cerâmica é praticamente um esteio da alta tecnologia utilizado na fabricação de isoladores, dissipadores de calor, fornos de micro-ondas, giroscópios, blindagem de veículos militares, peças para laser e radar (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015; JAKUBOWSKI; PAŁCZYŃSKI, c2015; IARC, 2012b).

Seu uso só começou a partir da década de 1920, mas foi intensificado a partir dos anos 1940 no Projeto Manhattan, que visava à construção da primeira bomba atômica, e posteriormente na indústria aeroespacial (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015).



### 9.3.1 Toxicocinética

Os compostos de berílio praticamente não são absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo a principal via de absorção a respiratória por meio de fumos e poeiras, que têm sua absorção e deposição em função do tamanho das partículas e da solubilidade do composto (IPCS, 1990; TOKAR et al., c2013).

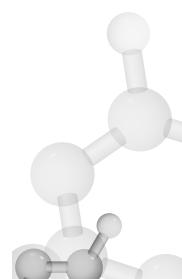
Os compostos solúveis, como citrato de berílio, por exemplo, são mais rapidamente absorvidos e excretados pelos rins, já os pouco solúveis, como óxido de berílio, têm uma absorção e excreção muito lenta. O *clearance* pulmonar é bifásico, havendo uma meia-vida biológica inicial de 60 dias devido ao movimento mucociliar, deglutição e excretado pelas fezes, e posteriormente uma meia-vida longa, que varia de seis meses a dois anos e meio, dependendo da função dos macrófagos alveolares e da remoção através dos linfonodos.

De qualquer maneira, os compostos de berílio, mesmo os insolúveis, podem permanecer nos pulmões por muitos anos, sendo demonstrada a presença do metal nos pulmões muitos anos depois de cessada a exposição. A excreção é demorada, pois vai sendo transferido a vários compartimentos, como fígado, ossos e rins, de onde pode ser lentamente eliminado (ATSDR 2007; IPCS, 1990a; JAKUBOWSKI; PAŁCZYŃSKI, c2015; TOKAR et al., c2103).

### 9.3.2 Toxicodinâmica e efeitos

Os principais problemas do berílio são seus efeitos sensibilizantes e carcinogênicos, além de também poder ser irritante para pele, mucosas e pulmões (ACGIH, 2017; ATSDR 2007; CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015; IARC, 2012b).

Seus compostos são extremamente ácidos quando em contato com a água, por isso o contato de compostos solúveis com a umidade da pele causa dermatite grave com lesões papulovesiculares, assim como irritação de mucosas. Com as lesões, ocorre perda da integridade da pele, o que pode ocasionar absorção do composto nesses locais. Já os sais insolúveis não agridem a pele agudamente por esse mecanismo, mas o contato pode levar à impregnação da pele e, em consequência, à dermatite por sensibilização, assim como os solúveis (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015; JAKUBOWSKI; PAŁCZYŃSKI, c2015; NEWMAN; CHRISTENSEN, c2010).



A exposição a compostos de berílio em concentrações maiores que 0,1 mg/m<sup>3</sup>, mesmo por um período muito curto, causa inflamação aguda do aparelho respiratório com nasofaringite, dispneia e pneumonite química aguda. Os efeitos são por lesões diretas dos compostos de berílio sobre o epitélio alveolar e o endotélio vascular, com formação de exsudato. O quadro pode melhorar em alguns meses ou levar a óbito nos casos mais graves (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015; JAKUBOWSKI; PAŁCZYŃSKI, c2015; NEWMAN; CHRISTENSEN, c2010).

Já a sensibilização, denominada Doença Crônica do Berílio (DCB), pode ocorrer com exposições a níveis baixíssimos de exposição ao longo do tempo. É caracterizada por inflamação crônica do tipo granulomatoso pelo disparo de um mecanismo de autoimunidade. Foi descrita pela primeira vez em trabalhadores de fábricas de lâmpadas fluorescentes que utilizavam sais de berílio como tinta fluorescente no interior dos tubos de vidro<sup>5</sup> nos anos 1950 (ATSDR, 2007; TOKAR et al., c2013).

Esse mecanismo de ação é consequência do papel do berílio como hapteno quando se liga a algumas proteínas, principalmente a transferrina. O complexo Be-transferrina é uma espécie de “cavalo de troia” reconhecido como estranho pelas células apresentadoras de抗ígenos do *major histocompatibility complex* (MHC – complexo de histocompatibilidade) de Classe II. Estas, por sua vez, interagem com os receptores dos linfócitos T CD4+, e assim induzem sua ativação e proliferação (TOKAR et al., c2013; JAKUBOWSKI; PAŁCZYŃSKI, c2015).

O fundo inflamatório do quadro é confirmado pelo encontro de grandes concentrações de citocinas inflamatórias (IL-6, IL-2, TNF $\alpha$  e IFN $\gamma$ ) e pelo aumento da relação CD4+/CD8+ no líquido de lavagem brônquio-alveolar de pacientes com DCB (TOKAR et al., c2013).

A doença evolui com tosse seca, dispneia aos esforços, dor torácica, sudorese noturna, perda de peso e fadiga, e a função pulmonar pode apresentar distúrbio tanto obstrutivo, quanto restritivo. O raio-X apresenta aspecto miliar e a biopsia mostra pequenos granulomas intersticiais, lembrando muito a sarcoidose. Muitos casos diagnosticados como sarcoidose na verdade podem ser casos de DCB. O diagnóstico

---

<sup>5</sup> Atualmente, estes compostos não são mais utilizados nestas lâmpadas, mas talvez a ideia de que o pó de dentro da lâmpada seja perigoso tenha esta origem.

da DCB pode ser confirmado pelo teste de proliferação de linfócitos por berílio (*beryllium lymphocyte proliferation test* – BeLPT) e o teste de contato mostrando a sensibilidade cutânea ao berílio também é positiva (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015; NEWMAN; CHRISTENSEN, c2010; TOKAR et al., c2013).

Normalmente, há o desenvolvimento de uma sensibilização ao berílio no estágio inicial, mas ainda sem processo inflamatório, com o BeLPT já positivo. A evolução da DCB em alguns indivíduos sensibilizados, mesmo após anos afastados da exposição, pode ocorrer, porém, de modo geral, quando a pessoa é retirada da exposição na fase de sensibilização, pode não haver progressão até a moléstia. Alguns, ainda, mesmo continuando expostos, ficam sensibilizados, mas não desenvolvem a doença (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015; NEWMAN; CHRISTENSEN, c2010; TOKAR et al., c2013).

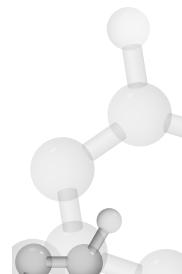
A diferença entre estar sensibilizado e estar com a doença é basicamente em função da resposta inflamatória com elevada produção de citocinas pelos linfócitos, e isso pode ser avaliado por meio de um teste que mede a capacidade de produção de IFN $\gamma$  pelos linfócitos T sensibilizados pelo berílio, o *beryllium enzyme-linked immunospot* (ELISPOT). A discriminação entre os somente sensibilizados e os já com doença também pode ser feita através da dosagem de neopterina sérica, que é elevada nos afetados pela DCB (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015; NEWMAN; CHRISTENSEN, c2010; TOKAR et al., c2013).

A DCB não atinge todos os trabalhadores expostos, sendo possível alcançar até, no máximo, 15% da população exposta. A maioria da população não é afetada, pois é necessário haver um polimorfismo no gene HLA-DP que codifica o MHC Classe II para ser afetado pelo metal. Esses indivíduos com polimorfismo não serão afetados a menos que tenham exposição ao berílio por via inalatória, geralmente de origem ocupacional (JAKUBOWSKI; PAŁCZYŃSKI, c2015).

A vigilância à saúde dos trabalhadores expostos deve ser realizada por meio do BeLTP periodicamente e, se positivo, o trabalhador deve ser afastado da exposição para minimizar o risco de evoluir para DCB (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015).

### 9.3.2.1 Tratamento da DCB

O tratamento à base de corticoides, associados ou não a imunossupressores, normalmente obtém sucesso no controle da doença (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015).



### 9.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico

Vários países e instituições adotam limites para o berílio e seus compostos, todos eles extremamente baixos, como se pode observar no quadro a seguir.

**Quadro 9** Limites de exposição para média ponderada de 8 horas para berílio e seus compostos adotados em alguns países e instituições

País / Instituição	Valor em mg/m <sup>3</sup>
EUA (ACGIH)	0,00005
Alemanha (AGS)	0,00006
Bélgica	0,002
Canadá (Ontário)	0,002
Canadá (Quebec)	0,00015
EUA (NIOSH)	0,0005
EUA (OSHA)	0,002
Irlanda	0,0002

Fonte: ACGIH (c2014a); IFA (2018).

Não existe monitoramento biológico estabelecido para a exposição a berílio. Para população não exposta ocupacionalmente, o valor de referência na Itália foi determinado em <1 µg/g.creat. de Be na urina (CAMPAGNA; LECCA; SERRA, c2015) e, na Alemanha, o BAR foi fixado em 0,05 µg/L de urina (DFG, 2018).

## 9.4 Cádmio

O minério de cádmio é encontrado na natureza contaminando minérios de outros metais, principalmente o do zinco, mas também do cobre e do chumbo. É um metal pesado (densidade 8,6 g/cm<sup>3</sup>), maleável, branco prateado, e a maioria dos seus compostos inorgânicos são insolúveis na água, exceto o acetato, o cloreto e fluoreto. Seus pontos de fusão e ebulação são relativamente baixos (NCBI, 2019).



**Quadro 10** Propriedades do cádmio (elementar)

CAS 7440-43-9	Símbolo atômico: Cd	Peso atômico: 112,4 g/mol
Número atômico: 48	Ponto de fusão: 321 °C	Ponto de ebulição: 765 °C

Fonte: NCBI (2019).

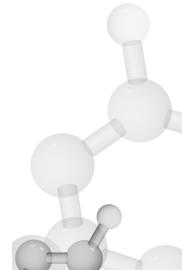
O cádmio e seus compostos são utilizados como estabilizantes de plásticos, na produção de ligas especiais com outros metais, na esmaltação de cerâmicas, na solda e na brasagem de ligas especiais, no tratamento de superfície em galvânicas, na produção de células fotovoltaicas, na indústria de vidro, na fabricação de lâmpadas de vapores de cádmio, na produção de pigmentos, na construção de reatores nucleares e em alguns componentes eletrônicos de informática. A produção de baterias de níquel-cádmio, em um passado recente, era uma das mais importantes indústrias utilizadoras de cádmio, mas a produção desse tipo de bateria diminuiu muito, pelo menos nos países ocidentais, com o surgimento das baterias de íon lítio.

Naturalmente há exposição ocupacional na produção primária de cádmio extraído dos minérios de zinco, chumbo e cobre, em especial por inalação de poeiras e fumos de compostos de cádmio. Já a exposição ambiental por alimentos e bebidas é baixa, até porque os compostos do metal são muito pouco absorvidos por via gastrointestinal, mas o tabagismo é uma fonte significativa de absorção de cádmio (ATSDR, 2012a; IPCS, 1992; NCBI, 2019).

#### 9.4.1 Toxicocinética

A absorção pelo trato gastrointestinal é muito baixa (<5%), mas pode aumentar se a dieta for deficiente em cálcio, ferro e zinco, pois, nos indivíduos com essas deficiências, há aumento da produção da proteína de transporte (*Divalent metal transporter 1 – DMT-1*), que acaba transportando o cádmio e intensificando a absorção do metal proveniente da dieta. Já na pele íntegra, não há absorção do metal ou de seus compostos inorgânicos (ATSDR, 2012a; CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015; HOET, c2010b).

O inalado em forma de fumos e poeiras é bem melhor absorvido. As partículas menores, como poeiras muito finas e fumos, atingem



os alvéolos, com até 50% do inalado sendo absorvidos. Já a poeira com particulado de maior diâmetro aerodinâmico tende a ter a maior parte retida na região traqueobrônquica. A parcela que não atinge os alvéolos permanece na região traqueobrônquica e acaba chegando à boca pelo movimento mucociliar, sendo deglutida. Como o tabaco contém cádmio e é inalado em forma de fumos, os fumantes possuem um *body burden* maior de cádmio no organismo em relação aos não fumantes (ATSDR 2012a; CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015; HOET, c2010b).

O cádmio absorvido é transportado no sangue, a maior parte ligada a eritrócitos (70% a 90%) e o restante no plasma ligado a proteínas de alto peso molecular, como a albumina. Há, porém, uma proteína de baixo peso molecular, a metalotioneína, que tem grande afinidade por Cd – o qual induz sua produção – e outros metais, como cobre, mercúrio, zinco, prata. Isso porque é rica em grupo S-H do aminoácido cisteína, compondo cerca de 35% dessa proteína. A ligação dos metais como a proteína nos sítios S-H forma o complexo metal-tioneína, também denominado metalotioneína (ATSDR, 2012a; NORDBERG; NOGAWA; NORDBERG, c2015; TOKAR et al., c2013).

A metalotioneína é sintetizada no fígado, mas também há grande quantidade dela nos rins e nas hemárias. O complexo cádmio-metalotioneína (Cd-MT) é pequeno, podendo ser filtrado pelo glomérulo e reabsorvido pelo túbulo proximal, onde o complexo é catabolizado e o cádmio liberado é ligado a outra tioneína sintetizada pelas células tubulares renais, e assim pode permanecer por longos períodos nos rins (NORDBERG; NOGAWA; NORDBERG, c2015; TOKAR et al., c2013).

Em todos os seres humanos, há aumento de cádmio depositado com a idade, sendo muito maior nos fumantes. Do total depositado no organismo, cerca de 50% estão nos rins, especialmente no córtex, 20% nos músculos, 15% no fígado e o restante distribuído por outros tecidos. Nos indivíduos com exposição ocupacional, a proporção do depósito hepático aumenta em relação ao renal, e esta proporção fígado/rins é maior quanto maior for o depósito corporal (CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015; NORDBERG; NOGAWA; NORDBERG, c2015; TOKAR et al., c2013).

A meia-vida biológica do cádmio é entre dez e trinta anos, com média de vinte anos no músculo, fígado e rins. No sangue, é de duas fases, sendo a rápida de cerca de noventa dias e uma lenta de cerca de



dez anos. A excreção diária do cádmio é muito baixa, menos que 0,01% do depósito no organismo, o que explica a longa meia-vida biológica do metal. A eliminação é feita basicamente por via urinária na forma de cádmio complexado com metalotioneína (CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015; NORDBERG; NOGAWA; NORDBERG, c2015; TOKAR et al., c2013).

Em casos de exposições ocupacionais elevadas, o cádmio em excesso no depósito hepático pode ser liberado à circulação, levando a danos nos órgãos-alvo, mesmo depois de cessada a exposição (TOKAR et al., c2013).

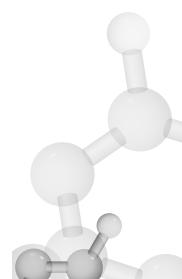
#### **9.4.2 Toxicodinâmica e efeitos**

O principal efeito do cádmio é sua marcada nefrotoxicidade crônica, mas existem efeitos agudos que ocorrem em exposições a concentrações muito elevadas.

##### **9.4.2.1 Efeitos agudos**

O efeito agudo mais importante é o dano pulmonar, causado por exposição extremamente elevada a poeiras com cádmio, por ocasião de moagem e empacotamento de compostos inorgânicos do metal, ou a fumos, que podem atingir soldadores de ligas de prata-cádmio. Também incêndios de baterias níquel-cádmio podem levar a quadros pulmonares graves, tanto pelo cádmio, quanto pelo níquel (CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015; HOET, c2010b).

A inalação maciça de fumos de cádmio leva ao aparecimento de sintomas cerca de 24 horas após a exposição e provoca sensação de secura no nariz e na garganta, tosse intensa, cefaleia, dor torácica, febre e calafrios. O quadro lembra o de febre dos fumos metálicos, mas com sintomas respiratórios mais graves. Geralmente, há recuperação dos pacientes, mas nos quadros mais graves há progressão para pneumonite química e edema pulmonar, com alta letalidade. Também já foram descritos casos que evoluíram com necrose tubular aguda, além do edema de pulmão. Há estimativas de que níveis de exposição de cerca de  $1\text{mg}/\text{m}^3$  já provocam sintomas respiratórios, enquanto que concentrações próximas de  $5\text{ mg}/\text{m}^3$  por oito horas de exposição são poten-



cialmente letais a quase todos os expostos (NORDBERG; NOGAWA; NORDBERG, c2015).

Deve-se atentar para o fato de que essas concentrações são da ordem de milhares de vezes maiores que os limites ocupacionais de exposição, não se conhecendo o mecanismo desse efeito pulmonar (TOKAR et al., c2013).

#### **9.4.2.2 Efeitos crônicos**

O cádmio atinge vários órgãos alvo, mas o principal efeito se dá nos rins e nos pulmões.

##### **9.4.2.2.1 Respiratórios**

A exposição por longos períodos (dez a trinta anos) aos compostos de cádmio pode levar lentamente a *enfisema do cádmio*, doença obstrutiva caracterizada por bronquite e fibrose progressiva de vias aéreas inferiores e dano alveolar. Por presentar características próprias nas provas de função pulmonar e nos exames anatomo-patológicos, é, portanto, uma entidade diferente do enfisema clássico (CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015; TOKAR et al., c2013).

Os quadros geralmente são leves e não há clareza da existência de dose-resposta desse efeito. O mecanismo deve ser similar ao que ocorre na doença pulmonar aguda.

##### **9.4.2.2.2 Anosmia**

Outro efeito crônico é a diminuição do olfato, que pode chegar a anosmia. Mesmo baixas exposições que não provocam danos em outros órgãos-alvo, como os rins, podem levar à perda de olfato, e o mecanismo parece ser específico do Cd nos neurônios olfatórios, e não inespecífico, por irritação (HOET, c2010b; IPCS, 1992).

##### **9.4.2.2.3 Renais**

A marcada toxicidade renal do cádmio é o dano tubular proximal caracterizado pela excreção de proteínas de baixo peso molecu-

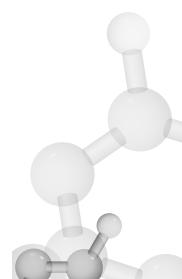


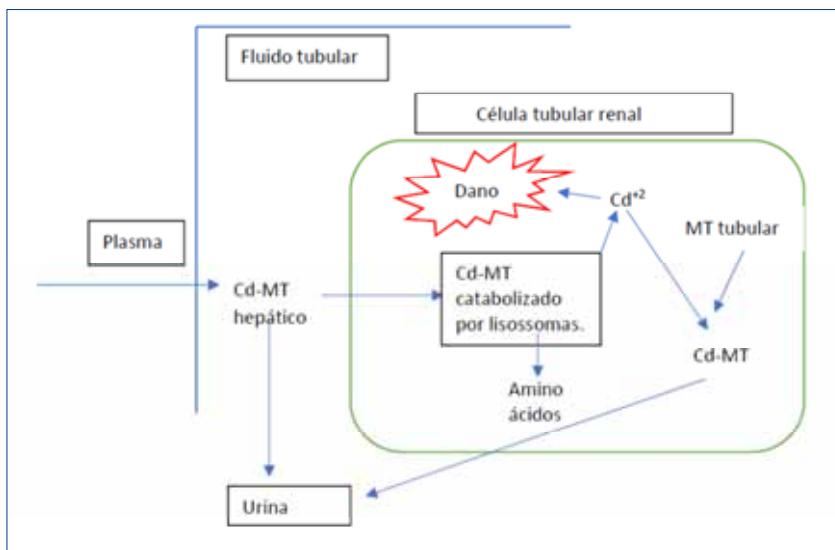
lar:  $\beta$ -2-microglobulina (B2MG), proteína ligada ao retinol (PLR),  $\alpha$ -1-microglobulina (A1MG) e, ainda, a N-Acetyl-  $\beta$ -D-Glucosaminidase (NAG), que é um marcador de danos às células tubulares. Além da proteinúria de baixo peso molecular, pode haver presença de outros marcadores de dano tubular, como aminoacidúria, glicosúria, calciúria, fosfatúria. A intercorrência de cálculo renal, comum nesses pacientes, poderia ser explicada pela hipercalciúria (CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015; HOET, c2010b; TOKAR et al., c2013).

Mais raramente pode aparecer proteinúria de alto peso molecular (albuminúria, imunoglobulinúria), mostrando um dano glomerular que pode se seguir à proteinúria de baixo peso molecular, nas há relatos de casos nos quais era a única alteração encontrada.

O dano está estreitamente ligado ao acúmulo de cádmio no córtex renal. Na verdade, o complexo cádmio-tioneína funciona protegendo o organismo dos efeitos do cádmio iônico livre no organismo, mas quando a exposição ao metal é grande, o excesso de Cd-MT é filtrado no glomérulo e depositado nos túbulos por reabsorção. Este é catabolizado e o cádmio é transferido para a MT produzida nos túbulos e que será excretada. Durante essa transferência, o metal fica em forma de íon livre e acaba por danificar os túbulos (HOET, c2010b; TOKAR et al., c2013).

Fato inequívoco é que o dano renal é proporcional à concentração de cádmio no córtex renal: quando esta atinge 200 ppm, já há possibilidade de início de dano. A concentração de Cd no córtex renal é bem correlacionada com a concentração de cádmio urinário (Cd-U). Quando atinge os 200 ppm, o Cd-U é por volta de 10  $\mu\text{g/g.creat.}$  e há uma prevalência de cerca de 10% de indivíduos com a proteinúria de baixo peso molecular. Com o aumento de Cd-U para 20  $\mu\text{g/g.creat.}$ , a prevalência de proteinúria aumenta para 20%. Essa alteração renal pode não significar perda de função renal significativa no momento, mas pode comprometer a reserva funcional e ter repercussões no futuro em consequência do declínio da função renal pela idade (CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015).





**Figura 1** Representação do mecanismo de ação do cádmio nos rins  
Fonte: Adaptado de Hoet (c2010b).

O dano renal pode ser avaliado por meio da dosagem de proteinúria de baixo peso molecular (PBPM), como os seguintes parâmetros (CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015; HOET, c2010b):

- a) PBPM <300 µg/g.creat. normal;
- b) PBPM entre 300 µg/g.creat. a 1.000 µg/g.creat. dano tubular leve e reversível, sem repercussões na filtração glomerular;
- c) PBPM entre 1.000 µg/g.creat. e 10.000 µg/g.creat.: dano irreversível, sem repercussão na filtração glomerular no momento, mas que pode aparecer com o envelhecimento;
- d) PBPM >10.000 µg/g.creat.: dano irreversível e com repercussão na filtração glomerular.

#### 9.4.2.2.4 Efeitos ósseos

A ação direta do cádmio sobre os ossos foi constatada em 1968, no Japão, onde a população de uma localidade utilizou água contaminada por cádmio para irrigar uma plantação de arroz, consumido roti-

neiramente pelos habitantes da região. A água provinha da drenagem de uma mina de zinco abandonada. O quadro era caracterizado por osteomalácia, osteoporose, fraturas múltiplas, danos renais, intensas dores articulares e lombares. Foi denominada Itai-Itai, que em japonês significa Dói-Dói, em consequência do enorme sofrimento das vítimas, que eram mulheres multíparas e pós-menopausadas. A falta de vitamina D e a carência nutricional de cálcio, típica da dieta japonesa de então, foram consideradas cofatores para a instalação da doença (IPCS, 1992; NORBERG; NOGAWA; NORDBERG, c2015).

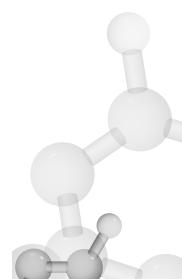
A exposição ambiental a cádmio por água e/ou alimentos contaminados é associada à osteoporose por perda de densidade óssea e ao aumento do risco de fratura em mulheres e pessoas idosas (IPCS, 1992; NORBERG; NOGAWA; NORDBERG, c2015).

Já entre trabalhadores expostos, os dados sobre efeitos ósseos são poucos e controversos, mas há algumas evidências que sustentam a existência de alterações da via metabólica da vitamina D e da densidade óssea, mesmo em baixas exposições a cádmio. A fisiopatologia não é elucidada, não estando claro se há algum efeito direto do cádmio no metabolismo da matriz óssea ou se os efeitos são secundários ao dano renal, como a perda de cálcio e fosfato ou a acidose (HOET, c2010b; CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015).

#### **9.4.2.2.5 Carcinogênese**

A IARC classifica o cádmio e seus compostos como carcinogênicos com certeza para humanos (Grupo 1), sendo ligados a câncer de pulmão. Para câncer de rins e próstata, há evidências limitadas (IARC, c2019). Já a ACGIH classifica-o como A2, ou seja, suspeito de ser carcinogênico em humanos (ACGIH, c2001c).

Recentemente, surgiram questionamentos quanto à carcinogênese de pulmão baseados em alguns trabalhos de coorte que não encontraram relação em fábrica de baterias de níquel-cádmio e, revisando os trabalhos em que ocorreu associação positiva, havia exposição concomitante a arsênico como fator de confusão (HOET, c2010b).



#### **9.4.3 Tratamento**

Não há tratamento específico para os efeitos do cádmio. A terapia quelante não tem se mostrado eficaz, mesmo em intoxicações agudas (CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015).

#### **9.4.4 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Existem limites estabelecidos para cádmio e seus compostos em vários países e instituições. No quadro a seguir, podem-se ver alguns exemplos.

**Quadro 11** Limites de exposição para cádmio e seus compostos adotados em alguns países e instituições

País / Instituição	Limite para 8 horas de exposição (mg/m <sup>3</sup> )	Observações
EUA (ACGIH)	0,002	Particulado respirável para 8 horas
EUA (ACGIH)	0,01	Particulado total para 8 horas
Alemanha (AGS)		
	0,001	
	0,0001	Particulado respirável para 8 horas
China	0,01	Particulado total para 8 horas
EUA (NIOSH)	0,01	Particulado total para 8 horas
EUA (OSHA)	0,005	Particulado total para 8 horas
Japão	0,05	Particulado total para 8 horas

Fonte: ACGIH (c2001); IFA (2018).



Existem dois indicadores biológicos possíveis para o controle da exposição a cádmio: o cádmio no sangue (Cd-S) e o cádmio urinário (Cd-U). O primeiro é um indicador de exposição corrente ou excessiva e indica se o ambiente de trabalho está controlado ou não; o segundo é um indicador tanto de exposição corrente, quanto de acúmulo, dependendo do momento da coleta. Como indicador de acúmulo, possui uma correlação com o dano renal e não com a exposição corrente.

O monitoramento biológico da exposição deve ocorrer no mínimo após seis meses do início da exposição, pois, nos primeiros meses, há grande número de sítios de ligação de S-H disponíveis em muitas proteínas do organismo, principalmente nas metalationeínas, e somente após certo tempo há o estabelecimento de uma correlação entre a exposição e os indicadores. No caso do Cd-S, há uma subida rápida nos primeiros meses, depois se estabilizando e então refletindo o real nível de exposição ambiental. Desta forma, dosá-lo no início do trabalho com exposição ao metal fornece informação errônea, minimizando a real concentração no ambiente de trabalho.

Também o Cd-U é muito baixo no início, pois só vai se relacionar com a exposição ocupacional após a saturação dos sítios da metalotioneína renal. Por este motivo, o monitoramento biológico só deve começar depois de, no mínimo, seis meses de exposição (ACGIH, c2016; CARTA; PORRU; ALESSIO, c2015).

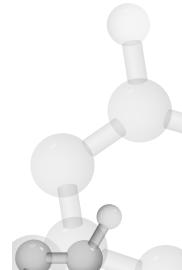
#### **9.4.4.1 Cádmio no sangue (Cd-S)**

Após atingir a fase platô de equilíbrio, o Cd-S se mantém com poucas flutuações em virtude da dificuldade de excreção do metal. Ao afastamento do trabalho, diminui lentamente ao longo de semanas a meses. Se o indivíduo tem um acúmulo corporal muito elevado por longas exposições pregressas, o Cd-S diminui rapidamente nos primeiros três a quatro meses, passando a cair lentamente por dez anos (ACGIH, c2016).

O valor estabelecido pela ACGIH como BEI para Cd-S é de 5 µg/L e a coleta pode ser feita a qualquer momento, desde que o indivíduo esteja trabalhando. Em volta de férias, por exemplo, a dosagem não tem valor para monitoramento.

A interpretação dos valores é:

- a) Cd-S < 5 µg/L: exposição ocupacional controlada, provavelmente abaixo do TLV-TWA de 0,002 mg/m<sup>3</sup>;



- b) Cd-S > 5 µg/L: exposição ocupacional provavelmente acima do TLV-TWA de 0,002 mg/m<sup>3</sup>.

#### **9.4.4.2 Cádmio na urina (Cd-U)**

O Cd-U é de interpretação mais complexa, pois reflete o acúmulo e também a exposição corrente, como o Cd-S. Como se sabe que o acúmulo renal de 200 ppm de cádmio no córtex renal é a concentração crítica para se iniciar o dano tubular, e esta concentração cortical se traduz por uma concentração urinária de 10 µg/g.creat. (Cd-U crítica) e por uma margem de segurança, a ACGIH utiliza o valor de 5 µg/g.creat. como BEI. Deve-se priorizar esta interpretação (ACGIH, c2016).

O Cd-U em indivíduos não expostos ocupacionalmente é < 2 µg/g.creat., mas fumantes pesados podem ultrapassar esse valor. A coleta de urina pode ser realizada a qualquer momento, mas o Cd-U pode ser elevado pela exposição corrente mais do que pelo acúmulo. Se houver dúvidas, deve-se afastar o indivíduo da exposição por algumas semanas e refazer a dosagem para eliminar a influência da exposição corrente (ACGIH, c2016).

A intepretação é:

- a) Cd-U entre 2 µg/g.creat. e 5 µg/g.creat.: sinal de aumento de Cd acumulado. Fumantes pesados podem apresentar estes níveis mesmo sem exposição ocupacional. Não é necessária a realização de testes para avaliar lesão tubular;
- b) Cd-U entre 5 µg/g.creat. e 10 µg/g.creat.: risco baixo de surgimento de lesão tubular, mas é preciso afastar o trabalhador da exposição e avaliar se há proteinúria de baixo peso na urina, entre outros testes de função renal. Se houver persistência de Cd-U acima de 5 µg/g.creat. mesmo após o afastamento e/ou alteração renal, deve haver mudança de função;
- c) Cd-U > 10 µg/g.creat.: afastamento da exposição mesmo sem nenhum comprometimento renal detectado por conta do grande risco de desenvolvimento de comprometimento renal se houver continuidade da exposição.

No Brasil, a NR-7 estabeleceu o valor de 5 µg/g.creat. como IBMP, sendo um indicador de SC (BRASIL, 1978).

## 9.5 Chumbo inorgânico

A toxicologia do chumbo difere muito em função do composto ser inorgânico ou orgânico, assim como em vários metais. Os compostos orgânicos de chumbo serão tratados em item específico (item 9.8, a seguir).

Como é um metal altamente maleável, fácil de extrair e resistente à corrosão, o chumbo foi largamente utilizado desde a Idade do Bronze, sendo o bronze uma liga formada por chumbo e antimônio (TOKAR et al., c2013).

O conhecimento de seu efeito deletério é provavelmente um dos mais antigos da história da medicina. No Século II a.C., Nicandro di Colofone descreveu os efeitos de cólicas abdominais e paralisia periférica do metal. Em 1700, Ramazzini, em seu livro *De morbis artificum diaatribe* (RAMAZZINI, 2016), descreveu efeitos do chumbo em três capítulos: sobre os mineiros, os ceramistas e os pintores. Os alquimistas medievais denominam o chumbo de saturno, talvez nome herdado dos romanos, e na época da Renascença o nome da doença já aparece como saturnismo (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015).

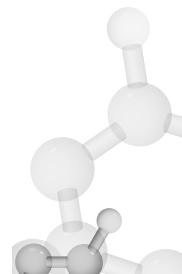
**Quadro 12** Propriedades do chumbo (elementar)

CAS 7439-92-1	Símbolo atômico: Pb <sub>3</sub>	Peso atômico: 207 g/mol
Número atômico: 82	Ponto de fusão: 327 °C	Ponto de ebulação: 1.740 °C

Fonte: NCBI (2019).

A exposição ao chumbo inorgânico se dá na refinação primária (extração do metal do seu minério, a galena) e na secundária (reciclagem do metal), na fabricação de baterias de veículos, submarinos, centrais telefônicas, vidros e cristais (adição de óxidos e carbonato de chumbo em forma de pó), munição (bem como seu uso em estandes de tiro), na esmaltação de cerâmicas (óxidos, silicoborato, carbonato em forma de pó), em pigmentos (saís e óxidos de chumbo) e aditivos para estabilização de PVC (ftalato e estearato de chumbo em pó)<sup>6</sup>. Os

<sup>6</sup> É preciso destacar que o uso de vidros, cristais e plásticos com compostos de chumbo adicionados não significam riscos aos usuários desses materiais prontos, somente aos trabalhadores que se expõe aos compostos de chumbo antes de incorporá-lo ao material.



compostos de chumbo podem existir nas valências II ( $Pb^{+2}$ ) e IV ( $Pb^{+4}$ ) (ATSDR, 2019; NCBI, 2019; SKERFVING, c2015).

Na indústria, o uso de chumbo tem sido restringido ao longo do tempo e, sempre que possível, deve ser substituído por outros compostos menos perigosos. Como exemplo temos os pigmentos a base de chumbo em tintas que foram praticamente abandonados pela indústria (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; BAXTER; IGISU, c2010a).

Os fumos metálicos originados do chumbo metálico fundido em temperatura superior a 500 °C são gerados em concentrações que podem ocasionar risco de intoxicações. Em temperaturas menores, a emissão de fumos metálicos é mínima, mas é preciso atentar para a esória sólida de óxidos de chumbo que se forma na superfície do metal e cujo manuseio pode liberá-los em forma de poeira fina (BAXTER; IGISU, c2010a).

O amplo uso do metal também acarretou problemas à população não exposta ocupacionalmente, como no caso das crianças que, no passado, descascavam lascas de tintas com pigmentos a base de chumbo e as comiam, bebidas alcoólicas destiladas em encanamentos a base de chumbo, inclusive radiadores de veículos (que eram soldados internamente com chumbo), vinho adulterado com sais de chumbo para adocicá-lo – compostos inorgânicos de chumbo têm sabor adocicado (IPCS, 1977).

Medicamentos naturais contaminados com chumbo também podem ser um problema: já foram encontrados cerca de 37 mg/g de chumbo em um medicamento natural ayurvédico e há, ainda, registro de 55 casos de intoxicação por chumbo causados por medicamentos de origem erval (TOKAR et al., c2013).

### 9.5.1 Toxicocinética

A exposição ocupacional ao chumbo pode causar absorção de fumos e poeiras pela via respiratória, a depender, principalmente, do tamanho da partícula e da solubilidade do composto: as partículas maiores que 5  $\mu m$  são, na maior parte, retidas nas vias aéreas superiores, atingem a boca pelo movimento mucociliar e são deglutidas, podendo ser absorvidas pela via gastrointestinal; as menores (fração respirável) atingem as vias aéreas inferiores e, em média, 70% da quantidade que chega nesta região podem ser absorvidos em 24 horas.

Os óxidos de chumbo são mais absorvidos por serem mais solúveis em água, enquanto os compostos insolúveis, como sulfeto de



chumbo (PbS, CAS 1314-87-0), são pouco absorvidos, razão pela qual são considerados menos perigosos (BAXTER; IGISU, c2010a; SKERFVING, c2015). Normalmente não se encontra depósito de chumbo nos pulmões de expostos, pois quase tudo é absorvido, mas, em expostos a sais insolúveis como PbS, pode haver significativo depósito pulmonar, pois há pouca absorção e consequentemente poucos efeitos sistêmicos (SKERFVING, c2015).

A absorção gastrointestinal de chumbo varia entre 5% a 15% entre adultos e até 42% em crianças pequenas, podendo aumentar no caso de uma dieta pobre em zinco, manganês, ferro e cálcio, especialmente em crianças (TOKAR et al., c2013).

Em relação à absorção dérmica, ela não ocorre no caso de exposição a compostos inorgânicos de chumbo.

Na forma metálica sólida, o chumbo não é absorvido, exceto em casos de projéteis de arma de fogo que, embora normalmente encapsulados, se permanecem alojados em grandes articulações (quadril, joelho ou ombro), podem reagir com o líquido sinovial e causar oxidação do chumbo à forma iônica, o que permite sua absorção (HONDA, 1996; SKERFVING, c2015).

O chumbo inorgânico é absorvido no organismo somente como íon chumbo livre e difusível solúvel ( $Pb^{+2}$ ), sendo do mesmo modo excretado na urina. Por esse motivo, a solubilidade do composto é de grande importância na absorção do metal, pois, quanto mais solúvel em água, mais íons livres podem ser gerados (BAXTER; IGISU, c2010a; SKERFVING, c2015; TOKAR et al., c2013).

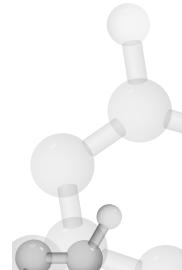
A distribuição do metal absorvido é feita por meio do sangue: assim que o íon livre entra no sangue, a maior parte (aproximadamente 99%) se liga a eritrócitos e o restante a proteínas plasmáticas.

Dentro desse 1% da fração plasmática, há uma proporção ínfima de íon chumbo livre, forma em que é distribuído aos diferentes tecidos. Para passar do sangue a um tecido, o átomo deve se desligar da proteína plasmática<sup>7</sup> e, como íon, ultrapassar as barreiras entre o compartimento sangue e o tecido e, uma vez o atingindo, liga-se aos seus diferentes sítios (BAXTER; IGISU, c2010a; IPCS 1989; SKERFVING, c2015; TOKAR et al., c2013).

Para se atingir a situação de equilíbrio, é necessário um período de tempo longo, no mínimo vários meses. Quando atingida, cerca

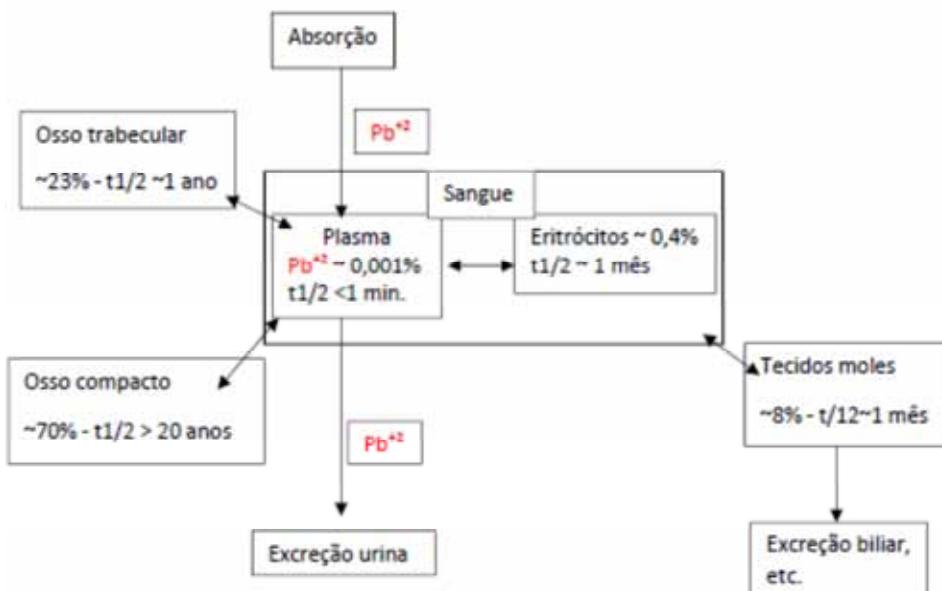
---

<sup>7</sup> Por este motivo, a dosagem de chumbo deve ser realizada no sangue total e não no soro.



de 93% do chumbo inorgânico ficam nos ossos, sendo que os ossos compactos retêm a maior parte dele (cerca de 70%) e os trabeculares aproximadamente 23%. Nos ossos compactos e nos dentes, a meia-vida do metal é muito longa, da ordem de décadas, mas nos trabeculares é bem menor (cerca de um ano). Nos tecidos moles (músculos, fígado, rins, medula óssea, gônadas etc.), o chumbo tem meia-vida de aproximadamente trinta dias. No sistema nervoso, a entrada do chumbo inorgânico é muito pequena em adultos, com concentração muito baixa no líquor cefalorraquidiano, mas em crianças pequenas parece ser maior pela imaturidade da barreira hematoencefálica (TOKAR et al., c2013).

A excreção de chumbo é realizada principalmente pela urina na forma de íon livre e difusível. Uma pequena quantidade é excretada nas fezes através da bile, mas a maior parte do chumbo nas fezes provém do ingerido que não é absorvido. Ainda há uma excreção mínima pela descamação cutânea, pelo suor e pelo que está ligado ao cabelo e às unhas (SKERFVING, c2015). Na figura 2 está representada a distribuição do chumbo inorgânico na situação de equilíbrio.



**Figura 2** Representação da distribuição do chumbo inorgânico em adultos no estado de equilíbrio.

Obs.: As percentagens indicam a quantidade relativa em cada compartimento e o “ $t_{1/2}$ ” indica a meia-vida no compartimento.

A eliminação do chumbo inorgânico é muito lenta. Em um indivíduo que sofreu exposição elevada no passado, uma vez afastado da exposição, há a fase de rápida diminuição do Pb-S, nos primeiros três meses, proveniente dos tecidos moles, depois a queda é mais lenta, por até cerca de três anos, que corresponde ao chumbo ligado nos ossos trabeculares. Após esse período, o Pb-S atinge níveis semelhantes aos da população não exposta, pois o chumbo que permanece nos ossos compactos tem uma mobilização muito lenta e não influí na concentração do metal no sangue e nos tecidos moles, não causando efeitos, mas pode propiciar um aumento significativo e causar efeitos se sofrer uma grande mobilização por condições patológicas como acidose metabólica, fraturas, osteoporose, tumores de paratireoide etc. (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; SKERFVING, c2015).

O chumbo quelatável (cerca de 2%) é a proporção do metal passível de ser retirada do organismo com o uso de medicamentos quelantes (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; SKERFVING, c2015).

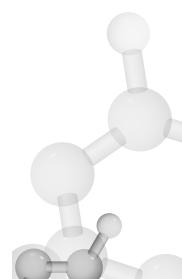
Diferentemente do arsênico inorgânico, por exemplo, que sofre metilação, o chumbo inorgânico não sofre biotransformação pelo organismo.

### 9.5.2 Toxicodinâmica e efeitos

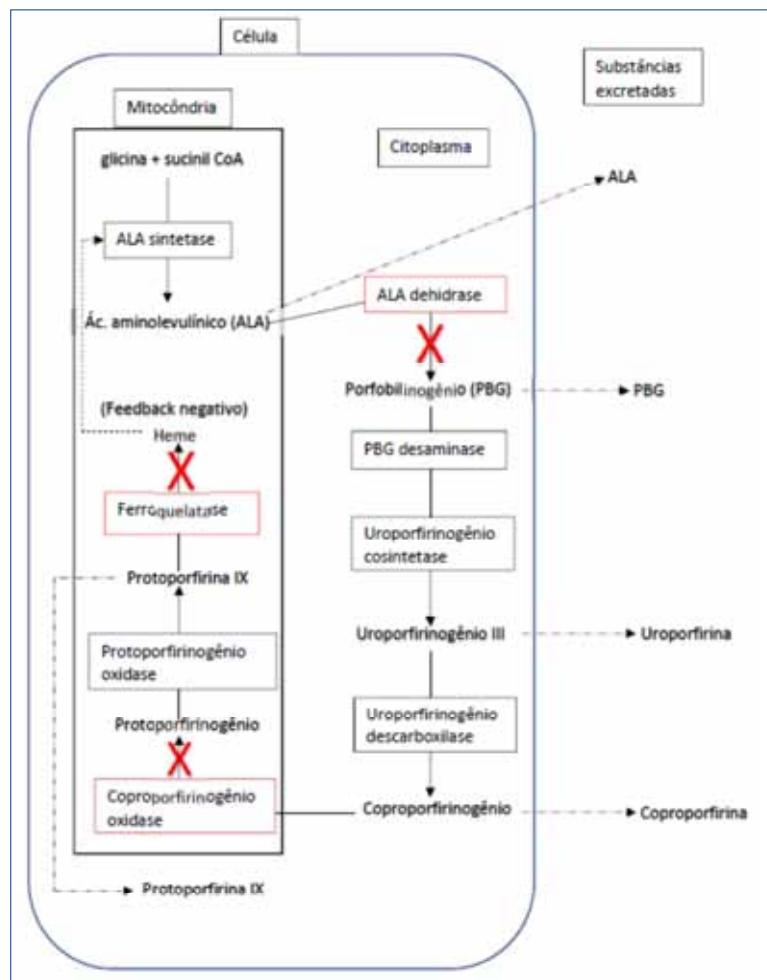
Um dos principais sítios-alvo do íon chumbo livre são três enzimas da síntese do grupo heme: a ácido aminolevulínico dehidratase (ALA-D), a ferroquelatase e a coproporfirinogênio oxidase, sendo esta última menos inibida do que as outras duas (SKERFVING, c2015). Vale ressaltar que o grupo heme é parte essencial de várias biomoléculas importantes para o organismo, como a hemoglobina, a mioglobina e os citocromos da cadeia respiratória, bem como de enzimas oxidativas de todas as células, inclusive as da glicólise (TOKAR et al., c2013; SKERFVING, c2015).

O ácido aminolevulínico (ALA) é sintetizado pela ALA sintetase dentro da mitocôndria e é transportado para o citoplasma da célula, onde a ALA-D o transforma em porfobilinogênio (PBG). Como esta enzima está inibida pelo chumbo, há grande aumento do substrato ALA, que sai da célula e é distribuído por todo o organismo.

A inibição da coproporfirinogênio oxidase e da ferroquelatase na sequência da via metabólica também causa aumento dos outros substratos desta, como o porfobilinogênio, a uroporfirina e a copropor-



firina, que também saem da célula e se distribuem pelo organismo, e a protoporfirina IX que, formada dentro da mitocôndria, sai desta organela para o citoplasma, mas permanece dentro da célula, até por conta de seu alto peso molecular (BAXTER; IGISU, c2010a; SKERFVING, c2015). Na Figura 3 pode-se visualizar o esquema simplificado da via metabólica da síntese do heme.



**Figura 3** Representação dos efeitos do chumbo inorgânico na via da biossíntese do grupo heme

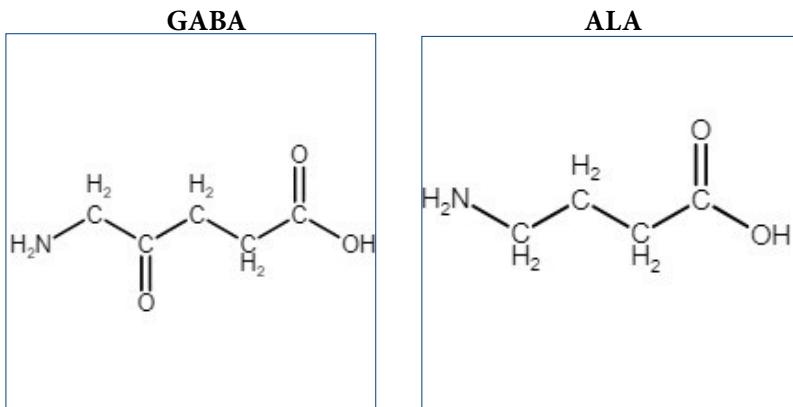
Obs.: As enzimas inibidas estão dentro das caixas em vermelho e a seta de saída da reação enzimática está com um X vermelho.

Fonte: Adaptado de Baxter e Igisu (c2010a).

A falta da formação do grupo heme, além de naturalmente causar anemia, pode afetar o metabolismo de todas as células por

comprometimento das vias oxidativas e da própria produção de energia pelas células.

A molécula de ALA formada, que pode se difundir por vários compartimentos, inclusive o SNC, possui grande semelhança com o ácido gama hidróxido butírico (GABA), uma molécula de grande importância para o funcionamento do SNC e do sistema nervoso periférico (SNP), pois não só atua como neurotransmissor, mas também como neuromodulador do funcionamento de muitos neurônios, inclusive do sistema nervoso autônomo, o que pode explicar os efeitos neurológicos do chumbo no SNC, no SNP e no autônomo vagal (DUTRA; BECHARA, 2005). A semelhança do quadro do saturnismo com a porfiria intermitente aguda (PAI), doença genética em que também ocorre aumento de ALA, reforça esta hipótese.



**Figura 4** Estruturas moleculares do GABA e do ALA

Fonte: TOXNET (2019?).

Os efeitos do chumbo inorgânico podem ser divididos em bioquímicos precoces e efeitos em órgãos-alvo.

Os bioquímicos precoces são caracterizados por alterações em sítios críticos e podem ser encarados como fase subclínica e não de intoxicação, pois este termo é reservado para alterações clínicas. São, ainda, marcados pela inibição da atividade da ALA-D e consequente aumento de ALA, inclusive em sua excreção na urina (ALA-U), e pelo aumento dos outros substratos da via de biossíntese do heme, em especial a protoporfirina IX, que pode ser dosada como protoporfirina eritrocitária livre ou na sua forma quelada com zinco, a ZPP. A atividade de ALA-D tem uma correlação negativa, pois quanto maior o Pb-S, menor a ativi-

dade da enzima, enquanto os demais possuem correlação positiva com a plumbemia.

Esses indicadores têm grande correlação com o Pb-S e podem ser utilizados como indicadores de efeito, mas a atividade da ALA-D não é utilizada para avaliação da exposição ocupacional, pois, como há grande reserva funcional, somente com concentrações de chumbo no sangue acima de 20 µg/dL – que corresponde à inibição da atividade de cerca 85% – é que o ALA-U começa a aumentar. Sendo assim, a atividade desta enzima é um parâmetro utilizado em populações não expostas e não em expostos ocupacionalmente. Alguns fatores são complicadores, como o alcoolismo crônico ou um episódio de ingestão exagerada de bebidas alcoólicas, que inibem a ALA-D (SKERFVING, c2015; TOKAR et al., c2013).

Neste livro não serão tratados os efeitos do chumbo inorgânico em crianças pequenas, que são mais graves, ocorrem com concentrações mais baixas e podem deixar danos permanentes no SNC.

#### **9.5.2.1 Efeitos precoces**

Os efeitos em órgãos-alvo podem ser precoces e são caracterizados por sintomas inespecíficos como fadiga fácil, lassidão, dores musculares e articulares e, eventualmente, algum desconforto abdominal, crises de diarreia e gosto metálico na boca. Há autores que classificam este quadro como “sintomas de exposição excessiva ao chumbo” e não como saturnismo propriamente dito (BAXTER; IGISU, c2010). Este quadro inespecífico é muito difícil de ser diagnosticado corretamente, a menos que se faça uma boa anamnese ocupacional.

Nesse quadro inicial, além das alterações bioquímicas já descritas e do Pb-S elevado, é comum o encontro de ponteado basófilo em hemácias, sinal relacionado à maturação anormal das células, mas que também pode estar relacionado a outras doenças hematológicas, como a talassemia. A anemia é rara nesta fase, sendo a anemia franca encontrada somente em casos muito graves da intoxicação (BAXTER; IGISU, c2010a).

Nos rins pode-se encontrar proteinúria de baixo peso molecular (proteína ligada ao retinol,  $\alpha 1$ -microglobulina) e N-acetil - $\beta$ -D-glucosaminidase (NAG), mas sem repercussões na função renal (BAXTER; IGISU, c2010a).

No SNP pode haver diminuição da velocidade de sua condução na eletromiografia, que muitas vezes pode aparecer antes dos sintomas inespecíficos, enquanto que, no SNC, podem surgir alterações neuro-comportamentais, como déficit de atenção, concentração, memória, redução da habilidade visiomotora, entre outras. Essas alterações foram evidenciadas em baterias de testes neuropsicológicos, mas atualmente se encontram em questionamento por causa de seus limites interpretativos e de deformidades metodológicas. Também há possibilidade de alterações vestibulares que podem ser detectadas com um teste de Romberg, evidenciando leve oscilação postural (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015).

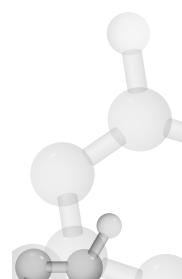
Em relação à fertilidade, mesmo no estágio de alterações precoces, foram evidenciadas anomalias espermáticas e dificuldade de engravidar em mulheres, bem como aumento de abortamentos espontâneos (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015).

Os níveis de plumbemia em que podem surgir esses efeitos em adultos variam conforme cada um, sendo os valores de Pb-S aproximadamente de:

- a) 20 µg/dL a 25 µg/dL para efeitos hematológicos (inibição de ALA-D e aumento de ALA-U);
- b) 35 µg/dL a 40 µg/dL para alterações renais (proteinúria de baixo peso molecular);
- c) 45 µg/dL a 50 µg/dL para distúrbios no SNP, no SNC e na fertilidade masculina;
- d) 50 µg/dL a 55 µg/dL para distúrbios na fertilidade feminina.

#### **9.5.2.2 Intoxicação aguda e crônica**

A intoxicação crônica é a regra em se tratando de chumbo inorgânico. Os efeitos precoces em geral antecedem o aparecimento do quadro clínico franco, que surge paulatinamente em um contínuo de sintomas precoces agravados ao persistir a exposição excessiva aos compostos de metal. É raro, e apenas em condições de trabalho muito precárias em que há exposição extremamente elevada, o quadro clínico aberto surgir rapidamente sem os efeitos precoces. Estes casos são denominados *intoxicação aguda* ou *saturnismo agudo*, mas, como a exposição, por mais elevada que seja, exige um período de algumas semanas



para acometer o exposto, seria mais adequado denominá-la *subcrônica* ou *subaguda*, termo que deve ser utilizado para intoxicações causadas por exposições repetidas por algumas semanas ou poucos meses, dado que o termo *intoxicação aguda* em seres humanos é reservado para um único episódio ou exposições em curto período de tempo.

O quadro clínico clássico da intoxicação aparece como dor abdominal em cólica e constipação, e mais raramente diarreia. A anemia geralmente é leve ou moderada (hemoglobina > 10 g/100 ml), podendo ser mais significativa somente casos muito graves, com níveis de plumbemia muito elevados. Normalmente há também leve hemólise e, assim, pode ocorrer aumento de bilirrubina direta. Também as hemácias apresentam ponteado basófilo (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; BAXTER; IGISU, c2010a).

A doença é muito rica em sintomas e pobre em sinais, sendo um dos poucos a orla gengival de Burton, que é uma fina linha azul escura, quase negra, que pode aparecer na borda entre a gengiva e o dente. É formada pela precipitação de íons Pb<sup>+2</sup> com sulfeto (S<sup>2-</sup>), formando o sal insolúvel sulfeto de chumbo (PbS), que adere fortemente no local. A fonte de sulfeto são as placas bacterianas porventura existentes no local, resultantes da má higiene bucal do afetado, fato comum no passado, mas raro nos dias atuais (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; BAXTER; IGISU, c2010a).

A cólica abdominal aparece em crises que duram cerca três a cinco dias, com dor intensa e em geral periumbilical e tipo câimbras, normalmente acompanhada de constipação. Há ainda intensa vasoconstrição, que leva à redução da diurese com aumento de ureia e creatinina, hipertensão arterial transitória e palidez cutânea. O quadro pode simular um abdome agudo cirúrgico, mas o sinal de Blumberg é negativo e não há febre. Cessada a crise, a função renal e a pressão arterial se normalizam. A hipertensão arterial pode aparecer em muitos pacientes fora da crise de cólica e é considerada um efeito cardiovascular do metal (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; BAXTER; IGISU, c2010a).

A função renal é afetada, havendo aumento da proteinúria e diminuição da filtração glomerular, mas naturalmente não há grande repercussão no quadro clínico. Já o dano tubular pode levar ao aparecimento de gota pela diminuição da excreção de ácido úrico. A manutenção de níveis elevados de chumbo por muitos anos pode resultar em sequela renal com nefropatia crônica e esclerose arteríola-glomerular,

que frequentemente leva à insuficiência renal crônica denominada nefroesclerose satúrnica. A artropatia gotosa também pode permanecer como sequela.

O mecanismo dos danos renais é incerto e pode ser causado por: redução da oferta de energia aos túbulos pela diminuição da respiração celular por falta de heme nas mitocôndrias renais; ligação do íon chumbo com o grupo enxofre de proteínas renais, inclusive com envolvimento da metalotioneína; inibição da enzima óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS); e ainda uma associação de dois ou mais mecanismos (SKERFVING, c2015).

O saturnismo afeta SNC, SNP e o sistema nervoso autônomo. As alterações no SNC podem ser caracterizadas por letargia e perda de interesse por atividades sociais. É frequente a família relatar que o paciente está “diferente”, com sonolência excessiva, irritabilidade, cefaleias e diminuição da libido (BAXTER; IGISU, c2010a). Encefalopatias claramente evidentes com confusão, psicose e convulsões são muito raras, podendo aparecer em casos de intoxicações subagudas muito graves e em casos crônicos tratados com terapia quelante com doses muito altas, ou em condições clínicas que levam à mobilização rápida do chumbo depositado. Também são relatados aumento do limiar auditivo, mas este efeito é mais claro em crianças. Em idosos com exposições preegressas ao chumbo, há o fator de confusão com exposição a ruído ocupacional na vida laboral destes indivíduos (SKERFVING, c2015).

As alterações no SNP são caracterizadas por fraqueza generalizada e eventualmente parestesias. Em casos muito graves, comuns no passado, e em intoxicações subagudas muito graves, pode aparecer paralisia dos grupos musculares mais utilizados. Em trabalhadores, afetam em geral o nervo radial do antebraço, membro superior direito, levando ao *punho caído* característico da doença (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; BAXTER; IGISU, c2010a).

A IARC considera o chumbo metálico como possível carcinogênico para seres humanos (Grupo 2B) e seus compostos inorgânicos como provável carcinogênico para humanos (Grupo 2A), sendo órgãos-alvo os rins, o pulmão, o estômago e o cérebro. O mecanismo de ação seria por ação genotóxica indireta, não por dano direto ao DNA, mas por um mecanismo indireto por formação de ROS e interferência na

função de reparo do DNA por ação nas enzimas envolvidas no processo (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; IARC, 2006, c2019).

Os níveis de plumbemia em relação ao quadro clínico, bem como sua reversibilidade, variam conforme o sintoma ou o sinal apresentado. O quadro clínico se inicia com plumbemias a partir de 70 µg/100 ml, a anemia leve começa com Pb-S > 80 µg/100 ml e as crises de cólica são reversíveis e normalmente se encontram com Pb-S > 100 µg/100 ml. A encefalopatia aguda parece com Pb-S acima de 120 µg/100 ml e costuma deixar sequelas, assim como o punho caído. Nas sequelas neurológicas e/ou renais, a plumbemia está normal se o indivíduo estiver afastado da exposição (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; BAXTER; IGISU, c2010a).

O diagnóstico da intoxicação é fácil se for feita a anamnese ocupacional e pode ser confirmada pela dosagem de chumbo no sangue. O quadro clínico da porfiria Intermittente aguda tem muitos aspectos em comum com o saturnismo, inclusive crises de cólica abdominal, anemia e ALA-U elevado, mas o Pb-S, naturalmente, é normal (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; BAXTER; IGISU, c2010a).

### **9.5.3 Tratamento**

O afastamento da exposição é o tratamento de escolha e a queda da plumbemia deve ser acompanhada. Se a queda da plumbemia estiver muito lenta e o paciente apresentar quadro clínico muito exuberante e com sofrimento, a terapia quelante deve ser considerada. Os quelantes de escolha são o etileno diamino tetra-acetato de cálcio e sódio (EDTANa<sub>2</sub>Ca), que pode ser administrado por via endovenosa e intramuscular, e o ácido 2,3 dimercaptosuccínico (DMSA), que pode ser administrado por via oral (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015; BAXTER; IGISU, c2010a).

### **9.5.4 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Os valores estabelecidos como limites de exposição ao chumbo inorgânico variam pouquíssimo entre diferentes países e instituições.



Alguns exemplos podem ser vistos no quadro a seguir.

**Quadro 13** Limites de exposição média ponderada para 8 horas por dia de chumbo inorgânico em alguns países ou instituições

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>
EUA (ACGIH)	0,05
Áustria	0,1
EUA (NIOSH)	0,05
EUA (OSHA)	0,05
Japão	0,05
Reino Unido	0,15
União Europeia	0,15

Fonte: ACGIH (c2017); IFA (2018).

Em relação ao monitoramento biológico, o Pb-S é um indicador de dose interna (*body burden*), mas que, por possuir estreita correlação com os indicadores de efeito (ALA-U, EP, ZPP etc.), é utilizado na prática como tal e assim denominado pela NR-7 como indicador de SC (BRASIL, 1978).

O valor de BEI de Pb-S recomendado pela ACGIH é 30 µg/100 mL (ACGIH, c2017), pois nestes níveis já há efeitos de inibição enzimática na ALA-D, entre outros efeitos subclínicos. No geral, porém, inclusive nos EUA, os valores de plumbemia adotados como parâmetro legal, também para afastamento da exposição, é de 60 µg/100 mL a 70 µg/100 mL, níveis em que se iniciam os efeitos precoces do metal. Alguns exemplos podem ser vistos no Quadro 14.

**Quadro 14** Valores de plumbemia em µg/100mL em que é obrigatório afastar o trabalhador da exposição a chumbo inorgânico em alguns países.

País	EUA	UK	Itália	Irlanda	Brasil
Sexo masculino	60	60	60	70	60
Sexo feminino	-	30	40	-	-

Fonte: Buschinelli (2014).

Vale destacar que, no Reino Unido, a regulamentação da HSE para monitoramento biológico da exposição a trabalhadores expostos a chumbo inorgânico é interessante e detalhada. Seus intervalos para dosagem do chumbo inorgânico estão no Quadro 15.

**Quadro 15** Intervalo para dosagens de plumbemia para várias categorias

Categoría	Plumbemia em $\mu\text{g}/100\text{mL}$	Intervalo máximo entre duas plumbemias
A	< 30	12 meses (ver nota sobre a categoria A abaixo)
B	> 30 e < 40	6 meses
C	> 40 e < 50	3 meses
D	> 50 e < 60	3 meses
E	> 60	A critério médico, mas no mínimo cada 3 meses

- a) Categoría A: indica que a absorção de chumbo consequente da exposição ocupacional é razoavelmente bem controlada. O intervalo entre as medidas de chumbo no sangue não deve, contudo, ser superior a seis meses, exceto quando as duas últimas avaliações ambientais do chumbo no local de trabalho deste indivíduo forem inferiores a  $0,10 \text{ mg/m}^3$ ;
- b) Categoría B: indica que o chumbo está sendo absorvido devido à exposição ocupacional e a plumbemia deve ser semestral. Para os empregados nesta categoria, outros indicadores biológicos são recomendados, como ZPP, protoporfirinas eritrocitária, desidratase do ácido aminolevulínico no sangue (ALAD) e ácido aminolevulínico na urina (ALA-U), e podem ser realizados a cada 12 meses;
- c) Categoría C: também indica que o chumbo está sendo absorvido devido à exposição ocupacional, mas com uma concentração maior do que para os trabalhadores da Categoría B, e que as concentrações de chumbo no sangue podem estar se aproximando do nível de ação. A realização de outros indicadores biológicos também pode ser apropriada, como para Categoría B;
- d) Categoría D: indica que as concentrações de chumbo no sangue violaram o nível de ação e que o empregador deve realizar uma investigação no ambiente de acordo com os parágrafos 281 e 282 da norma da HSE. Esta faixa de concentração de plumbemia também representa o nível em que o trabalhador deve estar sob vigilância médica direta, bem como que uma avaliação clínica e quaisquer outros testes biológicos relevantes devem ser realizados o mais cedo possível após a concentração de chumbo no sangue ser confirmada. O exame médico pode ser adiado até que exista confirmação de que a concentração de chumbo no sangue esteja acima de  $50 \mu\text{g}/100\text{L}$ ;

- e) Categoria E: representa a concentração igual ou acima do qual o médico pode considerar o trabalhador como inapto para o trabalho com chumbo e realocá-lo onde não houver a exposição ao chumbo.

Fonte: Buschinelli (2014).

Na Itália, a Societá Italiana di Medicina del Lavoro e Igiene Industriale recomenda as seguintes condutas para indivíduos expostos (ARICI; PORRU; ALESSIO, c2015):

- a) Pb-S < 25 µg/100mL para homens e 15 µg/100mL para mulheres: periodicidade bienal;
- b) Pb-S entre 25 µg/100mL e 30 µg/100mL para homens e entre 15 µg/100mL e 20 µg/100mL para mulheres: periodicidade anual;
- c) Pb-S entre 31 µg/100mL e 40 µg/100mL para homens e entre 21 µg/100mL e 30 µg/100mL para mulheres: periodicidade semestral;
- d) Pb-S > 40 µg/100mL: periodicidade trimestral.

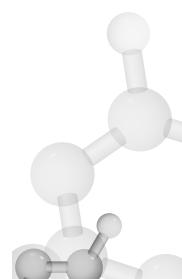
Em adição às condutas expostas, a associação italiana recomenda avaliação coletiva no grupo de exposição similar (GES) ao metal:

- a) Pb-S entre 25 µg/100mL e 30 µg/100mL em mais de 25% dos homens do grupo e entre 15 µg/100mL e 20 µg/100mL em mais de 25% das mulheres expostas: controle semestral;
- b) Pb-S entre 31 µg/100mL e 40 µg/100mL em mais de 25% dos homens do grupo e entre 21 µg/100mL e 30 µg/100mL em mais de 25% das mulheres expostas: controle trimestral.

### 9.5.I Chumbo orgânico

Os compostos orgânicos de chumbo possuem características físico-químicas e toxicológicas completamente diferentes do chumbo metálico e de seus compostos inorgânicos. Formados pelo átomo de chumbo ligado covalentemente em cadeias de carbono, integram a categoria de compostos organometálicos, no qual um grupo orgânico está ligado a um átomo de metal.

São muitos os compostos orgânicos de chumbo, mas, do ponto de vista de toxicologia ocupacional, somente o chumbotetraetila (CAS



78-00-2) tem importância. Este composto foi largamente utilizado no passado como aditivo da gasolina com o objetivo de aumentar sua octanagem e, embora seu uso na gasolina de veículos automotores tenha sido abandonado, ainda é empregado na gasolina de aviação.<sup>8</sup>

**Quadro 16** Propriedades do chumbotetraetila

CAS 78-00-2	Fórmula: Pb (C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>4</sub>	Peso molecular: 323 g/mol
Líquido incolor com odor de solvente, mas, por questão de segurança, normalmente é vendido colorido com corantes laranja, vermelho ou azul.		
Ponto de fusão: -136 °C	Ponto de ebulição: ~ 200 °C, mas decompõe a partir de 227 °C	Pressão de vapor: 0,26 mmHg a 20 °C.
Insolúvel na água e solúvel em solventes orgânicos. Densidade do valor: 8,6 (Ar = 1)		
Estrutura da molécula:		

Fonte: NCBI (2019); TOXNET (2019?).

A exposição ocupacional pode ocorrer na produção, no transporte e por ocasião da adição do chumbotetraetila na gasolina. Quando esta continha o produto, a exposição de frentistas durante o abastecimento de veículos era desprezível, pois o composto era extremamente diluído. No entanto, houve alguns casos de intoxicação descritos em pessoas com o hábito de cheirar gasolina como droga de abuso (BAXTER; IGISU, c2010a). Uma vez queimada a gasolina no motor, o composto orgânico deixava de existir como tal, sendo emitido como chumbo inorgânico, contaminando o meio ambiente.

<sup>8</sup> Este combustível é utilizado em pequenas aeronaves com motores de explosão, e não em aeronaves com turbinas a jato e turbo-hélices, que utilizam querosene de aviação.

## 9.5.II Toxicocinética

O chumbotetraetila é muito bem absorvido por via respiratória, gastrointestinal e dérmica, esta última muito eficiente e rápida, razão pela qual o derramamento do composto na pele é altamente perigoso.

A distribuição se dá por todos os tecidos do organismo, com o fígado contendo a maior quantidade, mas o cérebro também possui uma fração bem significativa do composto absorvido, pois, como é lipossolúvel, pode atravessar a barreira hematoencefálica.

A biotransformação é caracterizada pela *desalquilação*,<sup>9</sup> por meio de uma reação da Fase I catalisada pela CYP-450, o que ocorre em especial no fígado. Essa reação retira os radicais etila, formando-se, inicialmente, o chumbotrietila ( $(Pb^{+1}(C_2H_5)_3)$ ), que depois perde outro radical etila e forma o chumbodietila ( $Pb^{+2}(C_2H_5)_2$ ). Em seguida, uma parte deste composto perde os dois radicais etila e se transforma na forma inorgânica de íon chumbo ( $Pb^{+4}$ ), excretado na urina juntamente com o chumbodietila, que, por possuir carga elétrica, é solúvel em água e também pode ser eliminado por esta via. O chumbodietila também é eliminado por via biliar, mas é desalquilado em íon chumbo no intestino e excretado nas fezes. Sua meia-vida em casos de intoxicação aguda é bifásica, uma inicial de 35 dias e uma de 100 dias (ACGIH, c2001i; BAXTER; IGISU, c2010a; SKERFVING, c2015).

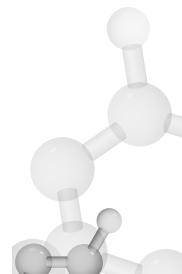
## 9.5.III Toxicodinâmica e efeitos

O órgão-alvo principal é o cérebro e se supõe que o mecanismo é por meio de um desacoplamento da fosforilação oxidativa na membrana da mitocôndria. O exame anatopatológico mostra edema cerebral e morte neuronal no córtex cerebral e cerebelar, formação reticular e gânglios basais (SKERFVING, c2015).

Não há alteração dos indicadores de efeito do chumbo inorgânico, como atividades de ALA-D, ALA-U, ZPP etc., nem aumento significativo de Pb-S, que raramente chega a concentrações maiores que 50 µg/100 mL. Também não surgem efeitos como anemia, cólica etc.

A inalação leva a crises graves de espirros e irritação do trato respiratório superior e o contato com a pele quente e úmida ou mem-

<sup>9</sup> O radical etil ( $C_2H_5$ ) é genericamente denominado alquil, assim como os radicais metil ( $CH_3$ ), propril ( $C_3H_8$ ) etc. Portanto, a retirada destes radicais de um composto é uma desalquilação e a inserção é uma alquilação.



branas oculares desprotegidas induz à coceira e à queimação. Se a dose absorvida for suficiente, podem ocorrer efeitos sistêmicos (BAXTER; IGISU, c2010a).

O quadro clínico é caracterizado por encefalopatia aguda com quadros psicóticos e convulsões, potencialmente fatal. A exposição elevada, com cerca de 100 mg/m<sup>3</sup>, após período de horas a dias, leva a um quadro agudo com anorexia, náuseas e vômitos, insônia, hiperatividade, irritabilidade, agressividade, cefaleias, tremores, fraqueza e fadiga, depressão, deficiência de memória, confusão e dores musculares. Esse quadro pode evoluir para manias, convulsões, delírio, febre, coma e pode ocorrer o óbito (ACGIH, c2001i; BAXTER; IGISU, c2010a; SKERFVING, c2015). Já a intoxicação leve é caracterizada por tremores, dores musculares e fadiga (ACGIH, c2001i).

O chumbo urinário (Pb-U) é o melhor parâmetro de exposição ao composto e mede a soma do chumbodietila e do íon Pb, que são excretados conjuntamente. Quadros de intoxicação não são observados com níveis de Pb-U abaixo de 150 µg/100 mL, mas acima de 350 µg/100 mL já aparecem (BAXTER; IGISU, c2010a).

O chumbotetraetila não é considerado carcinogênico, sendo classificado pela IARC no grupo 3: não classificável como carcinogênico a humanos (IARC, c2019).

#### **9.5.IV Tratamento**

A intoxicação por chumbotetraetila não responde à terapia quelante e o tratamento é sintomático. O prognóstico em caso de sobrevivência do paciente é bom, mas há um longo período de mal-estar em que podem surgir recaídas psicóticas (BAXTER; IGISU, c2010a; SKERFVING, 2015).

#### **9.5.V Controle da exposição e monitoramento biológico**

Os limites de exposição estabelecidos em alguns países e instituições são apresentados no quadro a seguir.



**Quadro 17** Limites ocupacionais de chumbotetraetila para vapor e particulado líquido (névoa)

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>	Observações
EUA (ACGIH)	0,1	Para 8 horas
Alemanha (AGS))	0,05	Para 8 horas
Alemanha (DFG)	0,05	Para 8 horas
Canadá (Ontário)	0,1	Para 15 mim
Canadá (Quebec)	0,3	Para 8 horas
EUA (NIOSH)	0,075	Para 8 horas
EUA (OSHA)	0,075	Para 8 horas
Singapura	0,1	Para 8 horas

Fonte: ACGIH (2017); NCBI (2019).

Em relação ao monitoramento biológico de exposição, a dosagem de chumbo em urina colhida no final de jornada de trabalho é o indicador biológico de escolha. Sua interpretação é como indicador de exposição excessiva.

A NR-7, no Quadro I, estabeleceu o valor de 100 µg/g.creat. de chumbo<sup>10</sup> (BRASIL, 1978) como IBMP, enquanto a DFG alemã traz dois valores de BAT: o chumbo total, como no Brasil, mas com o valor de 50 µg/L, e o chumbodietila especificamente com BAT de 25 µg/L. A ACGIH não estabeleceu indicador biológico para esta substância (DFG, 2018).

## 9.6 Cromo

Este elemento é um metal do grupo VIB da tabela periódica que pode possuir muitas valências, de zero (forma metálica Cr<sup>0</sup>) até 6<sup>+</sup> (hexavalente, Cr<sup>+6</sup> ou CrVI). Os compostos de cromo mais comuns são os trivalentes e os hexavalentes, sendo as outras valências mais raras.

---

<sup>10</sup> Que é representado principalmente pela soma do iônico e do chumbodietila, ambos excretados pela urina.



**Quadro 18** Propriedades do cromo (elementar)

CAS 7440-47-3	Símbolo atômico: Cr <sub>3</sub>	Peso atômico: 52 g/mol
Número atômico: 24	Ponto de fusão: 1.907 °C	Ponto de ebulição: 2.642 °C

Fonte: NCBI (2019).

O cromo metálico e seus compostos trivalentes têm pouca importância em Toxicologia, ao contrário da forma hexavalente e, por esse motivo, esta forma será aprofundada neste texto. Assim, os compostos de cromo podem ser divididos em:

- a) Cromo metálico em forma pura ou em ligas com outros metais, como o aço inox;
- b) Compostos de cromo III (trivalentes ou crônicos), como: óxido de cromo III ou óxido crômico (Cr<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CAS 1308-38-9); fluoreto de cromo III ou fluoreto crônico (CrF<sub>3</sub>, CAS 7788-97-8); sulfato de cromo III ou sulfato crônico (Cr<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, CAS 10101-53-8); cloreto de cromo III ou cloreto crônico (CrCl<sub>3</sub>, CAS 10025-73-7);
- c) Compostos de cromo VI (hexavalentes ou cromatos), como: óxido de cromo VI, ou trióxido de cromo, ou anidrido de ácido crônico (CrO<sub>3</sub>, CAS 1333-82-0); ácido crônico (H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, CAS 7738-94-5); cromato de sódio (Na<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>, CAS 7775-11-3); dicromato de potássio (K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>, CAS 7778-50-9); cromato de zinco (Zn CrO<sub>4</sub>, CAS 13530-65-9); cromato de estrônio (SrCrO<sub>4</sub>, CAS 7789-06-2).

A solubilidade em água também exerce papel na toxicidade dos compostos de cromo hexavalente. Alguns exemplos são:

- a) Solúveis: trióxido de cromo (CrO<sub>3</sub>), ácido crônico (H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>)<sup>11</sup>, cromatos e dicromatos de íons monovalentes, como amônio (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>), e metais alcalinos terrosos (sódio, potássio, lítio, césio, rubídio etc.);

<sup>11</sup> Na verdade, o trióxido de cromo reage com a água e forma o ácido crônico: CrO<sub>3</sub> + H<sub>2</sub>O → H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>. Por esse motivo também é denominado anidrido (sem água) de ácido crônico.



- b) Insolúveis ou pouco solúveis: cromatos de íons com duas ou mais cargas positivas, como zinco, cálcio, chumbo, estrôncio, bário etc.

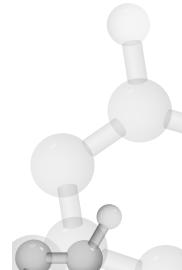
Essas diferenças são bem claras nos limites de exposição aos compostos de cromo que variam muito conforme o tipo, se metálico, trivalente, hexavalente, solúvel ou insolúvel.

Em relação ao cromo metálico e seus compostos trivalentes, não existem efeitos importantes. Na forma metálica, não causa efeitos nas vias áreas, como irritação, fibrose ou sensibilização, sofre clearance e não é biodisponível para causar efeitos sistêmicos. Já seus compostos trivalentes são considerados pouco tóxicos, como concluiu a IPCS: “em sua forma trivalente, o cromo é um metal essencial e relativamente não tóxico para humanos e outros mamíferos” (IPCS, 1988). O cromo trivalente inclusive tem papel fundamental na função fisiológica da insulina e no metabolismo de carboidratos, sendo sua necessidade diária entre 20 µg a 45 µg. Há algumas indicações de que o excesso de compostos de CrIII solúveis inalados poderia causar algumas alterações em macrófagos pulmonares de ratos, mas sem significado conhecido em seres humanos (IPCS, 1988; LANGÅRD; COSTA, c2015).

Na natureza, o cromo está disponível basicamente como compostos de cromo trivalente, e seus minérios inclusive contêm o metal nesta forma, sendo o principal a cromita. Apenas na rara crocoidita é encontrado na forma de cromo hexavalente. Na obtenção de compostos de cromo e cromo metálico a partir de seus minérios, é possível ocorrer exposição à forma trivalente (ACGIH, c2004b; LANGÅRD; COSTA, 2015; TURCI; MANZO, c2015a).

Os compostos solúveis de cromo hexavalente são utilizados na galvanoplastia para cromeação de superfícies metálicas. Nesse processo, o ácido crômico é utilizado em solução aquosa e a reação de eletrodeposição cria borbulhamento de hidrogênio em forma gás, criando uma névoa com o composto de CrVI. Também há exposição na produção de cromatos e dicromatos e no uso de sais solúveis em curtumes para tratar o couro. Nas produções de ligas de ferro com cromo e aço inox pode haver exposição a fumos metálicos de cromo, que podem conter tanto compostos solúveis, quanto insolúveis de CrVI (ACGIH, c2004b; LANGÅRD; COSTA, 2015; TURCI; MANZO, c2015a).

Em relação ao aço inox, sua composição possui entre 18% e 21% de cromo metálico, e por isso o processo de soldagem gera fumos com compostos de cromo tri e hexavalente, inclusive um pouco de óxi-



do de cromo. Atualmente, a solda de aço inox é considerada a atividade que ocasiona maior número de trabalhadores expostos a cromo hexavalente no mundo, sendo a solda por arco voltaico, denominada adição manual de metal ou *manual metal arc* (solda manual comum), a de maior potencial de exposição entre todas as formas de solda. Não só o aço possui alto teor de cromo, como os eletrodos de solda os contêm em concentrações ainda maiores. Quanto maior a temperatura da solda, maior a formação de compostos de CrVI (ACGIH, c2004b; LANGÅRD; COSTA, c2015; TURCI; MANZO, c2015a).

Os cromatos insolúveis e pouco solúveis são utilizados como pigmentos e anticorrosivos para tintas, tijolos refratários, entre outras aplicações. A aplicação dessas tintas por meio de compressor pode levar a grandes exposições pela névoa de tinta formada. As tintas anticorrosivas podem ainda recobrir a superfície metálica, e um eventual trabalho de solda ou oxicorte na peça deste metal pintada, ou ainda lixamento, podeoccasionar exposição significativa (ACGIH, c2004b; LANGÅRD; COSTA, c2015; TURCI; MANZO, c2015a).

### 9.6.1 Toxicocinética

A absorção do cromo pode ser por três vias. A absorção gastrointestinal é muito pequena (<1%) e o próprio HCl gástrico reduz o CrVI a CrIII. Na pele íntegra, a absorção é desprezível, mas na pele lesada ela pode ser muito significativa se a superfície atingida for grande. O contato com cromatos solúveis pode levar à lesão na pele e assim propiciar a absorção na área lesada (ACGIH, c2004b; ATSDR, 2012b; LANGÅRD; COSTA, c2015; TURCI; MANZO, c2015a). A pulmonar é a principal via de entrada dos compostos de cromo hexavalente, a depender do tamanho da partícula inalada e principalmente da solubilidade do composto. Os compostos solúveis são absorvidos, enquanto que os insolúveis tendem a ficar depositados no pulmão. Mesmo os solúveis acabam com uma parte depositada, pois há reação com macromoléculas dos tecidos locais (LANGÅRD; COSTA, c2015; TURCI; MANZO, c2015a; SORAHAN, c2010a).

A distribuição pelo organismo é rápida e atinge altas concentrações no fígado, nos rins e nos ossos, havendo também uma parte depositada nos eritrócitos. O CrVI é instável e rapidamente reduzido a CrIII, forma na qual o cromo é excretado, na sua maior parte através da urina. Há um pico após seis horas, seguido de uma queda gradual,



sendo a meia-vida de 35 a 40 horas. Se o trabalhador tiver muito tempo de exposição pregressa a elevadas concentrações, pode manter uma excreção elevada por meses ou até anos após o afastamento (LANGÅRD; COSTA, c2015; TOKAR et al., c2013).

### 9.6.2 Toxicodinâmica e efeitos

O CrIII não tem a capacidades de entrar nas células, pois não dispõe de via para acesso ao meio intracelular, diferentemente da forma hexavalente solúvel, que circula no organismo como íon cromato ( $\text{CrO}_4^{2-}$ ) e, assim, é capaz de entrar nas células através das vias de absorção dos íons sulfato ( $\text{SO}_4^{2-}$ ) e fosfato ( $\text{PO}_4^{2-}$ ), pela semelhança com esses ânions (LANGÅRD; COSTA, c2015).

Uma vez dentro das células, o CrVI é reduzido a CrIII por um processo que leva à oxidação de componentes das células e inicia um estresse oxidativo, com formação de adutos de DNA, complexos de proteína, DNA e RNA, danos aos cromossomas, aptose, instabilidade no genoma e, ainda, efeitos epigenéticos (LANGÅRD; COSTA, c2015; TOKAR et al., c2013).

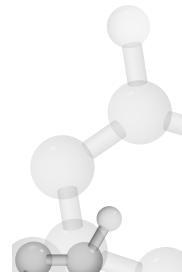
Os efeitos causados podem ser classificados em locais e sistêmicos, como se verá a seguir.

#### 9.6.2.1 Efeitos locais

O contato de compostos solúveis com a pele causa úlceras conhecidas como “úlcera em olho de pombo”, bastando contato com uma pequena, e muitas vezes imperceptível, solução de continuidade na pele. Esta úlcera é dolorosa, redonda e de difícil tratamento (ALI, 2009).

Também os compostos solúveis causam úlceras de mucosa nasal, podendo levar à clássica perfuração de septo nasal. Essas lesões são muito ligadas ao trabalho em galvanoplastias e são causadas pelas névoas de ácido crômico em solução aquosa, mas exposição à poeira de cromatos e dicromatos solúveis também pode causá-la (ALI, 2009; LANGÅRD; COSTA, c2015).

A dermatite alérgica de contato é um efeito comum de compostos de CrVI e, nesse caso, não há distinção entre compostos solúveis e insolúveis. A dermatite alérgica pelo cimento, por exemplo, é normalmente causada por pequena concentração de cromatos que contami-



na este material. A sensibilização aos compostos hexavalentes também pode levar a quadros de asma nos trabalhadores expostos (ALI, 2009).

#### **9.6.2.2 Efeitos sistêmicos**

A intoxicação aguda pode ocorrer pela ingestão de doses elevadas de cromatos, em geral por tentativas de suicídio ou acidentais, sendo normalmente fatal para o ser humano a ingestão de cerca de 2 a 3 gramas de CrVI.

O quadro se inicia com lesões das mucosas oral e gastrointestinal, que evoluem para ulcerações e hemorragias, dores epigástricas, náuseas, vômitos, febre, câimbras musculares, hemólise, trombocitopenia e anemia. Após alguns dias, pode aparecer um dano tubular renal. A morte ocorre por colapso cardiocirculatório, edema pulmonar e hepatopatia, que culminam na falência múltipla de órgãos. O contato de grandes áreas da pele com soluções concentradas de ácido crômico e/ou de cromatos pode ocasionar queimadura química com ulcerações profundas da pele, e a absorção do CrVI nessas áreas lesadas pode levar ao quadro de intoxicação sistêmica (LANGÅRD; COSTA, c2015; TURCI; MANZO, c2015a).

A exposição crônica a baixas concentrações não possui efeitos sistêmicos, exceto a eventual sensibilização que leva aos quadros locais (asma, dermatites). Em trabalhadores que estão com níveis elevados de cromo na urina, pode eventualmente surgir proteinúria de baixo peso molecular, como proteína ligada a retinol (LANGÅRD; COSTA, c2015; SORAHAN, c2010a).

O grande problema do CrVI é sua carcinogenicidade, razão pela qual a IARC classifica os compostos de cromo hexavalente, solúveis e insolúveis, no Grupo 1, havendo evidência suficiente para o câncer de pulmão e limitada para cavidade nasal e seios paranasais (IARC, 2012c).

#### **9.6.3 Tratamento**

A úlcera de septo nasal causada por compostos solúveis de CrVI pode ser tratada com a aplicação local de solução quelante, como o EDTA cálcico a 10%. Para os outros efeitos, não existem tratamentos específicos, exceto o afastamento do agente (LANGÅRD; COSTA, c2015; TURCI; MANZO, c2015a).



#### 9.6.4 Controle da exposição e monitoramento biológico

Como foi visto, as diferenças dos efeitos entre as diversas formas de cromo se refletem nos limites de exposição adotados. Os compostos trivalentes e o cromo metálico possuem limites de exposição elevados, como pode ser visto no quadro a seguir.

**Quadro 19** Limites ocupacionais para cromo metálico e compostos trivalentes para média ponderada de oito horas

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>
EUA (ACGIH)	0,5 <sup>12</sup>
Alemanha (AGS)	2
Áustria	2
Canadá (Ontário)	0,5 <sup>12</sup>
Coreia do Sul	0,1
EUA (NIOSH)	0,5
EUA (OSHA)	1
União Europeia	2

Fonte: ACGIH (c2004b); IFA (2018).

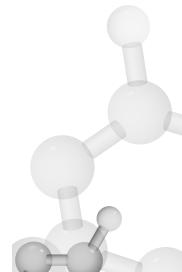
Já os compostos de cromo hexavalente apresentam limites de exposição muito mais baixos, e algumas instituições, como a ACGIH, diferencia os limites para compostos solúveis e insolúveis, como pode ser visto no Quadro 20.

**Quadro 20** Limites ocupacionais para compostos de cromo hexavalente para média ponderada de oito horas em particulado respirável

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>	Observações
EUA (ACGIH)	0,05	Para compostos solúveis
EUA (ACGIH)	0,01	Para compostos insolúveis

(...)

<sup>12</sup> Quando esta publicação já estava finalizada, a ACGIH, em 2018, abaixou o TLV dos compostos de CrIII para 0,003 mg/m<sup>3</sup> em virtude de seus efeitos sensibilizantes e, dos compostos de CrVI, tanto solúveis, como insolúveis, baixou para 0,0002 mg/m<sup>3</sup> em virtude de efeitos sensibilizantes e carcinogênese (ACGIH, c2018).



(...)

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>	Observações
Alemanha (AGS)	0,001	
EUA (NIOSH)	0,001	
EUA (OSHA)	0,005	
Suécia	0,005	
União Europeia	0,01	

Fonte: ACGIH (c2004b); IFA (2018).

O monitoramento biológico de exposição só é estabelecido para os compostos de cromo hexavalente. A ACGIH recomenda que a exposição a compostos de CrVI solúveis seja monitorada por meio da dosagem de cromo urinário colhido no final da jornada de trabalho ou pela diferença pré e pós-jornada (ACGIH, c2004a).

O valor de cromo urinário na população não exposta está entre 0,22 µ/L a 1,8 µ/L, com mediana de 0,4 µ/L nos EUA e entre 0,05 µ/L e 0,35 µ/L na Itália, com média geométrica de 0,15 µ/L (TURCI; MANZO, c2015a).

A exposição ocupacional tem elevada correlação com concentração urinária, e a exposição à concentração do TLV-TWA (0,05 mg/m<sup>3</sup> para compostos solúveis) corresponde a uma excreção de 25 µ/L no final de jornada. A ACGIH orienta que esse indicador é adequado para trabalhadores que iniciam agora sua exposição ao metal, para os quais o aumento deve estar abaixo de 5 µ/L. Porém, para trabalhadores com longa história pregressa de exposição, o cromo urinário de entrada já pode estar elevado em consequência da excreção de outros compartimentos saturados, assim, a ACGIH recomenda a coleta da urina antes e depois da jornada e que o aumento não deva ultrapassar 10 µ/L. A exposição a compostos insolúveis de cromo hexavalente não possui correlação com a concentração urinária e por isso não é possível utilizar esse indicador biológico (ACGIH, c2004a).

Como a DFG classifica o cromo hexavalente como carcinogênico da Categoria 1, a entidade não define um MAK, mas sim valores EKA, correlacionando a exposição aos valores de cromo no sangue e na urina. No quadro a seguir, podem ser vistos os valores de correlação.



**Quadro 21** Valores EKA de cromo no sangue e na urina para exposição a CrVI

Concentração de Cromo VI no ar em mg/m <sup>3</sup>	Cromo em µg/L na fração eritrócitos de sangue total colhido no final de jornada depois de vários dias trabalhados (*)	Cromo urinário em µg/L colhido no final de jornada (**)
0,03	9	12
0,05	17	20
0,08	25	30
0,10	35	40

(\*) Não se aplica para exposição a fumos de solda

(\*\*) Se aplica a fumos de solda

Fonte: DFG (2018).

## 9.7 Ferro

Ferro é o quarto elemento mais abundante da crosta da Terra. Metal essencial para sintetização do grupo heme pelo organismo, sua necessidade diária é por volta de 2,5 mg/dia a 4 mg/dia. Sua absorção intestinal é regulada por meio de *feedback* da concentração no fígado.

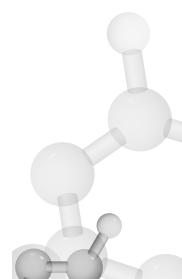
**Quadro 22** Propriedades do ferro (elementar)

CAS 7439-89-6	Símbolo atômico: Fe <sub>3</sub>	Peso atômico: 56 g/mol
Número atômico: 26	Ponto de fusão: 1.538 °C	Ponto de ebulição: 2.861 °C

Fonte: NCBI (2019).

O ferro é o principal metal utilizado na indústria, mas quase que exclusivamente na forma de aço, que é uma liga de ferro com carbono (cerca de 2%). A esta liga se adicionam vários outros metais em proporções variadas, criando-se assim os diversos tipos de aço. Além do aço, o ferro também é utilizado em outras ligas, como a ferrocromo, a ferromanganês e a ferrosilício (AGGETT, c2010a; PLACIDI, c2015).

A exposição ocupacional ocorre, majoritariamente, aos óxidos de ferro, presentes tanto na extração e no transporte dos minérios de



ferro – cujo principal exemplo é a hematita ( $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) –, quantos nos fumos metálicos de ferro provenientes de: processamento de redução do minério em siderúrgicas e produção do aço; fundição de ferro e aço para produção dos mais variados artefatos; e solda por arco elétrico e no uso de maçarico, tanto para soldagem como para oxicorte. O lixamento de superfícies de aço afetadas por corrosão também gera poeira de óxido de ferro para o ambiente (AGGETT, c2010a; PLACIDI, c2015).

Já a exposição a compostos solúveis é rara. São utilizados na indústria química, no tratamento de esgotos, em aditivos alimentares, em corantes da indústria têxtil, na gravação de metais, em medicamentos para tratamento de anemia, entre outros (AGGETT, c2010a; PLACIDI, c2015; ACGIH, c2001).

### 9.7.1 Toxicocinética

O íon ferro possui um metabolismo complexo e sua absorção se dá no trato gastrointestinal, sendo seu transporte e armazenamento sempre realizados com o metal ligado à proteína transferrina. A ligação a esta proteína, tanto para transporte, quanto para depósito, é essencial para proteger das células dos efeitos deletérios do estresse oxidativo do íon metálico livre.

O ferro é de extrema necessidade para o organismo na produção das inúmeras biomoléculas e está sujeito a perdas por meio de eventuais sangramentos ou de processos naturais de descamação de mucosas, pele, cabelo e menstruação nas mulheres. Além disso, há pouca oferta nutricional em forma absorvível no intestino, por isso ele não é excretado quando da degradação das biomoléculas, mas sim reciclado através da *hemossiderina* (TOKAR et al., c2015).

Os óxidos de ferro não são absorvidos por via inalatória, mas os que penetram nas vias inferiores permanecem nelas depositados e não exercem nenhum papel sistêmico (PLACIDI, c2015; TOKAR et al., c2015).

Os sais solúveis, por sua vez, têm absorção gastrointestinal, mas a exposição por via pulmonar é extremamente rara e não são absorvidos por esta via. Ao que tudo indica, sequer são depositados nas vias aéreas (ACGIH, c2001d; 2017).



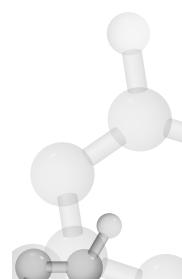
### 9.7.2 Toxicodinâmica e efeitos

A ingestão de grandes quantidades de sais solúveis de ferro leva à intoxicação aguda com danos ao trato gastrointestinal (diarreia, vômitos, dor abdominal e hemorragias digestivas alta e baixa), acidose metabólica, choque cardiocirculatório e ainda necrose hepática. Doses na ordem de 40 mg/Kg a 50 mg/Kg de sais solúveis de ferro provocam quadros graves, e doses de 100 mg/Kg já podem provocar óbitos. Doses de 250 mg/Kg (cerca de 17,5 g para um adulto médio) são geralmente fatais (AGGET, c2010a; PONKA; TENENBEIN; EATON, c2015). Para comparação, a dose diária de sulfato ferroso para tratamento da anemia ferropriva é de 80 mg a 100 mg.

Do ponto de vista sistêmico, a toxicidade crônica do ferro se manifesta apenas em casos de: portadores de deficiências na capacidade de transporte e armazenamento de ferro (como no caso das deficiências de transferrina); excesso de aporte ou liberação de ferro (como nas anemias hemolíticas); sobrecarga de ferro por medicação endovenosa; doentes politransfundidos; entre outras causas. O excesso de ferro ou a falta de transferrina causa hemocromatose, que leva a lesões de fígado, pâncreas e coração.

A exposição por via pulmonar a óxidos de ferro não leva a aumento de ferro sistêmico e o depósito pulmonar não provoca fibrose pulmonar, embora o raio-X de pulmão mostre áreas com radiopacidades semelhante à silicose, mas sem alterações da função pulmonar nem fibrose. Trata-se de uma pneumoconiose de depósito denominada *siderose* causada pelo depósito de óxido de ferro nos pulmões, que pode ser devido a fumos metálicos de ferro ou à poeira de óxidos. É também é denominada pneumoconiose do ferro, pneumoconiose da hematita ou pulmão do soldador. A quantidade de ferro depositada nos pulmões foi avaliada por meios magnéticos e, nos indivíduos não expostos ocupacionalmente, foi encontrado menos de 4 mg, enquanto que em soldadores expostos por mais de 18 anos chegou a 2.000 mg. De qualquer maneira, a siderose é considerada uma pneumoconiose benigna (ACGIH, c2006; PLACIDI, c2015; PONKA; TENENBEIN; EATON, c2015).

Os sais solúveis absorvidos por via inalatória possuem efeito levemente irritante, mas não há informações quanto a outros efeitos que possam causar por esta via (ACGIH, c2001d).



Quanto à carcinogenicidade, os compostos de ferro são classificados pela IARC como Grupo 3, ou seja, não carcinogênico para humanos. A mineração subterrânea de hematita é classificada no Grupo 1 (carcinogênico para humanos), mas por conta da inalação do gás radioativo radônio existente nas minas. O trabalho em fundição de ferro e aço também foi incluído pela IARC no Grupo 1, mas a causa de câncer é atribuída à exposição à sílica livre cristalina, ao formaldeído e a outros agentes carcinogênicos existentes nessa atividade (IARC, 2012e, 2012f).

### 9.7.3 Controle da exposição e monitoramento biológico

Para particulados de óxidos de ferro na forma de fumos ou poeira, vários países possuem limites de exposição definidos. São caracteristicamente níveis elevados, por volta de 5 mg/m<sup>3</sup>, conforme se pode ver no quadro a seguir.

**Quadro 23** Limites de exposição para óxidos de ferros – óxido de ferro III (Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CAS 1345-25-1) e óxido de ferro II (FeO, CAS 1345-25-1) - como definidos em alguns países e instituições (para jornada de 8 horas por dia)

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>
EUA (ACGIH)	5
Austrália	5
Canadá (Ontário)	5
Dinamarca	3,5
EUA (NIOSH)	5
EUA (OSHA)	10
Singapura	5
União Europeia	2

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).

Já os limites de exposição para sais solúveis de ferro, em virtude de serem levemente irritantes, possuem limites à parte e são caracteristicamente mais baixos que os de óxidos de ferro. No quadro 24 podem-se ver alguns exemplos.

**Quadro 24** Limites para particulados de sais solúveis de ferro para jornada de 8 horas diárias

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>
EUA (ACGIH)	1
Austrália	1
Canadá (Ontário)	1
Canadá (Quebec)	1
EUA (NIOSH)	1
Nova Zelândia	1
Singapura	1

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).

Em relação ao monitoramento biológico, não há qualquer indicador definido para exposição a compostos de ferro.

## 9.8 Manganês

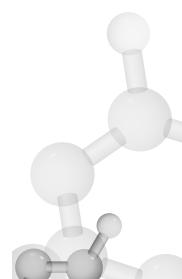
O manganês é um metal ubíquo, presente em águas, solos e alimentos, sendo o vigésimo elemento mais comum na crosta terrestre. Este metal essencial tem muitos estados de oxidação, que variam de -3 a +7. A forma Mn<sup>+2</sup> é a utilizada no organismo como parte de várias enzimas muito importantes, como a arginase, a glutamina sintetase, a fosfoenolpiruvatodescarboxilase e o manganês superóxidodismutase.

A necessidade diária de Mn é entre 1,8 mg/dia e 23 mg/dia, enquanto que a ingestão normal é entre 2 mg/dia a 9 mg/dia, sendo rara sua deficiência. Do ponto de vista industrial, é o quarto metal mais utilizado em termos de tonelagem (LUCCHINI; CAMPAGNA, c2015; MCMILLAN; DICK, c2010; TOKAR et al., c2013).

**Quadro 25** Propriedades do manganês (elementar)

CAS 7439-96-5	Símbolo atômico: Mn	Peso atômico: 55 g/mol
Número atômico: 25	Ponto de fusão: 1.246 °C	onto de ebulição: 2.061 °C

Fonte: ACGIH (2017); IFA (2018).



O seu principal minério é a pirolusita, formada principalmente por dióxido de manganês ( $MnO_2$ , CAS 1313-13-9). Cerca de 90% do Mn são adicionados ao ferro e ao aço, o que é essencial para que essas ligas tenham suas características de dureza, resistência ao desgaste, rigidez e flexibilidade. Não há substitutos para esta função do Mn no aço (LUCCHINI; CAMPAGNA, c2015; MCMILLAN; DICK, c2010).

A adição do Mn ao aço é feita por meio de ligas metálicas que contêm elevado teor do metal: a ferromanganês, que contém entre 50% e 80% de Mn, a siliconmanganês, com 6% a 70%, e a spiegeleisen, com 15% (MCMILLAN; DICK, c2010).

A extração do minério, seu processamento, transporte e posterior emprego na fabricação das ligas expõem os trabalhadores a poeiras e fumos do metal. A solda por arco elétrico também é uma atividade que potencialmente leva à exposição a fumos de Mn, pois os eletrodos de solda em geral contêm elevado teor do metal, além do que existe no próprio aço a ser soldado. As soldas com consumo de eletrodo, como a solda manual comum, são as que mais expõem ao Mn, em contraste com as sem consumo de eletrodo, como a *Tungsten Inert Gas* (TIG), por exemplo. O oxicorte por maçarico expõe menos ao Mn quando comparado com a solda a arco (MCMILLAN; DICK, c2010).

Além da área de mineração, metalurgia e soldagem, o óxido de manganês é utilizado na fabricação de pilhas secas e cerâmicas, para colorir vidros e em fogos de artifício. Na indústria química, o Mn é empregado na produção de inúmeros compostos, sendo um dos principais o etileno-bis-ditiocarbamato de manganês, conhecido como maneb (CAS 12427-38-2) e utilizado como fungicida na agricultura. Também o manganês metilciclopentadienil tricarbonil, conhecido pela sigla de MMT (CAS 12108-13-3), é um antidetonante que tem sido utilizado como aditivo na gasolina como substituto do chumbotetraetila (IPCS, 1981; LUCCHINI; ASCHNER; KIM, c2015; MCMILLAN; DICK, c2010).

### 9.8.1 Toxicocinética

De 1% a 5% do Mn ingerido é absorvido na forma de íon divalente e existe uma interação entre a absorção de  $Mn^{+2}$  e outros íons divalentes, especialmente o ferro, pois ambos competem pelo mesmo transportador no plasma (transferrina) e pelo mesmo sistema transportador de membrana (DMT 1). A carência de ferro no organismo pode aumentar significativamente a absorção de Mn, enquanto que ní-



veis de ferro mais altos diminuem a absorção do metal (ATSDR, 2012c; TOKAR et al., c2013).

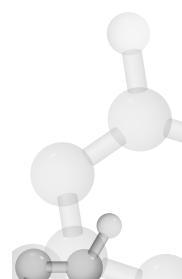
A inalação de particulados sólidos finos, como fumos metálicos, pode ocasionar a absorção de Mn através do nervo olfatório diretamente para o cérebro, evitando assim a barreira hematoencefálica. Esta via é bem documentada em animais, mas há alguma controvérsia quanto a possuir papel relevante na absorção em seres humanos (LUCCHINI; CAMPAGNA, c2015; LUCCHINI et al., c2015; MCMILLAN; DICK, c2010; TOKAR et al., 2013).

A absorção pela via respiratória é em geral dada como entre 40% a 70% do Mn, mas pode variar muito dependendo do tamanho da partícula e da solubilidade do composto. Os particulados respiráveis ( $<5\text{ }\mu\text{m}$ ) e os ultrafinos ( $<0,1\text{ }\mu\text{m}$ ) têm absorção mais eficiente. Os óxidos são pouco solúveis, enquanto que os sais divalentes são bem absorvidos (ATSDR, 2012c; LUCCHINI et al., c2015).

O Mn circula ligado a proteínas do plasma e em eritrócitos. No fígado, é distribuído para todo organismo ligado à transferrina. No cérebro, entra por transporte ativo através da barreira hematoencefálica, mas a saída é por difusão passiva e, por isso, a meia-vida neste compartimento é muito longa. No SNC, o Mn se deposita nos núcleos da base (LUCCHINI; CAMPAGNA, c2015; LUCCHINI et al., c2015; MCMILLAN; DICK, c2010; TOKAR, et al., c2013).

A excreção do Mn pela urina é mínima, ocorrendo praticamente toda pelas fezes por meio da bile, de descamação da mucosa intestinal e pela secreção pancreática. Alterações de excreção biliar podem elevar a carga corporal de Mn e conduzir a danos no SNC, como no caso de insuficiência hepática, que leva à encefalopatia hepática ou a Parkinson hepático, mas regredire depois de transplante de fígado e da retomada da excreção biliar de Mn. Pode-se demonstrar o acúmulo de Mn nos gânglios basais, especialmente na substância nigra e no globo pálido por meio da ressonância magnética nuclear pelo sinal T-1 desse metal paramagnético (LUCCHINI et al., c2015).

A meia-vida é muito variável. Ratos submetidos à instilação endotraqueal de cloreto de manganês ou óxido de manganês excretaram 50% da dose nas fezes entre três a sete dias. Macacos expostos a cloreto de manganês marcado (com o isótopo radiativo  $^{54}\text{Mn}$ ) por via inalatória excretaram metade da dose em poucas horas, mas o restante foi retido nos pulmões e no cérebro e sua eliminação foi muito demorada, com meia-vida biológica entre 12 e 250 dias (LUCCHINI et al., c2015).



Em humanos, estudo realizado com compostos marcados com Mn radioativo ( $^{54}\text{Mn}$ ) com única injeção em indivíduos normais demonstrou meia-vida de 37 dias no organismo em geral, 25 dias no fígado e 54 dias no cérebro. No sangue e no plasma, a meia-vida foi de apenas 1,5 minuto. Em outro estudo, foi encontrada diferença significativa da meia-vida entre indivíduos saudáveis e indivíduos com deficiência de ferro na dieta. Também entre mineiros de Mn com elevadas exposições, a meia-vida dos que tiveram quadros de doença neurológica (manganismo) foi de 34 dias, enquanto os que trabalharam nas mesmas condições e não foram acometidos pela doença tiveram meia-vida de Mn bem mais curta: 15 dias. Este tipo de achado pode ser uma das explicações para a questão da marcada hipersusceptibilidade individual para a doença (IPCS, 1981).

### 9.8.2 Toxicodinâmica e efeitos

A exposição a concentrações elevadas de fumos de Mn pode causar febre dos fumos metálicos, semelhante a outros metais, mas, além desse efeito, os fumos em conjunto com a exposição a poeiras pode causar irritação, tosse e pneumonite química. Esta inflamação frequentemente evolui para pneumonias bacterianas e é denominada *pneumonia mangânica*. Exposições menores, mesmo não causando pneumonia, podem levar à bronquite crônica com repercussão na função pulmonar e alterações obstrutivas (IPCS, 1981; LUCCHINI et al., c2015; McMILLAN; DICK, c2010).

Os efeitos mais importantes do Mn ocorrem no cérebro. Ele afeta os núcleos da base e pode ocasionar uma doença grave denominada *manganismo*, que, em geral, ocorre em concentrações  $>5\text{ mg/m}^3$ , mas há relatos de ocorrência mesmo com  $2\text{ mg/m}^3$  a  $3\text{ mg/m}^3$ . O manganismo acomete apenas uma pequena parcela dos expostos no mesmo ambiente, o que parece indicar o importante papel de uma susceptibilidade individual. Há relatos, por exemplo, de que alguns trabalhadores foram acometidos pela doença com poucos meses de exposição nos mesmos locais de trabalho em que outros estavam trabalhando há mais de 20 anos sem que qualquer efeito neurológico adverso tivesse sido encontrado (LUCCHINI et al., c2015). Além de uma maior meia-vida, é aventada a hipótese de alterações do metabolismo do ferro para explicar este fato (IPCS, 1981; LUCCHINI et al., c2015).

O acúmulo de Mn nos expostos leva a dano nas células receptoras de dopamina nos gânglios da base, mas a síntese e a liberação de

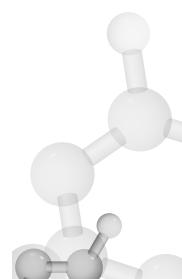


dopamina não são afetadas, o que é corroborado pela falta de resposta à terapia com L-DOPA no manganismo, diferentemente do que ocorre com a doença de Parkinson. A alteração nos receptores de dopamina tem consequências em toda a cadeia de respostas dopaminérgica e esclarece os distúrbios no movimento, mas ainda não se tem uma explicação completa para os outros efeitos que ocorrem no humor e na cognição. No entanto, em adição ao dano ao sistema dopaminérgico, outros neurotransmissores poderiam estar envolvidos, como na diminuição da recaptura do glutamato pelos astrócitos, além de alterações nos neurônios GABA (LUCCHINI et al., c2015; MCMILLAN; DICK, c2010).

Um efeito que tem sido valorizado nos últimos anos é o aumento da secreção de prolactina por alteração do eixo hipotalâmico-hipófise-pituitária. Ele tem sido recentemente considerado um sinal muito precoce das alterações do Mn no SNC, que pode evoluir ou não para doença neurológica aberta (LUCCHINI et al., c2015; TUTKUN et al., 2014).

O manganismo é reversível somente em fases precoces, mas, após iniciado o quadro clínico na fase 2 (ver a seguir), em geral é lentamente evolutivo, mesmo com o afastamento da exposição. Os estágios de evolução da doença são (LUCCHINI et al., c2015; MCMILLAN; DICK, c2010):

- a) Estágio 1: o desempenho em testes neuropsicológicos podem ser as primeiras e talvez as únicas manifestações, mas tais achados são alvo de grande controvérsia em relação à sua reproduibilidade e insuficiência de padrão dose-resposta. Podem ainda aparecer leves alterações de equilíbrio com sinal de Romberg sensibilizado positivo, assim como diminuição do olfato. O aumento da prolactina também pode estar presente;
- b) Estágio 2: é o período de aparecimento de sinais e sintomas mais claros, porém, se neste momento não se pensar na possibilidade de manganismo e não for obtida uma boa história ocupacional, o diagnóstico não é realizado. Esta fase se inicia com sintomas inespecíficos como fraqueza, irritabilidade, nervosismo, insônia, cefaleias e confusão mental. Na evolução, aparece neuropatia autonômica com impotência sexual e perda de controle de esfincteres. O mais característico da doença é a “loucura mangânica”, com crises incontroláveis de riso e choro, muitas vezes alternadas, atos compulsivos, alucinações e, às vezes, agressividade, fala incoerente e excessiva. Aparece também dificuldade para caminhar por conta de rigidez e sensação de peso nos membros inferiores, podendo aparecer



o andar na ponta dos pés, denominado “passo em bailarina”. É frequente o paciente relatar que a doença começou quando “comecei a cair e rir”.

- c) Estágio 3: a rigidez começa a tomar conta do paciente. A fala se torna lenta e monótona e a face contraída, com aspecto de riso sardônico. Os movimentos ficam lentos e pode aparecer um tremor fino, postural, e de movimento, não como na doença de Parkinson, que é de repouso. Faz parte ainda do quadro clínico a perda da coordenação motora, da propulsão e a da retropulsão.
- d) Estágio 4: nesta fase há melhora dos sintomas relacionados ao psiquismo, como as crises de riso e choro, mas há acentuada piora neurológica com rigidez acentuada, tremor de movimento e geralmente o paciente não consegue mais andar.

A evolução entre o início da fase 2 até a 4 ocorre em cerca de cinco anos, não havendo regressão do quadro, mesmo com a afastamento. A imagem em ressonância magnética no início mostra acúmulo de Mn (T1) nos núcleos da base, especialmente no globo pálido, mas isso só mostra o acúmulo de Mn e tem relação com a exposição recente ao metal e não com os efeitos. O afastamento do paciente leva ao gradativo desaparecimento do sinal T1 característico em cerca de oito meses (LUCCHINI et al., c2015; MCMILLAN; DICK, c2010).

Deve-se frisar que pacientes com exposição elevada a Mn, mas sem doença, também apresentam acúmulo de Mn evidenciado pela ressonância, assim como quem tem doença hepática e, ainda, quem têm excesso de Mn em dieta parenteral. Importante que o sinal T1 deve ser diferenciado de depósitos de ferro, restos de hemoglobina, melanona, neurofibromatose e calcificação (MCMILLAN; DICK, c2010).

A diferença entre manganismo e doença de Parkinson é que esta não possui acúmulo de Mn e sua *positron emission tomography* (PET – tomografia de emissão de pósitrons) funcional com fluorodopa marcado mostra diminuição na captação no corpo estriado, enquanto no manganismo é normal (LUCCHINI et al., c2015).

Ainda há um polimorfismo genético (SLC30A10) que determina uma alteração no metabolismo de Mn, levando à hipermanganesmia, à policitemia e à hepatopatia crônica com cirrose (síndrome da cirrose-distonia-policitemia). Há também acúmulo de Mn nos núcleos da base e alterações neurológicas semelhantes ao manganismo, mesmo sem exposição alguma ao metal (LUCCHINI et al., c2015).

O quadro clássico de manganismo que pode acometer expostos a elevadas concentrações de manganês é consensual entre os autores, mas há muitas divergências quanto à existência ou não de quadros de alterações neurocomportamentais leves evidenciados apenas em testes específicos que ocorreriam mesmo em baixas concentrações e de uma verdadeira doença de Parkinson. Além das diferentes características entre ambas as doenças, conforme foi visto anteriormente, o manganismo é, ainda, típico de elevadas concentrações, enquanto a doença de Parkinson acometeria trabalhadores expostos a baixas concentrações por longos períodos de tempo. Há inclusive alguns trabalhos que relacionam aumento da prevalência de Parkinson em ex-soldadores (ACGIH, c2013a; LUCCHINI et al., c2015). Já outros autores não estão convencidos dessas observações, tanto em relação aos testes neuropsicológicos, quanto aos trabalhos epidemiológicos sobre aparecimento tardio de doença de Parkinson (MCMILLAN; DICK, c2010).

Essas divergências estão na base da grande variação dos LEOs de manganês que existem atualmente e que serão vistas mais adiante. Em vista desses fatos, seria pouco prudente não trabalhar para minimizar ao máximo a exposição a um agente químico com potencial tão perigoso, bem como não aumentar os cuidados na avaliação de saúde dos expostos.

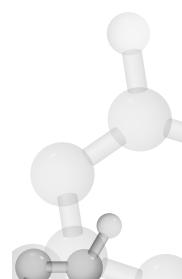
Em relação a outros efeitos crônicos, o Mn não é considerado carcinogênico, sendo classificado como A4 (não carcinogênico) pela ACGIH e pela EPA (ACGIH, c2013a; LUCCHINI et al., c2015).

### **9.8.3 Tratamento**

Não há tratamento eficaz para o manganismo. O afastamento do trabalho quando do quadro inicial é o que se tem de melhor. O tratamento quelante com EDTA não é eficiente, diferentemente da síndrome da cirrose-distonia-policitemia, para a qual é eficaz. O manganismo também não responde bem à terapia com L-DOPA, que é eficaz no caso da doença de Parkinson (LUCCHINI et al., c2015; MCMILLAN; DICK, c2010).

### **9.8.4 Controle de exposição e monitoramento biológico**

Em consequência das muitas controvérsias relativas aos efeitos e às concentrações que os causariam, conforme já descrito, há grande



variação nos limites ocupacionais, dependendo do país/instituição. Somente dentro do Canadá, entre duas províncias, a diferença dos LEOs é da ordem de 25 vezes. No quadro a seguir, podem-se ver exemplos de alguns países.

**Quadro 26** Limites ocupacionais de manganês e seus compostos inorgânicos para média ponderada de 8 horas de exposição em alguns países e instituições

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>	Observações
EUA (ACGIH)	0,02	Particulado respirável
EUA (ACGIH)	0,1	Particulado inalável
Alemanha (DFG)	0,02	Particulado respirável
Áustria	1	Particulado inalável
Canadá (Ontário)	0,2	Particulado inalável
Canadá (Quebec)	5	Particulado inalável
EUA (NIOSH)	1	Particulado respirável
EUA (OSHA)	5	Para 15 mim. part. respirável

Fonte: ACGIH (2017) e IFA (2018).

Quanto ao monitoramento biológico, como não há boa correlação entre a exposição ao metal e as dosagens de Mn tanto no sangue quanto na urina, e também não há correlação com efeitos, não existe nenhum indicador estabelecido para manganês. A Società Italiana di Valori di Riferimento determinou que os valores de manganês na urina estão entre 0,2 µg/L e 4,0 µg/L (LUCCHINI et al., c2015).

Na Alemanha, como em outros países, não houve estabelecimento de indicador biológico com limite (BAT), mas apenas de valor BAR, que é de 15 µg/L. Vale recordar que o BAR é um valor de referência estabelecido a partir dos valores encontrados na população não exposta ocupacionalmente e não de um limite biológico, sendo utilizado

quando não é possível estabelecer limite biológico por falta de correlação entre a exposição e a concentração em meio biológico (DFG, 2018).

Resta a questão de como monitorar a saúde de trabalhadores expostos a manganês. O ideal seria a realização de avaliações neuropsicológicas para verificar se não está havendo alguma disfunção leve. O problema é que os métodos desses testes estão sendo questionados atualmente, além de o desempenho nele ser determinado fundamentalmente pelo examinador, o que, em situações de conflito, pode resultar falsos positivos (ARZUBI; MAMBRINO, c2010).

A dosagem de prolactina e a realização de um detalhado exame neurológico por ocasião dos exames periódicos são, no momento, a melhor estratégia para evitar a progressão dos efeitos do metal, pois, em caso de detecção de alterações, é possível evitar sua progressão e mesmo a reverter afastamento do trabalhador da exposição ao metal.

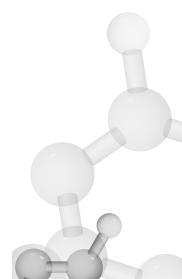
De qualquer forma, o ideal é tomar medidas de prevenção ambiental, mantendo as concentrações de Mn o mais baixo possível.

## 9.9 Mercúrio

Este metal é único cuja forma metálica está em estado líquido em temperatura ambiente, além de ser pouco reativo. O Hg pode se apresentar em várias formas e cada uma possui propriedades físico-químicas e toxicológicas completamente diferentes entre si, por isso a especificação correta do composto é muito importante.

A forma metálica ( $\text{Hg}^0$ , CAS 7439-97-6) pode ser absorvida pela pele e pelos pulmões, mas não pelo trato gastrointestinal, sendo muito tóxica para o SNC. Já os compostos inorgânicos de mercúrio (saís e óxidos), formados com o Hg nas valências +1 ou +2, são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal, mas pouco através da pele, sendo marcadamente nefrotóxicos e pouco tóxicos para o SNC. Os compostos mais solúveis, como cloreto mercúrico ( $\text{HgCl}_2$ , CAS 7487-94-7), cloreto mercuroso ou calomelano ( $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$ , CAS 10112-91-1) ou ainda o nitrato mercúrico ou nitrato de mercúrio II ( $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ , CAS 10045-94-0), são mais absorvíveis por via gastrointestinal que o óxido mercúrico ou óxido de mercúrio II ( $\text{HgO}$ , CAS 21908-53-2).

Muitos compostos mercuriais, tanto orgânicos quanto inorgânicos, foram utilizados como medicamentos no passado. O cloreto mer-



curoso ou calomelano, por exemplo, teve sua nefrotoxicidade aproveitada como diurético e era utilizado ainda como laxante e desinfetante. Também havia uso de pomadas de compostos inorgânicos de mercúrio que, preparados desta forma, apresentavam absorção cutânea. Muito do conhecimento que se tem hoje dos efeitos tóxicos dos compostos inorgânicos foi obtida com uso como medicamentos, tanto por via oral como em pomadas e unguedtos (ACGIH, c2001g; ATSDR, 1999; BERLIN, 2015; IPCS, 1991; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c20155).

As formas orgânicas são completamente diferentes. Os alquilmercúrios, compostos formados por ligação covalente entre o mercúrio e radicais alquil, são extremamente perigosos. O mais conhecido representante desta classe de compostos orgânicos é o metilmercúrio ( $\text{CH}_3\text{-Hg}^+$  ou  $\text{MeHg}$ , CAS 22967-92-6), que causa perda de visão, audição, equilíbrio, neuropatia periférica global com paralisias e perda de sensibilidade, além de ser extremamente teratogênico. Essa síndrome ficou conhecida como *doença de Minamata* por ter sido identificada na localidade com este nome, no Japão, nos anos 1950. A intoxicação foi causada pelo lançamento deste composto no mar por uma indústria química, contaminando os frutos do mar, base da dieta dos habitantes da aldeia, e ocasionando o episódio (ACGIH, c2001f, IPCS, 1990b; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

Há ainda outras classes de organomercuriais que possuem diferenças toxicológicas significativas si. Como exemplo, há os *arilmercúriais*, que incluem o *fenilmercúrio* ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg}$ , CAS 23172-37-4), o qual, mesmo sendo orgânico, tem menor toxicidade e não causa a doença de Minamata (ATSDR, 1999; BERLIN, 2015; IPCS, 1990b).

Do ponto de vista ocupacional, a forma mais importante é a metálica. Já os compostos inorgânicos, representados por seus sais e óxidos, têm menos relevância ocupacional, seja por sua menor toxicidade, seja pela pouca absorção e pouca utilização atualmente.

Já a forma orgânica, notadamente os alquilmercuriais, é de grande importância ambiental e pouca ocupacional, visto que hoje tem sua utilização restrita, embora já tenham ocorrido casos ocupacionais no passado, inclusive alguns de intoxicação por sais de metilmercúrio, que eram utilizados como fungicidas para tratamento de sementes. Há relatos de que, em uma fábrica inglesa que fazia tratamento de sementes com estes compostos, alguns trabalhadores foram acometidos por uma estranha doença neurológica. Um médico inspetor de fábrica do Reino Unido, ao examiná-los, notou a semelhança com a doença misteriosa

(*kibyo* em japonês) que acometia, na época, os moradores de Minamata, fato este que ajudou muito na elucidação da etiologia da moléstia (BAXTER; IGISU, c2010b).

Importante citar que, enquanto o metilmercúrio é um cátion com carga positiva que está sempre ligado em um ânion (nitrato, cloreto etc.) e forma cristais pouco solúveis em água e solúveis em lipídeos, o dimetilmercúrio –  $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$  (CAS 593-75-8) – é um líquido volátil rapidamente absorvido através da pele, sendo demetilado no organismo e formando metilmercúrio. Já ocorreram acidentes ocupacionais dessa forma, como, por exemplo, um trabalhador de laboratório de pesquisa que sofreu contato accidental da substância com a pele e os sintomas da doença de Minamata se iniciaram alguns meses depois (BAXTER; IGISU, c2010b).

Como a forma metálica possui maior interesse do ponto de vista ocupacional, este capítulo vai tratar mais especificamente dela.

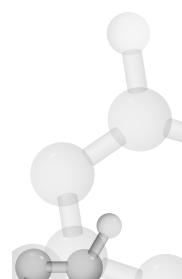
**Quadro 27** Propriedades do mercúrio (elementar ou metálico)

CAS 7439-97-6	Símbolo atômico: Hg	Peso atômico: 200 g/mol
Número atômico: 80	Ponto de fusão: -39 °C	Ponto de ebulação: 356 °C

Fonte: NCBI (2019).

O Hg metálico é utilizado no garimpo de ouro, na produção de lâmpadas fluorescentes, instrumentos de precisão (como barômetros, termômetros), soda cáustica (como eletrodo no processo de eletrólise da salmoura), amalgama dentário, na fabricação de pilhas, em indústrias químicas, entre outras aplicações. Na Inglaterra do século XIX, a intoxicação por mercúrio era tão comum entre os chapeleiros que utilizavam nitrato de mercúrio<sup>13</sup> para tratar as peles de coelho com as quais confeccionavam o feltro para os chapéus, que os termos “louco como

<sup>13</sup> O nitrato de mercúrio era utilizado em solução aquosa concentrada, na qual as peles de coelho eram mergulhadas e depois secadas. No processo de secagem, ocorria formação de mercúrio metálico e os chapeleiros eram expostos aos vapores em suas pequenas e mal ventiladas oficinas (WIKIPEDIA, 2019?).



chapeleiro” (*mad as a hatter*) ou “tremor de chapeleiros” (*hatter’s shakes*) passaram a ser comuns (BAXTER; IGISU, c2010b; BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015).

A Convenção de Minamata, elaborada pela ONU em 2013 e ratificada pelo Brasil, tem como meta eliminar o uso deste metal em todas as atividades em que isso seja possível e estabelece prazos para cada uma até a próxima década (ONU, 2017).

A eliminação do metal no garimpo, onde o Hg<sup>0</sup> é utilizado para formar um amalgama que facilita a extração do ouro, é um dos principais objetivos da Convenção, mas o fato de muitas vezes esta prática ocorrer em garimpos ilegais pode dificultar o alcance deste objetivo.

Em relação à exposição não ocupacional, dois terços provêm de emissões humanas (queima do carvão, efluentes industriais, lixo, como lâmpadas fluorescentes quebradas, pilhas de Hg etc., uso em garimpo de ouro, mineração e refinação, entre outras) e um terço de fontes naturais, como vulcões e evaporação do solo (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015).

O mercúrio possui um ciclo no qual a forma elementar evapora e permanece até um ano em média na atmosfera, sendo uma parte oxidada a forma iônica, voltando para o solo, onde pode ser reduzido a metálico novamente e evaporado. Parte do mercúrio pode ser metilado por microrganismos presentes nos sedimentos de mares, rios e lagos e formar metilmercúrio, que acaba na cadeia alimentar e se concentra nos frutos do mar. As maiores fontes de Hg para o ser humano são a ingestão de frutos do mar, mesmo em locais isentos de contaminação por Hg, e os amalgamas dentários, no entanto, mesmo com ambas as fontes em conjunto, o metal permanece em níveis abaixo do perigo, exceto se os frutos do mar provierem de locais muito contaminados, em que possa ocorrer maior formação de metilmercúrio (BAXTER; IGISU, c2010b; BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; TOKAR et al., c2013). Já a absorção de Hg proveniente dos amalgamas dentários é considerada muito baixa (TOKAR et al., c2013).

### 9.9.1 Toxicocinética

O mercúrio metálico é volátil e seus vapores são absorvidos através da pele e dos pulmões, sendo que esta última via de maior im-



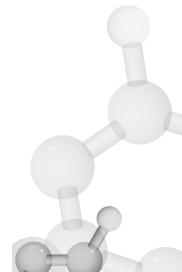
portância, pois cerca de 80% do vapor inalado são absorvidos. A absorção por via digestiva é irrelevante, pois menos de 0,01% do Hg elementar ingerido é absorvido e, como não exerce efeitos locais no tubo digestivo, esta via não tem efeito algum no organismo (ACGIH, c2001g; BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015).

A distribuição pelo organismo do Hg<sup>0</sup> absorvido por pulmão e pele é muito rápida graças ao fato de ser um átomo isolado, livre e neutro eletricamente, que o deixa lipossolúvel, podendo desta forma se difundir com facilidade pelas membranas celulares. Essa característica físico-química permite a penetração fácil através da barreira hematoencefálica, podendo atingir altas concentrações no SNC (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015).

A forma elementar vai sendo oxidada por meio da catalase, tanto nos eritrócitos quanto em outros tecidos, e se transforma em íons Hg<sup>+</sup> ou Hg<sup>+2</sup> que já possuem comportamento de distribuição semelhante aos demais íons metálicos. Assim vai ocorrendo a distribuição das duas formas simultaneamente: a elementar neutra e lipossolúvel, e a iônica, mais hidrossolúvel. No balanço final, atinge, além do SNC, rins, fígado, mucosa intestinal, miocárdio, pele e outros tecidos. No cérebro, concentra-se mais na substância cinzenta do que na branca. O principal órgão de depósito é o rim e a maior concentração é no túbulo contornado proximal, onde se liga a uma metalotioneína produzida por estas células (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

Já os compostos inorgânicos de mercúrio são pouco absorvidos através da pele, mas alguns podem ser melhor absorvidos do que outros. A absorção é maior no trato gastrointestinal, entre 7% a 15%, dependendo da hidrossolubilidade do composto. Aerodispersões de compostos inorgânicos teoricamente poderiam ser absorvidos por via pulmonar, mas não existem dados que confirmem este fato. Na distribuição, a maior parte fica distribuída em diversos tecidos, especialmente os rins, mas há uma pequena taxa de redução da forma iônica a elementar no organismo e, assim, um pouco de mercúrio iônico absorvido pode passar a barreira hematoencefálica em função da carga elétrica do íon e atingir o SNC (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015).

A forma metálica oxidada à iônica dentro do SNC possui muita dificuldade de sair deste compartimento em virtude da mudança de características de solubilidade e, desse modo, tende a permanecer neste compartimento.



A excreção do mercúrio ocorre principalmente na forma iônica pelas fezes e pela urina, mas também pela descamação cutânea. Uma parte pode ainda ser eliminada pelo ar exalado na forma de mercúrio elementar, tanto do que foi absorvido antes de ser oxidado, quanto uma pequena parcela que pode sofrer redução de iônico para metálico novamente. Os compostos iônicos que não alcançarem o SNC também podem ter parte excretada pelo ar exalado, pois, naturalmente, podem ser reduzidos a mercúrio elementar (ATSDR, 1999; BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015).

A excreção urinária no início da exposição ao metal é de apenas 13% do total absorvido, mas, após seis meses a um ano de exposição, atinge quase 60% da excreção total.

A meia-vida do mercúrio é complexa e depende de cada compartimento, mas a maior parte é eliminada por urina e fezes em cerca de dois meses depois de cessada a exposição, mas o que fica retido no SNC tem meia-vida de vários anos.

### 9.9.2 Toxicodinâmica e efeitos

O mecanismo de ação proposto para o mercúrio é sua reatividade na forma iônica, em especial o íon bivalente ( $Hg^{+2}$ ), que é extremamente reativo com grupos sulfidrila. Assim, pode interagir com muitos sítios de proteínas em enzimas e moléculas transportadoras, formando, com o aminoácido cisteína (CYS), uma ligação entre duas cisteínas (CYS-S-Hg-S-CYS) que leva a graves repercussões nas células, inclusive em transporte de íons cálcio e potássio nos poros e canais iônicos das membranas celulares. Isso pode afetar os potenciais de membrana em neurônios e aumentar ou diminuir a liberação de neurotransmissores, a liberação de citocinas, hormônios etc. (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015). O Hg elementar é a forma mais facilmente absorvida e distribuída, devendo ser oxidada para provocar os efeitos.

Os efeitos do mercúrio metálico e de seus compostos inorgânicos diferem em vários aspectos e por isso serão tratados separadamente.

#### 9.9.2.1 Mercúrio metálico

A exposição aguda a concentrações muito elevadas de vapor de mercúrio é extremamente lesiva aos pulmões e é normalmente aciden-



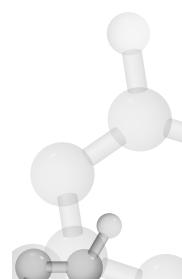
tal. Níveis elevados ( $800 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a  $900 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) causam repentina pneumonite química com tosse, dispneia intensa, bronquite erosiva, edema pulmonar agudo e morte por insuficiência respiratória. Em concentrações menores, ocorre quadro pulmonar grave, mas não morte, embora haja possibilidade de pneumonia lobar e fibrose intersticial por pneumonite química. Nas mucosas, ocorrem conjuntivite, estomatite com sialorreia intensa e gengivite, seguidos de quadro que envolve o SNC com tremores e fasciculações musculares e renal com hematúria, oligúria e insuficiência renal por necrose tubular proximal. Pode ainda ocorrer hepatopatia, diarreia e dor abdominal (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; IPCS, 1991; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

Deve-se ter em mente que os garimpeiros de ouro fazem “queima do ouro” com maçarico, evaporando o Hg<sup>0</sup> do amalgama Hg/Au com maçarico a GLP, o que leva a grandes exposições ao metal. Nessas condições, parte significativa do mercúrio será oxidada a óxidos de mercúrio (SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015), uma forma menos lesiva absorvida pelos pulmões, mas ainda haverá um pouco de vapor de mercúrio e, portanto, é uma atividade de elevado risco.

A ingestão do mercúrio elementar é inócua, pois praticamente não é absorvido e não tem efeitos locais na mucosa do trato gastrointestinal. Na pele, a absorção é baixa (1% a 3%), porém mais significativa, embora não possua efeitos no local de contato (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

A exposição a baixas concentrações por períodos prolongados (em geral anos) leva à intoxicação crônica pelo mercúrio metálico, conhecida por *hidrargirismo* (ou *mercurialismo*), atingindo principalmente o SNC. O quadro inicial é denominado *micromercurialismo* e é caracterizado por sintoma astênico-vegetativo pouco específico como fraqueza, cansaço fácil, anorexia, perda de peso e alterações neurocomportamentais. Se a exposição é a concentrações relativamente baixas ( $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$  a  $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), esse quadro se mantém indefinidamente, até o afastamento da exposição, quando, em geral melhora (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

Se a exposição for maior ( $>100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), pode ocorrer evolução para o hidrargirismo, caracterizado por alterações de humor como irritabilidade, agitação, tremores, perda da memória recente, insônia e depressão. Em casos graves, podem aparecer alucinações e delírios. O tremor, que se inicia nas extremidades (dedos, pálpebras e lábios) e pode progredir para tremor generalizado, é fino e intencional, piora com



emoção, desaparece durante o sono e é interrompido periodicamente com o aparecimento de um movimento grosseiro e descontrolado. O afastamento da exposição não reverte os danos ao SNC, podendo haver alguma melhora, mas, em casos graves e com longa exposição, em geral não apresentam melhora significativa (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

Pode aparecer ainda neuropatia periférica sensitiva, com parkestesias de extremidades, gengivite frequentemente acompanhada de perda de dentes. Essas alterações em geral desaparecem poucas semanas após o afastamento da exposição (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

Na intoxicação crônica por mercúrio elementar, não são observadas lesões em outros órgãos, como rins, pele, sistema imune e glândulas endócrinas, como no caso dos compostos iônicos de mercúrio que serão vistos a seguir (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015).

#### **9.9.2.2 Compostos inorgânicos de mercúrio**

A intoxicação aguda por compostos inorgânicos de Hg geralmente ocorre por ingestão acidental ou tentativa de suicídio, com a dose única de um grama podendo ser fatal. O quadro inicial é gastrintestinal, com precipitação de proteínas das membranas mucosas, levando à ulceração de todo o trato digestivo, vômitos, diarreia intensa, hemorragia, choque, colapso cardiocirculatório e morte. Se o paciente sobreviver nas primeiras 24 horas, aparece uma necrose tubular aguda com insuficiência renal (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

Já a intoxicação crônica ocupacional é rara. O mais comum é a exposição simultânea ao mercúrio elementar em forma de vapor e ao composto inorgânico em processos industriais. Os efeitos se manifestam principalmente nos rins, com danos nos túbulos proximais e lesões glomerulares por anticorpos antimembrana basal gerados por reação autoimune ao mercúrio. Outros efeitos são dermatite de contato por mercúrio, alterações do funcionamento do sistema imune, com depressão das respostas celulares e humorais, e ainda possíveis efeitos no funcionamento da tiroide. Se as exposições são grandes e prolongadas, podem ocorrer efeitos no SNC, como visto relatado anteriormente para o mercúrio elementar (BAXTER; IGISU, c2010b; BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

Em relação à dermatite causada por compostos inorgânicos de mercúrio, o tipo mais grave é denominado acrodímia, caracterizada por inchaço doloroso e vermelhidão nas palmas das mãos e nas plantas dos pés, tendo sido mais observada no passado em crianças tratadas com medicamentos à base de mercuriais. De maior interesse ocupacional são casos de *rash* cutâneos generalizados relacionados à inalação de vapor do metal (BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015).

Quanto ao efeito cancerígeno, nem o mercúrio elementar nem seus compostos inorgânicos são assim considerados, sendo classificados pela IARC no Grupo 3 (não classificável como carcinogênicos a humanos). Já a ACGIH, além do mercúrio metálico e de seus compostos inorgânicos, incluiu também os compostos arilmercuriais, classificando-os como A4 (não classificável como carcinogênico a humanos). O metilmercúrio especificamente é classificado pela IARC no Grupo 2B (possível carcinogênico humano), mas a ACGIH não classifica esta substância, talvez por não ter relevância em Toxicologia Ocupacional (IARC, c2019).

### 9.9.3 Tratamento

A terapia quelante para mercúrio com DMSA e/ou antilevisita britânico (british anti lewisite – BAL) pode ser útil somente para acelerar a eliminação de mercúrio em caso de exposição aguda elevada, sendo recomendada quando o trabalhador apresenta Hg-U três vezes acima do LBE (SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015). No entanto, em casos de intoxicação crônica, a terapia quelante não tem resultado na melhora do quadro.

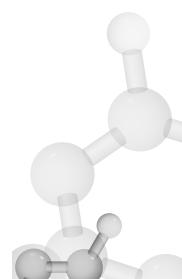
### 9.9.4 Controle de exposição e monitoramento biológico

São previstos LEOs para prevenção da intoxicação ocupacional por mercúrio em vários países e instituições.

**Quadro 28** Limites ocupacionais para mercúrio e seus compostos para média ponderada de 8 horas de exposição\*

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>	Observações
EUA (ACGIH)	0,025	Para Hg metálico e compostos inorgânicos

(...)



(...)

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>	Observações
EUA (ACGIH)	0,1	Somente para compostos arilmercuriais
Alemanha (DFG)	0,02	
Alemanha (AGS)	0,02	
Canadá (Ontário)	0,025	Incluiu arilmercuriais
Canadá (Quebec)	0,025	
EUA (NIOSH)	0,1	
EUA (OSHA)	1	

\* Inclui inorgânicos e algumas classes de orgânicos, como arilmercuriais (exceto alquilmercuriais).

Fonte: ACGIH (c2001g); IFA (2018).

Já os compostos alquilmercuriais possuem LEO bem menor, de 0,01 mg/m<sup>3</sup>, em vinte instituições e/ou países consultados. Em Israel é prevista metade do valor acima (0,005 mg/m<sup>3</sup>) para mulheres, sendo o único país com essa diferenciação entre gêneros (ACGIH, c2001f; IFA, 2018).

A dosagem de mercúrio no sangue (Hg-S) pode ser utilizada no monitoramento da exposição a compostos de mercúrio orgânico e é usada para monitoramento de alquilmercuriais, como o metilmercúrio. Para o mercúrio metálico e seus compostos inorgânicos, o Hg-S reflete bem apenas as exposições curtas a concentrações elevadas e é muito influenciado pela absorção de compostos da dieta e de amalgamas dentários, razão pela qual o Hg-S não é considerado útil para monitoramento biológico de outras formas de mercúrio que não sejam os alquilmercuriais. A ACGIH e a DFG alemã, que no passado haviam estabelecido o Hg-S como indicador biológico de exposição ao mercúrio elementar e a compostos inorgânicos, abandonaram esse parâmetro (ACGIH, c2013b; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

A dosagem de mercúrio urinário (Hg-U) é o indicador de escolha para exposição ao mercúrio elementar e a seus compostos inorgânicos, apresentando boa correlação com a exposição no ambiente ocupacional, mas somente após dez dias de exposição a concentrações elevadas (e inaceitáveis) e por volta de seis a doze meses de exposições a níveis baixos (ACGIH, c2013b; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

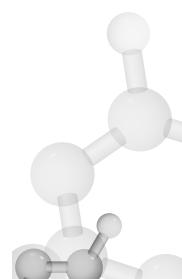
Os valores de Hg-U nas populações não expostas ocupacionalmente estão geralmente abaixo de 10 $\mu$ g/g.creat. Na Itália, os valores para os percentis 5% e 95% são respectivamente de 0,1 $\mu$ g/g.creat. e 4,5 $\mu$ g/g.creat. Na Alemanha, o percentil 95% é de 2 $\mu$ g/g.creat. e, nos EUA, a média da população em 2010 foi de 2,15 $\mu$ g/g.creat. As principais fontes de mercúrio na população não exposta são o consumo de frutos do mar e a presença de amalgamas nos dentes. Quando de uma obturação com amalgama, o Hg-U costuma subir nos três dias subsequentes e depois cai aos valores anteriores. Pessoas com muitos amálgamas e com o hábito de mascar chicletes continuamente podem ter aumento expressivo da absorção do mercúrio e, em consequência, de Hg-U, havendo relatos de alguns indivíduos em que os valores de Hg-U se aproximaram aos do LBE para expostos ocupacionalmente (ACGIH, c2013b; BERLIN; ZALUPS; FOWLER, 2015; SOLEO; D'ERRICO; LOVREGLIO, c2015).

A ACGIH estabelece valor de BEI para Hg-U colhido antes do início do último dia de jornada da semana para expostos a mercúrio metálico e seus compostos inorgânicos de 20 $\mu$ g/g.creat., valor que corresponde à exposição a 0,025 mg/m<sup>3</sup> (ou 25  $\mu$ g/m<sup>3</sup>), que é o TLV para essas substâncias. A DFG estabeleceu o valor de 25 $\mu$ g/g.creat. como BAT, que para essa entidade é o que se correlaciona com a exposição de 20  $\mu$ g/m<sup>3</sup>, que é o MAK para as mesmas substâncias, enquanto a SCOEL definiu o valor de BLV como 30 $\mu$ g/g.creat., que corresponderia a um LEO igual da DFG (ACGIH, c2013b; DFG, 2018; SCOEL, 2007).

## 9.10 Níquel

O níquel é um metal duro, prateado claro e que pode ser encontrado em vários estados de oxidação, mas o mais comum é o bivalente ( $\text{Ni}^{+2}$ ). É relativamente nobre, ou seja, é resistente à oxidação, o que, associado com sua dureza, maleabilidade, condutividade elétrica e elevado ponto de fusão, faz dele um metal de grande importância na indústria.

Pode ser utilizado na forma metálica ou de compostos inorgânicos solúveis e/ou insolúveis. Todas se apresentam como sólidos cristalinos à temperatura ambiente, com exceção do níquelcarbonila, forma líquida e volátil muito diferente e importante do ponto de vista industrial e toxicológico e que será tratada à parte.



**Quadro 29** Propriedades do níquel (elementar ou metálico)

CAS 7440-02-0	Símbolo atômico: Ni	Peso atômico: 59 g/mol
Número Atômico: 28	Ponto de fusão: 1.455 °C	Ponto de ebulição: 2.730 °C

Fonte: NCBI (2019).

A exposição ao níquel pode ocorrer pelos fumos metálicos durante o processo de soldagem de aço inox, que, além de cromo, também contém elevado teor de Ni, na produção de ligas metálicas de níquel, inclusive na fabricação do aço inox e ligas de cromoníquel, na fabricação de moedas, bijuterias, baterias de níquel-cádmio, na galvanoplastia para niquelização de superfícies metálicas, como catalizador na indústria química e petroquímica (o uso do pó metálico como catalizador na indústria petroquímica pode, por exemplo, produzir o subsulfeto de níquel por reação com os compostos de enxofre do petróleo). Os compostos insolúveis de níquel aparecem mais frequentemente na produção do metal e de ligas e os solúveis na utilização industrial (IARC, 1990; SORAHAN, c2010b; TURCI; MANZO, c2015b).

Já o níquelcarbonila ou níqueltetracarbonila ( $\text{Ni}(\text{CO})_4$ , CAS 13463-39-3) é um líquido amarelado volátil, com PE de apenas 43 °C. É um composto muito instável com uma meia-vida química à temperatura ambiente de aproximadamente cem segundos. A 25 °C já se decompõe em vários compostos, como o sal insolúvel carbonato de níquel ( $\text{NiCO}_3$ , CAS 333-67-3). Por volta de 180 °C se decompõe totalmente também em níquel metálico e monóxido de carbono (ATSDR, 2005).

O principal uso do níquelcarbonila foi na obtenção do metal puro pelo *processo de mond*, que atualmente foi abandonado. Todavia, ainda é usado para recobrir superfícies com níquel metálico de elevado grau de pureza para algumas aplicações na metalurgia e na eletrônica, bem como catalizador na produção de monômeros de acrílico. Também pode ser formado como subproduto nas refinarias quando é utilizado como catalizador no craqueamento do petróleo (ACGIH, c2014b; KLEIN; COSTA, c2015; SORAHAN, c2010b; TURCI; MANZO, c2015b).

### 9.10.1 Toxicocinética

Os compostos solúveis de níquel são absorvidos rapidamente pela via respiratória e excretados pela urina e têm meia-vida entre 24



horas a 48 horas. Já os compostos insolúveis são pouco absorvidos e lentamente excretados, permanecendo nos pulmões. Cerca de 26% dos óxidos provenientes de fumos de solda de aço inox ainda não tinham sido eliminados após 42 dias de uma exposição única em ratos (KLEIN; COSTA, c2015; TOKAR et al., c2013; TURCI; MANZO, c2015b).

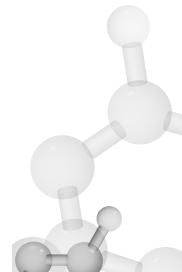
A via oral é de pouca importância ocupacional e a absorção é muito variável, dependendo da solubilidade do composto, sendo a parcela não absorvida eliminada com as fezes. A absorção por via dérmica é desprezível, mas os compostos de níquel e o próprio níquel metálico possuem efeito sensibilizante ao contato cutâneo, sendo um dos mais importantes agentes de dermatite de contato (KLEIN; COSTA, c2015; SORAHAN, c2010b; TURCI; MANZO, c2015b).

Já a absorção do níquelcarbonila pelo pulmão é rápida, pois atravessa as membranas por difusão simples e se distribui por todo o organismo rapidamente. Nas primeiras duas horas após a inalação, uma pequena parte do absorvido é eliminada pelo ar exalado e pela urina, permanecendo a maior parte ligada a macromoléculas, em especial a hemoglobina, e paulatinamente vai se transformando em íon níquel bivalente e monóxido de carbono. O CO é exalado pelos pulmões e o íon é excretado através da urina, mas como a ligação com proteínas é estável, a eliminação é muito lenta (ACGIH, c2014b; KLEIN; COSTA, c2015; SORAHAN, c2010b; TURCI; MANZO, c2015b).

### 9.10.2 Toxicodinâmica e efeitos

Os compostos de níquel são basicamente pneumotóxicos, sensibilizantes e carcinogênicos. O mais perigoso de todos os compostos de níquel é o níquelcarbonila que produz um quadro agudo. Uma exposição a apenas 30 ppm por 340 minutos já pode ser fatal a um adulto. É irritante de mucosas, pele e olhos. Quando absorvido, inibe várias enzimas importantes ao organismo, como ATPase e RNA-polimerase. Também se liga à hemoglobina formando um complexo ainda mais estável do que a carboxihemoglobina e, assim, causa também asfixia química (ACGIH, c2014b; IPCS, 1991; KLEIN; COSTA, c2015; SORAHAN, c2010b; TURCI; MANZO, c2015b).

O quadro clínico se inicia logo após a exposição e é caracterizado inicialmente por cefaleia, tosse seca, náuseas, vômitos, tonturas. Os sintomas mais tardios se iniciam entre doze horas e quatro dias após a exposição: respiração ofegante, dor intensa retroesternal, cianose, ede-



ma pulmonar e febre baixa a moderada. O raio-X de tórax mostra infiltração difusa bilateral com aspecto de pneumonite química ou intersticial. A prova de função pulmonar mostra distúrbio restritivo associado a comprometimento da difusão alvéolo-capilar: é um quadro de SARA. Se o indivíduo sobreviver, poderá haver sequela com fibrose pulmonar (ACGIH, c2014b; IPCS, 1991; KLEIN; COSTA, c2015; SORAHAN, c2010b; TURCI; MANZO, c2015b).

Também pode aparecer hepatoesplenomegalia e elevações de transaminases. Nefropatia com albuminúria, cilindrúria e até hematúria são comuns. O anatomo-patológico do pulmão mostra edema do endotélio dos capilares e edema peribronquial, os alvéolos ficam cheios de exsudato com leucócitos, linfócitos e macrófagos. Também aparecem áreas de atelectasia. Se o paciente sobrevive ao quadro agudo, depois de quinze dias começa uma lenta melhora. Entre três e seis meses há a recuperação completa do paciente, mas frequentemente com áreas de fibrose pulmonar que aparecem como sequelas (ACGIH, c2014b; IPCS, 1991; KLEIN; COSTA, c2015; SORAHAN, c2010b; TURCI; MANZO, c2015b).

A aplicação endovenosa de níquelcarbonila em ratos também provoca quadro pulmonar. Há ainda relato de episódio de ingestão acidental de água contaminada com um sal solúvel de níquel por 32 trabalhadores que, após algumas horas da ingestão, apresentaram dispneia, além dos sintomas gastrointestinais. Esses fatos mostram a marcada pneumotoxicidade do níquel, sugerindo o níquelcarbonila é só uma forma mais eficaz de o metal ser absorvido e distribuído de forma maciça (IPCS, 1991; KLEIN; COSTA, c2015; SORAHAN, c2010b; TURCI; MANZO, c2015b).

Já a exposição ocupacional aos outros compostos de níquel leva geralmente a efeitos crônicos, sendo o mais comum a sensibilização ao metal, em especial pela forma metálica e seus compostos solúveis. Cerca de 10% a 20% da população possuem sensibilização ao metal. O contato com peças, ferramentas e objetos de ligas metálicas contendo níquel pode determinar o aparecimento de dermatite alérgica, causando alergia também o contato não ocupacional com bijuterias metálicas, *piercings*, botão de calça jeans etc.. O teste de contato com sais solúveis, como sulfato ou cloreto de níquel, confirma o quadro. Por vezes é difícil a caracterização ocupacional, dada a ubiquidade do contato com este metal. A sensibilização também pode ser respiratória, com o aparecimento de asma ocupacional em expostos a particulados de níquel metálico ou seus compostos, mas o mecanismo de sensibilização é pouco elucidado,

embora haja a hipótese de interação de Ni<sup>+2</sup> com macromoléculas, formando haptenos que seriam os responsáveis pela ação alérgica (KLEIN; COSTA, c2015; SOHARAN, c2010b; TOKAR et al., c2013).

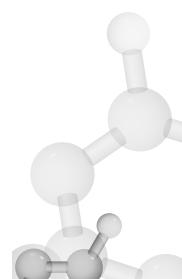
Quando os particulados inalados são fumos e névoas de compostos de níquel, além da sensibilização, também podem provocar efeitos irritativos nas mucosas, com rinofaringite, anosmia, poliposes, bronquite crônica com alteração de função pulmonar (KLEIN; COSTA, c2015; TURCI, MANZO, c2015b).

A carcinogênese é também um efeito da exposição ocupacional a níquel, sendo verificada em pulmões, cavidades nasais e seios paranasais. A IARC classifica os compostos de níquel em geral como Grupo 1 (carcinogênico com certeza para o ser humano) e o níquel metálico como Grupo 2B (possivelmente carcinogênico para o ser humano), mas há grande controvérsia quanto ao tema. A ACGIH só considera carcinogênico com certeza para seres humanos os sais insolúveis de níquel (Grupo A1), enquanto os compostos solúveis são classificados como Grupo A4 (não classificável como carcinogênico a humanos), e o níquel metálico é considerado não suspeito de carcinogênese a humanos (A5), enquanto o níquelcarbonila é A3 (carcinogênico para animais com relevância desconhecida a humanos) (ACGIH, c2001h; IARC, 1990, 2012d).

Quanto ao mecanismo de carcinogênese, acredita-se que seria por meio do íon bivalente que age por dano ao DNA, estresse oxidativo e inibição do processo de reparação do DNA. Também de importância seria o efeito epigenético, com alterações do controle gênico através de modificações de histonas. De qualquer maneira, os efeitos mutagênicos e genotóxicos dependem de certa concentração de Ni<sup>+2</sup> e, por este motivo, a SCOEL classificou o modo de ação dos compostos de níquel no Grupo C (carcinogênico genotóxico com limiar prático), ou seja, é possível ter um limite seguro de exposição ao agente (KLEIN; COSTA, c2015; TURCI; MANZO, c2015b; SCOEL, 2011).

### **9.10.3 Controle do risco e monitoramento biológico**

Como os compostos de níquel possuem efeitos muito diferentes conforme sua forma, os limites estabelecidos também são muito dependentes do tipo de composto.



**Quadro 30** Limites ocupacionais para médias ponderadas para exposição de 8 horas para níquel metálico e compostos inorgânicos, exceto o níquelcarbonila

País / Instituição	Limite em mg/m <sup>3</sup>	Observações
Alemanha (AGS)	0,006	Para qualquer forma de níquel
Canadá (Ontário)	1	Só para níquel metálico
Canadá (Quebec)	1	Só para níquel metálico
EUA (NIOSH)	0,015	Para qualquer forma de níquel
EUA (OSHA)	1	Para qualquer forma de níquel
França	1	Só para níquel metálico

Fonte: IFA (2018).

Existem países e instituições que estabelecem diferentes LEOs para compostos solúveis, insolúveis e metálico. A ACGIH e as províncias canadenses de Quebec e Ontário são exemplos deste fato.

**Quadro 31** Limites ocupacionais em mg/m<sup>3</sup> para diferentes compostos de níquel, exceto o níquelcarbonila, da ACGIH e das províncias de Quebec e Ontário

País/ instituição	Metálico	Compostos solúveis	Compostos insolúveis
ACGIH (EUA)	1,5 <sup>(*)</sup>	0,1 <sup>(*)</sup>	0,2 <sup>(*)</sup>
Canadá (Ontário)	1 <sup>(*)</sup>	0,1 <sup>(*)</sup>	0,2 <sup>(*)</sup>
Canadá (Quebec)	1 <sup>(**)</sup>	0,1	1

(\*) Particulado inalável

(\*\*) Particulado total

Fonte: ACGIH (c2001h); IFA (2018).



Muitos países e/ou instituições possuem ainda limites específicos para determinados compostos de níquel, como óxidos, cloreto, sulfato, subsulfito, carbonato etc. (IFA, 2018).

Já o níquelcarbonila geralmente apresenta LEOs específicos, dada sua toxicidade elevada, bem como risco elevado de exposição, visto ser uma substância muito volátil.

**Quadro 32** Limites ocupacionais de níquelcarbonila estabelecidos por alguns países e instituições

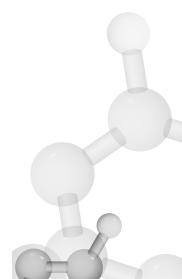
País / Instituição	Limite	Observações
ACGIH (EUA)	0,05 ppm	Valor teto
Alemanha (AGS)	0,006 mg/m <sup>3</sup>	Para 8 horas
Canadá (Ontário)	0,05 ppm	Para 8 horas
Canadá (Quebec)	0,007 mg/m <sup>3</sup>	Para 8 horas
EUA (NIOSH)	0,007 mg/m <sup>3</sup>	Para 8 horas
EUA (OSHA)	0,007 mg/m <sup>3</sup>	Para 8 horas
Reino Unido	0,1 ppm	Para 15 minutos

Fonte: ACGIH (c2014b); IFA (2018).

Não foi observada correlação entre exposição ou efeitos de qualquer forma de níquel e a dosagem de níquel em algum fluido biológico e, por esse motivo, não existe indicador biológico de exposição ao metal estabelecido. O valor médio de níquel urinário (Ni-U) normal em populações não expostas ocupacionalmente varia entre 1 µg/L e 3 µg/L. Na Itália, a Societá Italiana di Valori de Riferimento encontrou na população italiana não exposta uma média geométrica de 0,5 µg/L de Ni-U com um intervalo de 0,1 µg/L a 5 µg/L (TURCI; MANZO, c2015b).

Na Alemanha, como em outros países, não houve estabelecimento de um indicador biológico com um limite (BAT), mas apenas de um valor BAR, que é de 3 µg/L de níquel. Recordando que o BAR é um valor de referência estabelecido a partir dos valores encontrados na população não exposta ocupacionalmente e não um limite biológico de exposição ocupacional, sendo utilizado quando não é possível estabelecer um limite biológico por falta de correlação e devendo ser interpretado apenas por especialistas (DFG, 2018).

A impossibilidade de definir um indicador de exposição ocupacional também levou a União Europeia, por meio da SCOEL, a esta-



belecer o mesmo valor da Alemanha (3 µg/L) para o Ni-U como BGV, que não é um LBE, e possui um conceito semelhante ao BAR alemão (SCOEL, 2011).

## 9.11 Zinco

O zinco é um metal essencial para o ser humano, pois é necessário para o funcionamento de centenas de enzimas envolvidas em catálises, como a síntese do grupo heme, a divisão celular, o controle gênico até o reparo do DNA.

**Quadro 33** Propriedades do zinco (elementar ou metálico)

CAS 7440-66-6	Símbolo atômico: Zn <sub>3</sub>	Peso atômico: 65 g/mol
Número atômico: 30	Ponto de fusão: 419 °C	Ponto de ebulação: 907 °C

Fonte: NCBI (2019).

É um metal reativo na forma metálica e forma vários compostos, mas apenas dois possuem importância para Toxicologia Ocupacional: o óxido de zinco (ZnO) e o cloreto de zinco (ZnCl<sub>2</sub>), principalmente na forma de fumos, razão pela qual não existem limites ocupacionais estabelecidos para a forma metálica nem para a maioria de seus compostos, exceto para os dois citados.

O zinco metálico, quando aquecido, forma fumos metálicos que são constituídos principalmente por óxido de zinco, na forma de particulados sólidos na faixa respirável. A exposição a fumos é a principal forma em que ocorre a exposição ocupacional a este metal.

**Quadro 34** Propriedades do óxido de zinco

CAS 1314-13-2	Fórmula: ZnO	Peso molecular: 81 g/mol
Ponto de fusão: 1.974 °C	Ponto de ebulação: decompõe após a fusão.	
É um pó branco insolúvel em água		

Fonte: NCBI (2019).

O ZnO em forma de pó é amplamente utilizado para aditivos em adesivos, tintas, plásticos, vidro, cerâmica, borracha, alimentos etc. Como é adstringente e secante, é utilizado na indústria farmacêutica e cosmética em cremes, pomadas, bandagens, unguedos e na formulação de protetores solares (AGGETT, c2010b; IPCS, 2001b; NCBI, 2019).

A exposição a fumos metálicos ocorre principalmente por ocasião de soldagem de chapas galvanizadas (tratadas com zinco na superfície para proteção de corrosão) e na produção de ligas metálicas com zinco, como latão (cobre e zinco), ou na fundição destas ligas para produção de artefatos, como, por exemplo, ferragens e metais sanitários (AGGETT, c2010b; IPCS, 2001b).

### **9.11.1 Toxicocinética**

O zinco é absorvido por via oral através de transporte ativo pelos mesmos mecanismos da absorção de ferro e cobre, e por isso sua ingestão em excesso pode levar à deficiência de ferro e cobre por conta da competição pelo transportador.

Ele se liga à albumina, à alfa-2-macroglobulina, à transferrina e ainda à metalotioneína, cuja síntese é induzida pelo zinco, e pode ser distribuído por vários compartimentos desta forma. No organismo, não há um órgão de depósito preferencial, mas altas quantidades de metal estão depositadas na próstata, pâncreas e rins. Sua excreção é feita principalmente pelas fezes e há um círculo enteropancreático do metal que regula sua absorção.

A necessidade diária de Zn é de 7 mg/dia a 11 mg/dia (SANDSTEAD, c2015), quantidade que só perde para as necessidades de ferro, mas doses acima de 60 mg/dia já podem levar a sintomas de excesso, caracterizados pela falta de ferro e cobre no organismo. Se há ingestão de zinco além das necessidades, há um aumento da síntese de metalotioneína nas células da mucosa intestinal que se ligam fortemente ao zinco, retendo-o no local e assim bloqueando a absorção e aumentando excreção por meio da descamação da mucosa (AGGETT, c2010b; IPCS, 2001b).

Há casos de deficiência de cobre causados por excesso de ingestão de zinco e os sintomas característicos da hipocupremia são: interferência no metabolismo de ferro, anemia, leucopenia, neutropenia, redução da atividade da superóxidodismutase e diminuição de ceruloplasmina (SANDSTEAD, c2015).



Já a absorção sistêmica de zinco por inalação de fumos não é bem conhecida e quantificada (IPCS, 2001b), mas, pela pouca solubilidade do ZnO, a absorção por esta via em trabalhadores expostos não tem sido considerada relevante em termos de metabolismo de zinco, sendo a absorção gastrointestinal de íons solúveis a fonte principal do metal. Há relatos de trabalhadores expostos ao zinco em processos de galvanização de chapas que apresentaram discreta redução de cupremia, mas nenhum efeito de deficiência de cobre foi observado (AGGETT, c2010b).

### 9.11.2 Toxicodinâmica e efeitos

#### 9.11.2.1 Fumos metálicos

O principal efeito da exposição ao Zn em forma de fumos metálicos é a *febre dos fumos dos metálicos*, também chamada de *febre dos fundidores de latão*. O quadro é agudo e começa poucas horas após a exposição, com febre alta, calafrios, mialgia, fadiga e às vezes dispneia. Também pode haver queixa de gosto metálico na boca, dor de garganta e sede. Ao raio-X de tórax, podem aparecer algumas opacidades. No lavado brônquico e no sangue pode-se observar aumento de várias citocinas, especialmente a IL-6. O quadro é autolimitado e totalmente reversível sem sequelas em 24 a 48 horas. Após um episódio de febre, a reexposição logo na sequência da recuperação não provoca novo episódio, inclusive não há aumento de IL-6 no sangue. Somente após dois a três dias de afastamento da exposição é que pode ocorrer nova manifestação do quadro e, por este motivo, também se denomina este quadro de *febre das segundas-feiras* (AGGETT, c2010b; SANDSTEAD, c2015; ACGIH, c2003).

Atualmente há um consenso quase unânime entre os autores de que não existem efeitos crônicos ou sequelas do quadro de febre dos fumos metálicos causado por zinco. No passado, haviam relatos de alguns quadros que eram considerados como “intoxicação por zinco”, mas que foram revisados à luz dos conhecimentos atuais, concluindo-se que eram causados por exposições concomitantes a outros agentes (AGGETT, c2010b; ACGIH, c2003).

Já a ingestão de grandes quantidades de sais solúveis de zinco é muito rara. A ingestão de soluções com concentrações de cerca de 2.500 mg/L pode levar a náuseas, vômitos e diarreia, e há relatos de



casos de ingestão de bebidas contaminadas por zinco em forma de íon solúvel por terem sido armazenadas em recipientes metálicos galvanizados (AGGETT, c2010b).

### **9.11.2.2 Cloreto de zinco**

Este sal ( $ZnCl_2$ , CAS 7646-85-7) tem efeitos particulares, pois é corrosivo. É utilizado como fluxo para solda, para galvanização do aço, eletrólito para pilhas, embalsamamento, desodorantes, colas, conservante de madeira e na indústria química. Também é utilizado juntamente com outras substâncias para a reação que cria fumos de  $ZnCl_2$  nas “bombas de fumaça” utilizada pela polícia para controle de distúrbios (AGGETT, c2010b; ACGIH,c2001j).

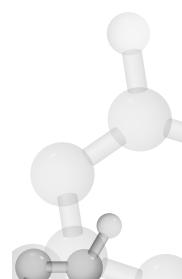
Os fumos de cloreto de zinco, além de causarem febre dos fumos metálicos como o  $ZnO$ , são lesivos às vias respiratórias. A inalação aguda pode levar a dores intensas na garganta, dispneia, pneumonite química, podendo chegar a edema agudo de pulmão. Casos de fibrose pulmonar de instalação rápida podem aparecer durante a fase de recuperação de afetados pelos fumos desta substância. Há relato de dois soldados que foram expostos a elevadas concentrações por um breve período e, após dez dias, os sintomas respiratórios moderados evoluíram para grave insuficiência respiratória e hipertensão pulmonar, levando-os a óbito alguns dias depois. A autópsia revelou fibrose intersticial e intra-alveolar, proliferação endotelial e oclusões vasculares (ACGIH, c2001j; IPCS, 2001b; SANDSTEAD, c2015).

### **9.11.2.3 Outros efeitos crônicos**

Os compostos de zinco não são considerados carcinogênicos e nem mutagênicos pela ACGIH. A IARC ainda não classificou zinco e seus compostos em relação à carcinogênese.

### **9.11.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Os limites estabelecidos para prevenção dos efeitos do zinco dependem do composto, e os limites para óxido de zinco são mais elevados do que os de cloreto de zinco. Há alguns países que estabeleceram limites para outros compostos de zinco, mas são igualmente elevados,



exceto o cromato de zinco, cuja abordagem é pela presença do cromo hexavalente e o limite é semelhante aos dos compostos de Cr(VI), considerados carcinogênicos.

**Quadro 35** Limites ocupacionais do óxido de zinco para médias ponderadas de exposições de 8 horas por dia para particulado respirável em mg/m<sup>3</sup>

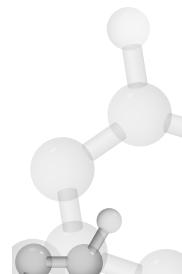
País / Instituição	Limite
EUA (ACGIH)	2
Áustria	2
Canadá (Quebec)	5
EUA (NIOSH)	5
EUA (OSHA)	5
França	5
Singapura	5
Suíça	3

Fonte: ACGIH (c2003); IFA (2018).

Já os valores dos LEOs de cloreto de zinco na maioria dos países e instituições é de 1 mg/m<sup>3</sup> para a média de oito horas de exposição, exceto na Dinamarca, que é de 0,5 mg/m<sup>3</sup> (IFA, 2018).

Para a exposição a compostos de zinco, não foi estabelecido indicador biológico, nem mesmo a DFG estabeleceu valores de referência BAR (DFG, 2018).





## *Referências*

ACGIH. Aluminium. Cincinnati: ACGIH, c2008. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Arsenic and its inorganic compounds. Cincinnati: ACGIH, c2001a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Arsenic and soluble inorganic compounds: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2001b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Arsine. Cincinnati: ACGIH, c2007. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Beryllium and compounds. Cincinnati: ACGIH, c2014a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Cadmium. Cincinnati: ACGIH, c2001c. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Cadmium: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2016. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Chromium (VI), water soluble fume: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2004a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Chromium and inorganic compounds. Cincinnati: ACGIH, c2004b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Chromium and inorganic compounds. Cincinnati: ACGIH, c2018. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2019. 1 CD-ROM.

ACGIH. Iron oxide. Cincinnati: ACGIH, c2006. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Iron salts, solubles. Cincinnati: ACGIH, c2001d. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Lead and inorganic compounds. Cincinnati: ACGIH, c2001e. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Lead and inorganic compounds: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2017. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

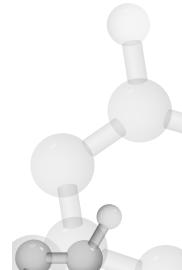
ACGIH. Manganese, elemental and inorganic compounds. Cincinnati: ACGIH, c2013a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Mercury, alkyl compounds. Cincinnati: ACGIH, c2001f. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Mercury, all forms except alkyl. Cincinnati: ACGIH, c2001g. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Mercury, elemental: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2013b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Nickel and inorganic compounds, including nickel subsulfide. Cincinnati: ACGIH, c2001h. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.



ACGIH. Nickel carbonyl. Cincinnati: ACGIH, c2014b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Tetraethyl lead. Cincinnati: ACGIH, c2001i. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. **TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Zinc chloride fume. Cincinnati: ACGIH, c2001j. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Zinc oxide. Cincinnati: ACGIH, c2003. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

AGGETT, P. Iron. *In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). Hunter's diseases of occupations.* 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010a. Chapter 22, p. 185-186.

AGGETT, P. Zinc. *In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). Hunter's diseases of occupations.* 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010b. Chapter 38, p. 249-250.

ALESSIO, L. Tossicologia dei metalli. *In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. Trattato di medicina del lavoro.* Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 61. p. 681-686.

ALI, S. A. **Dermatoses ocupacionais.** 2. ed. São Paulo: Fundacentro, 2009. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/180/Dermatose2%AA%20ed-pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

ARICI, C.; PORRU, S.; ALESSIO, L. Metalli-piombo. *In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. Trattato di medicina del lavoro.* Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 62. p. 687-710.

ARZUBI, E. R; MAMBRINO, E. (ed.). **A guide to neuropsychological testing for health care professionals.** New York: Springer, c2010.

ATKINS, P; JONES, L. Elementos do grupo principal. *In: ATKINS, P.; JONES, L. Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente.* 5. ed. Tradução técnica Ricardo Bicca de Alencastro. Porto Alegre: Bookman, 2012. Capítulo 15. p. 611-655.



ATSDR. **Toxicological profile for arsenic.** Atlanta: ATSDR, 2007. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp2.pdf>. Acesso em: 26 out. 2019.

ATSDR. **Toxicological profile for beryllium.** Atlanta: ATSDR, 2002. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp4.pdf>. 27 out. 2019. Acesso em: 27 out. 2019.

ATSDR. **Toxicological profile for cadmium.** Atlanta: ATSDR, 2012a. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

ATSDR. **Toxicological profile for chromium.** Atlanta: ATSDR, 2012b. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp7.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

ATSDR. **Toxicological profile for lead:** draft for public comment. Atlanta: ATSDR, 2019. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

ATSDR. **Toxicological profile for manganese.** Atlanta: ATSDR, 2012c. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp151.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

ATSDR. **Toxicological profile for mercury.** Atlanta: ATSDR, 1999. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp46.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2019.

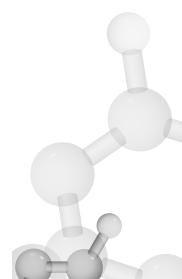
ATSDR. **Toxicological profile for nickel.** Atlanta: ATSDR, 2005. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf>. Acesso em: 30 abr. 2019. LINK NÃO ABRE

BAXTER, P. J.; IGISU, H. Lead. In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). **Hunter's diseases of occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010a. Chapter 23, p. 188-198.

BAXTER, P. J.; IGISU, H. Mercury. In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). **Hunter's diseases of occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010b. Chapter 26.

BERLIN, M.; ZALUPS, R. K; FOWLER, B. A. Mercury. In: NORDBERG, G. F.; FOWLER, B. A.; NORDBERG, M. **Handbook on the toxicology of Metals.** 4th ed. London: Elsevier, 2015. Chapter 46. p. 1013-1075.

BRASIL. **Decreto nº 3.665, de 20 de novembro de 2000.** Brasília, DF: Presidência da República, 2000. Anexo I: Relação de produtos controlados pelo exército. Disponível em: [http://www.dffc.eb.mil.br/legisacao\\_r105\\_anexos/anexoI.pdf](http://www.dffc.eb.mil.br/legisacao_r105_anexos/anexoI.pdf). Acesso em: 26 out. 2019.



BRASIL. Ministério do Trabalho. **NR 7: programa de controle médico de saúde ocupacional**. Brasília, DF, Ministério do Trabalho, 1978. Disponível em: [https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/Arquivos\\_SST/SST\\_NR/NR-07.pdf](https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/Arquivos_SST/SST_NR/NR-07.pdf). Acesso em 27 out. 2019.

BUSCHINELLI, J. T. P. **Manual de orientação sobre controle médico ocupacional da exposição a substâncias químicas**. São Paulo: Fundacentro, 2014. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual\\_Controle\\_Medico-pdf](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual_Controle_Medico-pdf). Acesso em: 27 out. 2019.

CAMPAGNA, M.; ALESSIO, L. Alluminio. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015a. v. 1. Capitolo 66. p. 743-749.

CAMPAGNA, M.; ALESSIO, L. Arsenico. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015b. v. 1. Capitolo 73. p. 795-800.

CAMPAGNA, M.; LECCA, L.; SERRA, T. Berillio. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 73. p. 795-800.

CANDURA, S. M.; BOERI, R. Monossido di carbonio, diossido de carbonio, cianogeno e cianuri, ozono, gas nitrosi, idrogeno solforaro, arsina. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 95. p. 999-1016.

CARTA, A.; PORRU, S.; ALESSIO, L. Metalli -cadmio. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 68. p. 768-778.

DFG. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. **List of MAK and BAT Values 2018**: maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Bonn: Wiley-VCH: DFG, 2018. Report 54. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818402>. Acesso em: 9 out. 2019.

DUTRA, F.; BECHARA, E. Bioquímica e ação citotóxica de a-aminoácidos endógenos. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 483-491, jun. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v28n3/24140.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

FLORA, S. de et al. Meccanismi della cancerogenesi e prevenzione dei tumori occupazionali. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 137. p. 1523-1540.

FOWLER, B. A. *et al.* Arsenic. In: NORDBERG, G. F.; FOWLER, B. A.; NORDBERG, M. **Handbook on the toxicology of Metals**. 4th ed. London: Elsevier, 2015. Chapter 28. p. 581-624.

HOET, P. Aluminium. In: BAXTER, P. J. *et al.* (ed.). **Hunter's diseases of Occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010a. Chapter 13.

HOET, P. Cadmium. In: BAXTER, P. J. *et al.* (ed.). **Hunter's diseases of Occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010b. Chapter 17, p. 167-172.

HONDA, E. *et al.* Intoxicação por chumbo por projétil de arma de fogo no quadril: relato de caso e revisão bilateral. **Acta Ortopédica Brasileira**, São Paulo, v. 4, p. 75-78, 1996.

IARC. **Arsenic, Nickel and Nickel compounds**. In: IARC. Arsenic, metals, fibres, and dusts. Lyon: IARC, 2012a. p. 169-218. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 100C). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2019.

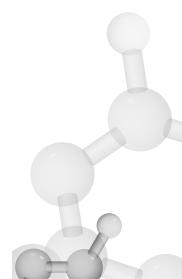
IARC. Beryllium and beryllium compounds. In: IARC. **Arsenic, metals, fibres, and dusts**. Lyon: IARC, 2012b. p. 95-120. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 100C). Disponível em: [https://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/3026/50ed50733f7d1152d91b30a803619022ef098d59.pdf](https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3026/50ed50733f7d1152d91b30a803619022ef098d59.pdf). Acesso em: 29 abr. 2019

IARC. Chromium (VI) compounds. In: IARC. **Arsenic, metals, fibres, and dusts**. Lyon: WHO, 2012c. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100C). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

IARC. **Chromium, nickel and welding**. Lyon: IARC, 1990. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 49). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono49-1.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2019.

IARC. **IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans**: preamble. Amended. Lyon: IARC, 2019. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications-volumes.pdf>. Acesso em: 29 abr. 2019.

IARC. **Inorganic and organic lead compounds**. Lyon: WHO, 2006 (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 87). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono87.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019. Acesso em: 27 out. 2019.



IARC. Internalized a particle emitting radionuclides. In: IARC. **Radiation**. Lyon: IARC, 2012e. p. 241-284. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 100D). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100D.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

IARC. **List of classifications:** agents classified by the IARC Monographs, Volumes 1–125. Lyon: IARC, c2019. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications/>. Acesso em: 24 dez. 2019.

IARC. Nickel and nickel compounds. In: IARC. **Arsenic, metals, fibres, and dusts**. Lyon: WHO, 2012d. p. 169-218. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100C). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

IARC. Occupational exposures during iron and steel founding. In: IARC. **Chemical agents and related occupations**. Lyon: IARC, 2012f. p. 497-508. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 100F). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100F.pdf>. Acesso em: 27 out. 2019.

IFA. **GESTIS international limit values**. [Sankt Augustin]: IFA, 2018. Disponível em: <https://limitvalue.ifa.dguv.de/>. Acesso em: 10 out. 2019.

IPCS. **Aluminium**. Geneva: IPCS, 1997. (Environmental health criteria, 194). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm>. Acesso em: 26 out. 2019.

IPCS. **Arsenic and arsenic compounds**. 2nd. ed. Geneva: WHO, 2001a. (Environmental health criteria, 224). Disponível em: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42366/WHO\\_EHC\\_224.pdf;jsessionid=DB2435D7403BBAE2BD96D47A7854E2DE?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42366/WHO_EHC_224.pdf;jsessionid=DB2435D7403BBAE2BD96D47A7854E2DE?sequence=1). Acesso em: 24 dez. 2019.

IPCS. **Beryllium**. Geneva: WHO, 1990a. (Environmental health criteria, 106). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc106.htm#PartNumber:2>. Acesso em: 27 out. 2019.

IPCS. **Cadmium**. Geneva: WHO, 1992. (Environmental health criteria, 134). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc134.htm>. Acesso em: 27 out. 2019.

IPCS. **Chromium**. Geneva: WHO, 1988. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc61.htm>. Acesso em: 27 out. 2019.

IPCS. **Inorganic mercury**. Geneva: WHO, 1991. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc118.htm>. Acesso em: 24 dez. 2019.



IPCS. **Lead.** Geneva: IPCS, 1977. Disponível em: [inchem.org/documents/ehc/ehc003.htm](http://inchem.org/documents/ehc/ehc003.htm). Acesso em: 11 nov. 2019.

IPCS. **Lead: environmental aspects.** Geneva: WHO, 1989. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc85.htm>. Acesso em: 24 dez. 2019.

IPCS. **Manganese.** Geneva: WHO, 1981. Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc017.htm>. Acesso em: 27 out. 2019.

IPCS. **Methylmercury.** Geneva: WHO, 1990b. (Environmental health criteria, 101). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc101.htm>. Acesso em: 8 nov. 2019.

IPCS. **Nickel.** Geneva: WHO, 1991. (Environmental health criteria, 108). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc108.htm>. Acesso em: 24 dez. 2019.

IPCS. **Zinc.** Geneva: WHO, 2001b. (Environmental health criteria, 221). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc221.htm>. Acesso em: 8 nov. 2019

JAKUBOWSKI, M.; PAŁCZYŃSKI, C. Beryllium. In: NORDBERG, G.;FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals.** 4th ed. London: Elsevier, c2015. Chapter 30. p. 635-653.

KLEIN, C.; COSTA. M. Nickel. In: NORDBERG, G.;FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals.** 4th ed. London: Elsevier, c2015. Chapter 48. p. 1091-1111.

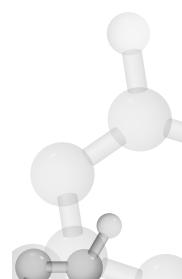
LANGÅRD, S.; COSTA, M. Chromium. In: NORDBERG, G.;FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals.** 4th ed. London: Elsevier, c2015. Chapter 33. p. 717-742.

LUCCHINI, R.; CAMPAGNA, M. Metalli -manganese. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 65. p. 731-742.

LUCCHINI, R. G. et al. Manganese. In: NORDBERG, G.;FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals.** 4th ed. London: Elsevier, c2015. Chapter 45. p. 975-1011.

MCMILLAN, G.; DICK, F. D. Manganese. In: BAXTER, P. J. et al. **Hunter's diseases of occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010. Chapter 25. p. 201-213.

NCBI. **Pubchem.** Bethesda: NCBI, [2019]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 26 out. 2019.



NEWMAN, L. S.; CHRISTENSEN, H. M. Beryllium. In: BAXTER, P. J. et al. **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010. Chapter 16.p.162-166.

NIOSH. **Arsine**: immediately dangerous to life or health concentrations (IDLH). [Cincinnati]: NIOSH, 1994. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/7784421.html> Acesso em: 27 out. 2019.

NORDBERG, G.; NOGAWA, K.; NORDBERG., M. Cadmium. In: NORDBERG, G.;FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. 4th ed. London: Elsevier, c2015. Chapter 32. p. 667-716.

ONU. **Convenio de Minamata sobre el mercurio**: textos y anexos.Nairobi: ONU, 2017. Disponível em: <http://www.mercuryconvention.org/Portals/11/documents/Booklets/COP1%20version/Minamata-Convention-booklet-sp-full.pdf>. Acesso em: 8 nov. 2019.

OSHA. **Aluminum dust**. In: OSHA. Washington, DC: OSHA, [2019?]. Disponível em: [https://www.osha.gov/pls/imis/AccidentSearch.search?acc\\_keyword=%22Aluminum%20Dust%22&keyword\\_list=on](https://www.osha.gov/pls/imis/AccidentSearch.search?acc_keyword=%22Aluminum%20Dust%22&keyword_list=on). Acesso em: 26 out. 2019.

PLACIDI, D. Metalli-ferro. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 71. p. 791-792.

PONKA, P.; TENENBEIN, M.; EATON, J. W. Iron. In: NORDBERG, G.;FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. 4th ed. London: Elsevier, c2015. Chapter 41. p. 879-902.

RAMAZZINI, B. **As doenças dos trabalhadores**. 4. ed. São Paulo: Fundacentro, 2016. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/253/DoencasTrabalhadores\\_portal-pdf](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/253/DoencasTrabalhadores_portal-pdf). Acesso em: 27 out. 2019.

SANDSTEAD, H. H. Zinc. In: NORDBERG, G.;FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. 4th ed. London: Elsevier, c2015. Chapter 61. p. 1369-1385.

SCHEPENS, M. O. R. **Arsine**. [Geneva: WHO], 1997. (Poisons information monograph, 044). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/pim044.htm>. Acesso em: 26 out. 2019.

SCOEL. **Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nickel and Inorganic Nickel Compounds**. [Brussels]: SCOEL, 2011. SCOEL/SUM/85. Disponível em: ht-



<https://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6935&langId=en>. Acesso em: 11 out. 2019.

SIM, M. R. Arsenic. In: BAXTER, P. J. et al. **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010. Chapter 15.

SIVR. **Lista valori di riferimento**. Siena: SIVR, 2011. Disponível em: <http://www.sivr.it/documenti/sivr2011.pdf>. Acesso em: 26 out. 2019.

SJÖGREN, B. et al. Aluminium . In: NORDBERG, G.; FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. 4th ed. London: Elsevier, c2015. Chapter 26. p. 549-563.

SKERFVING, S., I. A. Lead. In: NORDBERG, G.; FOWLER, B.; NORDBERG, M. (ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. 4th ed. London: Elsevier, c2015. Chapter 43. p. 911-967.

SOLEO, L.; D'ERRICO, M. N.; LOVREGLIO, P. Metalli-mercurio. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 67. p. 751-766.

SORAHAN, T. Chromium. In: BAXTER, P. J. et al. **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010a. Chapter 18. p. 173-175.

SORAHAN, T. Nickel. In: BAXTER, P. J. et al. **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010b. Chapter 28. p. 223-224.

TOKAR, E. J. et al. Toxic effects of metals. In: KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 18th ed. New York: Mc Graw Hill, c2013. Chapter 3. Livro eletrônico.

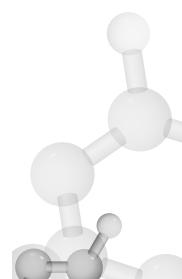
TOXNET. **ChemIDplus**: a Toxnet database. Bethesda: [2019?]. Disponível em: <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>. Acesso em: 27 out. 2019.

TURCI, R.; MANZO, L. Metalli -cromo. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015a. v. 1. Capitolo 63. p. 711-722. ALTERAR TURCI C2015 PARA TURCI C2015a

TURCI, R., MANZO, L. Metalli -Nichel. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015b. v. 1. Capitolo 64. p. 723-730.

TUTKUN, E. et al. Prolactin levels in manganese-exposed male welders. **Pituitary**, Norwell, MA, v. 17, n. 6, p. 564-568, Dec. 2014.

WIKIPEDIA. **Erethism**. [S.l.: s.n., 2019?]. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Erethism>. Acesso em: 8 nov. 2019.



# 10 Substâncias orgânicas

As substâncias orgânicas englobam vários grupos de importância no mundo do trabalho: solventes, praguicidas, resinas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, monômeros etc. Nesta seção serão vistos os grupos mais importantes para a saúde dos trabalhadores.

## 10.1 Solventes orgânicos

José Tarcísio Penteado Buschinelli

Os solventes orgânicos fazem parte de uma grande categoria de substâncias: os *volatile organic compounds* (VOCs) ou compostos orgânicos voláteis (COVs), que incluem desde substâncias inertes do ponto de vista toxicológico, como os hidrocarbonetos alifáticos asfixiantes simples (metano e etano), até substâncias extremamente irritantes e carcinogênicas, como o formaldeído. O ponto em comum das substâncias desta categoria é a possibilidade de evaporação nas condições normais de temperatura e pressão e, por esse motivo, ela é de grande importância tanto para a saúde dos trabalhadores quanto para o meio ambiente.

A OMS classifica os compostos voláteis em três categorias (EPA, 2017):

- a) Muito voláteis (*very volatile organic compounds* – VVOC): com PE entre <0 a 50 °C-100 °C;
- b) Voláteis (*volatile organic compounds* – VOCs): com PE entre 50 °C-100 °C a 240 °C-260 °C;
- c) Semivoláteis (*semi volatile organic compounds* – SVOC): com PE entre 240 °C-260 °C a 380 °C-400 °C.

Já a União Europeia classifica como VOCs os compostos que tenham PE abaixo de 250 °C na pressão atmosférica de 101 Kilopascals (KPa) (EUROPEAN COMMISSION, 2019), e esta definição é mais simples em termos de Toxicologia Ocupacional.

Quanto aos solventes orgânicos, especificamente, são líquidos voláteis, em geral pouco reativos e com diferentes graus de lipossolubilidade. Por conta de sua pouca reatividade, são utilizados para dissol-



ver, extrair e aplicar outras substâncias sem reagir com estas, seja em inúmeros processos industriais ou mesmo em ambientes domésticos, por exemplo, como solventes em tintas, vernizes, colas, para extração de óleos vegetais e essências e para limpeza.

Além desses usos típicos como solventes, muitas substâncias do grupo podem ser utilizadas para outras finalidades, como matérias-primas para produção de polímeros, explosivos, medicamentos, praguicidas, resinas e, ainda, como combustíveis, visto que a maioria dos solventes é inflamável.

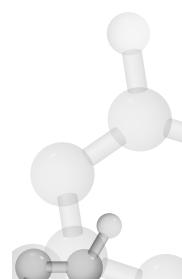
A grande heterogeneidade do grupo também é uma característica importante, podendo ser encontradas entre os solventes as seguintes principais funções orgânicas:

- a) hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos
- b) álcoois
- c) glicóis
- d) éteres de glicol
- e) ésteres
- f) cetonas
- g) amino-nitro compostos
- h) halogenados

#### *10.1.1 Identificação de riscos e solventes*

Os efeitos crônicos dos solventes geralmente variam muito de substância para substância mesmo dentro do mesmo grupo. Desta forma, a correta identificação do(s) solvente(s) é tarefa fundamental para a proteção da saúde dos trabalhadores expostos.

A mistura de vários solventes diferentes é comum, podendo ser proposital, formulada pelo fabricante ou “natural”, ou seja, decorrente do seu processo de produção. Para melhor entendimento desta questão, é útil apresentar uma classificação não científica e não oficial utilizada pelo mercado de solventes orgânicos: solventes “químicos” e solventes derivados de petróleo (ou “não químicos”?). Naturalmente que todos são substâncias químicas, mas o que muda é sua origem, o que acarreta algumas diferenças importantes:



- a) Solventes “químicos”: são produzidos em geral por síntese em indústria química, sendo possível comprar uma substância especificamente. Exemplos: álcool (etanol, metanol), ésteres (acetato de etila, acetato de butila), cetonas (metil-butil-cetona, propanona ou acetona), halogenados (tricloroetileno, clorofórmio);
- b) Solventes petroquímicos: são provenientes da destilação do petróleo e constituem misturas naturais de centenas de substâncias que são separadas em determinada faixa de destilação. É difícil especificar cada substância individualmente. Exemplos:
  - AB9 ou nafta aromática leve (CAS 64742-95-6): mistura complexa de hidrocarbonetos, principalmente de aromáticos entre 8 e 10 carbonos, destilados na faixa de 135 °C a 210 °C. Inclui todos os isômeros de xilenos e trimetil-benzenos, entre outros (BRASKEM, 2017; ECHA, 2019c);
  - HexanoBR: mistura de alifáticos leves entre 5 e 7 carbonos destilados entre 62 °C e 74 °C, com elevado teor de n-hexano (CAS 93165-19-6), mas com outras substâncias, como ciclohexano, n-hexeno, pentano, ciclopentano, n-hepteno, metilciclohexano e muitas outras (PETROBRAS, 2019, 2020?; ECHA, 2019c);
  - Solvente para borracha ou nafta tratada (SPB, CAS 64741-87): mistura de hidrocarbonetos entre 4 e 12 carbonos destilados entre 10 °C e 230 °C (ECHA, 2019b);
  - Gasolina (CAS 86290-81-5): mistura complexa de hidrocarbonetos que inclui alifáticos, aromáticos, oleofinas, cicloparafinas, começando com 3 carbonos, com faixa de destilação entre 30 °C e 260 °C (ECHA, 2020).

Na avaliação do risco de solventes petroquímicos, dada a grande complexidade das misturas, sempre é necessário estabelecer um “alvo” da substância de interesse e procurar o seu PE para verificar se ele se encontra dentro da faixa de destilação do produto em tela. Por exemplo, o benzeno tem grande importância por seus efeitos carcinogênicos e possui um TLV-TWA da ACGIH de 0,5 ppm. Seu PE é de 80,1 °C e, assim, está dentro da faixa de destilação da gasolina (30 °C a 260 °C) e do SPB (10 °C a 230 °C), mas fora da faixa do AB9 (135 °C a 210 °C) e do HexanoBR (62 °C a 74 °C). Desta forma, é possível que os dois primeiros tenham contaminação significativa por benzeno, mas



os dois últimos não. No máximo, podem conter benzeno como uma impureza em níveis muito reduzidos. Do mesmo modo, o querosene (faixa de destilação 150 °C a 275 °C) e o óleo diesel (faixa de destilação 200 °C a 350 °C)<sup>1</sup> não são fontes de exposição ao benzeno.

Se o “alvo” for o n-hexano, um alifático neurotóxico periférico com TLV-TWA da ACGIH de 50 ppm, aplica-se o mesmo raciocínio: seu PE é 68 °C e, portanto, pode estar presente na gasolina (30 °C a 260 °C) e no HexanoBR (62 °C a 74 °C). No entanto, como a faixa de destilação da gasolina é muito larga (230 °C), a proporção do alifático n-hexano será muito baixa, na prática desprezível, tendo em vista que seu TLV é relativamente elevado (50 ppm). O mesmo, todavia, não se aplica ao HexanoBR, que tem faixa de destilação estreita de apenas 12 °C e, portanto, tem na mistura uma proporção significativa de n-hexano.

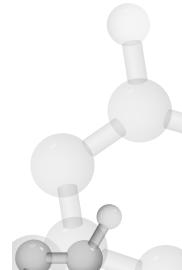
Em muitos solventes comerciais como *thinners* ou ainda na formulação de solventes de tintas, vernizes etc., são utilizadas misturas com solventes “químicos” e petroquímicos, como, por exemplo, AB9, acetato de etila, etanol, aguarrás mineral<sup>2</sup> e metil-etyl-cetona.

A exposição a solventes é influenciada por muitas variáveis, sendo a mais importante a volatilidade, que pode ser avaliada por meio do PE da substância: quanto menor o PE (e maior a pressão de vapor) maior sua taxa de evaporação (TE) e, portanto, maior a possibilidade de exposição. A TE é um parâmetro relativo definido como a relação entre o tempo necessário para evaporar um dado volume de determinado solvente e o tempo para evaporar o mesmo volume de um solvente de referência nas mesmas condições (temperatura, humidade do ar, ventilação etc.). O solvente de referência é éter etílico ( $C_4H_{10}O$ , CAS 60-29-7), que tem PE de 35 °C e pressão de vapor de 586 hPa a 20 °C, sendo estabelecido como 1. O que for mais volátil que o éter etílico tem TE maior que 1 e o inverso se menor que 1.

A superfície de evaporação é outra variável muito importante na exposição a solventes: quanto maior a superfície de evaporação, maior a concentração que pode ser atingida nas mesmas condições de temperatura e evaporação. As operações de aplicação de tintas, vernizes e colas em superfícies têm potencialmente mais probabilidade de atingir

<sup>1</sup> Uma proporção significativa dos hidrocarbonetos do óleo diesel nem mesmo é volátil pela definição da União Europeia, pois seu PE está acima dos 250 °C.

<sup>2</sup> Aguarrás mineral tem faixa de destilação entre 148 °C e 216 °C (REFINARIA DE PETRÓLEO RIOGRANDENSE, c2009).



elevadas concentrações de solventes no ar do que as de transferência de solventes entre recipientes com uso de mangueiras e bocais estreitos, como no caso de abastecimento de veículos.

### **10.1.2 Toxicocinética geral dos solventes**

Os solventes guardam muitas propriedades em comum e por este motivo podem ser vistos em conjunto, sendo as exceções tratadas à parte por ocasião da abordagem em separado.

A principal via de absorção em exposições ocupacionais é a respiratória, pela exposição aos vapores do solvente, respondendo geralmente por mais de 80% do absorvido. Secundariamente, é a via cutânea, visto que a pele íntegra pode absorver o líquido quando em contato direto com ele, com variação de absorção entre  $10 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  e  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .<sup>3</sup> A absorção cutânea de vapores de solventes, porém, em geral é pouco significativa e muito variável dependendo de características de cada solvente. A via oral não possui relevância, exceto no caso de ingestão de alimentos contaminados com solventes (IMBRIANI; TAINO, c2015; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

A importância do coeficiente de partição ar/sangue para a absorção de solventes pelos alvéolos pulmonares e a distribuição dos solventes, bem como para o equilíbrio dinâmico, foi discutida com detalhes em **Gases e Vapores** no item 3.3.2.1.2 deste livro.

A distribuição dos solventes pelo organismo é heterogênea entre os diferentes órgãos e tecidos, sendo em geral alcançadas altas concentrações em tecidos com maior quantidade de lipídios, como o adiposo e o SNC. Esta distribuição, porém, depende do coeficiente de participação óleo/água do solvente, pois há solventes que, não obstante sua lipossolubilidade, têm também certa hidrossolubilidade, como no caso dos álcoois e das cetonas. O coeficiente de partição óleo/água é denominado KOW, logKOW ou ainda LogP, e já foi discutido no item 2.3.3 (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; IMBRIANI; TAINO, c2015; LEITE, 2014).

---

<sup>3</sup> Por este motivo não se deve utilizar solventes para limpeza da pele, prática comum para remoção de óleos e graxas por muitos trabalhadores.



A maioria dos solventes é biotransformada pelo fígado e outros tecidos pelas reações das Fases I e II, sofrendo oxidação, hidrólise, redução, conjugação etc. A tendência é transformar substâncias lipossolúveis em hidrossolúveis. A proporção de biotransformação é muito variável dependendo do solvente, por exemplo, o benzeno tem cerca de 70% a 80% da dose absorvida biotransformados, enquanto o tetracloroetileno apenas 2% (PERBELINI, c2015a; TAINO; IMBRIANI, c2015).

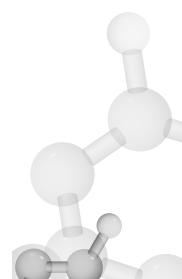
A excreção pode ser da substância *in natura* ou de seus metabólitos: a excreção pelo ar exalado é em geral da substância inalterada, pois normalmente é volátil e lipossolúvel, e os metabólitos, em sua maioria hidrossolúvel, são excretados através da urina. A proporção entre uma via de eliminação e outra depende da maior ou da menor biotransformação sofrida pelo solvente. Nos exemplos acima, enquanto apenas 20% a 30% do benzeno são eliminados por ar exalado, para o tetracloroetileno a proporção é de 98%.

A meia-vida dos solventes varia de horas a alguns dias. Os solventes com maior proporção de biotransformação normalmente possuem eliminação mais rápida, enquanto os de pouca biotransformação em geral têm uma meia-vida maior (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; IMBRIANI; TAINO, c2015; LEITE, 2014).

Podem existir interações entre a biotransformação de solventes quando há exposições concomitantes, o que é comum em ambientes de trabalho. A exposição concomitante a tolueno e benzeno, por exemplo, diminui a biotransformação de ambos, pois competem pela mesma enzima de Fase I. Já a exposição simultânea a metil-etyl-cetona (MEK) e m-xileno diminui a biotransformação da cetona (LEITE, 2014).

### 10.1.3 Toxicodinâmica geral e efeitos

Os efeitos da exposição podem ser divididos em comuns ou inespecíficos (semelhantes a todos os solventes, geralmente são agudos e relacionados a exposições a concentrações elevadas por curto período de tempo) e crônicos (relacionam-se, em geral, a baixas concentrações por longos períodos de tempo e guardam especificidade a cada substância ou grupo químico).



### **10.1.3.1 Efeitos agudos**

Para a maioria dos solventes, são efeitos inespecíficos e relacionados à substância inalterada. Há exceções importantes, como o metanol e o sulfeto de carbono, que serão vistos mais adiante.

Os efeitos agudos inespecíficos são basicamente os de irritação de pele e mucosas e o depressor do SNC.

#### **10.1.3.1.1 Efeitos irritantes**

Os solventes são irritantes para a pele basicamente pela remoção de sua camada lipídica protetora e pela agressão às membranas celulares. No caso dos hidrocarbonetos alifáticos, que são muito lipofílicos, a capacidade de irritação cutânea tem relação inversa ao comprimento da cadeia carbônica, sendo que as maiores de 12 carbonos são inertes, como, por exemplo, a parafina sólida e os óleos minerais. Já a adição de oxigênio à cadeia de carbonos aumenta o poder irritante, e as cetonas e os álcoois são mais irritantes que os hidrocarbonetos alifáticos (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; IMBRIANI; TAINO, c2015).

Os vapores também são irritantes para mucosas das vias respiratórias e oculares, mas como são irritantes fracos, necessitam de exposições a elevadas concentrações para produzir um efeito significativo. Exposições maciças podem causar ceratoconjuntivite e irritação bronquial com tosse (IMBRIANI; TAINO, c2015).

#### **10.1.3.1.2 Efeitos agudos no SNC**

Esses efeitos têm uma fase inicial de excitação seguida de quadro de tonturas, náuseas, diminuição da percepção sensorial e instabilidade motora, semelhantemente à embriaguez. Se a concentração é muito elevada, pode haver perda de consciência, convulsões, hipotensão, arritmias cardíacas, coma profundo e morte por parada cardiorrespiratória (IMBRIANI; TAINO, c2015). Exposições elevadas em espaços confinados podem levar à morte, pois, iniciado o quadro, o estado ebrioso pode dificultar a saída do local e, consequentemente, a continuação da absorção pode ocasionar a morte.

A explicação para esses efeitos agudos no SNC serem inespecíficos é a hipótese de serem causados por ação dos solventes dissolvidos



na bainha de mielina, o que levaria à alteração da excitabilidade e da condução de estímulos nos neurônios. Esta suposição se deve ao fato de os efeitos serem iguais, não obstante a grande disparidade das estruturas químicas dos solventes entre si, o que afasta a existência de um sítio-alvo molecular específico e a necessidade de elevadas concentrações para que esta ação ocorra (IMBRIANI; TAINO, c2015).

Em relação aos hidrocarbonetos alifáticos, a toxicidade ao SNC aumenta em função do tamanho da cadeia de carbonos. Enquanto o metano (um carbono) e o etano (dois carbonos) são considerados somente asfixiantes simples sem efeito depressor, o propano (três carbonos) e o butano (quatro carbonos) são considerados pouco perigosos, mas na fronteira entre o asfixiante simples e um depressor de SNC com um TLV-STEL de 1.000 ppm para o butano. Já o heptano (sete carbonos) é considerado depressor do SNC com um TVL-STEL de 500 ppm, enquanto o octano (8 carbonos) tem TLV-TWA de 300 ppm também pelo efeito depressor<sup>4</sup> (ACGIH, 2017).

A adição de halogênio na cadeia de carbonos aumenta muito o efeito depressor no SNC (IMBRIANI; TAINO, c2015). Os anestésicos gerais voláteis utilizados em cirurgias, por exemplo, são solventes orgânicos do grupo dos halogenados e têm a função de causar perda de consciência no paciente, mas a profundidade do quadro de intoxicação aguda deve ser controlada com muito cuidado pelo anestesiista.

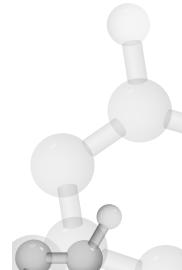
A potência como depressor do SNC tem a seguinte sequência do maior para o menor: (IMBRIANI; TAINO, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010):

### **Halogenados > éteres > ésteres > álcoois > alcenos > alcanos**

No caso do metanol ou metil-álcool ( $\text{CH}_3\text{OH}$ , CAS 67-56-1), o efeito agudo é específico quando este álcool é absorvido em doses elevadas, o que se observa quase que exclusivamente por ingestão: mais de 60 gramas já podem ser fatais ao ser humano. Após a absorção, o indivíduo tem efeitos normais da embriaguez iguais aos do etanol, mas cerca de 12 a 36 horas após a ingestão, surge um quadro grave com turvação e

---

<sup>4</sup> O n-hexano (seis carbonos) tem TLV-TWA de 50 ppm, mas, pelo seu efeito crônico no SNP, naturalmente é depressor de SNC em exposições elevadas agudas.



escurecimento da visão, tonturas, náuseas, vômitos, coma e hiperventilação. A origem do quadro é a biotransformação do metanol em aldeído fórmico e depois em ácido fórmico, que não é eliminado, acumulando-se e provocando acidose metabólica grave com elevada mortalidade. O nervo óptico sofre degeneração, o que leva os sobreviventes a sofrerem de cegueira como sequela.

Para haver efeito agudo específico por exposição pulmonar aos seus vapores, as concentrações de metanol no ar devem ser da ordem de milhares de ppm e por várias horas. Provavelmente por conta disso existem poucos registros desses episódios no mundo. Já a exposição crônica a centenas de ppm pode levar a distúrbios da visão (ACGIH, c2009b).

Outro exemplo de solvente com efeito agudo específico é o sulfeto de carbono ou dissulfeto de carbono ( $\text{CS}_2$ , CAS 75-15-0), que no passado foi utilizado em várias indústrias, especialmente na fabricação de *rayon-viscose*. Este solvente leva à inibição da monoaminoxidase (MAO) no SNC provocando uma série de distúrbios no seu funcionamento. A exposição a elevadas concentrações leva à síndrome caracterizada por irritabilidade, excitação psicomotora, alucinações, paranoia e atos de autolesão, inclusive com suicídio. Exposições a concentrações menores e por período mais longo leva à encefalopatia e neuropatia periférica motora e sensitiva (CANDURA; MENNOIA, c2015).

### **10.1.3.2 Efeitos crônicos**

#### **10.1.3.2.1 Inespecíficos: encefalopatia crônica por solventes**

A existência de dano neurológico permanente em indivíduos com elevadas exposições a solventes por longos períodos, como no caso de inaladores de solventes como droga de abuso, é questão pacífica. Após o indivíduo atingir os efeitos desejados pela inalação do(s) solvente(s) e rapidamente eliminar a maior parte do absorvido, há uma reversão do quadro, mas a manutenção deste hábito por vários anos leva a dano cerebral permanente com redução da cognição, memória e, ainda, casos de demência. As imagens de ressonância magnética mostram danos à substância branca, ao cerebelo, à ponte e ao tálamo (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

Não há dúvida também de que exposições ocupacionais crônicas a alguns solventes específicos, como sulfeto de carbono e a n-hexano, em concentrações moderadas a elevadas podem ser neurotóxicas (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; IMBRIANI; TAINO, c2015).

Já a existência de disfunções no SNC pela exposição crônica a baixas/moderadas concentrações de qualquer solvente indistintamente é alvo de grande controvérsia. Este quadro seria caracterizado por sintomas inespecíficos como cefaleia, fadiga, alterações de humor e distúrbios do sono, com ou sem alterações de funções neuropsicológicas, tendo recebido várias denominações: síndrome dos pintores, síndrome do solvente orgânico e ainda *chronic solvent encephalopathy* (CSE) ou encefalopatia crônica por solventes (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

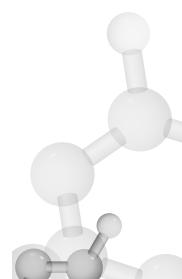
Há uma forma de CSE denominada síndrome neurastênica que consiste apenas em sintomas, e ambas as formas “leve” e “grave” são acompanhadas por sinais objetivos de disfunção neuropsicológica que podem ou não ser totalmente reversíveis (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

As primeiras publicações sobre CSE foram a respeito de pintores por autores escandinavos nos anos 1970 e foram seguidas por outros autores da Alemanha, Áustria e Bélgica, que publicaram observações na mesma linha. A Clínica del Lavoro de Milão elaborou uma bateria padrão de testes computadorizados que foi depois adotada com algumas adaptações pela OMS, que criou a *Neurobehavioral Core Test Battery* (WHO-NCTB). Foram feitas duas conferências internacionais sobre o tema, uma na Europa e outra nos EUA, tendo sido elaborada uma classificação da CSE apresentada a seguir (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013):

**Tipo 1 – Somente sintomas:** paciente tem queixas não específicas de sintomas como cansaço, diminuição da memória, dificuldade de concentração e falta de iniciativa. Os sintomas são reversíveis se cessada a exposição e não há evidências objetivas de alterações neuropsiquiátricas;

**Tipo 2A – Alterações de personalidade ou humor:** há alterações de personalidade com fadiga, labilidade emocional, descontrole de impulsos, mudanças de humor e falta de motivação;

**Tipo 2B – Diminuição da função intelectual:** dificuldades de concentração, redução da memória e da capacidade de apreender. Estes sintomas são acompanhados de evidências objetivas dos prejuízos acima e de sinais neurológicos leves. A reversão completa deste quadro após o afastamento é incerta;



**Tipo 3 – Demência:** deterioração global do intelecto e da memória com sinais de alterações neurológicas claras e frequentes alterações de imagens do SNC. Este quadro é, na melhor das hipóteses, pouco reversível, mas o afastamento da exposição previne o agravamento.

Entre os que utilizam essa classificação, é consenso que os quadros severos Tipo 3 são consequências de episódios de graves intoxicações agudas por exposições a elevadas e repetidas concentrações por longos períodos de tempo, tipicamente semelhantes aos inaladores de solventes como droga de abuso. Já os Tipos 1 e 2 seriam característicos de exposições baixas/moderadas a solventes típicos de ambientes ocupacionais.

Há muitas críticas a esta classificação por parte de inúmeros autores pelo fato dela não levar em conta as concentrações inaladas e o tempo de exposição, mas os próprios proponentes da classificação consideram que as exposições devem ocorrer pelo mínimo de dez anos antes que as alterações se manifestem (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

As controvérsias quanto à existência ou não da CSE se iniciaram logo que os primeiros trabalhos de pesquisadores de fora da Escandinávia foram publicados, especialmente dos EUA, que foram muito reticentes em aceitar as conclusões dos escandinavos. Até o momento existem muitos autores que não concordam com a própria existência desta entidade (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

As críticas têm sido feitas a vários aspectos, principalmente à confiança dos pesquisadores – aqueles que aceitam a existência do CSE – nos sintomas autorrelatados e nos testes neuropsicológicos, mas os próprios testes neuropsicológicos têm sido questionados quanto à sua validade, sensibilidade, especificidade e valor preditivo (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

Também se observou que muitas pesquisas sobre CSE possuem diversas falhas na metodologia, como o não controle adequado de fatores de confusão, como idade, uso de álcool e drogas, outros produtos químicos, outras doenças do SNC e as relações dose-resposta ignoradas. Vários trabalhos publicados foram revisados e o efeito CSE deixou de ser observado (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

Como exemplo, foi reanalizado um estudo clássico e pioneiro de 1979 que descreveu a síndrome dos pintores. Quando os fatores idade, educação e inteligência foram considerados, a diminuição dos *scores* neuropsicológicos anteriormente verificada desapareceu. Outro estudo em 52 ferroviários que tiveram longas exposições a solventes e tinham sido diagnosticados com CSE não encontrou evidência objetiva de qualquer problema de SNC (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

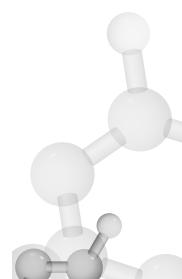
Polêmicas à parte, um simpósio internacional foi realizado em 1999 para revisar a experiência acumulada em quinze anos de uso da bateria de testes neuropsicológicos da OMS-NTCB com a participação de pesquisadores de vários continentes. Não obstante a falta de consenso em muitas questões, alguns autores publicaram as conclusões mais importantes extraídas das apresentações e das discussões do evento, entre as quais se pode destacar (ANGER, 2000):

- O NTCB é efetivo para adultos com doze anos ou mais de educação formal, mas pode não ser confiável para adultos com nove anos ou menos de educação;
- Para pessoas com culturas muito diferentes das da Europa ou da América do Norte (africana, por exemplo), o teste também pode não ser efetivo.

A questão da educação formal é importante para o Brasil, tendo em vista que, para ser confiável, o paciente deve ter uma educação formal equivalente ao ensino médio, e mais da metade dos brasileiros em 2016, não atingia este nível educacional (IBGE, 2017).

Outro ponto importante é que o desempenho nos testes depende do empenho do indivíduo testado, sendo possível um desempenho propositalmente deficiente. Um guia de orientação para os profissionais de saúde que aplicam testes neuropsicológicos alerta para a possibilidade de fingimento e dissimulação, especialmente nos pacientes que estejam em litígios administrativos ou judiciais, em que o diagnóstico de uma alteração pode lhes ser benéfica em termos monetários (GOLDSTEIN, c2010).

Essa possibilidade foi exemplificada no Brasil há alguns anos em um processo judicial no estado de São Paulo (Apelação 499074-2 da Quarta Câmara do Segundo Tribunal de Alçada Cível de SP). O ex-empregado de uma empresa onde havia exposição a um metal neurotóxico abriu processo por uma pretensa doença causada por tal agente. Foi submetido à perícia médica que incluiu testes neuropsicológicos.



Estes concluíram que o ex-empregado apresentava vários e graves danos nesta esfera, incluindo perda total da coordenação motora e da memória, estando “infantilizado”, segundo a conclusão do laudo. Pouco tempo após a perícia, foi documentado por fotos e vídeos que o autor se apresentava como músico, tocando instrumento eletrônico de teclas com destreza. Foi condenado como litigante de má-fé pelos desembargadores do tribunal.

#### 10.1.3.2.2 Efeitos crônicos específicos

Os efeitos crônicos específicos são em geral consequência de uma exposição a baixas/moderadas concentrações e por períodos de tempo de semanas/meses a anos. São causados por metabólitos do solvente, o qual, na sua forma inalterada, pode apenas causar (ou não) os efeitos inespecíficos vistos no tópico anterior (10.1.3.2.1).

Por conta da grande variação que apresentam em função de cada substância, às vezes alterando muito para moléculas muito semelhantes em consequência da grande especificidade da bioquímica, eles serão tratados em tópicos específicos a seguir, de acordo com a substância causadora.

Os efeitos agudos comuns ou inespecíficos causados por essas substâncias (irritação de pele e mucosas, depressão do SNC, bem como possível dano ao SNC por exposições crônicas a concentrações moderadas/elevadas a qualquer solvente) são os mesmos já discutidos e não serão repetidos.

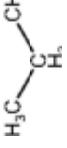
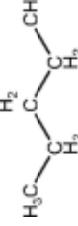
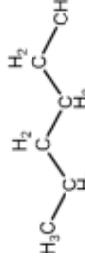
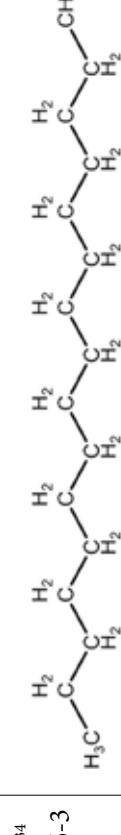
#### 10.1.4 Hidrocarbonetos alifáticos

Os hidrocarbonetos alifáticos são formados exclusivamente por carbono e hidrogênio em forma de cadeias que podem ser abertas ou fechadas (ciclos), ramificadas ou retas.

Se as ligações entre os carbonos dessas cadeias forem todas simples, os hidrocarbonetos alifáticos são denominados *alcanos* – essas ligações simples são também denominadas *saturadas*, pois não é possível adicionar mais átomos de hidrogênio na molécula. Se uma das ligações entre os carbonos da cadeia for dupla, são denominados *alcenos*; se forem duas duplas, *dienos*; se a ligação for tripla, são *alcinos*. Os hidrocarbonetos alifáticos com duplas ou triplas ligações são também classificados como *insaturados*, pois ainda podem ser adicionados átomos de hidrogênio na cadeia.

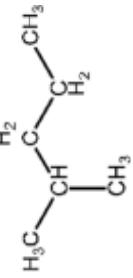
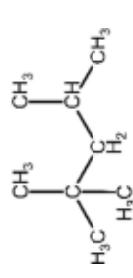
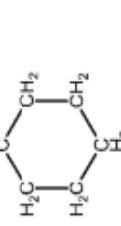
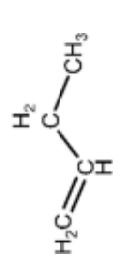
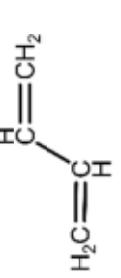


**Quadro 1** Alguns hidrocarbonetos alifáticos, características físico-químicas, estrutura, efeitos crônicos específicos e TLV/TWA da ACGIH

Grupo	Composto PE	Fórmula CAS	Estrutura	Efeito específico	TLV/TWA ACGIH
	propano PE: - 42 °C	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> 74-98-6		-	1.000 ppm
	n-pentano PE: 36 °C	C <sub>5</sub> H <sub>12</sub> 109-66-0		-	1.000 ppm
Alcano cadeia reta	n-hexano PE: 68 °C	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> 110-54-3		Tóxico SNP	50 ppm
	n-hexadecano ou cetano PE: 276 °C	C <sub>16</sub> H <sub>34</sub> 544-76-3		-	100 mg/m <sup>3</sup> <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Não existe TLV estabelecido para cetano puro, mas, como é um composto chave da composição do óleo diesel, utilizou-se o TLV para este combustível.  
Está em mg/m<sup>3</sup> pois é estabelecido para mistura de névoas e vapores.

(...)

	Isohexano ou 2-metilpentano PE: 60,2 °C	$C_6H_{14}$ 107-83-5		-	500 ppm <sup>(2)</sup>
Alcanos cadeia ramificada	Iso-octano ou 2,2,4 trimetilpentano PE: 99 °C	$C_8H_{18}$ 540-84-1		-	300 ppm <sup>(3)</sup>
Alcanos ciclos	Ciclohexano PE: 80 °C	$C_6H_{12}$ 110-82-7		-	100 ppm
Alcenos	1 - buteno PE: -6 °C	$C_4H_8$ 106-98-9		-	250 ppm <sup>(4)</sup>
Dienos	1,3 butadieno PE: - 4 °C	$C_4H_6$ 106-99-0		Câncer	2 ppm
Alcinos	Etino ou acetileno PE: - 4 °C	$C_2H_2$ 74-86-2	$HC \equiv CH$	-	Asfixiante simples <sup>(5)</sup>

<sup>(2)</sup> Este TLV é estabelecido para uma mistura de isômeros de hexano, exceto o n-hexano.<sup>(3)</sup> Este TLV é estabelecido para a mistura de todos os isômeros de octano.<sup>(4)</sup> Este TLV é estabelecido para todos os isômeros de buteno.<sup>(5)</sup> O limite para asfixiante simples é estabelecido pelo teor mínimo de oxigênio.

Fonte: ACGIH (2017); NCBI (2019?).

Quanto maior a cadeia de carbonos, maior o PE, menor a pressão de vapor do alifático e, portanto, menos volátil, como no caso das cadeias com mais de doze carbonos: são pouco voláteis e possuem pouca importância em toxicologia ocupacional. Já as com menos de cinco carbonos são gases, impedindo seu uso como solvente.

Outra característica importante é a elevada inflamabilidade de todos os compostos do grupo. Do ponto de vista prático, os hidrocarbonetos alifáticos de interesse em relação aos efeitos específicos são o n-hexano e o 1,3 butadieno. Os demais possuem de importante somente os efeitos irritantes e depressores ao SNC, comuns a todos os solventes.

#### 10.1.4.1 *n*-hexano

Enquanto solvente derivado de petróleo, é excepcional encontrá-lo puro, fato em geral possível apenas em laboratórios.

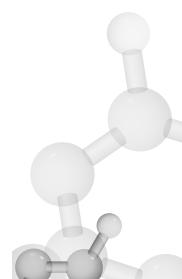
Normalmente, é um dos compostos de uma mistura. Exemplos de misturas com grande proporção deste solvente são os produtos com faixas estreitas de destilação e que incluem o PE do n-hexano (68 °C), como a benzina, a cola de sapateiro (cola “benzina”) e as misturas comerciais, como o HexanoBR, utilizado para extração de óleos vegetais, essências etc. Já a gasolina e o SPB contêm teores pequenos do composto, pois a faixa de destilação deles é muito ampla.

O n-hexano também é utilizado como solvente para quebrar misturas azeotrópicas entre etanol e água a fim de produzir etanol anidro. Entre todos os hidrocarbonetos alifáticos alcanos, o n-hexano é o mais perigoso em consequência de seus efeitos crônicos neurotóxicos (IPCS, 1991).

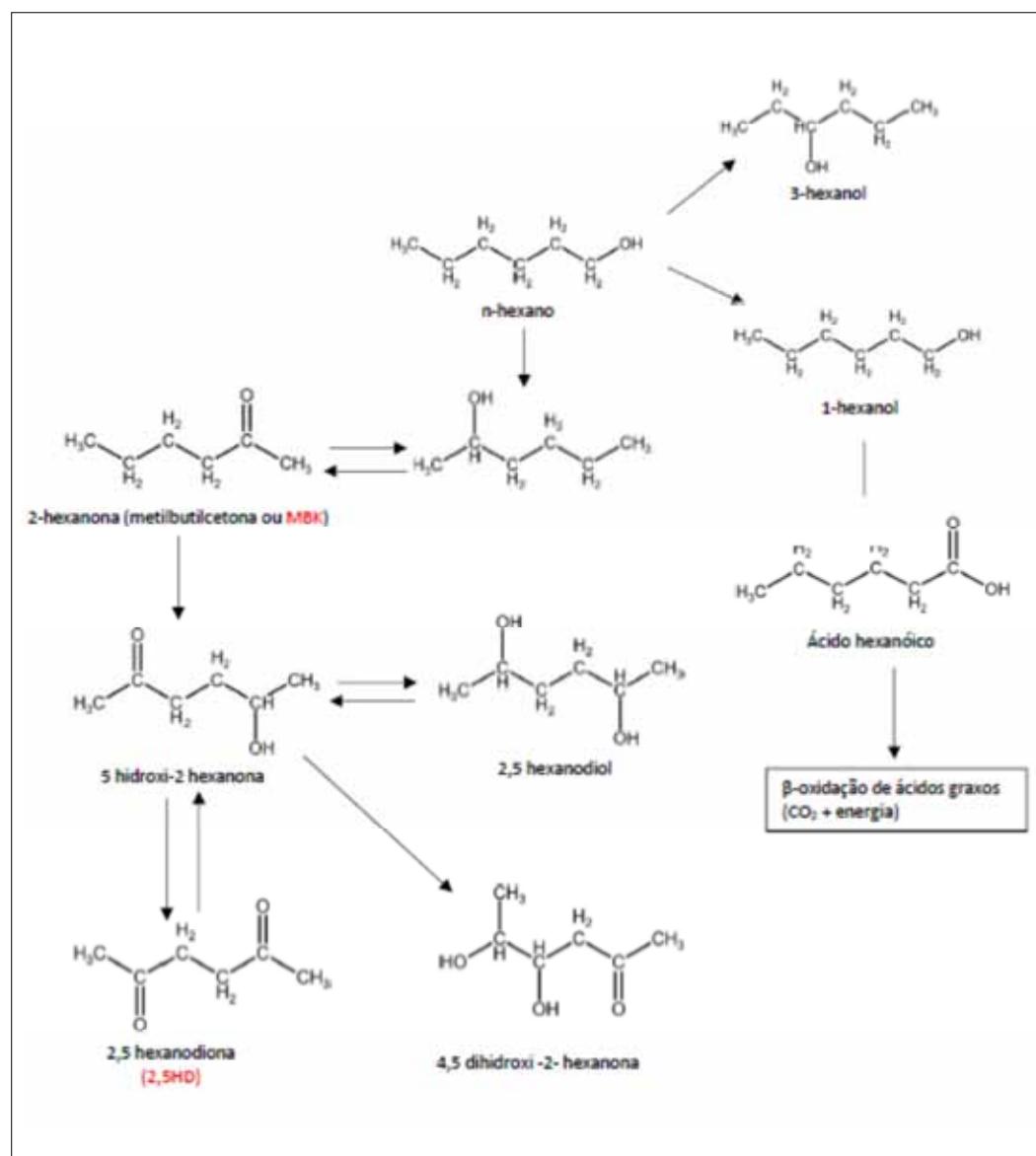
##### 10.1.4.1.1 Toxicocinética

A principal via de exposição é a respiratória, pela qual cerca de 15% a 20% do vapor inalado são absorvidos.

A absorção cutânea é controversa, pois, embora pequena *in vitro* (<0,83 µg/m<sup>2</sup>/hora), teria relevância maior nos primeiros trinta minutos de exposição (LEITE, 2014; PERBELINI; BENEDEDETTI,



c2015). Como é extremamente lipossolúvel ( $\log K_{ow} = 3,90$ ), a distribuição é muito favorecida em tecidos com elevado teor lipídico, como o cérebro, e tende a se acumular no tecido adiposo.



**Figura 1** Representação da biotransformação do n-hexano  
Fonte: Adaptado de ATSDR (1999).

O n-hexano absorvido atinge o equilíbrio dinâmico em cerca de 60 a 120 minutos e é biotransformado em vários metabólitos oxigenados (ácidos, álcoois e cetonas), que são eliminados na urina em forma livre ou conjugados com ácido glicurônico ou sulfato. Todavia, cerca de 10% a 15% do n-hexano são eliminados inalterados pelo ar exalado.

Entre os metabólitos originados na biotransformação, há a 2,5 hexanodiona (2,5 HD), molécula responsável pela neurotoxicidade do solvente, e um de seus precursores, a cetona 2-hexanona (ou metil-butil-cetona, ou ainda MBK), que é um solvente neurotóxico com os mesmos efeitos do n-hexano e que tem ação também relacionada à formação de 2,5 HD.

Há ainda uma parcela do xenobiótico que é transformada em ácido hexanoico (ou caproico), utilizado para produção de energia pela via de  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos (ACGIH, c2001m; ATSDR, 1999).

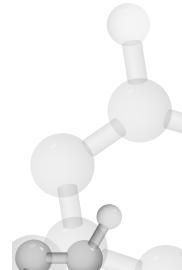
A maior parte dos metabólitos eliminados na urina é constituída pelo 4,5 dihidroxi-2- hexanodiona (4,5-DH-2-HD) conjugado com sulfato ou ácido glicurônico. No método analítico mais utilizado para a dosagem urinária de 2,5 HD na urina, é realizada uma hidrólise ácida da amostra, o que transforma o 4,5-DH-2-HD em 2,5 HD. Assim, a análise quantitativa de 2,5 HD na urina por este método quantifica o 2,5HD “total”, mas somente 10% deste eram realmente 2,5 HD “original” ou “real”. Este fato tem implicações no monitoramento biológico da exposição a este alcano.

A exposição concomitante a tolueno diminui a toxicidade do n-hexano, pois há decréscimo de sua biotransformação, visto que este aromático compete pela mesma enzima. Contrariamente, a exposição concomitante ao metil-etil-cetona (MEK) aumenta sua toxicidade, uma vez que esta cetona induz as enzimas que metabolizam o n-hexano (LEITE, 2014; PERBELINI; BENEDEDETTI, c2015).

A meia-vida do n-hexano é de aproximadamente quatorze horas, sendo sua eliminação completa em cerca de quarenta horas (ATSDR, 1999; LEITE, 2014; PERBELINI; BENEDEDETTI, c2015).

#### **10.1.4.1.2 Toxicodinâmica e efeitos**

A exposição crônica ao n-hexano leva à neuropatia periférica sensitivo-motora principalmente dos membros inferiores, com início distal e evolução centrípeta.



O 2,5 HD formado é considerado o agente neurotóxico, sendo sua ação relacionada à reação do 2,5 HD com grupos aminos e à formação de anéis pirrólicos. Estes pirróis, após oxidados, reagem com grupos nucleófilos próximos, causando ligações cruzadas de proteínas neurofilamentosas do citoesqueleto. Os produtos desta reação se acumulam no axônio distalmente, diminuindo a nutrição dessas células e provocando danos neuronais. Na patologia, observam-se alteração de mitocôndrias, desmyelinização e aparecimento de vacúolos (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; PERBELINI; BENEDEDETTI, c2015).

O quadro se manifesta após cerca de dois a três meses de exposição contínua ao solvente em concentrações moderadas/altas. Inicialmente ocorre parestesias de extremidades distais dos pés em “meia” e que evolui para perda de força muscular. A alteração neurológica periférica piora com progressiva diminuição da sensibilidade e aumento das paresias ou até paralisias flácidas de extremidades de membros inferiores. A evolução da neuropatia é ascendente e, em quadros muito graves, pode atingir membros superiores e mesmo o SNC, com redução do campo visual por atrofia do nervo óptico (PERBELINI; BENEDEDETTI, c2015).

Depois dessa manifestação inicial da neuropatia periférica, a progressão do quadro continua por mais três a quatro semanas, mesmo com o afastamento da exposição, e então estaciona.

O exame físico pode mostrar fraqueza e atrofia muscular, redução e mesmo ausência dos reflexos osteotendíneos, alterações sensitivas e neurovegetativas. A eletromiografia detecta alterações sensitivas e motoras. No caso das motoras, elas são caracterizadas por diminuição da velocidade de condução motora, denervação muscular com redução do número de unidades motoras ativadas com o esforço máximo, mas com aumento da frequência de descarga das unidades motoras restantes.

É interessante notar que somente parte dos expostos é afetada pela neuropatia clínica. Os demais podem apresentar alterações na eletromiografia, mas de intensidade menor, que não se manifestam clinicamente. A maior atividade enzimática na biotransformação explica este fato, pois os mais ativos nesta via metabólica formam mais 2,5 HD e tendem a sofrer efeitos mais graves do solvente.

A exposição concomitante a algumas cetonas, como MEK, também pode ativar a biotransformação e propiciar a eclosão da doença clínica (PERBELINI; BENEDEDETTI, c2015).

O quadro de neuropatia é totalmente reversível em cerca de doze a dezoito meses, sendo recomendável a realização de fisioterapia com intuito de manter o trofismo muscular e a mobilidade articular para facilitar a reabilitação quando houver a recuperação neuronal (PERBELINI; BENEDEDETTI, c2015).

Quanto à carcinogênese, à mutagênese e aos efeitos sobre a fertilidade, não há nenhum registro relacionado ao n-hexano.

#### *10.1.4.1.3 Controle da exposição e monitoramento biológico*

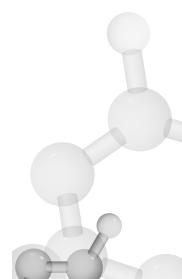
Os LEOs de n-hexano variam entre 500 ppm (OSHA-EUA) e 20 ppm (ACGIH-EUA), sendo este o valor adotado por Itália, Reino Unido, Austrália, Irlanda, Finlândia e muitos outros países, enquanto Alemanha, Canadá (Ontário e Quebec), Japão, Singapura, Suíça, NIOSH (EUA, entre outros, adotam 50 ppm (ACGIH, c2001m; IFA, 2018).

A dosagem de 2,5 HD na urina colhida no final da jornada de trabalho é um indicador de exposição excessiva (EE) relacionado à concentração de exposição ao n-hexano (ACGIH, c2003e).

Deve-se tomar cuidado com a técnica analítica empregada para monitoramento de exposição a este agente. A ACGIH estabeleceu seu BEI como sendo de 0,4 mg/L de 2,5 HD na urina **sem hidrólise**, ou seja, da dosagem da 2,5 HD “livre” ou “pura”. Esse valor se relaciona com o LEO (TLV-TWA) de 20 ppm para oito horas diárias de exposição. Já a DFG alemã estabeleceu o BAT para 2,5 HD urinário no final de jornada como sendo de 5 mg/L, mas para 2,5 HD **com hidrólise**, ou seja, o 2,5 HD “total”, e este valor se correlaciona com seu LEO (MAK) de 50 ppm para oito horas diárias (ACGIH, c2003e; DFG, 2018).

#### *10.1.4.2 1,3 butadieno*

Este hidrocarboneto alifático tem duas duplas ligações, estando assim no grupo dos dienos. Na verdade, não é utilizado como solvente, pois não é líquido em temperatura ambiente ( $PE = -4^{\circ}C$ ), mas é um gás incolor e de odor aromático. É uma substância de grande importância industrial e muito perigosa, razão pela qual é aqui abordada.



É o monômero da borracha sintética, utilizado para produção de *styrene-butadiene-rubber* (SBR), resinas termoplásticas como *acrylonitrile-butadiene-styrene* (ABS) e ainda é intermediário para sínteses químicas, como o componente do *nylon*, a hexametilenodiamina.

Como é muito volátil e muito perigoso, é usado normalmente em circuitos fechados, mas, uma vez produzido o polímero (borracha, plástico, resina), ele deixa de existir e o produto final não oferece risco. Por outro lado, é um dos componentes da fumaça do cigarro e também produzido nos motores de combustão, por isso é um poluente urbano (ACGIH, c2001a; IARC, c2012a; SANTONEN, c2010).

#### 10.1.4.2.1 Toxicocinética

O 1,3 butadieno é rapidamente absorvido por via respiratória e distribuído por todo o organismo, especialmente nos tecidos com maior teor lipídico.

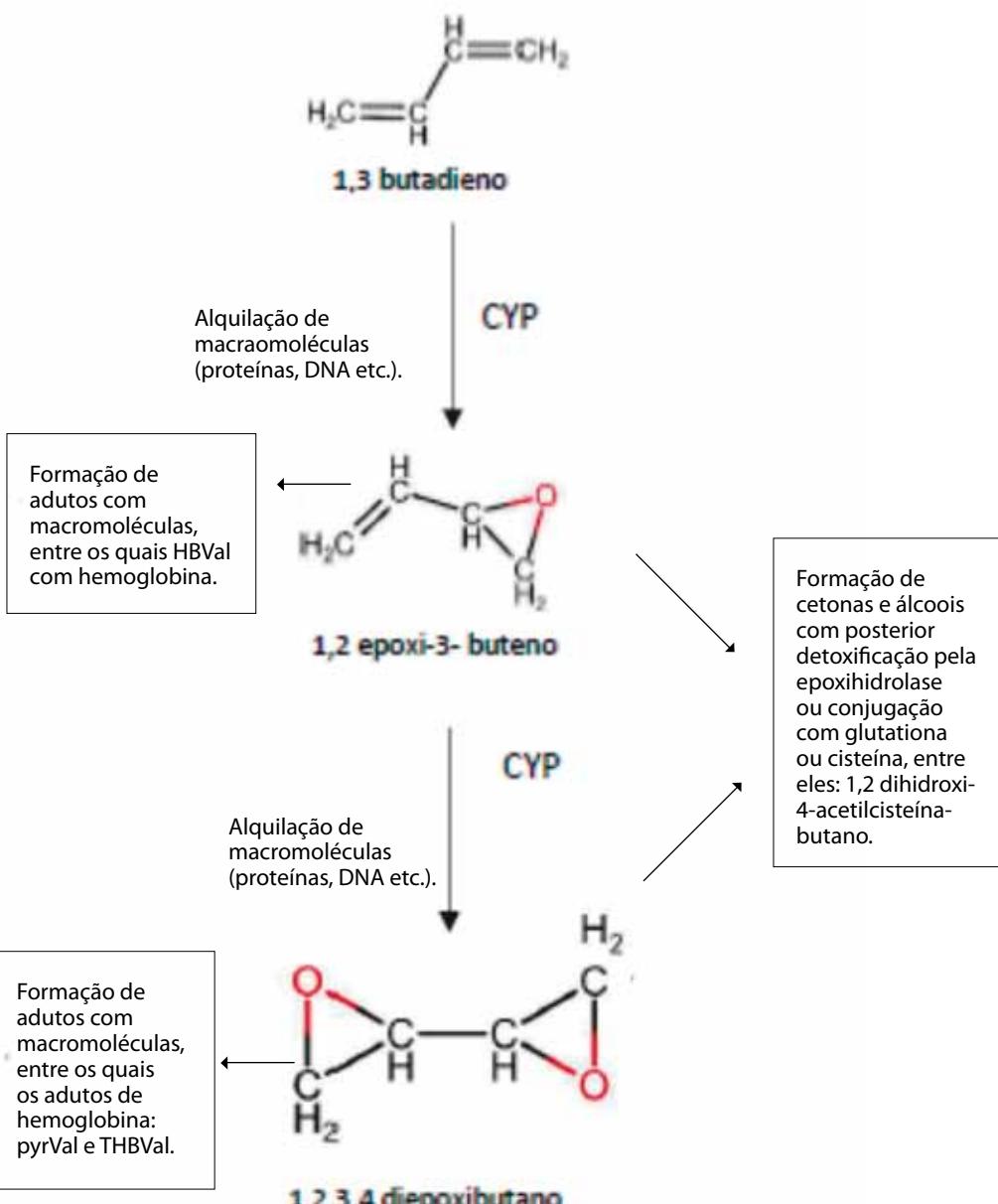
Sua biotransformação é rápida e realizada principalmente no fígado. A eliminação ocorre em poucas horas em forma de 1,3 butadieno in natura e na forma de metabólitos conjugados com ácido glicurônico na urina.

Os epóxidos formados (1,2 epóxi-3-buteno e 1,2,3,4 diepoxibutano) como intermediários da oxidação do 1,3 butadieno são potentes eletrófilos que podem alquilar muitas macromoléculas, entre elas o DNA (ver item 2.3.5.1). A alquilação dos resíduos do aminoácido valina na hemoglobina tem sido utilizada como indicador biológico de exposição (IARC, c2012a).

Os adutos formados com os resíduos de valina da hemoglobina são:

- HB Val: n-(2-hidroxi-3-butenil) valina
- *pyrVal*: n,n (2,3 dihidroxi-1,4-butadiil)valina
- THBVal: n-(2,3,4-trihidroxibutil)valina





**Figura 2** Representação resumida da biotransformação do 1,3 butadieno  
 Fonte: Adaptado de ATSDR (2012a); IARC (c2012a); NCBI (2019?).

#### **10.1.4.2.2 Toxicodinâmica e efeitos**

O 1,3 butadieno é uma substância muito pouco tóxica em exposições agudas, pois é pouco irritante e um fraco depressor de SNC, podendo ser considerado quase como um asfixiante simples. Seu perigo é relacionado aos efeitos carcinogênicos pelos epóxidos formados em sua biotransformação (PERBELINI; BENEDEDETTI, c2015).

Esses epóxidos são eletrófilos potentes que podem causar alquilação de muitas biomoléculas importantes e isso confere ao 1,3 butadieno o efeito carcinogênico genotóxico por ação direta no DNA, razão pela qual deve ser considerado como sem limiar seguro. A IARC classifica a substância no Grupo 1, ou seja, carcinogênico com certeza para humanos, sendo causador de leucemias e linfomas. Já a ACGIH classifica-o no Grupo 2A (suspeito de carcinogênese em humanos) (ACGIH, c2001a; IARC, 2012a; PERBELINI; BENEDEDETTI, c2015).

#### **10.1.4.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

O LEO de exposição ao 1,3 butadieno estabelecido pela ACGIH é de 2 ppm para jornada de oito horas. A entidade propôs ainda dois indicadores biológicos de exposição, ambos com interpretação de exposição excessiva (EE) (ACGIH, c2003):

- a) **1,2 dihidroxi-4-acetilcisteína-butano** na urina colhida em final de jornada com BEI de 2,5 mg/L;
- b) **mistura de adutos de N1 e N2 (hidroxibutenil) valina hemoglobina<sup>5</sup>** no sangue colhido a qualquer momento, com BEI de 2,5 picomoles por grama de hemoglobina (pmol/g.Hb).

Enquanto a 1,2 dihidroxi-4-acetilcisteína-butano na urina reflete a exposição ao 1,3 butadieno do dia de trabalho, a mistura de adutos de hemoglobina avalia a quantidade de epóxidos provenientes da biotransformação que se ligaram de forma permanente à hemoglobina, não havendo importância o momento da coleta, visto que a meia-vida dos eritrócitos é longa e desde que o trabalhador não esteja afastado da

---

<sup>5</sup> A hemoglobina com adutos remete a hemoglobina glicosilada, mas, enquanto a ligação dos adutos é forte e estável (ligação covalente), a ligação entre a hemoglobina e a glicose é fraca e facilmente reversível (força de London ou Van der Waals).



exposição por várias semanas. De forma indireta, os adutos de hemoglobina estimam a quantidade de adutos formados em outras macromoléculas do organismo, como o DNA (ACGIH, c2003).

Na Alemanha, a AGS estabeleceu o LEO de 2 ppm como tolerável e de 0,2 ppm como aceitável. Nos EUA, a OSHA definiu o PEL em 1 ppm. Em outros países, os LEOs variam entre 10 ppm na Austrália e no Reino Unido e 0,5 ppm na Suécia (IFA, 2018).

### 10.1.5 Hidrocarbonetos Aromáticos

Os solventes hidrocarbonetos aromáticos abrangem uma ampla variedade de compostos que vão do benzeno, o mais simples e volátil ( $C_6H_6$ , CAS 71-43-2 e PE = 80 °C), a moléculas mais complexas, como o mesetileno (ou 1,3,5 trimetil-benzeno  $C_9H_{12}$ , CAS 108-67-8 e PE = 165 °C) ou ainda o p-cimeno (p-isopropiltolueno  $C_{10}H_{14}$ , CAS 99-87-6 e PE = 177 °C).

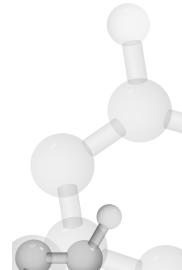
São produzidos pela destilação do petróleo ou por processamento de nafta. Como solventes de origem no petróleo, geralmente compõem misturas, mas podem ser oferecidos com pureza maior quando utilizados como matérias-primas para produção de produtos petroquímicos. Produtos como a gasolina (faixa de destilação entre 30 °C e 260 °C) podem conter aromáticos, desde benzeno até os de elevado PE. Outros solventes comerciais, como o denominado de AB9 (faixa de destilação entre 135 °C e 210 °C), já contêm aromáticos mais pesados, de xilenos a cimenos e até mais pesados (ECHA, 2019b).

Os aromáticos possuem os efeitos comuns a todos os solventes: irritantes e depressores de SNC. São mais irritantes que os alifáticos, mas os efeitos agudos no SNC são semelhantes. Além destes efeitos, têm também discretas hepatotoxicidade e nefrototoxicidade em exposições crônicas a concentrações elevadas, mas que cedem rapidamente após o afastamento (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; WHO, 2000).

Os efeitos crônicos são específicos de alguns aromáticos, especialmente o benzeno e o estireno, os que preocupam mais neste grupo.

#### 10.1.5.1 Benzeno

É o aromático mais simples, com CAS 71-43-2, que se apresenta como um líquido incolor e volátil (PE = 80° C), nas condições



normais, com odor agradável. Possui fontes naturais e antrópicas, como, por exemplo, em um incêndio florestal, que gera benzeno para a atmosfera: se for um incêndio causado pelo homem, é antrópico; se for por um relâmpago, é natural (IPCS, 1993).

As fontes antrópicas principais são a produção carboquímica e a petroquímica. Carboquímica é denominação dada à produção de carvão coque nas siderúrgicas, que tem o benzeno como um de seus subprodutos. Por ser subproduto, costuma ter um processo de purificação pouco eficiente, deixando muitas impurezas no produto. Em consequência do baixo custo, era a fonte do benzeno presente em solventes comerciais no passado. O uso de benzeno como solvente está proibido no Brasil desde 1982 pela Portaria nº 3 do Ministério do Trabalho (LEITE, 2014).

A produção a partir do petróleo é mais refinada e produz um benzeno mais puro e caro, em geral utilizado nas indústrias petroquímicas como matéria-prima para inúmeros produtos para os quais ainda não há substituto (TAINO; IMBRIANI, c2015). O benzeno contido no petróleo pode ser obtido diretamente pela sua destilação, tanto que ele contamina boa parte dos derivados de petróleo que têm faixa de destilação que inclui o PE igual ao dele (80 °C), como a gasolina.

O destilado não é fonte principal de benzeno, sendo que a produção de aromáticos a partir de uma corrente de destilação pobre em aromáticos (uma nafta leve) é submetida a processo catalítico denominado *reforma aromática*. Muitos países possuem unidades de reforma aromática nas refinarias, e os aromáticos produzidos são intencionalmente adicionados à gasolina com o intuito de elevar a sua octanagem. No Brasil isso não ocorre, sendo as correntes de nafta encaminhadas às poucas empresas que produzem 95% do benzeno no Brasil (polos petroquímicos de Mauá-SP, Camaçari-BA, Triunfo-RS e a refinaria de Cubatão-SP) (FIOCRUZ, 2019). Este fato, e além da adição de 25% de etanol anidro, permite que a gasolina do Brasil tenha um baixo teor de benzeno em relação a outros países (<1%).

No Brasil, atualmente a exposição ao benzeno é encontrada em quatro situações (FIOCRUZ, 2019):

- a) contaminante em concentrações muito baixas (< 1 ppm): na maior parte das refinarias de petróleo (que não possuem unidades de reforma aromática), nos campos de perfuração e nos terminais, mas dependem do teor de benzeno do petróleo cru, que em geral também é muito baixo (<1%). O abastecimento de

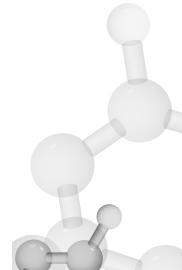


- veículos a gasolina também é uma fonte potencial de exposição a concentrações muito baixas;
- b) produto puro ou em mistura com alto teor de benzeno, aos quais potencialmente podem ocorrer exposições elevadas (>1 ppm): nas unidades de reforma aromática nas refinarias e petroquímicas que as possuem, na cadeia produtiva da indústria petroquímica, iniciando nas produtoras do benzeno a partir da nafta, e nos utilizadores do benzeno como matéria-prima para síntese de produtos petroquímicos básicos (etyl-benzeno, cumeno, caprolactama, alquilbenzeno linear e anidrido maleico etc.). Há ainda as usinas siderúrgicas que produzem carvão coque e o risco de exposição a benzeno nas coquerias, nas usinas de benzol e no uso do gás de coqueria;
  - c) presença de benzeno excepcional: a Portaria Interministerial/MS/MTb nº 3/1982 limitou a presença de benzeno em no máximo 1% em volume em misturas de solventes, mas até meados dos anos 1980 o benzeno ainda podia ser encontrado como componente de misturas de solventes, como *thinner*, tintas, colas etc. Desde os anos 1990, contudo, não se tem verificado a presença deste composto em solventes, a não ser eventualmente como traços. Portanto, hoje, o uso de solventes comerciais não é uma atividade que possa ser associada à exposição a este agente;
  - d) outras utilizações: o benzeno ainda pode ser utilizado como solvente em laboratórios de química (em ensino ou indústria), mas nesta situação os volumes são baixos e o manuseio geralmente é realizado em locais com ventilação apropriada (capelas ou fluxos laminares).

Todas as pessoas são expostas ambientalmente ao benzeno, sendo o tabagismo a maior fonte não ocupacional, contribuindo com cerca de 50% da exposição ambiental: um fumante de 1,5 maço por dia absorve cerca de 1,8 mg de benzeno por dia. A poluição por veículos a gasolina é outra grande fonte de contaminação ambiental, sendo que 95% derivam da formação da substância pelo processo de combustão no motor e os 5% restantes, da evaporação do benzeno presente na gasolina (TAINO; IMBRIANI, c2015).

#### 10.1.5.1.1 Toxicocinética

A principal forma de absorção do vapor do benzeno é por via respiratória. Por via cutânea, a absorção de vapor é desprezível, mas é



boa quando há contato do líquido com a pele, fato que pode ser de importância na absorção da substância pelos frentistas de postos de gasolina que usam panos para limpar o excesso de gasolina eventualmente derramado quando há abastecimento além do automático da bomba. Neste caso, o contato da pele com o tecido embebido do combustível pode ser a principal via de absorção do benzeno. Há absorção por via gastrointestinal verificada em animais, mas esta via não tem relevância na exposição ocupacional.

O benzeno absorvido é transportado no sangue ligado a proteínas e distribuído através da simples difusão em virtude da sua lipossolubilidade. Esta característica físico-química também leva à maior difusão em tecidos com elevado teor lipídico, inclusive a medula óssea (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; TAINO; IMBRIANI, c2015).

Sua biotransformação é complexa, sendo oxidado pelo sistema P450 em vários metabólitos. Inicialmente, a enzima CYP2E1 oxida o anel benzênico em benzeno epóxi, que fica em equilíbrio com a benzeno oxipina. Estes produtos são instáveis e, tanto por rearranjo não enzimático, quanto pela ação de enzimas, formam produtos como fenol (seu principal metabólito), catecol, hidroquinona. Estes últimos formam 1,4 e 1,2 benzoquinonas e 1,2,4 benzenotriol. Há também quebra do anel aromático, formando o ácido trans-trans mucônico, e ainda conjugação do benzeno epóxi com glutationa, formando o S-PMA (ATSDR, 2007a; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

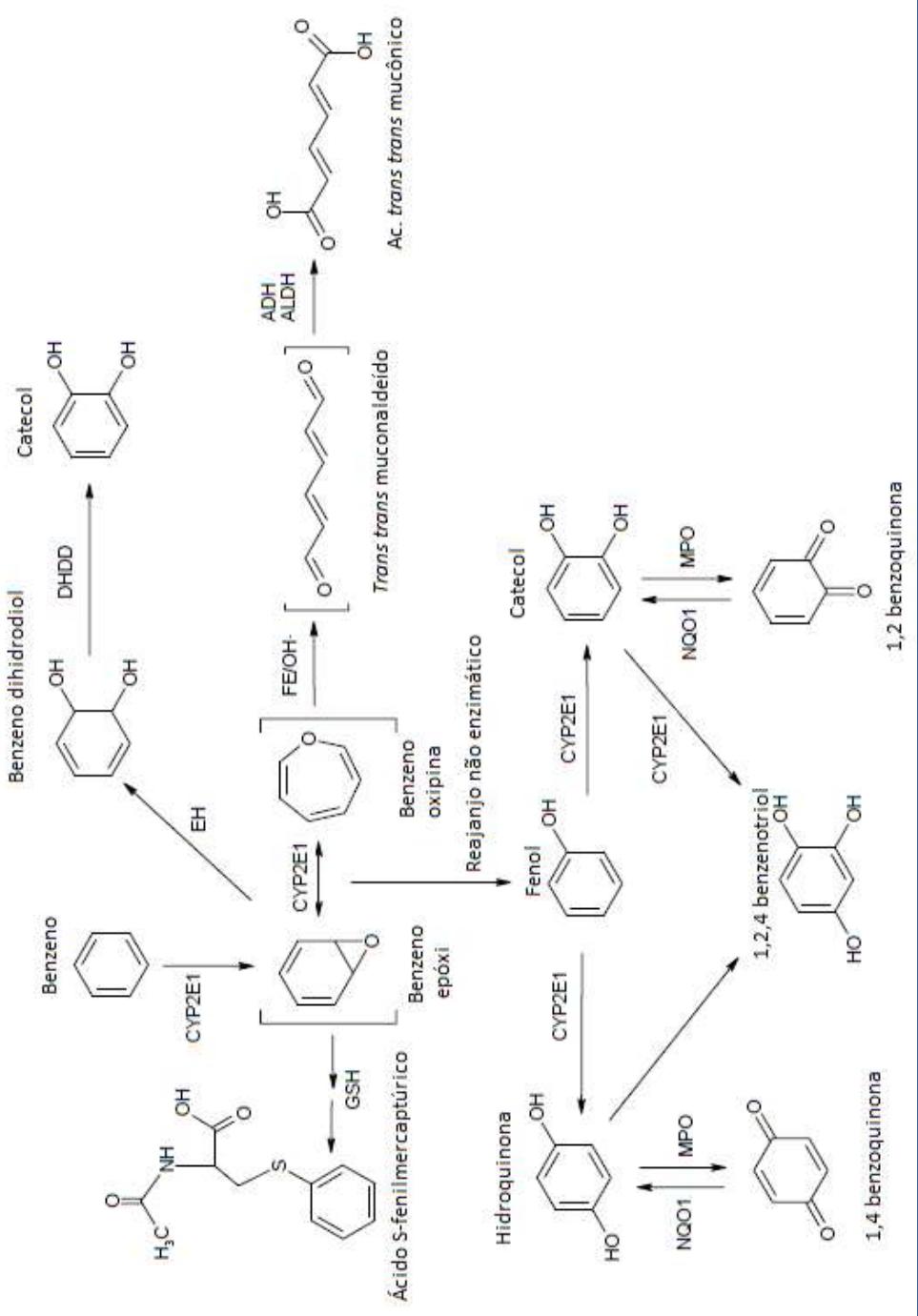


Figura 3 Representação da biotransformação do benzeno  
ADH: álcool desidrogenase; ALDH: aldeído desidrogenase; CYP2E1: citocromo P4502E1; DHDD: dihidrodiolhidrogenase; EH: epóxihidrolase; GSH: glutationatransferase; MPO: mieloperoxidase; NQO1: NAD(P)H quinonaoxireduktase.

Fonte: Adaptado de ATSDR (2007a).

Cerca de 80% a 90% do benzeno absorvido são biotransformados principalmente no fígado e seus metabólitos são eliminados em especial por via urinária. Há dúvida se uma pequena parte também é biotransformada na medula óssea.

Os 10% a 20% restantes não biotransformados são eliminados principalmente pelo ar exalado e apenas uma pequena fração é eliminada *in natura* pela urina em consequência de sua pouca hidrossolubilidade (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; TAINO; IMBRIANI, c2015).

A eliminação do benzeno é rápida: inicialmente a substância presente nos pulmões e no sangue é eliminada em especial pelo ar exalado, tendo meia-vida de apenas noventa minutos; na segunda fase, o benzeno presente nos tecidos moles é eliminado após cerca de três a sete horas; por fim, a fração dissolvida em tecido adiposo é eliminada *in natura* pelo ar exalado com uma meia-vida de 25 horas. A eliminação dos metabólitos é realizada também em fases, sendo a maior parte nas primeiras quatro horas após cessada a exposição. Nas 24 horas após o final de exposição, ainda há excreção de fenol, que tem meia-vida de doze horas (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; LEITE, 2014; TAINO; IMBRIANI, c2015).

#### 10.1.5.1.2 Toxicodinâmica e efeitos

O efeito crônico principal do benzeno é sua marcada mielotoxicidade, tanto na diminuição (ou até a cessação completa) da produção de elementos figurados do sangue (hemácias, plaquetas, linfócitos), quanto na carcinogenicidade também manifestada na medula óssea, conduzindo a leucemias. No entanto, tais efeitos são ligados aos metabólitos e não ao benzeno *in natura*, como se observa no caso de um animal de experimentação que não tenha a enzima CYP2E1 funcionando: ele não sofre esses efeitos do benzeno (ATSDR, 2007a; TAINO; IMBRIANI, c2015).

Os metabólitos são produzidos no fígado e a partir dele são liberados para todo o organismo, inclusive a medula óssea, porém também é possível existir biotransformação na própria medula (ATSDR, 2007a; TAINO; IMBRIANI, c2015). Essa biotransformação do benzeno forma substâncias eletrófilas que podem alquilar o DNA, como o próprio benzeno epóxi, mas os agentes considerados com maior capacidade de efeito mielotóxico são as quinonas, especialmente o 1,4 e a 1,2 benzoquinona. Um dos alvos principais dessas quinonas parece ser

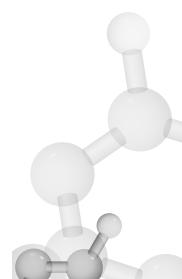
a topoisomerase II, enzima responsável por abrir a dupla hélice do DNA permitindo a duplicação desta molécula e a consequente divisão celular normal. Como a divisão celular da célula tronco da medula óssea fica prejudicada, não há formação de células sanguíneas, levando, portanto, à hipoplasia ou até à aplasia de medula (BLOON; SHADE; BRANDT, c2013; GREGUS, c2013).

Outro efeito da inibição da função da topoisomerase II é o dano ao DNA pela divisão da macromolécula não perfeitamente aberta, que acaba se rompendo e gerando aberrações cromossômicas e mutações que podem ter o câncer como consequência. Vários inibidores de topoisomerase II são usados na quimioterapia para tratar cânceres, como o etopósido e a doxorrubicina, pois, com a inibição da função da enzima, as células cancerígenas deixam de se dividir. No entanto, como a medula óssea é um tecido de grande produção de células sanguíneas, este também é afetado, levando ao efeito colateral clássico desses medicamentos: a hipoplasia ou aplasia de medula e também à carcinogênese (BLOON; SHADE; BRANDT, c2013; GREGUS, c2013; IARC, 2012b, c2018a; LEITE, 2014; TAINO; IMBRIANI c2015).

Além da inibição da topoisomerase II, outros alvos dessas quinonas seriam as proteínas do citoesqueleto, as histonas e a DNA polimerase. Já o benzeno epóxi teria como alvo as próprias bases por alquilação direta delas. A ocorrência real deste fato, contudo, é objeto de controvérsia, pois há dúvidas quanto à meia-vida do benzeno epóxi: se for muito curta, não há tempo para a ação alquilante realmente eficaz; se for longa o suficiente (poucos minutos), o papel da alquilação direta das bases seria outro mecanismo de ação paralelo à ação das quinonas (ECHA, 2017; IARC, 2012b, c2018a).

De qualquer forma, o benzeno causa redução ou abolição da formação dos elementos figurados do sangue, podendo conduzir à anemia, à leucopenia e à plaquetopenia, isoladas ou não. A aplasia de medula é em geral fatal e ocorre com níveis elevados de exposição (centenas de ppm), por isso é raramente observada hoje em dia. Já a hipoplasia de medula pode ocorrer em níveis mais baixos de exposição e seria mais bem descrita como uma mielodisplasia, pois, além da redução de número, as células aparecem com aberrações cromossômicas. Essas displasias podem evoluir para leucemias.

Quanto aos níveis de benzeno que causam alterações mielodisplásicas que possam ser detectadas em hemogramas, existe controvérsia. Há um consenso tradicional de que somente exposições de longa duração a níveis maiores que 10 ppm por oito horas diárias são passíveis de causar alterações detectáveis no hemograma (TAINO; IMBRIANI



c2015). Ainda assim, há alguns anos, têm surgido estudos sobre alterações hematológicas (especialmente a baixa de leucócitos) que compararam grande grupos de expostos a níveis baixos de exposição com não expostos, apresentando conflitos de resultados.

Três estudos com grandes números de trabalhadores (dois norte-americanos e um holandês) não encontraram qualquer diferença entre expostos a cerca de 1 ppm de benzeno e não expostos. Já estudos chineses semelhantes encontraram pequenas diferenças nas médias entre expostos e não expostos nesses mesmos níveis de exposição (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; WHO, c2010). Eles são realizados comparando médias de grandes grupos de expostos, e não avaliações individuais, nas quais a interpretação de um exame inespecífico, como hemograma, é muito difícil. De qualquer modo, há autores atualmente que consideram que exposições <0,5 ppm por oito horas diárias não acarretam alterações de hemograma (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010; TAINO; IMBRIANI c2015).

Em experimentações em animais, há alterações detectáveis em medula óssea por exame direto deste tecido em exposições a concentrações de 1 ppm, mas, para as alterações serem observáveis no hemograma, as exposições devem ser acima de 100 ppm (ECHA, 2017).

Quanto à carcinogênese, a IARC classifica o benzeno como carcinogênico do Grupo 1 (com certeza carcinogênico para humanos), havendo evidência suficiente de ser causa de leucemias não linfocíticas, sendo que a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) a mais comum. Há também possibilidade, mas sem evidência suficiente ainda, de ligá-lo a mieloma múltiplo, linfomas não-Hodgkin, leucemia linfoide crônica, leucemia mieloide crônica e leucemia mieloide aguda em crianças. De qualquer forma, as provas epidemiológicas colhidas ao longo do século XX ligando exposições elevadas a benzeno ao aumento da prevalência de LMA são robustas. (IARC, 2012b, c2018a).

A questão de níveis seguros de exposição em relação à carcinogênese está ligada à discussão sobre o seu modo de ação. Se o mecanismo envolve também um papel relevante na alquilação do DNA pelo benzeno epóxi, o benzeno seria um carcinogênico primário ou direto e, portanto, sem limiar seguro (efeito estocástico). Porém, se o modo de ação preponderante for indireto ou secundário pela ação dos metabólitos, como, por exemplo, na biossíntese do DNA por inibição da topoisomerase II, há necessidade de uma dose mínima para que ocorra um efeito e, portanto, seria um carcinogênico com limiar. Há revisões recentes sobre o benzeno que apontam para a segunda hipótese.

Recentemente foi publicada uma proposta de limite ocupacional para exposição a benzeno pela Agencia Europeia para Agentes Químicos (ECHA, 2018) que considera a substância como um carcinogênico genotóxico secundário e, portanto, com limiar. Este documento foi embasada por revisão extensa e consulta pública (ECHA, 2017), inclusive cita que, na Holanda, a Dutch Council's Expert Committee on Occupational Safety (DECOS) já considerava o benzeno como carcinogênico com limiar há algum tempo, sendo a mielodisplasia por ele causada o gatilho para o carcinogênese (ECHA, 2017, 2018).

Por outro lado, outras entidades de peso, como a DFG, ainda consideram o benzeno como carcinogênico sem limiar. Esta abordagem é mais segura, assim os limites de exposição devem ser estabelecidos pela extrapolação linear até se ter segurança para modificar ou não essa forma de abordagem.

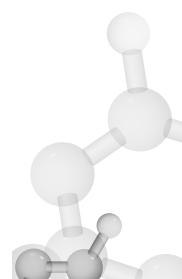
#### *10.1.5.1.3 Controle de exposição e monitoramento biológico*

Os limites de exposição variam muito entre os diversos países e instituições e podem ser vistos no quadro a seguir:

**Quadro 2** Limites de exposição a benzeno adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	0,5	2,5
Alemanha: tolerável aceitável	0,6 0,06	4,8
Austrália	1	-
Áustria	1	4
Canadá (Ontário)	0,5	2,5
Canadá (Quebec)	1	5

(...)



(...)

Itália	1	-
Japão	10	-
Suíça	0,5	-
USA (OSHA)	1	5
União Europeia	1	-

Fonte: ACGIH (c2001b); IFA (2018).

Conforme visto no Capítulo 4 (item 4.4.2.2), a Alemanha – conforme sua política para o estabelecimento de limites ocupacionais para substâncias carcinogênicas mutagênicas que não possuem limiar ou para as quais não se tem certeza de terem tais limiares – adotou dois limites que foram calculados por extrapolação linear: o tolerável e o aceitável. O primeiro valor causaria um excesso de quatro mortes por câncer por cada mil trabalhadores expostos continuamente durante quarenta anos por oito horas diárias, enquanto o segundo causaria um excesso de quatro mortes por dez mil pelo mesmo período, que é comparável ao risco da mortalidade por acidentes de trabalho no comércio varejista. Já no âmbito da União Europeia, está em estudo uma proposta de LEO com um valor de 0,05 ppm (ECHA, 2018).

O monitoramento biológico pode ser realizado pela dosagem de metabólitos ou de benzeno *in natura* no sangue, no ar exalado e na urina. As dosagens urinárias do TTMA e do S-PMA são muito utilizadas como indicadores biológicos da exposição. Deve-se recordar que há exposição ambiental (não ocupacional) a benzeno, mas que geralmente não tem grande peso nos resultados dos indicadores, exceto em fumantes.

O TTMA tem o inconveniente de também ser um metabólito do ácido sórbico (CAS 110-44-1), substância existente naturalmente em algumas frutas vermelhas, como cerejas e amoras, além de ser largamente usada como aditivo para conservação de alimentos na forma de sais de sorbato (aditivo E-200), em especial em sucos, chocolates, doces e outros alimentos, bem como de medicamentos (BUSCHINELLI, 2014). Assim, o consumo exagerado de produtos contendo essa substância pode interferir na interpretação dos resultados do metabólito. Já o S-PMA não sofre interferências da dieta, pois é considerado um metabólito específico do benzeno.



A ACGIH estabeleceu o valor de BEI para TTMA em 500 µg/g. creat. e para S-PMA em 25 µg/g.creat. para urina colhida no final da jornada de trabalho (ACGIH, c2001c). Já o DFG da Alemanha, visto que considera o benzeno como um carcinogênico mutagênico sem limiar, não estabelece valor único, mas sim valores EKA (sobre EKA, consultar item 6.4 Outros tipos de indicadores biológicos). No caso do benzeno, estabeleceu valores para S-PMA, TTMA e benzeno *in natura*, todos dosados na urina.

**Tabela 1** Valores EKA alemães para benzeno para amostras de urina colhidas no final da jornada de trabalho

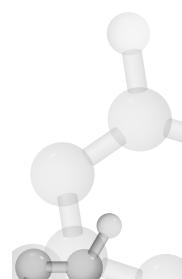
Concentração de benzeno no ar	S-PMA (µg/g.creat.)	TTMA (µg/g.creat.)	Benzeno (µg/L)
ppm mg/m <sup>3</sup>			
0,03	0,1	1,5*	-
0,06	0,2	3*	-
0,15	0,5	5	-
0,3	1,0	12	300
0,6	2,0	25	500
1,0	3,3	45	750
2,0	6,5	90	1.200

\* Valores para não fumantes

Fonte: DFG (2018).

O S-PMA e o benzeno na urina são indicadores muito mais sensíveis que o TTMA, pois podem monitorar concentrações muito baixas de benzeno, sendo inclusive inadequadas para fumantes.

A ECHA propôs o S-PMA como indicador para exposição ao benzeno com um BLV de 2 µg/g.creat. na urina e um BGV de 0,5 µg/g. creat. Para o benzeno na urina, definiu um BLV de 0,7 µg/L e um BGV de 0,3 µg/L (ECHA, 2018).



### **10.1.5.2 Estireno**

É um líquido viscoso, incolor a amarelo claro, com odor aromático forte, limiar olfativo de apenas 0,3 ppm e número CAS 100-42-5. Não é muito volátil (PE = 145 °C) e é insolúvel em água (NCBI, 2019?).

Por ser uma substância reativa, é utilizada como monômero na produção de vários polímeros, como poliestireno e resinas empregadas com fibras de vidro em um processo conhecido como *reinforced plastic* (fabricação de barcos, pranchas de *surf* etc.), não tendo emprego propriamente como solvente. É também utilizado na fabricação dos polímeros ABS e SBR (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010; TAINO; IMBRIANI c2015).

Além de seu uso como monômero, também é um contaminante ambiental ubíquo como o benzeno, pois é produzido na queima de combustíveis fósseis, inclusive em motores a explosão e na queima do tabaco (TAINO; IMBRIANI c2015).

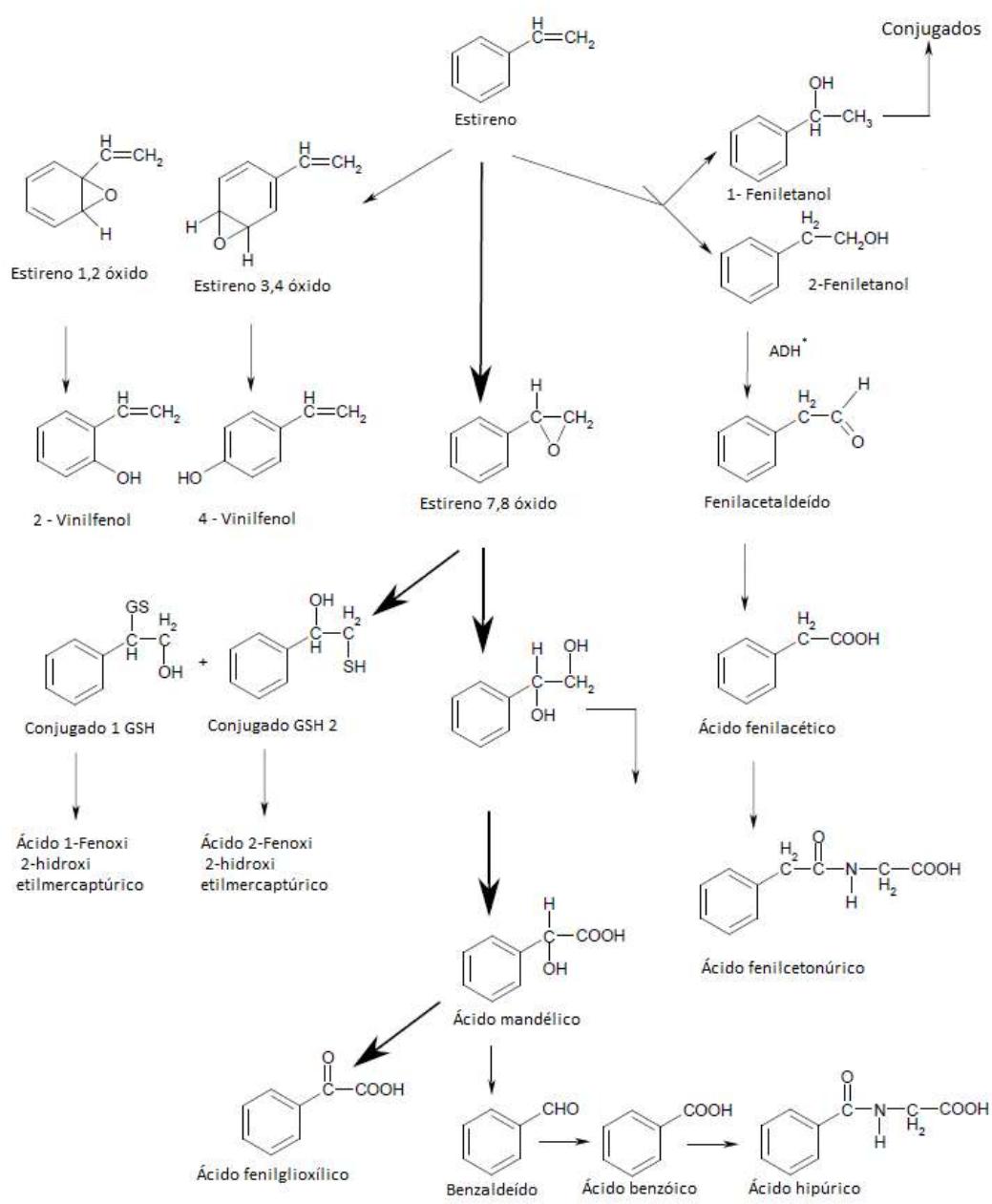
#### **10.1.5.2.1 Toxicocinética**

A absorção ocorre principalmente por inalação de seus vapores. Sua penetração cutânea é desprezível, sendo mais relevante apenas se partes do corpo forem imersas e mantidas na substância pura (ATSDR, 2010b).

Sua distribuição é rápida pelo sangue, com a biotransformação ocorrendo sobretudo no fígado, na proporção de 80% a 90% do absorvido, e os metabólitos sendo excretados pela urina. A sua meia-vida é curta, com 80% do absorvido eliminados em 24 horas (ATSDR, 2010b; TAINO; IMBRIANI c2015).

A biotransformação se inicia pela oxidação por meio do CYP2E1, assim como outros aromáticos, e o principal metabólito eliminado é o ácido mandélico (85% do total absorvido), enquanto que 15% serão eliminados em forma de ácido fenilgioxílico e 5% em outros metabólitos (ATSDR, 2010b; LEITE, 2014).





**Figura 4** Representação da biotransformação do estireno

\* ADH: Álcool-desidrogenase

Fonte: Adaptado de ATSDR (2010b).

#### **10.1.5.2.2 Toxicodinâmica e efeitos**

O estireno é mais irritante que os demais solventes aromáticos, sendo causa de dermatite e muita irritação de mucosas, afetando sobremaneira os olhos e as vias aéreas.

Como possui dupla ligação no radical etil e esta, na biotransformação, forma o estireno 7,8 óxido (um potencial alquilante), há possibilidade deste intermediário ser um carcinogênico genotóxico primário. Isso, todavia, não foi confirmado, havendo grande divergência quanto ao assunto até o momento.

Recentemente, a IARC (IARC, c2020) mudou a classificação do estireno de 2B (possível carcinogênico humano) para 2A (provável carcinogênico humano para ocorrência de leucemias), enquanto que a ACGIH o classifica como A4 (não classificável como carcinogênico humano). Já a DFG alemã classifica o estireno como carcinogênico, mas com dose limiar para agir (Categoria 5 da DFG) por conta de seu modo de ação, o que, portanto, permite estabelecer um limite seguro de exposição (DFG, 2018).

São ainda relatadas modificações de crase sanguínea, hepatotoxicidade e alterações neurológicas periféricas em exposições elevadas, além de alterações na discriminação de cores. Como efeito no sistema nervoso, é apontado em alguns trabalhos um sinergismo entre exposição a ruído e a estireno e problemas de equilíbrio (ACGIH, c2001s; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; LEITE, 2014; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010; TAINO; IMBRIANI c2015).

#### **10.1.5.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Os valores dos limites de exposição ocupacional de alguns países e instituições estão apresentados no quadro a seguir.

**Quadro 3** Limites de exposição a estireno adotados em alguns países e instituições

País / Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	20	40
Alemanha (DFG)	20	40

(...)

(...)

Austrália	50	100
Canadá (Ontário)	35	100
Canadá (Quebec)	50	100
França	23,3	46,6
Japão	50	-
Suécia	10	20
EUA (NIOSH)	50	100
EUA (OSHA)	100	200

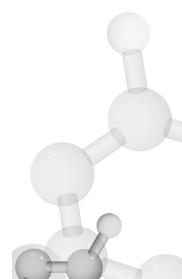
Fonte: ACGIH (c2001c); (DFG, 2018).

Para o monitoramento biológico de exposição, a ACGIH estabeleceu a soma dos ácidos mandélico e fenilgioxílico na urina colhida no final da jornada de trabalho e com BEI de 400 mg/g.creat. Propôs ainda a dosagem de estireno na urina também colhida no final da jornada de trabalho com um BEI de 40 µg/L. A DFG alemã estabeleceu o valor de BAT em 600 mg/g.creat. para a soma dos ácidos mandélico e fenilgioxílico na urina colhida no final da jornada de trabalho (ACGIH, c2015b; DFG, 2018).

#### 10.1.5.3 Tolueno

Tolueno ou metil-benzeno, de número CAS 108-88-3, apresenta-se líquido nas condições normais de temperatura e pressão, mas é volátil com PE = 111 °C. Possui propriedades muito semelhantes ao benzeno, como o odor aromático intenso, e é praticamente insolúvel em água. Suas fontes e seus modos de produção também são semelhantes ao do benzeno (petroquímica e carboquímica) e é muito utilizado como solvente de tintas, vernizes, colas, lacas, borracha natural, *thinners* etc.

Tendo em vista suas boas propriedades antidentalantes, em países onde existem unidades de reforma aromáticas nas refinarias, é produzido e adicionado à gasolina (4% a 5%) para aumentar a octanagem.



É ainda utilizado como matéria-prima para produção de corantes, poliuretanos, *nylon* e explosivos, como o TNT (CAS 118-96-7) (ACGIH, c2010d; IARC, 1999b; TAINO; IMBRIANI c2015).

#### 10.1.5.3.1 Toxicocinética

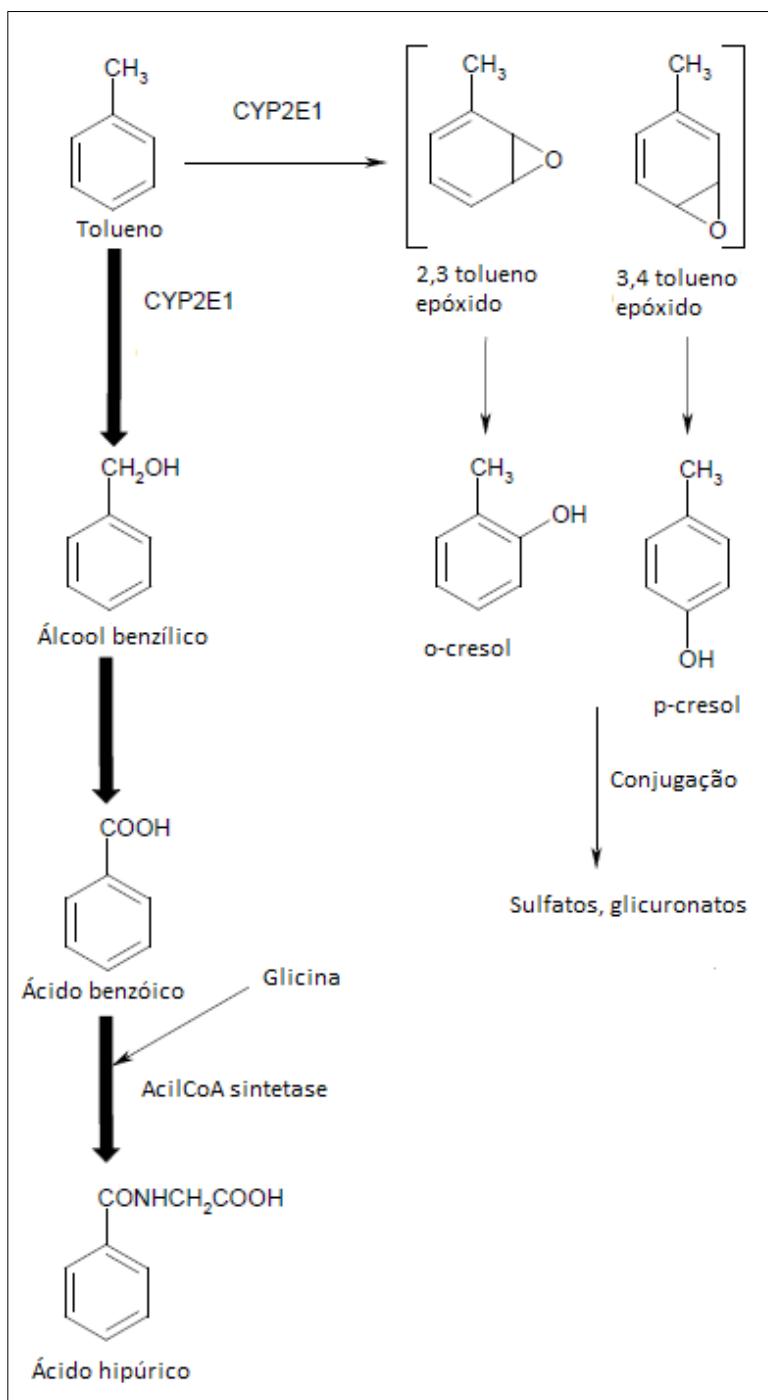
Na exposição ocupacional, a via de absorção predominante é a respiratória pela inalação de seus vapores. A absorção é muito rápida e atinge o equilíbrio dinâmico em cerca de meia hora. Já a absorção pela pele íntegra é desprezível, embora o contato direto da forma líquida pura com a pele possa levar à absorção mais significativa (ATSDR, 2017; TAINO; IMBRIANI c2015).

Do total absorvido, cerca de 80% são biotransformados no fígado e os 20% restantes não modificados são eliminados em sua maior parte pelo ar exalado e uma pequena parte na urina. A meia-vida biológica do tolueno é de cerca de doze horas (ATSDR, 2017; TAINO; IMBRIANI c2015).

Sua biotransformação, que pode ser vista na Figura 5 a seguir, envolve a oxidação principalmente pelo citocromo CYP2E1, mas há outros como o CYP2B6 e o CYP1A2. O principal produto formado é o álcool benzílico, que sofre ação da ADH e da ALDH e forma o ácido benzoico. Este, por sua vez, conjuga-se com a glicina em uma reação da Fase II e se transforma em ácido hipúrico, principal produto da biotransformação do tolueno com uma proporção entre 65% e 75% dos metabólitos formados.

A oxidação alternativa em 2,3 e 3,4 tolueno epóxido leva à formação de cresóis (orto e paracresóis), que são excretados conjugados com sulfatos ou glicuronatos. Esses cresóis representam apenas cerca de 1% da biotransformação, mas têm grande importância na monitorização biológica da exposição ocupacional a tolueno, tendo se mostrados muito superiores ao ácido hipúrico para este fim (ATSDR, 2017; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; TAINO; IMBRIANI c2015).





**Figura 5** Representação da biotransformação do tolueno  
Fonte: Adaptado do ATSDR (2017).

Além do ácido hipúrico e dos cresóis, há ainda a formação de outros compostos como o S-benzilglutatona, o ácido S-benzilmercaptúrico, entre outros conjugados. Há ainda um metabólito específico do tolueno (N-acetil-benzilcisteína) que possui boa correlação com a exposição e está sendo estudado como indicador de exposição ao solvente.

A ingestão de álcool interfere no metabolismo do tolueno, diminuindo a formação de ácido hipúrico, mas não de cresóis, aumentando, inclusive, sua meia-vida. A exposição concomitante a outros aromáticos, como xilenos, por exemplo, e alifáticos, como o n-hexano, ou ainda álcoois, como o isopropílico, interferem na biotransformação do tolueno (ATSDR, 2017; LEITE, 2014).

#### *10.1.5.3.2 Toxicodinâmica e efeitos*

Além dos efeitos comuns dos solventes, o tolueno em exposições crônicas a exposições elevadas (>200 ppm) pode resultar em alterações de SNC, como cefaleias, agitação psicomotora e distúrbios no ritmo sono-vigília. É também ototóxico, podendo levar à perda auditiva, mas este efeito é evidente quando em sinergismo com ruído, conduzindo a uma perda auditiva maior do que a exposição a ruído isoladamente. Ainda em exposições muito elevadas, pode causar danos hepáticos, mas em geral são leves e reversíveis (ACGIH, c2010d; ATSDR, 2017; LEITE, 2014; TAINO; IMBRIANI c2015).

O tolueno não é mielotóxico como o benzeno nem carcinogênico, sendo classificado pela IARC no Grupo 3 (não classificável como carcinogênico a humanos), mas, no passado, havia descrições de casos de ambos os efeitos em exposições a tolueno. No entanto, tratavam-se de consequências da elevada contaminação do solvente comercial por benzeno (até 25%) (IARC, 1999b; TAINO; IMBRIANI c2015).

A questão da toxicidade reprodutiva é polêmica, havendo trabalhos conflitantes quanto à maior prevalência de abortos em grávidas expostas a tolueno. Por estar convencida da ocorrência deste efeito, a ACGIH, em 2007, abaixou o TLV do tolueno, ao passo que, em 2017, a ATSDR fez uma revisão a respeito e encontrou muitos fatores de confusão nos trabalhos que faziam esta relação, optando por não incluir este efeito entre os assinalados para o tolueno (ATSDR, 2017). Outros autores também não consideram como possível o efeito reprodutivo em exposições ocupacionais, somente em níveis muito elevados de exposição, típicos de abuso de solventes e em experimentos com animais com



doses altíssimas via oral (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010; TAINO; IMBRIANI c2015).

#### 10.1.5.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico

Os valores dos limites de exposição ocupacional de alguns países e instituições estão apresentados abaixo.

**Quadro 4** Limites de exposição a tolueno adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	20	-
Alemanha	50	200
Áustria	50	100
Canadá (Ontário)	20	-
Canadá (Quebec)	50	-
Japão	20	-
Turquia	50	20
União Europeia	50	100
EUA (NIOSH)	50	100
EUA (OSHA)	100	200

Fonte: ACGIH (c2010d); IFA (2018).

A redução feita em 2007 pela ACGIH no TLV-TWA do tolueno foi de 50 ppm para 20 ppm, enquanto os países e as instituições não convencidas dos efeitos reprodutivos da substância mantêm seus níveis em 50 ppm para média de oito horas diárias, sendo a única exceção a OSHA, que estabeleceu o valor de 100 ppm (ACGIH, c2010).

Quanto ao monitoramento biológico de exposição, o ácido hípérico urinário já foi abandonado como indicador biológico para tolueno em virtude da enorme dificuldade de interpretação de seus valores. Isso se deve ao fato de o ácido benzoico ser com frequência encontrado de forma natural em alimentos como ameixa, morango, amora, groselha,

lha, chimarrão e ainda largamente utilizado como conservante de bebidas e alimentos industrializados, em geral na forma de benzoato de sódio (CAS 532-32-1) (BUSCHINELLI, 2014). Com o aumento do consumo destes produtos por parte das populações dos países industrializados, os níveis de ácido hipúrico na população não exposta é tão elevado que inviabilizou o seu uso. Há um autor que afirma que o uso do ácido hipúrico como indicador de exposição a tolueno só é possível em trabalhadores de países muito pobres onde o consumo de alimentos industrializados é muito incipiente (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Atualmente se utiliza a dosagem de cresóis ou tolueno in natura no sangue ou na urina. Os valores para cada indicador estão no quadro a seguir.

**Quadro 5** Indicadores biológicos, momento da coleta e os respectivos valores de BEI da ACGIH

Indicador	Momento da coleta	BEI
o-cresol na urina*	Final da jornada	0,3 mg/g.creat.
Tolueno na urina	Final da jornada	0,03 mg/L
Tolueno no sangue	Início da última jornada da semana	0,02 mg/L

\* Com hidrólise

Fonte: ACGIH (c2007c).

A DFG estabeleceu os mesmos indicadores, mas com valores BAT diferentes por conta de o limite de exposição ocupacional da DFG ser maior que o da ACGIH e também pela diferente padronização do momento de coleta de sangue (DFG, 2018).

**Quadro 6** Indicadores biológicos, momento da coleta e os respectivos valores adotados de BATs

Indicador	Momento da coleta	BAT
o-cresol na urina*	Final da jornada	1,5 mg/L
Tolueno na urina	Final da jornada	75 µg/L
Tolueno no sangue	Imediatamente no início da exposição	600 µg/L

\* Com hidrólise

Fonte: DFG (2018).

#### **10.1.5.4 Xilenos e etil-benzeno**

Xilenos (CAS 1330-20-7) é um palavra no plural porque denomina a mistura de três isômeros: o ortoxileno (o-xileno ou o-dimetilbenzeno, CAS 95-47-6), o paraxileno (p-xileno ou p-dimetilbenzeno, CAS 106-42-3) e o metaxileno (m-xileno ou m-dimetilbenzeno, CAS 108-38-30). Todos possuem características semelhantes: são líquidos incolores à temperatura ambiente, pouco solúveis na água e com odor aromático característico. Não são muito voláteis e cada um possui uma temperatura de ebulação próxima, mas específica (o-xileno = 144 °C, m-xileno = 139 °C e o p-xileno = 138 °C) (ACGIH, c2001w, c2014b; NCBI, 2019?).

O etil-benzeno (CAS 27536-89-6) tem características muito semelhantes aos isômeros de xileno, mas seu PE é um pouco mais baixo que o p-xileno (136 °C) (NCBI, 2019?).

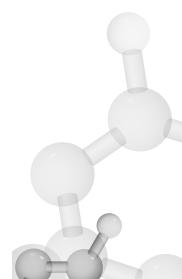
Tanto xilenos, quanto etil-benzeno são obtidos das mesmas fontes e pelos mesmos processos dos outros solventes aromáticos e são utilizados também como solventes e matérias-primas para diversos produtos (plásticos, corantes etc.). Ambos também são encontrados na gasolina, sendo adicionados para aumentar a octanagem. O etil-benzeno ainda é utilizado como matéria-prima para produção do estireno (ACGIH, c2001w, c2014b; TAINO; IMBRIANI c2015).

O xileno comercial, muito utilizado como base para solventes de tintas, vernizes e *thinners*, além de ser uma mistura dos três isômeros do xileno, possui uma concentração significativa de etil-benzeno (ACGIH, c2001w, c2014b).

##### **10.1.5.4.1 Toxicocinética**

A absorção ocorre principalmente por via respiratória pela inalação dos vapores, sendo a via cutânea desprezível, exceto se houver contato direto e prolongado com as substâncias em forma líquida.

Os xilenos e o etil-benzeno são distribuídos de forma rápida e metabolizados sobretudo no fígado, sendo a eliminação completa em cerca de 48 horas, com um pico de eliminação em final de turno (ATSDR, 2007b, 2010a; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; LEITE, 2014; TAINO; IMBRIANI, c2015).



A biotransformação dos xilenos é muito semelhante à do tolueno, formando-se ácido metil-benzoico e depois ácido metil-hipúrico. Esse metabólito, diferentemente do ácido hipúrico, não é afetado por outras fontes, pois não é utilizado como aditivo alimentar, razão pela qual é um bom indicador de exposição (ATSDR, 2007b, 2010a; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

Já o etil-benzeno sofre oxidação no radical etil e forma o feniletanol, que acaba oxidado em ácidos mandélico e fenilgioxílico, da mesma forma que a biotransformação do estireno (ATSDR, 2007b, 2010a; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

#### **10.1.5.4.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Além dos efeitos comuns aos solventes, os xilenos e o etil-benzeno em altas concentrações são hepatotóxicos, mas as alterações são geralmente leves a moderadas e reversíveis. Já exposições elevadas a etil-benzeno têm sido associadas a alterações renais.

Alterações de SNC por exposições prolongadas a concentrações elevadas, como no caso do tolueno, não têm sido reportadas no caso dos xilenos. Já o etil-benzeno tem sido relacionado à ototoxicidade, assim como o estireno (TAINO; IMBRIANI c2015).

Os xilenos não são considerados carcinogênicos, sendo classificados pela IARC no Grupo 3 e pela ACGIH como A4 (não classificável como carcinogênico a humanos). Também não há relatos de efeitos reprodutivos dos xilenos (ACGIH, c2001w, c2014b; IARC, c2020).

O etil-benzeno é classificado pela IARC no Grupo 2B (possível carcinogênico humano) e classificado pela ACGIH como A3 (carcinogênico para animais com relevância desconhecida em humanos), pois, em experiências com ratos expostos a doses elevadas por longos períodos, foi constatado o aparecimento de tumores malignos de rins e fígado, mas os estudos epidemiológicos em humanos são negativos (ACGIH, c2014b; IARC , c2020).

#### **10.1.5.4.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Os valores dos limites de exposição ocupacional de alguns países e instituições estão apresentados no Quadro 7.



**Quadro 7** Limites de exposição a xilenos adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	100	150
Alemanha	100	200
Canadá (Ontário)	100	150
Canadá (Quebec)	100	150
Japão	100	-
Reino Unido	50	100
Singapura	100	150
União Europeia	50	100
EUA (NIOSH)	100	150
EUA (OSHA)	100	200

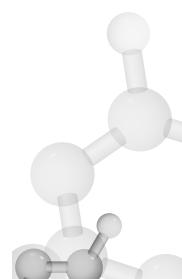
Fonte: ACGIH (c2001w); IFA (2018).

O indicador biológico de exposição mais utilizado é o ácido metil-hipúrico na urina colhida no final da jornada de trabalho, visto que, diferentemente do ácido hipúrico, não é detectado na urina dos não expostos ocupacionalmente, não causando, assim, as dificuldades na interpretação dos resultados.

A ACGIH estabeleceu o valor de 1,5 mg/g.creat. para o metil-hipúrico colhido na urina no final de jornada, a Alemanha estabeleceu 2 mg/L<sup>6</sup> e o Reino Unido estabeleceu o valor em 650 mmoles/mol creatinina, o que equivale a 1,1 mg/g.creat. (ACGIH, c2012; BUSCHINELLI, 2014; HSE, 2020). Deve-se atentar para o fato de que, no Reino Unido, o LEO para xilenos para oito horas de exposição é 50 ppm e, para a ACGIH e a DFG, é de 100 ppm.

Já para o etil-benzeno os valores de LEO são semelhantes, como se pode ver no quadro a seguir.

<sup>6</sup> Notar que a ACGIH corrige o resultado por gramas de creatina e o DFG não, o que explica parte da diferença dos indicadores, apesar de o LEO ser o mesmo (100 ppm).



**Quadro 8** Limites de exposição a etil-benzeno adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	20	-
Alemanha	20	40
Canadá (Ontário)	20	-
Canadá (Quebec)	100	125
Japão	20	-
Reino Unido	100	125
Singapura	100	125
União Europeia	50	100
EUA (NIOSH)	100	125
EUA (OSHA)	100	-

Fonte: IFA (2018); ACGIH (c2014b).

O monitoramento biológico da exposição é feito por meio da dosagem da soma dos ácidos mandélico e fenilgioxílico, como no caso do estireno, mas naturalmente com valores diferentes. A ACGIH estabeleceu o valor BEI de 150 mg/g.creat. para a soma dos ácidos na urina colhida no final da jornada de trabalho, enquanto a DFG propôs um BAT de 250 mg/g.creat. (ACGIH, c2014b; DFG, 2018).

#### 10.1.6 Hidrocarbonetos halogenados

Neste grupo de solventes, são classificados os hidrocarbonetos que possuem um átomo de halogênio ligado à cadeia de carbonos. Geralmente, os halogênios são o cloro e o flúor, existindo o grupo dos clorados, dos fluorados e dos que possuem os dois átomos: os clorofluorcarbonos (CFCs). Do ponto de vista da importância ocupacional, o grupo dos halogenados hoje se restringe aos clorados, que serão vistos neste tópico.

Os hidrocarbonetos clorados são solventes “químicos”, pois não existem na natureza, sendo todos sintetizados na indústria química e comercializados separadamente, com grau maior ou menor de pureza,



o que facilita sua identificação na fase de reconhecimento de riscos. Os mais comuns e com relevância em toxicologia ocupacional são: tricloroetileno, tetracloroetileno, diclorometano, tetracloreto de carbono, clorofórmio e cloreto de vinila. Todos, exceto o último, são utilizados como solventes. Já o cloreto de vinila é o monômero para fabricação do plástico PVC.

Uma propriedade importante dos solventes clorados é que não são inflamáveis e, portanto, podem ser utilizados em várias situações em que o uso de outros solventes acarretaria grande risco de incêndio e explosão. Por outro lado, quando expostos a elevadas temperaturas ou chama direta, sofrem termodegradação e formam vários compostos irritantes, entre eles o fosgênio.

Os halogenados provocam um efeito agudo comum ao grupo que é a arritmia cardíaca que ocorre em exposições a concentrações elevadas e pode levar à fibrilação e morte. O clorofórmio parece ser o mais potente do grupo em causar este efeito, mas quase todos podem causá-lo (ACGIH, c2001e; DE SIO, c2015).

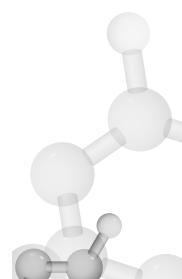
### **10.1.6.1 Tricloroetileno**

Tricloroetileno, tricloroeteno ou TCE (CAS 79-01-6) é uma substância líquida na temperatura ambiente, pouco solúvel em água, muito volátil (PE = 87 °C) e com odor adocicado. É utilizado para limpeza de peças metálicas e desengraxate a vapor em galvanoplastias. No passado, foi usado como anestésico inalatório, assim como outros clorados (ACGIH, c2007d; IARC, 2014a).

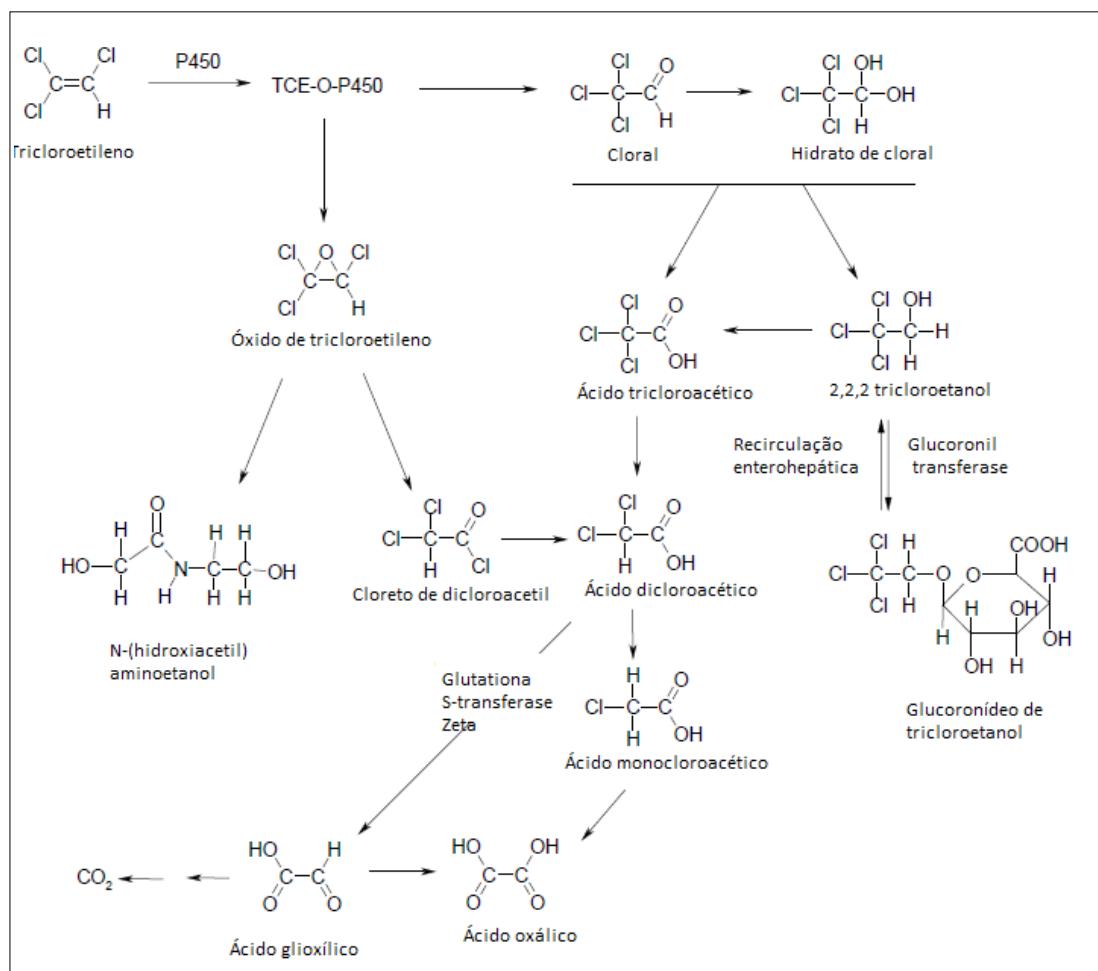
#### **10.1.6.1.1 Toxicocinética**

Essa substância tem boa absorção pulmonar, mas não pela pele, a menos que partes do corpo sejam mergulhadas no líquido, situação em que pode haver absorção um pouco mais significativa.

Após a absorção, o tricloroetileno se distribui de modo muito rápido, em especial no tecido adiposo e no SNC. É biotransformado principalmente no fígado, com cerca de 90% da dose absorvida sofrendo biotransformação, em duas vias: a oxidativa, por enzimas do cito-cromo P450; e a secundária, que envolve conjugação com a glutationa.



O etanol interfere muito na biotransformação do TCE: a ingestão de bebidas alcoólicas antes ou durante a exposição (horário do almoço, por exemplo) diminui a biotransformação, aumentando a concentração sanguínea de TCE e diminuindo significativamente a excreção dos metabólitos da via oxidativa (ATSDR, 2019). A via principal está representada na figura a seguir.



**Figura 6** Representação da via principal de biotransformação do tricloroetileno  
Fonte: Adaptado ATSDR (2019).

A via oxidativa forma o ácido tricloroacético (TCA) e o tricloretanol, que são os principais metabólitos do TCE e utilizados para monitoramento biológico de exposição. Também forma cloral e hidrato de cloral, substâncias depressoras do SNC, assim como o TCE.

A eliminação é relativamente lenta, apesar de sua biotransformação ser quase de 90% do absorvido: cerca de 50% do absorvido são excretados na urina como tricloroetanol com meia-vida entre dez e vinte horas e 20% são eliminados em forma de TCA com meia-vida muito longa, entre cinquenta e cem horas (PERBELINI; LAZZARINI, c2015).

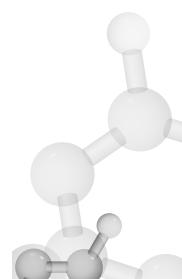
#### **10.1.6.1.2 Toxicodinâmica e efeitos**

O efeito do TCE no SNC é mais intenso que a maioria dos solventes não halogenados, e uma explicação seria que, além do efeito do próprio *in natura*, há o efeito depressor de alguns metabólitos, como o hidrato de cloral, que é utilizado ainda hoje como anestésico (PERBELINI; LAZZARINI, c2015).

Em exposições a concentrações relativamente elevadas, o TCE pode ainda causar neuropatia de nervos cranianos, em especial do trigêmeo, efeito este que parece ligado a um metabólito produzido em baixas quantidades, o dicloroacetileno. Também são relatadas alterações auditivas (ATSDR, 2019; PERBELINI; LAZZARINI, c2015).

Os efeitos principais da exposição a baixas concentrações, típicas da exposição ocupacional, são a toxicidade hepática e a renal, causadas pelos metabólitos. A mais importante é a renal, que seria causada pelo metabólito formado na via secundária, o S-(1,2 diclovinal)-L-cisteína (DCVC), que pode sofrer ação de enzimas dos rins originando sulfóxidos reativos responsáveis pelo dano renal. Também é relatada toxicidade reprodutiva para homens, diminuindo a quantidade e a qualidade do esperma (ATSDR, 2019; LEITE, 2014; PERBELINI; LAZZARINI, c2015).

Depois de permanecer muito tempo no Grupo 2A (provavelmente carcinogênico para humanos), em 2014 a IARC reclassificou o TCE como carcinogênico com certeza para humanos (Grupo 1), sendo associado com certeza ao câncer de rim. Relacionou-o, ainda, ao câncer hepático e a linfomas não-Hodgkin, mas não há suficiente evidência até o momento para estes tumores (IARC, 2014b). A ACGIH classificou o



TCE como A2 (carcinogênico humano suspeito) na sua última revisão sobre esta substância, feita em 2007 (ACGIH, c2007d).

O mecanismo da carcinogênese é incerto, mas se acredita que os epóxidos intermediários da via oxidativa seriam os efetores, embora também tenha sido verificada ação genotóxica dos metabólitos, como o TCA, que pode aumentar a síntese do DNA (IARC, c2014b; LEITE, 2014).

#### **10.1.6.1.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Os valores dos limites de exposição ocupacional de alguns países e instituições estão apresentados abaixo.

**Quadro 9** Limites de exposição a tricloroetileno adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	10	25
Alemanha	11	88
	6	-
Austrália	10	40
Canadá (Ontário)	10	50
Canadá (Quebec)	50	200
Israel	50	100
Japão	10	-
Suíça	20	110
EUA (NIOSH)	25	-
EUA (OSHA)	100	200

Fonte: ACGIH (c2007d); IFA (2018).

Como é considerada uma substância carcinogênica sem limiar, como o benzeno, a Alemanha prevê dois limites para o TCE: o tolerável e o aceitável.



A dosagem de TCA na urina e do TCE no sangue são indicadores biológicos adotados para o monitoramento biológico da exposição ao TCE, mas é preciso atentar-se para a necessidade de ambas as coletas serem realizadas no final da última jornada da semana. Este fato se deve à elevada meia-vida da substância no sangue. A ACGIH adota o valor de 15 mg/L de TCA na urina e de 0,5 mg/L de TCE no sangue (ACGIH, c2008).

A DFG da Alemanha, a exemplo da SCOEL, estabeleceu apenas o TCA na urina no final da última jornada de trabalho da semana, mas como o TCE é considerado uma substância carcinogênica sem limiar, definiu valores EKA que podem ser vistos na tabela a seguir.

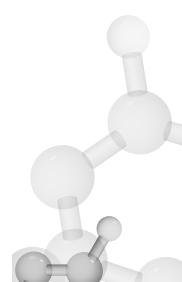
**Tabela 2** Valores EKA do tricloroetileno

Concentração de TCE no ar		TCA
ppm	mg/m <sup>3</sup>	mg/L
0,6	3,3	1,2
6	33	12
10	55	20
11	60	22
15	82	30
20	109	40
25	137	50

Fonte: IFA (2018).

#### 10.1.6.2 Tetracloroetileno

Tetracloroetileno, percloroetileno ou PCE (CAS 127-18-4) é uma substância líquida na temperatura ambiente, pouco solúvel em água, menos volátil em relação ao TCE (PE = 121 °C) e com odor adocicado. Assim como o TCE, é utilizado para limpeza de peças metálicas e desengraxar a vapor em galvanoplastias, além de lavagem a seco de tecidos (ACGIH, c2001u; IARC, 2014b; NCBI, 2019).



#### **10.1.6.2.1 Toxicocinética**

Tem boa absorção pulmonar e pouca absorção através da pele, sendo esta via mais significativa somente por contato com líquido. Porém, como é um excelente desengraxante, é mais agressivo à pele que os demais solventes, causando dermatites irritativas mais graves pela eficiente remoção da camada lipídica protetora da cutis (PERBELINI; LAZZARINI, c2015).

Após a absorção, distribui-se de forma muito rápida, em especial no tecido adiposo e no SNC. Sua biotransformação é realizada principalmente no fígado, mas a proporção de biotransformação é muito pequena: somente de 2% a 3% do absorvido são biotransformados, sendo os 97% a 98% restantes eliminados *in natura* pelo ar exalado. Qualitativamente, a biotransformação é muito semelhante à do TCE, havendo duas vias, a oxidativa, que forma principalmente ácido tricloracético, e outra por conjugação com a glutationa (ATSDR, 2014; PERBELINI; LAZZARINI, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Em consequência de sua pouca biotransformação, a eliminação do PCE é lenta, com meia-vida de cerca de sessenta horas no tecido adiposo. A exposição ao longo de vários dias subsequentes causa acúmulo da substância no organismo (ACGIH, c2001u; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; LEITE, 2014).

#### **10.1.6.2.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Os efeitos específicos crônicos são em seus órgãos-alvo principais: fígado e rins. Sua hepatotoxicidade é importante e seria causada pelos metabólitos da via oxidativa, enquanto a nefrotoxicidade seria pela ação dos metabólitos da via de conjugação com a glutationa (ACGIH, c2001u; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; LEITE, 2014). No entanto, apesar da hepato e da nefrotoxicidade, em relação à carcinogênese o órgão-alvo seria a bexiga.

A IARC classifica o PCE como provavelmente carcinogênico para humanos (Grupo 2A), o que tem apoio em estudos epidemiológicos, mas não em estudos de mecanismos, indisponíveis para dar suporte a este órgão-alvo (IARC, 2014a). Já a ACGIH (c2001u) considera o TCE como A3 (carcinogênico confirmado para animais com relevância desconhecida em humanos). A DFG, por sua vez, considera o PCE como carcinogênico da categoria 3B, ou seja, carcinogênico para animais e com modo de ação com limiar, permitindo estabelecer um MAK e um BAT (IFA, 2018).

#### **10.1.6.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

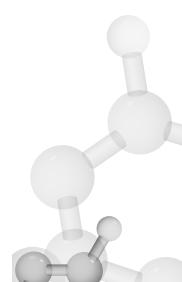
Os valores limites para a exposição a PCE estão no quadro a seguir.

**Quadro 10** Limites de exposição a tetracloroetileno adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	25	100
Alemanha (DFG)	10	20
Austrália	50	150
Canadá (Ontário)	25	100
Canadá (Quebec)	25	100
França	20	40
Japão	50	-
Suécia	10	25
União Europeia	20	100
EUA (NIOSH)	100	200

Fonte: ACGIH (c2001u); IFA (2018).

Para monitoramento da exposição, a ACGIH tem-se utilizado da dosagem do solvente *in natura* no ar exalado e no sangue colhidos antes do início da jornada de trabalho, sendo o valor BEI no ar exalado



de 3 ppm e no sangue de 0,5 mg/L. A DFG alemã estabeleceu somente a dosagem do PCE no sangue, mas padronizou que a coleta deve ser realizada dezesseis horas após o fim do turno, com valor BAT de 0,2 mg/L. A dosagem do próprio PCE e não de um metabólito se prende ao fato da baixa quantidade biotransformada (ACGIH, c2009c; IFA, 2018).

#### 10.1.6.3 Clorofórmio

Clorofórmio ou triclorometano (CAS 67-66-3) apresenta-se líquido em temperatura ambiente, mas é muito volátil ( $\text{PE} = 61^\circ\text{C}$ ), com odor doce e agradável, pouco solúvel na água e muito solúvel em lipídios. É um líquido muito denso: densidade de 1,5 g/cm<sup>3</sup> e densidade de vapor de 4,12 (ar = 1) (NCBI, 2019?).

É utilizado como solvente para extração de essências e medicamentos de plantas e matéria-prima para fabricação de resinas e plásticos. No passado, era usado na produção clorofluorcarbonos, tendo sido abandonado devido à proibição desses compostos pelo Protocolo de Montreal. Foi, ainda, utilizado como anestésico, mas também foi deixado de lado em consequência de graves arritmias cardíacas e de sua marcada hepatotoxicidade (ACGIH, c2001e; ATSDR, 1997; IARC, 1999a).

Toda população é exposta a pequenas concentrações de clorofórmio na água tratada: a reação do cloro livre com contaminantes orgânicos para desinfecção da água forma várias substâncias organocloradas denominadas, genericamente, de trihalometanos, entre os quais o clorofórmio é um dos mais importantes. Os níveis na água potável são, em geral, <25 ppb, mas já houve casos em cidades dos EUA em que foi encontrado em centenas de ppbs (ATSDR, 1997; IARC, 1999a).

##### 10.1.6.3.1 Toxicocinética

Cerca de 80% do clorofórmio em forma de vapor inalado são absorvidos. A absorção cutânea é baixa, exceto quando há contato da pele com o líquido puro. É bem distribuído para o tecido adiposo e o SNC e sua biotransformação é basicamente hepática. Há duas vias de biotransformação: a aeróbica oxidativa, que é a principal; e a acessória, que é anaeróbica e redutora (ATSDR, 1997).



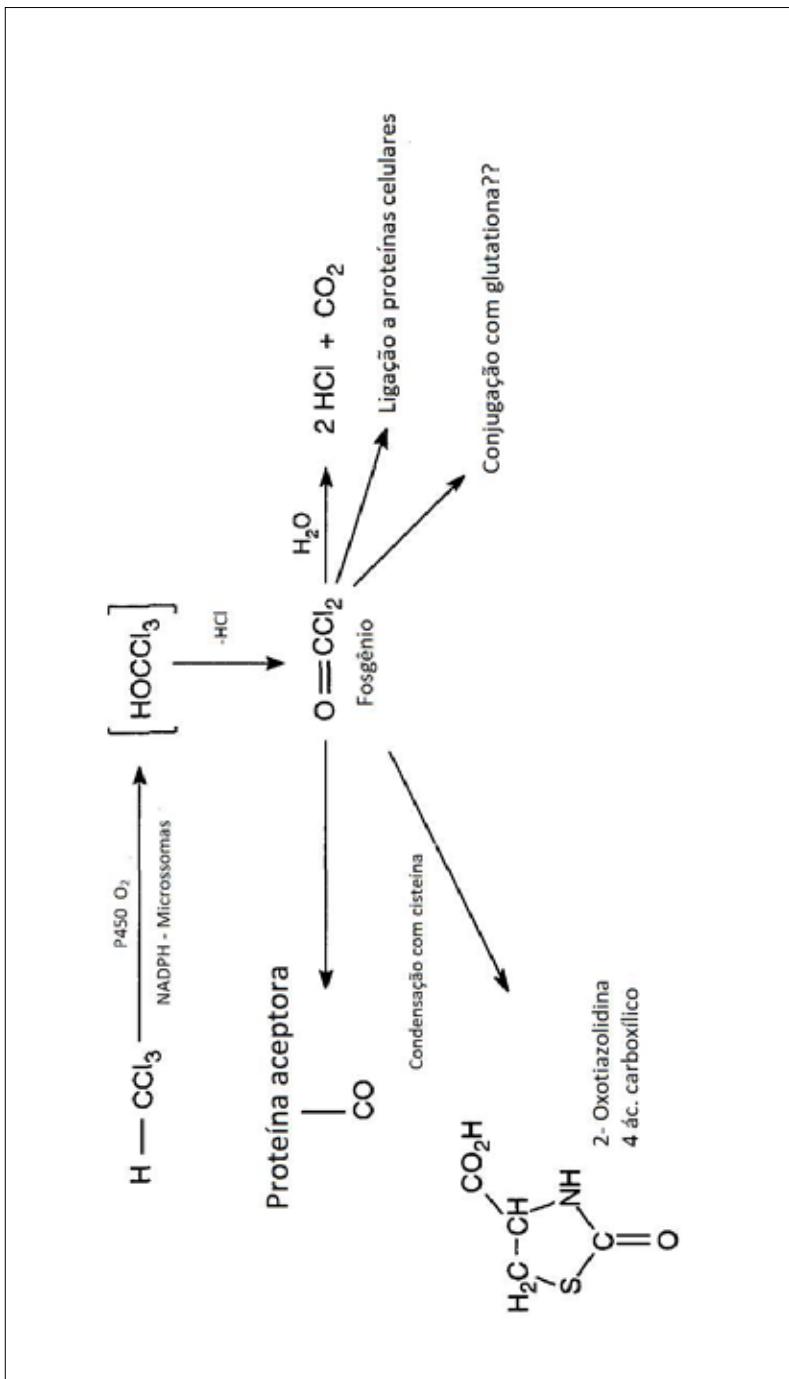


Figura 7 Representação da via aeróbia de biotransformação do clorofórmio  
Fonte: Adaptado de ATSDR (1997).

A maior parte do clorofórmio absorvido é eliminado *in natura* pelo ar exalado. Menos de 10% são biotransformados e o produto mais relevante formado na via principal é o fosgênio, que depois se transforma em ácido clorídrico (HCl), dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) e monóxido de carbono (CO).

A administração de clorofórmio marcado com carbono radiativo ( $^{14}\text{C}$ ) em ratos, camundongos e macacos mostra a eliminação de  $\text{CO}_2$  marcado no ar exalado. É rapidamente eliminado, sendo a meia-vida do clorofórmio estimada em cerca oito horas (ATSDR, 1997; EPA, 2001; IARC, 1999a).

#### 10.1.6.3.2 Toxicodinâmica e efeitos

O fosgênio<sup>7</sup> formado na biotransformação é uma substância eletrófila extremamente reativa que ataca muitos nucleófilos, como tióis, aminogrupos e hidroxilas. O fosgênio é tão reativo que sua meia-vida no hepatócito é de apenas um segundo e sua reação mais comum é com água, produzindo HCl e  $\text{CO}_2$  (ATSDR, 1997; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; EPA, 2001).

A produção de HCl dentro da célula, além das reações do fosgênio com grupos nucleófilos de macromoléculas das estruturas celulares, leva a dano hepático muito importante. Também há uma toxicidade renal, mas menos importante em relação à hepática (ATSDR, 1997; EPA, 2001; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; GREGUS, c2013).

Pelo seu mecanismo de ação (ataque eletrófilo), é suspeito de causar câncer: em ratos causa câncer de fígado, mas este efeito não foi comprovado em humanos. Por isso, hoje é classificado pela IARC no Grupo 2B (possivelmente carcinogênico para humanos), pela ACGIH como A3 (carcinogênico confirmado em animais com relevância desconhecida em humanos) e pela DFG como categoria 4, pois seu modo de ação é considerado não genotóxico (ACGIH, c2001e; DFG, 2018; IARC, c2020).

#### 10.1.6.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico

Os valores limites para a exposição ao clorofórmio estão no quadro a seguir.

---

<sup>7</sup> O fosgênio no meio ambiente tem a forma de gás e é irritante, causando graves lesões pulmonares. É discutido no Capítulo 7 Gases irritantes.



**Quadro 11** Limites de exposição ao clorofórmio adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	10	-
Alemanha (DFG)	0,5	2,5
Austrália	2	-
Canadá (Ontário)	10	-
Canadá (Quebec)	5	-
Itália	2	-
Japão	3	-
Suécia	2	5
União Europeia	2	-
EUA (NIOSH)	-	2
EUA (OSHA)		50

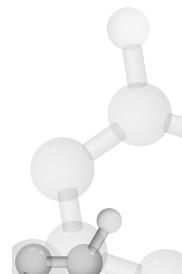
Fonte: ACGIH (c2001e); IFA (2018).

Quanto ao monitoramento biológico da exposição, não há, até o momento, qualquer indicador biológico estabelecido para o clorofórmio.

#### 10.1.6.4 Diclorometano

Diclorometano (DCM) ou cloreto de metíleno (CAS 75-09-2) é um líquido incolor em temperatura ambiente, mas extremamente volátil, com PE = 40 °C, odor agradável, insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos. É utilizado como solvente na extração de essências e fármacos em que se necessita de solvente não inflamável com baixo PE. Também é utilizado como solvente de limpeza, propelente de sprays e na formulação de removedores de tintas (ACGIH, c2001g; LEITE, 2014; NCBI, 2019?).

Em relação aos efeitos depressores no SNC, é o menos perigoso, precisando de concentrações muito mais elevadas que os demais organoclorados, como o clorofórmio, para causar morte (ACGIH, c2001g).



#### **10.1.6.4.1 Toxicocinética**

O DCM é absorvido em vapor pela via pulmonar e também através da pele, mas esta via tem pouca importância. É rapidamente distribuído pelo organismo, tendo grande afinidade com tecidos de elevado teor lipídico, podendo atingir o equilíbrio dinâmico em cerca de uma hora após o início da exposição (ATSDR, 2000; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; LEITE, 2014).

É biotransformado no fígado por duas vias metabólicas: a oxidativa, pelo citocromo P450, sendo a principal em humanos; e a acessória, por conjugação com a glutationa. Em caso de saturação da via principal em exposições elevadas, a via acessória pode ser mais acionada, ganhando relevância em seres humanos somente acima de 500 ppm (EPA, 2001; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010). Em camundongos, a via principal é a da glutatona-S-transferase (GST) e a acessória é a oxidativa (ATSDR, 2000; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; EPA, 2001; LEITE, 2014).

A maior parte do DCM (> 95%) biotransformado é excretada em forma de CO pelo ar exalado e uma pequena parte (<5%) é eliminada *in natura* pelo ar exalado e um pouco pela urina (ATSDR, 2000; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; LEITE, 2014).

A meia-vida é curta, sendo que a eliminação é realizada em poucas horas, não havendo acúmulo do solvente por exposições em dias subsequentes (ATSDR, 2000; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; LEITE, 2014).

#### **10.1.6.4.2 Toxicodinâmica e efeitos**

A rápida formação de carboxihemoglobina (HbCO) é uma consequência direta da absorção de DCM, mas não tem peso no efeito da substância, pois não é em nível de causar hipoxia. Uma exposição de 150 ppm por cerca de sete horas e meia leva a apenas 5,3% HbCO, que é uma concentração sem efeito algum. Em intoxicações agudas por concentrações elevadas em espaços confinados, as mortes têm sido atribuídas mais aos efeitos depressores do SNC do que à hipoxia (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010). Somente em casos excepcionais, a hipoxia deve ter tido um papel mais relevante na intoxicação aguda, como em um episódio em que dois trabalhadores morreram em espaço confinado expostos a 168.000 ppm do DCM e, mesmo nesta situação, a concentração de HbCO chegou a apenas 30% (ATSDR, 2000).



O principal efeito crônico é a hepatotoxicidade, ligado aos metabólitos da via acessória (por GST), pouco relevante a humanos, diferentemente dos camundongos, nos quais é a via principal. Em consequência disso, o DCM é considerado o solvente clorado menos hepatotóxico a humanos. Tem também discreta nefrotoxicidade, mas é excepcional, e ainda há relatos de leve neurotoxicidade no SNP, caracterizada por alterações subclínicas em eletroneuromiografia (ATSDR, 2000).

Em camundongos, é carcinogênico com certeza para fígado, o que está ligado à via metabólica principal nesses animais (GST), mas não se tem certeza em humanos, existindo certa polêmica quanto a este efeito. A IARC classifica o DCM no Grupo 2A (provável carcinogênico para humanos), enquanto a ACGIH o classifica como A3 (carcinogênico para animais com relevância desconhecida em humanos). Como a hepatotoxicidade e a carcinogênese são dependentes da via enzimática da biotransformação, é possível que existam polimorfismos enzimáticos em humanos que possam favorecer estes efeitos em alguns grupos de indivíduos (ACGIH, 2001g; IARC, 2017a; LEITE, 2014).

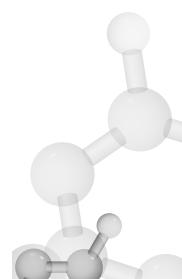
#### **10.1.6.4.3 Controle de exposição e monitoramento biológico**

Os valores limites para a exposição ao DCM estão no quadro a seguir.

**Quadro 12** Limites de exposição ao diclorometano adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	50	-
Alemanha (DFG)	50	100
Áustria	50	200
Canadá (Ontário)	50	-
Canadá (Quebec)	50	-
EUA (OSHA)	25	125
Finlândia	100	250
Japão	100	-
Suécia	35	70
União Europeia	100	200

Fonte: ACGIH (c2001g); IFA (2018).



O indicador biológico estabelecido pela ACGIH foi a dosagem do DCM na urina colhida no final da jornada de trabalho com valor BEI de 0,3 mg/L. Já a DFG estabeleceu como indicador a dosagem do DCM no sangue colhido também no final da jornada com o valor BAT de 0,5 mg/L (ACGIH, c2005a; DFG, 2018).

#### 10.1.6.5 Cloreto de vinila

Cloreto de vinila, cloroetileno ou cloroeteno (CAS 75-01-4) é um gás a temperatura ambiente (PE = -13 °C) e muito reativo (polimeriza na presença de luz), não sendo, assim, usado como solvente. No passado, era utilizado como anestésico, assim como outros clorados, mas, atualmente, sua maior utilização é como monômero na síntese de PVC, razão pela qual também é denominado *Vinyl Chloride Monomer* (VCM).

A síntese de PVC, antigamente, era realizada pelo método de “batelada”, no qual os trabalhadores abriam os reatores depois da reação de polimerização e raspavam a massa do polímero aderida à parede. Esta operação gerava grande exposição, chegando a concentrações de 1.000 ppm de VCM. Depois dos anos 1970, os processos mudaram e passaram ser feitos em sistemas fechados, diminuindo muito a exposição dos trabalhadores. No PVC pronto, a emissão de VCM é praticamente indetectável (ACGIH, c2001v; PERBELINI; FARISE, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

##### 10.1.6.5.1 Toxicocinética

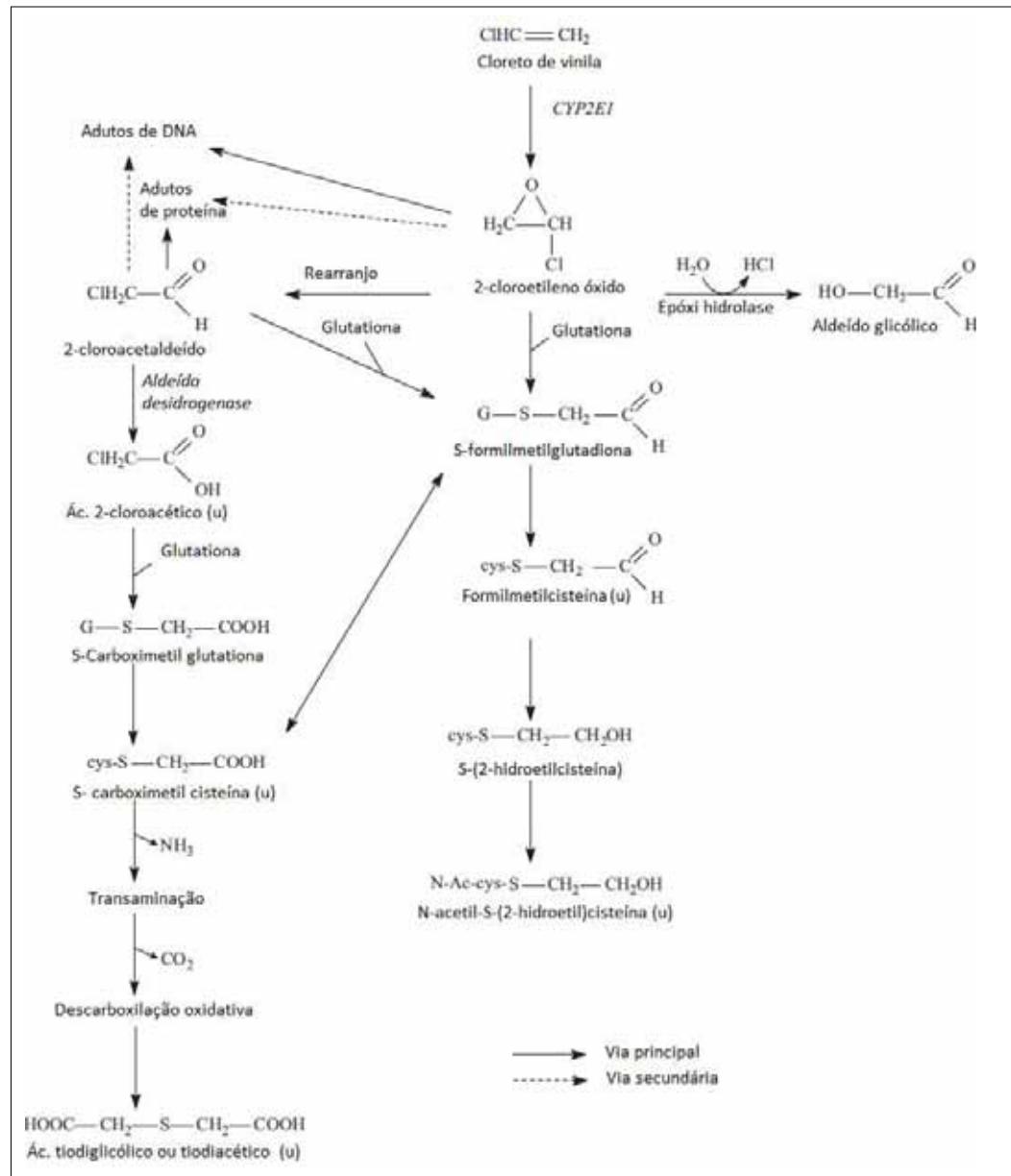
A absorção do VCM se dá principalmente por via respiratória, ressaltando que a absorção cutânea da forma gasosa testada em primatas foi desprezível. A absorção cutânea da forma líquida, por sua vez, é improvável, visto que a substância está em forma de gás nos ambientes de trabalho.

A distribuição é muito rápida, atingindo o equilíbrio entre concentração no ar e nos tecidos depois de apenas quinze minutos, sendo a concentração nos tecidos com alto teor lipídico maior que os demais (PERBELINI; FARISE, c2015).

A maior parte do VCM absorvido é biotransformada principalmente no fígado. O metabólito primário é o 2-cloroetileno óxido (CEO), altamente reativo e com meia-vida de 1,6 minuto em solução aquosa neutra, tendo como produto o 2-cloracetaldeído. Ambos são eletrófilos potentes que podem alquilar DNA, RNA e proteínas, formando adutos.



A conjugação desses metabólitos com glutationa forma, entre outros, o ácido tioglicólico (ou tiodiacético), principal metabólito excretado na urina dos expostos. Na Figura 8, está representada a biotransformação do VCM (ATSDR, 2006; IARC, 2012g; LEITE, 2014).



**Figura 8** Representação das vias de biotransformação do cloreto de vinila

(u) Substâncias excretadas na urina

Fonte: Adaptado de IARC (2012g).

#### **10.1.6.5.2 Toxicodinâmica e efeitos**

O VCM tem os efeitos comuns dos outros organoclorados, como depressão do SNC e arritmia cardíaca. Os efeitos crônicos são de dois tipos: os causados por exposições a concentrações elevadas características da produção de PVC pelo método antigo e os causados por exposições mais baixas, típicas da produção de PVC pelos métodos modernos.

Até os anos 1960, a produção de PVC levava a exposições a concentrações elevadas, tipicamente maiores que 100 ppm, e os efeitos observados eram: vasculite grave que acometia as extremidades dos dedos, com síndrome de Raynaud, lesões cutâneas e sistêmicas similares à esclerodermia; osteólise dos ossos das extremidades e alterações de sangue periférico com plaquetopenia e alterações leucocitárias; hepatoesplenomegalia com graus variados de hiperplasia leucocitária, esteatose e hipertensão portal com fibrose hepática não cirrótica (PERBELINI; FARISE, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

A toxicodinâmica desses efeitos não é bem elucidada, mas o quadro possui muitas características de doença autoimune, como proliferação de linfócitos B, hiperimunoglobulinemia, ativação de complemento e aumento de circulação de imunocomplexos e crioglobulina. Há a hipótese de que os metabólitos reativos formados, especialmente o CEO, reagem com anticorpos IgG, e estas proteínas alteradas precipitam respostas autoimunes, inclusive as fibroses sistêmicas observadas (ATSDR, 2006; PERBELINI; FARISE, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Já a ação do CEO em ácidos nucleicos é genotóxica, conduzindo a mutações e câncer. Observam-se alterações cromossômicas em linfócitos periféricos com aparecimento de micronúcleos, troca de cromátides irmãs, ruptura de DNA, entre outras (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

A carcinogênese do VCM é confirmada, sendo classificado pela IARC no Grupo 1 (carcinogênico com certeza para humanos), e é ligada tipicamente à gênese do angiosarcoma hepático, um tumor primário de fígado muito raro e agressivo, e ao carcinoma hepatocelular. A ACGIH também classifica o VCM no Grupo A1 (com certeza carcinogênico a humanos). O modo de ação é genotóxico direto ou primário, ou seja, sem limiar, por conta das reações de alquilação de DNA causadas pelos metabólitos eletrófilos do VCM (IARC, 2012g).

#### *10.1.6.5.3 Controle da exposição e monitoramento biológico*

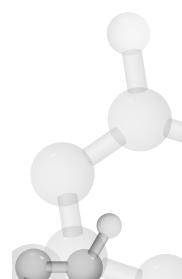
Os valores limites para a exposição ao VCM estão no quadro a seguir.

**Quadro 13** Limites de exposição ao cloreto de vinila adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (ppm)	Limite para exposição de 15 minutos (ppm)
EUA (ACGIH)	1	-
Alemanha (AGS)	3	-
Áustria	2	4
Canadá (Ontário)	1	-
Canadá (Quebec)	1	-
Finlândia	3	-
Japão	2	-
Singapura	5	-
União Europeia	1	-
EUA (OSHA)	1	5

Fonte: ACGIH (c2001v); IFA (2018).

O indicador biológico de exposição utilizado é a dosagem do ácido tioglicólico na urina colhida por 24 horas a partir do final da jornada de trabalho após alguns dias de trabalho. A DFG não estabeleceu BAT, pois se trata de um carcinogênico mutagênico sem limiar seguro, por isso estabeleceu a tabela de valores EKA. A ACGIH não estabeleceu indicador biológico para a exposição ao VCM.



**Tabela 3** Valores EKA de ácido tioglicólico na urina para monitoramento da exposição ao cloreto de vinila

Concentração de VCM no ar ppm	mg/m <sup>3</sup>	Ácido Tioglicólico
		(mg/24h)
1	2,6	1,8
2	5,2	2,4
4	10	4,5
8	21	8,2
16	41	10,6

Fonte: DFG (2018).

#### 10.1.7 Éteres de glicol

Este grupo abrange dezenas substâncias, cada qual com características toxicocinéticas e toxicológicas próprias. São, atualmente, muito utilizadas na indústria em virtude de seu poder de solvência de tanto de produtos hidrofílicos, quanto lipofílicos, e por esse motivo têm sido aplicadas como solventes de resinas, tintas, vernizes, cosméticos, praguicidas, produtos de limpeza etc.

Na verdade, o nome éter de glicol é um “apelido” inapropriado. Os compostos são hidroxietéres ou uma função mista com álcool e éter na mesma molécula, pois possuem um grupo éter (R-O-R) e álcool (R-OH). Também são denominados de *cellosolves*, nome comercial registrado para vários destes produtos. A complexidade do grupo aumenta, pois podem ser esterificados com grupos acetatos e, assim, formam-se os *acetatos de cellosolve* (NCBI, 2019?).

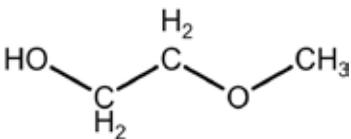
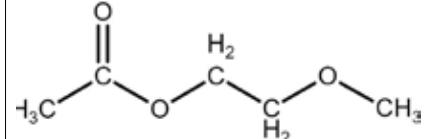
Todos os éteres de glicol são sintetizados por reação de um álcool com um óxido de etileno ou de propileno, o que divide o grupo em dois tipos: os *derivados de etileno* e os *derivados de propileno*.



Os derivados de etileno foram os primeiros a serem fabricados e utilizados na indústria, porém, nos últimos anos têm sido apontados como perigosos por conta dos efeitos reprodutivos e na crase sanguínea, passando a ser substituídos pelos óxidos de propileno, nos quais não se têm encontrado estes efeitos (PERBELINI; HAZIZOLI, c2015).

Para exemplificar, no quadro a seguir são representadas as estruturas químicas e as características de duas das substâncias mais simples do grupo: o 2-etoxietanol e o acetato de 2-metoxietanol, ambos derivados do etileno e considerados de alta toxicidade entre os éteres de glicol.

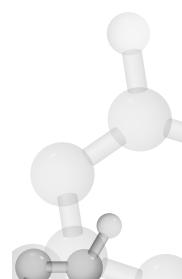
**Quadro 14** Representação da estrutura de éteres de glicol

CAS 109-86-4: 2-metoxietanol	CAS 110-49-6: Acetato de 2-metoxietanol
Sinônimos: Metil cellosolve Etileno glicol monometil éter	Sinônimos: Acetato de metil cellosolve Acetato de etileno glicol monometil éter
Sigla: EGME	Sigla: EGMEA
Ponto de ebulição: 124 °C	Ponto de ebulição: 145° C
Nome comercial: Dowanol®	
	

Fonte: NCBI (2019?).

#### 10.1.7.1 Toxicocinética

Existem pequenas diferenças físico-químicas entre cada éter de glicol e seu éster (o acetato) que são basicamente o PE um pouco maior e uma característica hidrofílica um pouco menor, mas que não resultam em grandes diferenças de absorção. Do ponto de vista de toxicocinética,



toxicodinâmica e efeitos, não há diferenças, pois o acetato é hidrolisado rapidamente no próprio sangue, liberando a molécula do éter de glicol.

Os éteres de glicol e seus acetatos são absorvidos por via inalatória e cutânea, sendo a absorção através da pele muito boa para a maioria dos compostos do grupo, inclusive a forma de vapor é bem absorvida e tem papel relevante na toxicidade sistêmica (ACGIH, c2007; NIOSH, 2011; PERBELINI; HAZIZOLI, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

São biotransformados no fígado por via oxidativa e os metabólitos são excretados pela urina. A forma inalterada também pode ser excretada pela urina e pelo ar exalado. A proporção de biotransformação varia de acordo com cada éter de glicol, assim como a meia-vida biológica, mas esta, para todos eles, costuma ser elevada se considerarmos se tratar de um solvente. No caso do 2-metoxietanol, por exemplo, é de 77 horas, o que pode levar a acúmulo durante uma semana de trabalho com exposição diária (ACGIH, c2013).

#### **10.1.7.2 Toxicodinâmica e efeitos**

No quadro a seguir estão listados os principais éteres de glicol derivados do etileno. A maioria deles ainda possui o seu éster de acetato, mas o quadro não os apresenta, visto não possuírem diferenças de efeito em relação ao éter de glicol do qual originou após hidrólise no sangue.

**Quadro 15** Principais éteres de glicol derivados do etileno

Nome usual/sigla	Nome químico	CAS
Etileno glicol monometiléter (EGME)	2-metoxietanol	109-86-5
Etileno glicol dimetiletileno (EGDME)	1,2 dimetoxietano	110-71-4
Dietileno glicol metil éter (DEGME)	2-(2-metoxietoxi) etanol	111-77-3
Dietileno glicol dimetil éter (DEGDME)	2- metoxietileter	111-96-6

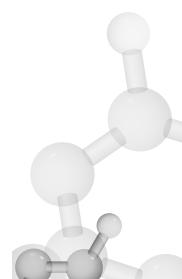
(...)

(...)

Nome usual/sigla	Nome químico	CAS
Trietileno glicol metil éter (TEGME)	2(2-(2-metoxietoxi)-etanol	112-35-6
Trietileno glicol dimetil éter (TEGDME)	2-(2-(2-metoxietoxi)-etano	112-49-2
Etileno glicol etil éter (EGEE)	2 etoxietanol	110-80-5
Etileno glicol dietil éter (EG-DEE)	1,2 dietoxietano	629-14-1
Dietileno glicol etil éter (DE-GEE)	[2(2-ethoxietoxi)etanol]	111-90-0
Dietileno glicol dietil éter (DEGDEE)	2-ethoxietil éter	112-36-7
Trietileno glicol etil éter (TE-GEE)	2-(2-(2-ethoxietoxi)ethoxi)etanol	112-50-5
Etileno glicol isopropil éter (EGiPE)	2-isopropoxietanol	109-59-1
Etileno glicol n-propil éter (EG-nPE)	2-propoxietanol	2807-30-9
Etileno glicol fenil éter (EGPhE)	2-fenoxietanol	122-99-6
Etileno glicol n-butil éter (EGBE)	2-butoxietanol	111-76-2
Dietileno glicol butil éter (DE-GBE)	2-(2-(butoxietoxi)etanol	112-34-5

Fonte: PERBELINI; HAZIZOLI (c2015); NCBI (2019?).

A maioria dos derivados de etileno provoca efeitos hematológicos com diminuição da produção de elementos figurados do sangue na medula óssea, notadamente eritrócitos, mas também pode provocar leucopenia e, ainda, diminuição da fertilidade masculina com re-



dução da contagem de espermatozoides. Estes efeitos aparecem tanto em humanos, quanto em animais, sendo que em ratos foi constatada a ocorrência de degeneração testicular em doses elevadas. A diminuição da espermatogênese em humanos tem se demonstrado reversível após a cessação da exposição. Também há relatos de toxicidade reprodutiva feminina com abortos e diminuição da fertilidade (PERBELINI; HAZIZOLI, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Em relação a esses efeitos, existem diferenças de toxicidade entre os diversos éteres de glicol derivados de etileno listados no Quadro 16, além de alguns apresentarem eventualmente outros efeitos.

O mais tóxico de todos é o 2-metoxietanol. Em relação ao mecanismo da toxicidade reprodutiva, foi constado que seu principal metabólito, o ácido 2-metoxiacético (MAA), produz degeneração testicular em ratos e toxicidade em embriões de ratas (ACGIH, c2010a).

Outro éter de glicol, o 2-(2-Butoxietoxi) etanol (CAS 112-34-5), além da toxicidade à medula óssea, tem alguma toxicidade hepática e renal discreta. Já o 2-Butoxietanol (CAS 111-76-2) tem efeito hematotóxico direto por hemólise, o que leva à anemia, e também carcinogênico para animais, classificado como A3 pela ACGIH, embora a IARC o classifique como Grupo 3 (não classificável como carcinogênico para humanos) (ACGIH, c2003a; IARC, 2006).

Os éteres de glicol derivados de propileno, por sua vez, têm apresentado toxicidade menor em relação aos derivados de etileno. No Quadro 16 a seguir estão listados alguns exemplos desta categoria.

**Quadro 16** Principais éteres de glicol derivados do propileno

Nome usual/sigla	Nome químico	CAS
2-Propileno glicol 1-metil éter (2PG1ME)	1-metoxi 2-propanol	107-98-2
1-Propileno glicol 2-metil éter (1PG2ME)	2-metoxi 1-propanol	1589-47-5

(...)

(...)

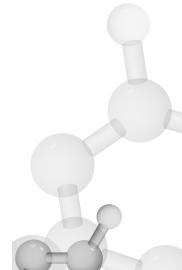
Nome usual/sigla	Nome químico	CAS
Dipropileno glicol metil éter (DPGME)	1-(2-metoxiopropoxi) 2propanol	34590-94-8
Propileno glicol dimetil éter (PGDME)	1,2 dimetoxipropano	7778-85-0
Tripropileno glicol metil éter (TPGME)	2[2-(2-metoxipropoxi) propoxi] propanol	25498-49-1
2-Propileno glicol 1 etil éter (2PG1EE)	1-ethoxy 2-propanol	1569-02-4
2-Propileno glicol 1-feniléter (2PG1PhE)	1-phenoxy 2-propanol	770-35-4
Dipropileno glicol butil éter DPGBE)	1-(2-butoxipropoxi)-2-propanol	24085-03-2

Fonte: PERBELINI; HAZIZOLI (c2015); NCBI (2019?).

Como exemplo, podem-se citar os dois primeiros do quadro acima (o 2PG1ME e o 1PG2ME), que são misturas de isômeros comercialmente vendidos como propileno glicol metil éter (PGME) que não apresentaram qualquer feito sistêmico em seres humanos, embora, em ratos Fischer, tenha apresentado efeitos renais após dois anos de exposição a 1.000 ppm. Tais efeitos foram considerados específicos desta estirpe. Somente para o isômero 1PG2ME, quando puro, foi constatado efeito teratogênico em animais (ACGIH, c2013; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010). O DPGME foi avaliado e nenhum efeito sistêmico foi encontrado (ACGIH, c2001).

#### 10.1.7.3 Controle da exposição e monitoramento biológico

Entre os derivados de etileno, seis no total possuem LEOs definidos, sendo quatro pela ACGIH e DFG e dois somente pela DFG. Quanto a indicadores biológicos, foram definidos somente para três derivados de etileno por ambas as entidades.



**Quadro 17** Limites de exposição e indicadores biológicos urinários de alguns de éteres de glicol derivados de etileno

Sigla (CAS) e nome químico	TLV ACGIH (ppm)	MAK DFG (ppm)	Indicador biológico ACGIH	Indicador biológico DFG
EGME (109-86-4) 2-metoxietanol e seu acetato	0,1	1	Ácido 2-metoxiacético BEI 1 mg/g. creat. (FS)	Ácido 2-metoxiacético BAT 15 mg/g. creat. (FJ)
EGEE (110-80-5) 2-etoxietanol e seu acetato	5	2	Ácido etoxiacético BEI 100 mg/g. creat. (FS)	Ácido etoxiacético BAT 50 mg/L (FS)
EGBE (111-76-2) 2-butóxietanol e seu acetato	10	10	Ácido butoxiacético BEI 200 mg/g. creat. (FJ)	Ácido butoxiacético BAT 100 mg/L (FS)
EGiPE (109-59-1) 2-isopropoxietanol	25	10	-	-
EGPhE (122-99-6) 2-fenoxietanol	-	1	-	-
EGnPE (2807-30-9) 2-propoxietanol e seu acetato	-	10	-	-

FS: Coleta da amostra de urina no final da última jornada de trabalho da semana

FJ: Coleta da amostra de urina no final da jornada

Obs.: O número CAS está indicado apenas para o éter de glicol e não para seu acetato  
Fonte: ACGIH (2017); DFG (2018); PERBELINI; HAZIZOLI (c2015).

Já os éteres de glicol derivados de propileno possuem limites de exposição com valores muito mais elevados, pois têm baixa toxicidade, exceto o 1PG2ME. Em relação a indicadores de exposição, até o momento, a ACGIH não estabeleceu nenhum indicador biológico para esta categoria, enquanto que a DFG estabeleceu para um, que é a dosagem da substância inalterada na urina. Os limites e o indicador biológico podem ser vistos no Quadro 18.

**Quadro 18** Limites de exposição e indicadores biológicos urinários de alguns de éteres de glicol derivados de propileno

Sigla (CAS) e nome químico	TLV ACGIH (ppm)	MAK DFG (ppm)	Indicador biológico DFG
2-PG1ME (107-98-2) 1-metoxi 2-propanol e seu acetato	50	100	1-metoxi 2-propanol BAT 15 mg/L (FJ)
1PG2ME (1589-47-5) 2-metoxi 1-propanol e seu acetato	-	5	-
DPGME (34590-94-8) 1(2-metoxiisopropoxi) 2-propanol (mistura de isômeros)	100	50	-
2PG1EE (1569-02-4) 1-etoxy 2-propanol	-	50	

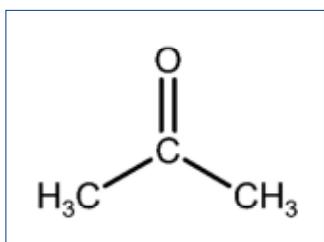
FJ: Coleta da amostra de urina no final da jornada

Obs.: O número CAS está indicado apenas para o éter de glicol e não para seu acetato

Fonte: ACGIH (2017); DFG (2018); PERBELINI; HAZIZOLI (c2015).

### 10.1.8 Cetonas

As cetonas são caracterizadas pela ligação dupla de um oxigênio a um dos carbonos do meio da cadeia (se for a um carbono na extremidade da cadeia, será um aldeído, que não é solvente). Na figura a seguir, pode-se ver a acetona ou 2-propanona, que é a cetona mais simples.



**Figura 9** Representação da acetona, ou 2 propanona, ou dimetil cetona (CAS 67-64-1)

Fonte: NCBI (2010?).

São excelentes solventes para as resinas utilizadas em tintas, vernizes, colas, processos de *silkscreens* e em solventes comerciais como *thinners* e solventes para limpeza.

#### 10.1.8.1 Toxicocinética

São bem absorvidas pela via inalatória e têm absorção cutânea relativamente elevada quando em contato com o líquido. Como têm alguma solubilidade em água, são excretadas inalteradas em proporções elevadas na urina, à semelhança dos éteres de glicol.

Sofrem biotransformação por via oxidativa e se transformam em álcoois, ácidos, outras cetonas, furanos etc., que são excretados principalmente pela urina (EPA, 2003). Algumas cetonas, como a acetona, são produzidas pelo metabolismo endógeno como intermediárias no processo de oxidação dos ácidos graxos e podem estar elevadas em pacientes com diabetes descontrolada ou em atletas após exercício extenuante (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

#### 10.1.8.2 Toxicodinâmica e efeitos

A maioria das cetonas é pouco perigosa, apresentando apenas os efeitos agudos dos solventes, mas são particularmente mais irritantes que os solventes alifáticos e aromáticos. Em alguns experimentos com animais em exposições prolongadas a elevadas concentrações ( $>1.000$  ppm), ocorreu certa toxicidade renal e hepática e ainda carcinogênese em determinadas espécies, mas sem qualquer observação em humanos (ACGIH, c2001i, c2001j, c2001l, c2001n, c2003b, c2007a, c2010b, c2015a; PERBELINI; GUINHALDINI, c2015).

Somente a 2-hexanona ou metil-butil-cetona (CAS 591-78-6) é perigosa, pois provoca efeito neurológico periférico com neuropatia sensitivo-motora, principalmente de membros inferiores. Do ponto de vista clínico, é semelhante à neuropatia causada pelo n-hexano.<sup>8</sup> A causa é a formação do mesmo metabólito, a 2,5 hexanodiona (2,5 HD), que é neurotóxico e cujos mecanismos já foram discutidos anteriormente<sup>9</sup> (ACGIH, c2001o; EPA, 2009). A biotransformação da MBK está representada na figura a seguir.

---

<sup>8</sup> Vide item 10.1.4 Hidrocarbonetos Alifáticos.

<sup>9</sup> Vide item 10.1.4.1.1 Toxicocinética.

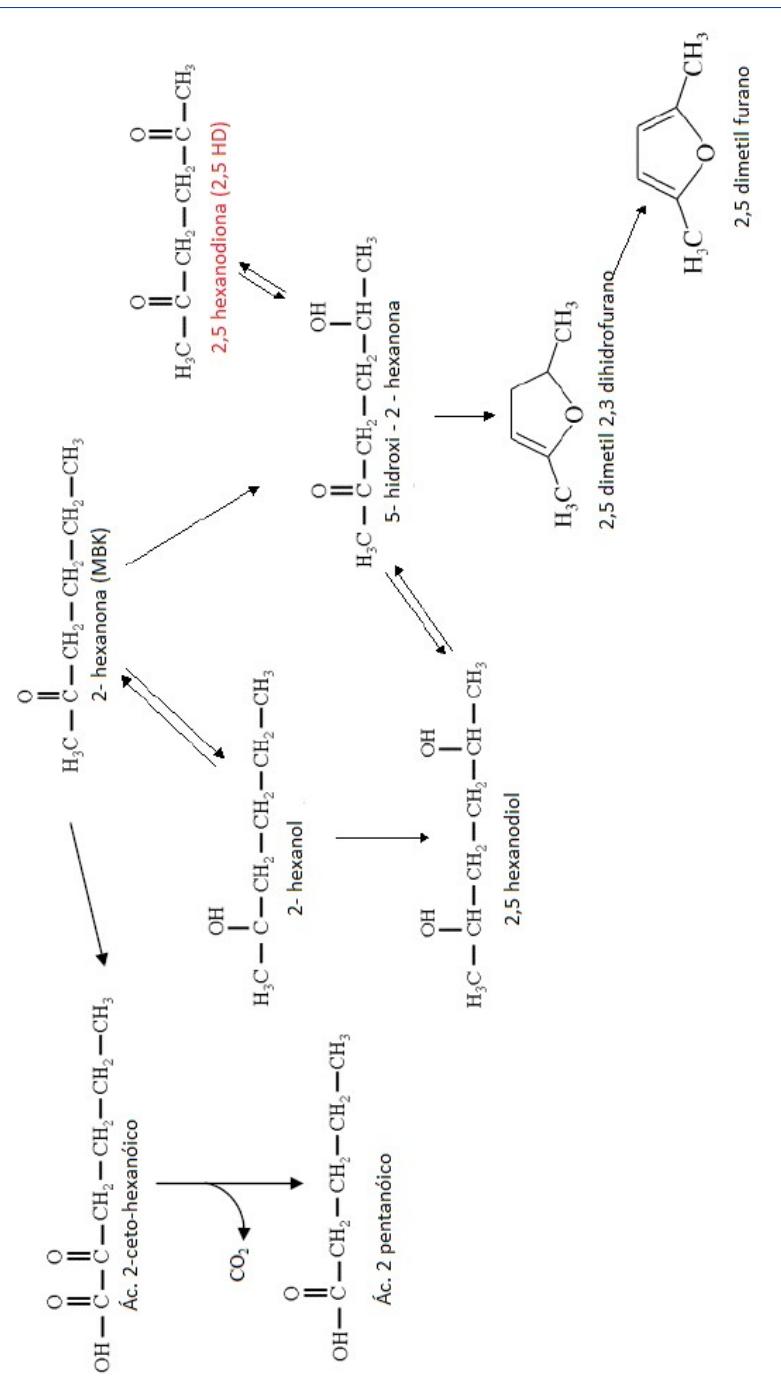


Figura 10 Representação da biotransformação da 2-hexanona (MBK)

Fonte: Adaptado de EPA (2009).

A MIBK (CAS 108-10-1), que é isômero da MBK, não apresenta a neurotoxicidade periférica desta simplesmente porque não é capaz de se transformar em 2,5 HD, visto possuir um radical metila no carbono 2. As duas estruturas moleculares podem ser visualizadas a seguir.

Metil butil cetona (MBK) CAS 591-78-6 Fórmula molecular: C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O	Metil isobutil cetona (MIBK) CAS 108-10-1 Fórmula molecular: C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O

**Figura 11** Comparação das estruturas moleculares da MBK e da MIBK  
 Fonte: NCBI (2019?).

#### 10.1.8.3 Controle da exposição e monitoramento biológico

A MBK possui um TLV da ACGIH de 5 ppm e um TLV-STEL de 10 ppm. Já o indicador biológico de exposição é o mesmo do n-hexano e com o mesmo valor: a 2,5 HD dosada na urina colhida no final da última jornada de trabalho da semana com um de BEI de 0,4 mg/L (AGGIH, c2001o, c2003d).

A DFG estabeleceu o mesmo valor (5 ppm) como MAK para MBK, mas o indicador biológico de exposição, tanto para a cetona, quanto para o n-hexano, foi estabelecido para a soma da 2,5 HD e do 4,5 dihidroxi 2-hexanona, com valor BAT de 5 mg/L para urina colhida também no final da última jornada da semana (DFG, 2018).

As demais cetonas têm limites de exposição mais elevados e muitas possuem as próprias substâncias *in natura* dosadas na urina como indicadores biológicos de exposição. A ACGIH estabeleceu limites de exposição e indicadores biológicos de exposição para várias cetonas que podem ser vistas no quadro a seguir.

**Quadro 19** Limites de exposição e indicadores biológicos de cetonas estabelecidos pela ACGIH

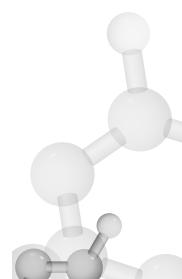
Cetona/CAS	TLVA/CGIH (ppm)	Indicador biológico (na urina em mg/L no final de jornada)
Acetona (CAS 64-67-1)	250	Acetona (25)
Ciclohexanona (CAS 108-94-1)	20	Ciclohexanol (8)
Dietil cetona (CAS 96-22-0)	200	-
Diisobutil cetona (CAS 108-83-8)	25	-
Etil amil cetona (CAS 541-85-5)	10	-
Etil butil cetona (CAS 106-35-4)	50	-
Metil etil cetona (MEK) (CAS 78-93-3)	200	MEK (2)
Metil isobutil cetona (MIBK) (CAS 108-10-1)	20	MIBK (1)

Fonte: ACGIH (c2001i, c2001j, c2001l, c2001n, c2003b, c2004a, c2007a, c2010b, c2010c, c2013b, c2015a, c2015b).

### 10.1.9 Álcoois

Álcoois são solventes caracterizados pela ligação do grupo OH a um dos carbonos da cadeia, conferindo-lhes uma de suas propriedades, que é a solubilidade tanto em solventes orgânicos, quanto na água. Esta hidrossolubilidade é maior em álcoois de cadeia pequena (um a três carbonos) e vai diminuindo à medida que aumenta a cadeia de carbonos, sendo que, a partir de seis carbonos, a hidrossolubilidade já quase desaparece.

São muito utilizados em solventes de colas, tintas, vernizes, fazem parte de muitos solventes comerciais e de limpeza e ainda são utilizados, puros ou em misturas, como combustíveis.



### 10.1.9.1 Toxicocinética

Os álcoois são absorvidos pela via respiratória e muito pouco através da pele, exceto o metanol (CAS 67-56-1), que pode ter alguma absorção mais significativa por esta via (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Como têm caráter hidrofílico e lipofílico, são distribuídos em tecidos em geral, não apenas em lipídicos, sendo biotransformados, em grande proporção, normalmente através da enzima ADH e depois por meio da ALDH até ácidos orgânicos. São eliminados *in natura* ou em forma de metabólitos pela urina e por ar exalado (SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

O metanol é biotransformado em formaldeído por meio da ADH, que posteriormente é oxidado em ácido fórmico. Esses metabólitos causam intoxicação aguda por metanol, um dos poucos solventes com efeito agudo específico, provocando cegueira e morte por acidose metabólica.<sup>10</sup> De qualquer maneira, as concentrações necessárias para que ocorra tal efeito sistêmico são elevadas (ACGIH, c2009a; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

A biotransformação do etanol (CAS 64-17-5) pela ADH e pela ALDH leva à formação de aldeído acético e depois ácido acético, que se liga à coenzima A e é consumido no ciclo de Krebbs, produzindo CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O e energia (por esse motivo, a ingestão de etanol é altamente calórica). Uma pequena parte do etanol é eliminada através do ar exalado (ACGIH, c2009a; MALBERGIE; PILEGGI; SCIVOLETTO, 2014).

Já o 2-propanol (CAS 67-63-2) pode dar origem à acetona, que, juntamente com o produto *in natura*, é excretada pelo ar exalado e pela urina (ACGIH, c2006a).

Por sua vez, o n-butanol (CAS 71-36-3) é quase todo transformado em ácido acético e, dessa forma, acaba indo ao ciclo de Krebbs, razão pela qual cerca de 83% da dose absorvida do álcool marcado com carbono radioativo são eliminados como CO<sub>2</sub> (ACGIH, c2002a).

---

<sup>10</sup> Este tema foi discutido na introdução do capítulo de solventes, mais especificamente no item 10.1.3.1.2 Efeitos agudos no SNC.

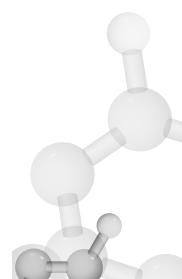
### **10.1.9.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Os álcoois não são considerados solventes perigosos por exposição ocupacional e, embora o metanol seja o mais perigoso deles agudamente, seu efeito agudo é típico da absorção de grandes quantidades do solvente, em geral sendo atingida apenas por ingestão oral. Para atingir tais níveis em exposições ocupacionais, são necessárias exposições muito elevadas por várias horas seguidas, normalmente possíveis em locais confinados (ACGIH, c2001f; c2001t; c2002a; c2002b; c2006a; c2007b; c2009a).

Os efeitos observados são os comuns dos solventes (depressão e irritação de mucosas), sendo o mais importante a irritação, visto que este grupo necessita de doses elevadas para a ação depressora, pois, como são hidrossolúveis, atingem uma concentração mais baixa em tecidos adiposos e no SNC. Portanto, para ocorrerem efeitos sistêmicos, são necessárias exposições a concentrações muito elevadas ( $>5.000$  ppm) por várias horas, dificilmente atingidas na prática em consequência do efeito irritante destes, que não permitiria tal situação (ACGIH, c2001f, c2001t, c2002a, c2002b, c2006a, c2007b, c2009a).

O efeito sistêmico crônico mais importante é consequência do **habito de consumir bebidas alcoólicas** contendo etanol, que é carcinogênico. A IARC classifica o hábito de beber no Grupo 1, e há evidências suficientes para relacioná-lo aos cânceres de cavidade oral, faringe, esôfago, fígado, colo, reto e mama feminina. Há evidências ainda, mas não suficientes, para relacioná-lo ao câncer de pâncreas (IARC, 2012c). O mecanismo do câncer parece estar ligado ao acetaldeído, que é muito reativo e pode produzir danos ao DNA (IARC, 2012c). Além de câncer, o hábito de consumir bebidas alcóolicas provoca inúmeros outros danos, como hepáticos e neurológicos periféricos e centrais (MALBERGIE; PILEGGI; SCIVOLETTO, 2014).

Por outro lado, na exposição ocupacional a etanol, não se encontrou nenhuma evidência de que o mesmo ocorra, pois as doses absorvidas estão muito abaixo das ingeridas. A dose diária mínima de ingestão de etanol para provocar câncer deve ser maior que cinquenta gramas de etanol, e um trabalhador hipoteticamente exposto a mil ppm por oito horas absorve cerca de doze gramas. Somente em animais expostos a dez mil ppm por longos períodos é que se observou carcinogênese, o que motivou a ACGIH a classificar o etanol como A3 (carcinogênico para animais com relevância desconhecida em humanos) (ACGIH, c2009a; IARC, 1988).



### 10.1.9.3 Controle da exposição e monitoramento biológico

Os limites de exposição aos álcoois são geralmente elevados e há indicadores biológicos estabelecidos para alguns.

No caso do ciclohexanol, a ACGIH não conseguiu estabelecer uma concentração urinária bem correlacionada com a exposição ambiental, pois as amostras eram pequenas. Por este motivo, considera o indicador não quantitativo (Nq), sendo o valor do BEI aproximado de 20 mg/L (ACGIH, c2004).

**Quadro 20** Limites de exposição e indicadores biológicos de álcoois da ACGIH

Álcool / CAS	TLV ACGIH (ppm)	Indicador Biológico (na urina)
2-propanol (67-63-0)	200	Acetona (FS) 40 mg/L
Ciclohexanol (108-93-0)	50	Ciclohexanol (FJ) Nq
Etanol (64-17-5)	1.000	-
Metanol (67-56-1)	200	Metanol (FJ) 15 mg/L
n-butanol (71-36-3)	20	-
n-propanol (541-85-5)	100	-
sec-butanol (79-92-2)	100	-
terc-butanol (75-65-0)	100	-

FS: Coleta da amostra de urina no final da última jornada de trabalho da semana

FJ: Coleta da amostra de urina no final da jornada

Nq: Não quantitativo

Fonte: ACGIH (2017).

### 10.1.10 Ésteres

Os ésteres são caracterizados pela ligação R-COO-R, podendo ser vistos como a união de um ácido orgânico e um álcool.

São líquidos com odor de frutas, que lembra muito à banana, bastante utilizados como solventes de tintas, vernizes, colas e como parte de misturas em solventes comerciais etc.

A maioria dos ésteres utilizada como solvente é formado pelo ácido acético e um álcool, por isso é denominada *acetatos*. Os mais



utilizados são o acetato de etila (CAS 141-78-6), o acetato de metila (CAS 79-20-9), os acetato de isopropila (CAS 108-21-4), o acetato de n-propila (CAS 109-60-4) e os acetatos de butila (são quatro isômeros: o isobutila, o n-butila, o terc-butila e o sec-butila, cada qual com seu CAS).

#### **10.1.10.1 Toxicocinética**

Ésteres são absorvidos, sobretudo, pela via inalatória e um pouco através da pele. Logo após a absorção, são hidrolisados rapidamente no próprio sangue em um álcool e no ácido acético: este será utilizado no ciclo de Krebs, gerando CO<sub>2</sub> e energia; aquele será biotransformado e eliminado conforme as características de cada um (ACGIH, c2001k; c2001q; c2001r; c2003c; c2016).

#### **10.1.10.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Os efeitos crônicos dos ésteres de ácido acético (acetatos) são, na verdade, muito mais ligados aos álcoois gerados na sua hidrólise: se o éster for o acetato de metila, o álcool formado é metanol; se é o acetato de etila, é formado o etanol; se é o acetato de butila, serão gerados os álcoois isobutílico, terc-butílico, sec-butílico e n-butílico (ACGIH, c2001k; c2001q; c2001r; c2003c; c2016).

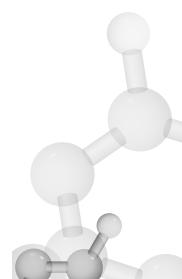
Como os efeitos crônicos dos álcoois são pouco relevantes em termos de toxicologia ocupacional, os dos ésteres também o são.

#### **10.1.11 Solventes nitrogenados**

Este grupo possui dois solventes importantes do ponto de vista toxicológico: a dimetilformamida (DMF) e a dimetilacetamida (DMA), ambos de grande utilização na indústria e extremamente perigosos.

#### **10.1.11.1 Dimetilformamida**

Dimetilformamida (DMF) ou N,N-dimetilformamida (CAS 68-12-2) é um líquido claro a amarelado em temperatura ambiente (PE = 153 °C), com odor amoniacal (ou de peixe, segundo alguns autores) e solúvel em água e lipídios (ACGIH, c2001h; NCBI, 2019?; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).



É utilizado como solvente para produção de fibras de poliacrilonitrila, poliuretano de alta qualidade, revestimentos de poliamida, tecidos, couro artificial, processamento de couros, removedor de tintas, solvente de cristalização de produtos químicos e farmacêuticos, separação de hidrocarbonetos alifáticos na indústria de petróleo para obtenção de acetileno e butadieno e solvente para resinas e polímeros polares (ACGIH, c2001h; IARC, c2020; PERBELINI; ARSHAD, c2015).

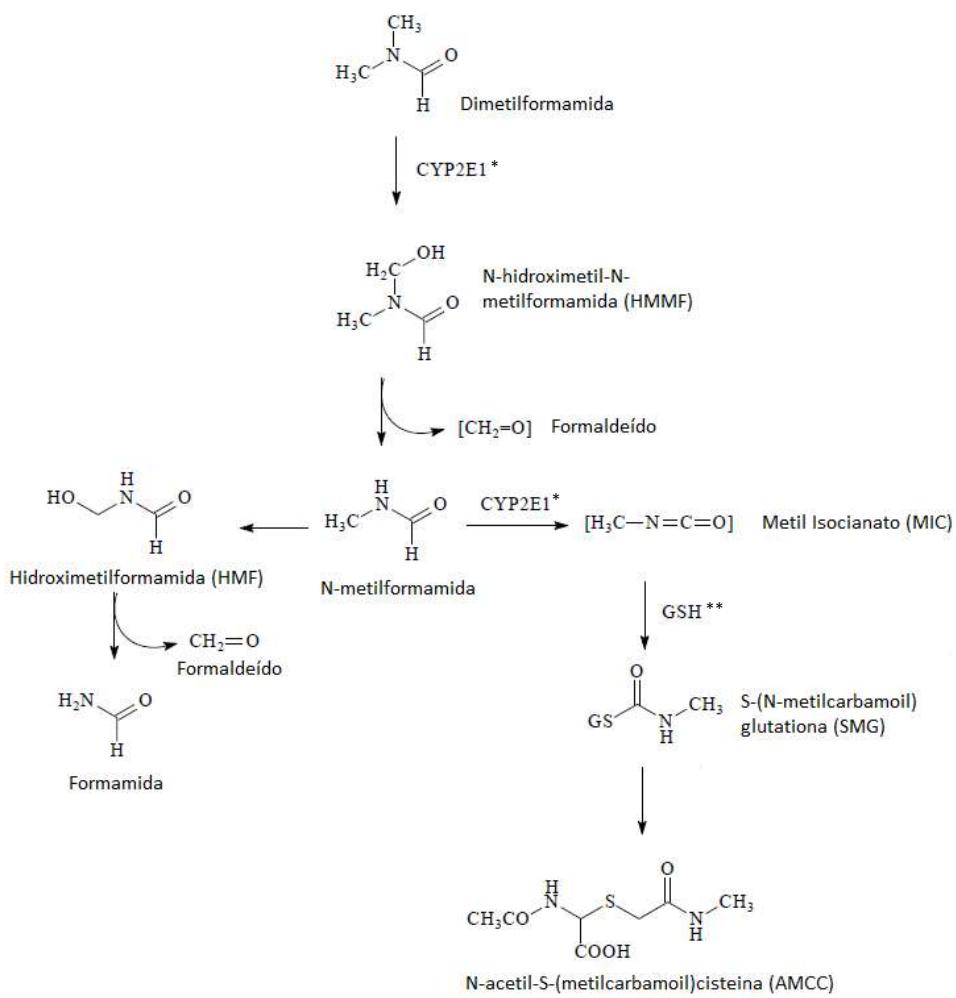
#### **10.1.11.1.1 Toxicocinética**

O composto é bem absorvido pela via inalatória e através da pele, inclusive em forma de vapor, sendo esta uma importante via de absorção ocupacional, podendo chegar a 40% da dose absorvida (PERBELINI; ARSHAD, c2015).

A maior parte do DMF absorvido é rapidamente biotransformada no fígado, em especial pelo sistema de oxidases mistas (P450), formando substâncias muito reativas, como formaldeído, metil isocianato (MIC), N-metilformamida (NMF) e N-acetyl-S-(metilcarbamoil) cisteína (AMCC). Um resumo da via de biotransformação pode ser visto na Figura 12 a seguir.

Outro efeito é a inibição das desidrogenases, tanto a álcool desidrogenase (ADH), quanto à aldeídodesidrogenase (ALDH). Este efeito é consequência da própria DMF e também de seu metabólito, a N-metilformamida. Este fato leva ao aumento das concentrações de etanol e acetaldeído no sangue, em caso de ingestão de etanol, e é verificado tanto *in vivo*, quanto *in vitro* (IARC, 2018c; PERBELINI; ARSHAD, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).





**Figura 12** Representação da biotransformação do DMF

\* CYP2E1: Citocromo P4502E1

\*\* GSH: Glutationa

Fonte: Adaptado de IARC (2018c).

Apenas pequenas quantidades de DMF *in natura* são eliminadas por via urinária e pelo ar exalado, sendo que a eliminação é feita principalmente por metabólitos urinários. A maior parte do absorvido em uma jornada de oito horas é eliminada como quatro metabólitos: 22% como N-hidroxi-N-metilformamida (HMMF); 13% como N-hidroximetilformamida (HMF); 20% como NHF; e 13% como AMCC. Os três primeiros são de eliminação rápida (meia-vida de seis a oito horas), mas o último é de excreção mais demorada (meia-vida de 26 a 28 horas) e, portanto, considera-se que há acúmulo durante a

exposição diária ao longo da semana. A ingestão de bebidas com etanol reduz muito a biotransformação do DMF, levando ao aumento da sua meia-vida e à diminuição da excreção de seus metabólitos (ACGIH, c2017a; IARC, 2018c; PERBELINI; ARSHAD, c2015).

#### **10.1.11.1.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Os produtos eletrófilos formados na biotransformação do DMF são extremamente reativos e levam a grandes danos às células. O formaldeído é um deles, mas o MIC é provavelmente o mais agressivo.

MIC ou isocianato de metila (CAS 624-83-9) é uma das substâncias mais perigosas conhecidas. Eletrófilo extremamente reativo, causou cerca de três mil mortes imediatas e mais dezenove mil no total quando do vazamento do produto puro de uma indústria química em Bhopal, na Índia, em 1984. O TLV-STEL da ACGIH para o MIC é de apenas 0,06 ppm (ACGIH, c2001h).

Como a biotransformação é hepática, o fígado é o órgão mais afetado pelo DMF. Em exposições a concentrações elevadas, as lesões hepáticas podem aparecer entre 24 horas e 72 horas, com aumento de transaminases, gamaGT, fosfatase alcalina e bilirrubina. Histologicamente, há necrose de hepatócitos, degeneração gordurosa e aumento das células de Kuffer. O paciente apresenta dores abdominais intensas em cólica, náuseas, vômitos e aumento do figado à palpação. Há ainda o efeito antabuse em caso de ingestão de etanol, com o quadro clássico com vasodilatação, hipotensão, taquicardia e sensação de opressão torácica (ACGIH, c2001h; IARC, 2018c; PERBELINI; ARSHAD, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Em exposições crônicas a baixas doses, a hepatopatia também é a tônica, mas de forma mais branda, embora haja aumento das enzimas hepáticas e do efeito antabuse.

Além da agressão causada pelo MIC e pelo formaldeído, há ainda ação de outros metabólitos, como um intermediário precursor do AMCC, que é alquilante e pode formar adutos com macromoléculas. Em ratos expostos, foram identificados adutos de valina e N<sub>ε</sub>-lisina: a N-(N-metilcarbamoil)valina e a N<sub>ε</sub>-(N-metilcarbamoil)lisina. Estes mesmos adutos foram detectados em humanos expostos ao DMF (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; IARC, 2018c).



O DMF é considerado também como um tóxico reprodutivo, pois há relatos de alterações na motilidade dos espermatozoides relacionadas com a excreção de metabólitos, bem como de teratogênese em animais de experimentação (PERBELINI; ARSHAD, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Quanto à carcinogênese, a IARC o considera como um provável carcinogênico para humanos (Grupo 2A) e estaria relacionado ao câncer de testículo. Já a ACGIH não classifica o DMF como carcinogênico, classificando-o como A4 (ACGIH, c2001h; IARC, 2018c).

#### 10.1.11.1.3 Controle da exposição e monitoramento biológico

Os limites de exposição são muito semelhantes em todos os países e instituições, variando de 5 ppm a 10 ppm (IFA, 2018). No entanto, em virtude da importância da absorção cutânea da substância, o monitoramento biológico de exposição ganha grande importância no controle da exposição do DMF (ACGIH, c2017a; PERBELINI; ARSHAD, c2015).

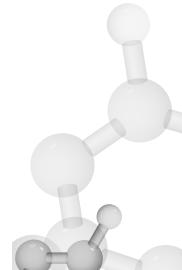
A ACGIH, que tem o TLV-TWA de DMF como 10 ppm, estabeleceu dois indicadores: a soma dos metabólitos NMF e HMMF na urina colhida no final de turno com BEI de 30 mg/L e o AMCC, mas colhida na urina no final da última jornada de trabalho da semana, com valor de BEI de 30 mg/L (ACGIH, c2017a).

A DFG, que tem o MAK de DMF para oito horas de exposição definido como 5 ppm, estabeleceu os mesmos metabólitos e com a mesmas formas de coletas que a ACGIH, mas com valores diferentes. Para os metabólitos NMF e HMMF, o BAT é de 20 mg/L, enquanto que a AMCC possui um valor BAT de 25 mg/g.creat. (DFG, 2018).

#### 10.1.11.2 Dimetilacetamida

A Dimetilacetamida ou N,N-Dimetilacetamida, ou DMA, ou DMAC (CAS 127-19-5) é um líquido incolor com odor amoniacal, sendo semelhante em muitos aspectos ao DMF, mas um pouco menos volátil que este, com um PE de 166 °C.

Tem várias utilizações em comum com o DMF, sendo solvente para: produção de fibras de poliacrilonitrila e polímeros como fios de elastano (Lycra™ e Spandex™); cristalização de produtos químicos e far-



macêuticos; e para resinas e polímeros polares (ACGIH, c2017a; PERBELINI; ARSHAD, c2015).

#### **10.1.11.2.1 Toxicocinética**

Muito semelhante ao DMF, a DMA é absorvida pelos pulmões e também através da pele muito eficientemente, sendo esta via muito importante na exposição ocupacional. Assim como o DMF, tem distribuição rápida em vários tecidos, tendo em vista sua solubilidade tanto em água, quanto em lipídios (PERBELINI; ARSHAD, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Sua biotransformação também tem via muito similar à do DMF, porém, como tem dois carbonos (grupo acetil) ligados ao nitrogênio, não pode formar o MIC, que é o produto de mais relevância em termos de toxicidade da DMF. Forma N-hidroximetil-N-metilacetamida (HMMAC) e N-metilacetamida (NMAC), sendo este último seu principal metabólito urinário, com meia-vida biológica de nove horas. Também há formação de ácido S-acetamido-metilmecaptúrico (AMMA), que é de lenta excreção, com meia-vida biológica de 29 horas (BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013; PERBELINI; ARSHAD, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

#### **10.1.11.2.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Também é um hepatotóxico, mas com menor toxicidade que ao DMF, necessitando de exposições a concentrações maiores e por mais tempo para causar este efeito, mas não tem efeito de intolerância à ingestão de álcool (efeito antabuse), típico do DMF. Existem ainda observações de teratogênese em animais expostos a doses elevadas do DMAc.

Quanto à carcinogênese, a ACGIH não considera o DMAc como carcinogênico, assim como a DFG (ACGIH, c2001p; DFG, 2018).

#### **10.1.11.2.3 Controle de exposição e monitoramento biológico**

A maioria dos países e instituições adotam o limite de exposição ao DMAc de 10 ppm, mas há duas importantes exceções: a França, que estabelece limite de 2 ppm, e a DFG, que estabelece 5 ppm. Já a

AGS da Alemanha (Ministério do Trabalho) adota o valor de 10 ppm (ACGIH, c2001p; IFA, 2018).

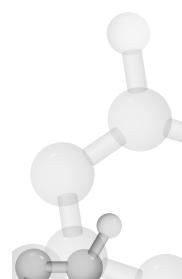
Quanto ao monitoramento biológico da exposição, a ACGIH propõe a utilização da N-metil-acetamida (NMAC) na urina colhida no final da última jornada de trabalho da semana, com um BEI de 30 mg/g. creat. para monitorar a exposição ao TLV-TWA de 10 ppm. Já a DFG estabelece a soma de dois metabólitos: o NMAC e o HMMAC dosados na urina colhida no final da última jornada da semana, com um valor BAT de 30 mg/g.creat. para monitorar a exposição ao seu MAK, que é 5 ppm (ACGIH, c2017a; DFG, 2018).

### **10.1.11.3 Acrilamida**

A acrilamida, ou 2-propenamida, ou ainda etilenocarboxiamida (CAS 79-06-1) é uma amida com elevada toxicidade. Apresenta-se como um sólido cristalino branco que sublima muito lentamente à temperatura ambiente, pois tem pressão de vapor muito baixa (0,007 mmHg a 25° C). É estável à temperatura ambiente, funde a 84,5 °C e entra em ebulição a 125 °C, mas acima do ponto de fusão reage violentamente, ocorrendo a polimerização. É solúvel em água e em solventes orgânicos como éter, álcool, cetonas, sendo utilizado na forma líquida à temperatura ambiente, que na verdade se trata de solução aquosa, geralmente de 40% a 50% (ACGIH, c2005; NCBI, 2019?; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Como é muito reativa, não é utilizada como solvente, mas sim como monômero da poliacrilamida. Este pode ser utilizado como polímero ou copolímero em inúmeros produtos, como floculantes para tratamento de água potável, mineração e produção de papel, produção de fibras, têxteis, objetos moldados em poliacrilamida, tensoativos, gel de separação de ácidos nucleicos em laboratórios de pesquisas etc.

Por ser pouco volátil, a exposição a seus vapores é geralmente pouco importante. As principais formas de exposição ocupacional são a particulados líquidos (névoas) de soluções aquosas e o contato com a pele. Os polímeros formados normalmente possuem menos 0,1% do monômero livre, e aqueles com menos de 0,01% são considerados não tóxicos e podem ser utilizados até como cosméticos (ACGIH, c2005; NCBI, 2019?; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).



É um contaminante ubíquo da água e alimentos: a água possui resíduos provenientes dos monômeros que não reagiram para formar os floculantes utilizados no tratamento de água; nos alimentos, são formados pelo processo de preparo destes pelas reações de Maillard, que envolvem reações entre aminoácidos e carboidratos. Os alimentos com elevado teor de carboidratos e preparados em temperaturas acima de 120 °C, como batatas fritas, por exemplo, são os que possuem concentrações mais altas da substância. O cigarro também forma acrilamida, e o tabagismo, assim como o fumo passivo, são fontes significativas da exposição não ocupacional à substância (EPA, 2010; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

#### 10.1.11.3.1 Toxicocinética

A acrilamida é bem absorvida através dos pulmões e da pele. A absorção oral é boa, mas raramente tem importância ocupacional. A distribuição é muito rápida e não há tecido preferencial de depósito. Com a administração de acrilamida marcada com carbono 14 em animais, verificou-se a ligação da própria acrilamida e de vários de seus metabólitos a inúmeros tecidos, como sangue, onde se liga inclusive à hemoglobina. A biotransformação é rápida e a excreção, tanto da acrilamida *in natura*, quanto de seus metabólitos, é feita principalmente pela urina (ATSDR, 2012b; EPA, 2010; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

A oxidação da acrilamida pela reação da Fase I através do sistema P450 forma a glicidamida, que é um epóxido altamente reativo. Tanto a acrilamida, quanto a glicidamida são eletrófilos que reagem com sítios nucleófilos de macromoléculas, incluindo a hemoglobina e o DNA. A glicidamida reage com a glutationa (reações de Fase II), formando derivados como a N-acetil-S-(1-carbamoilhidroxietil) cisteína. A acrilamida também reage diretamente com a glutationa, formando conjugados como a S-(3-amino-3-oxopropil) cisteína (ATSDR, 2012b; EPA, 2010; BRUCKNER; ANAND; WARREN, c2013).

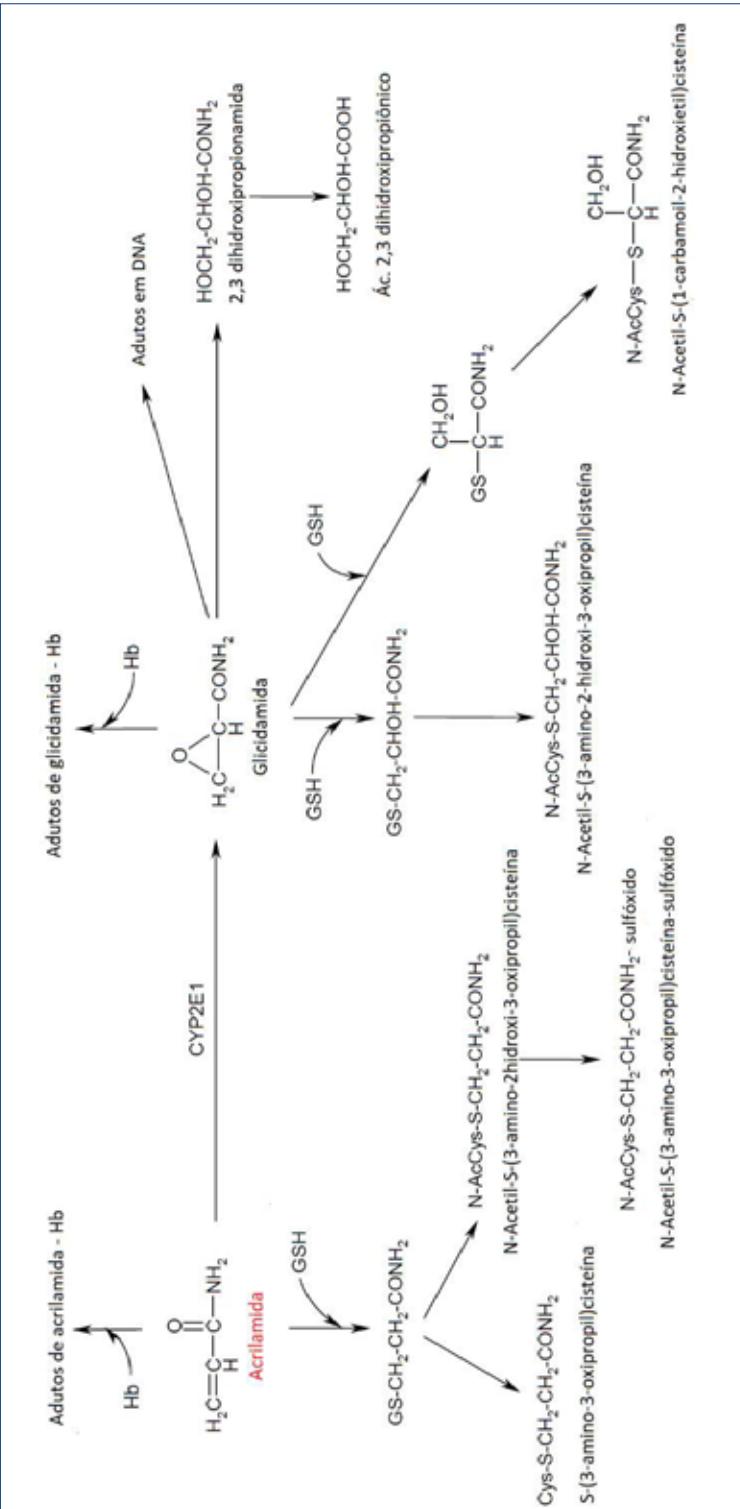


Figura 13 Representação da biotransformação da acrilamida

Nota: o nome “acrilamida”, que é o início da via da biotransformação, está grafada em vermelho para facilitar o acompanhamento da via de biotransformação.  
Notações: CYP2E1 = P4502E1; GSH = glutationa reduzida; Hb = hemoglobina; N-AcCys = N-acetilcisteína.

Fonte: Adaptado de ATSDR (2012b).

#### **10.1.11.3.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Como é muito reativa, o contato cutâneo, além de levar à absorção da substância, causa dermatite grave com descamação e que, às vezes, provoca um processo de descoloração da pele, levando a uma cor azulada ou avermelhada.

O efeito mais conhecido da acrilamida é a neuropatia periférica sensitivo-motora grave que evolui com semanas ou meses de exposição. Acomete inicialmente os membros inferiores, com característica ascendente, chegando aos membros superiores. Provoca alterações de marcha, sonolência e perda de sensibilidade, força muscular, destreza motora, apetite, propriocepção e sensibilidade vibratória.

Também é muito comum uma sudorese intensa de mãos e pés, que seria consequência de alterações no sistema nervoso autonômico simpático. As mãos muitas vezes estão acometidas pela dermatite em função do contato com a substância, visto que é o local de contato com a solução do produto que propicia a absorção que leva aos efeitos sistêmicos. Essa sudorese nas mãos pode agravar as lesões cutâneas e, às vezes, ser confundida como parte ou até a causa da dermatite. Há, ainda, neuropatia do sistema nervoso autônomo parassimpático, pode causar alterações gastrointestinais com anorexia, empachamento pós-prandial e epigastralgia (ATSDR, 2012b; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

No Brasil, ocorreu uma das maiores epidemias por intoxicação por acrilamida do mundo. No final da década de 1970, em uma tecelagem no interior de São Paulo, 107 trabalhadoras foram acometidas por intoxicação por acrilamida. A empresa utilizava tensoativos como amaciante dos fios para facilitar o trabalho, e o processo gerava grande contato cutâneo com o amaciante. Muitas trabalhadoras, inclusive, colocavam o fio molhado com o produto na boca a fim de afilá-lo e facilitar sua colocação no tear. Durante vários anos foi utilizado determinado produto comercial, mas, três meses após a introdução de um novo amaciante, começaram a surgir os casos de intoxicação.

O quadro era complexo, com dermatite caracterizada principalmente por lesões eritematosas e pruriginosas, alterações gastrointestinais caracterizadas por distensão abdominal, sensação de empachamento e cólicas abdominais. As alterações neurológicas periféricas se caracterizavam por neuropatias sensitivo-motoras periféricas graves,



enquanto que, em relação às alterações do SNC, as queixas mais comuns eram tontura e cefaleia, mas havia casos de alterações de comportamento, distúrbios de memória e alterações visuais, inclusive alucinações visuais e auditivas, o que levou várias pacientes a serem internadas em clínicas psiquiátricas.

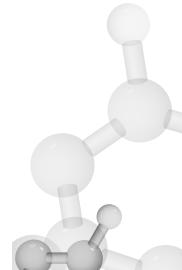
A maioria das trabalhadoras melhorou e voltou a trabalhar após vários meses de afastamento. A causa foi imputada à presença de cerca de 1% de acrilamida que não reagiu e, portanto, ficou livre no novo produto comercial em consequência de uma mudança de processo químico para obtenção dos tensoativos, o qual não favorecia a reação completa da substância. A contaminação elevada, em conjunto com os processos de trabalho adotados pela empresa, que propiciavam grande contato do produto com a pele e, inclusive, a absorção por via oral, causaram a epidemia (SETTIMI; COSTA; TRIVELATO, 1989).

Não se conhece o mecanismo da neurotoxicidade da acrilamida, mas a principal hipótese é que estaria ligado a danos causados diretamente pela acrilamida e por seu metabólito, a glicidamida, aos microtúbulos dos axônios, que são responsáveis pelo transporte de nutrientes na célula nervosa. A reação seria a sítios nucleófilos da cinesina, uma proteína essencial para o funcionamento do transporte de macromoléculas às regiões distais dos neurônios. Este mecanismo é semelhante aos efeitos da 2,5 HD, metabólito do n-hexano, e da metil butil cetona (MBK) nos neurônios. Outra hipótese é a reação da acrilamida com grupos sulfidrila de proteínas de sinapses, causando um distúrbio na sinalização do óxido nítrico em sinapses (ATSDR, 2012b).

Outra preocupação em relação à acrilamida tem a ver com os efeitos mutagênicos e carcinogênicos em virtude da formação de adutos de DNA: é considerada genotóxica, podendo induzir mutações. A carcinogênese é comprovada em animais, mas não em humanos. A IARC classifica a acrilamida como Grupo 2A (provavelmente carcinogênica a humanos), enquanto a ACGIH a classifica como A3 (carcinogênica para animais com relevância desconhecida em humanos) e a DFG como Categoria 2 (ACGIH, c2020; DFG, 2018; IARC, c2020).

#### **10.1.11.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Os limites de exposição à acrilamida são estabelecidos para o total existente no ar, tanto a fração em forma de vapor, quanto em particulado líquido (névoa), sendo a última a mais importante pela baixa volatilidade da substância.



**Quadro 21** Limites de exposição a acrilamida adotados em alguns países e instituições

País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (mg/m <sup>3</sup> )
EUA (ACGIH)	0,03
Alemanha (AGS)	
Tolerável	0,07
Aceitável	0,15
Austrália	0,03
China	0,3
Espanha	0,03
Finlândia	0,03
França	0,3
Japão	0,1
União Europeia	0,1
EUA (NIOSH)	0,03
EUA (OSHA)	0,3

Fonte: ACGIH (c2005); IFA (2018).

Em relação ao monitoramento biológico de exposição, a ACGIH não estabeleceu nenhum indicador até o momento. A DFG estabeleceu dois indicadores de exposição: um aduto de hemoglobina, formado pela ligação de um metabólito da acrilamida com o resíduo do aminoácido valina da cadeia da globina, o N-(2- carbonamideetil) valina; e o metabólito urinário N-acetyl-S-(2- carbonanamideetil) cisteína (DFG, 2018).

Deve-se recordar de que a DFG não estabelece limites de exposição nem limites de tolerância biológicos (MAK e BAT respectivamente) para substâncias carcinogênicas das categorias 1 e 2 e para a categoria 3 se estas, ou seus metabólitos, forem genotóxicos, e por esse motivo o limite de exposição é estabelecido pelo AGS (Ministério do Trabalho) para fins de fiscalização.

Quanto aos indicadores biológicos, para o aduto de valina (N-(2- carbonamideetil) valina) no sangue colhido após três meses de exposição, a DFG estabeleceu, valor BLW (valor biológico guia) de 550 picomoles/grama de hemoglobina e o valor BAR de 50 picomoles/grama de hemoglobina. Há ainda um valor BAR para o metabólito urinário N-acetil-S-(2-carbonamideetil) cisteína colhido no final de jornada de 100 µg/g.creat. Além destes valores BLW e BAR, estabeleceu os valores EKA que pode ser visto na tabela a seguir (DFG, 2018).

**Tabela 4** Valores EKA do N-(2- carbonamideetil) valina no sangue para monitoramento da exposição à acrilamida em sangue colhido com no mínimo três meses de exposição

Concentração de acrilamida no ar em mg/m <sup>3</sup>	N-(2- carbonamideetil) valina em pmol/g.Hb
0,035	200
0,07	400
0,10	550
0,15	800
0,30	1.600

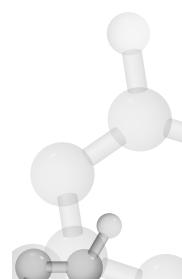
Fonte: DFG (2018).

## 10.2 Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs)

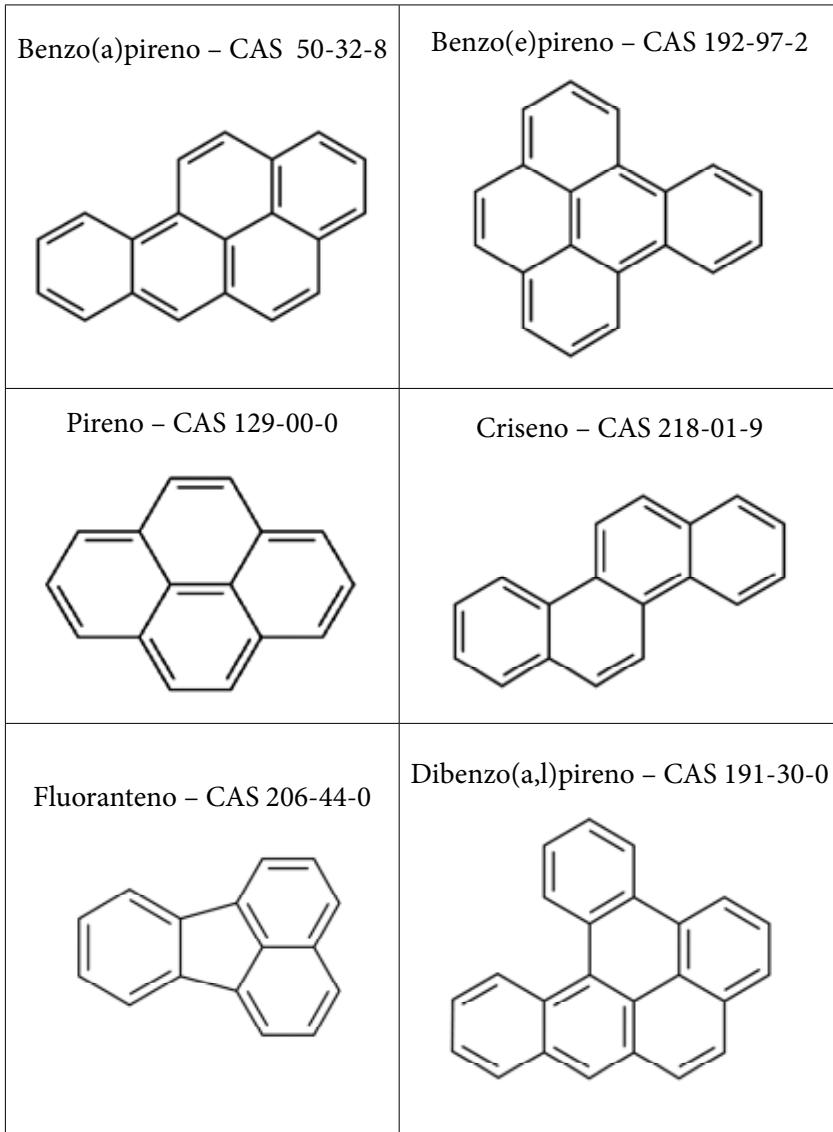
**José Tarcísio Penteado Buschinelli**

Os HPAs formam um grupo constituído por várias centenas de substâncias e estão presentes no meio ambiente de forma ubíqua. São gerados pela termodegradação de material orgânico (pirólise) e pela recombinação das moléculas (pirossíntese). Esses processos em sequência formam simultaneamente centenas de HPAs em proporções diferentes dependendo do material orgânico degradado e das condições de queima (ATSDR, 1995; IARC, 2013; PERBELINI; ZANI, c2015).

Quimicamente, são formados por dois ou mais anéis benzeno condensados entre si. O naftaleno (CAS 91-20-3) é formado por apenas



dois anéis, mas a maioria possui quatro ou mais. Alguns exemplos de HPAs podem ser vistos na figura a seguir.



**Figura 14** Estrutura química e número CAS de alguns HPAs  
Fonte: NCBI (2019?).

As fontes de HPAs podem ser naturais (vulcões, incêndios naturais em florestas) ou antropogênicas (queima de combustíveis fósseis, produção e destilação de petróleo, produção de carvão coque, alcatrão, asfalto, piche, creosoto, preparação de alimentos etc.).

A exposição não ocupacional é muito importante, como a poluição atmosférica das zonas urbanas por veículos, o tabagismo ativo ou passivo, os alimentos fritos ou grelhados, em especial os bem passados (geralmente a principal fonte de absorção de HPAs de não fumantes), o consumo de alimentos defumados. A queima de combustíveis fósseis dentro de casa para cozinhar (lenha, carvão, esterco seco) é outra relevante fonte de exposição em muitos locais subdesenvolvidos ou em desenvolvimento, assim como o uso de combustíveis fósseis para aquecimento (IARC, 2010a, 2010b, 2012f; PERBELINI; ZANI, c2015).

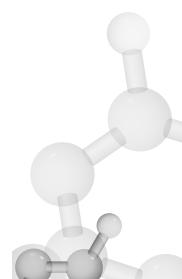
A exposição ocupacional ocorre em inúmeras atividades, como a impermeabilização de lajes de tetos de prédios com piche, tratamento de madeira com creosoto e/ou produtos correlatos, fornos de produção de alumínio, produção de coque em siderúrgicas, incineração de lixo, centrais elétricas a carvão, produção de asfalto e asfaltamento de vias, fundição de metais, destilação e uso de alcatrão, produção de óleo de xisto, contato com fuligem (por exemplo, na limpeza de fornos e chaminés), produção de eletrodos de piche e alcatrão, entre outras (IARC, 2010b; PERBELINI; ZANI, c2015).

### 10.2.1 Toxicocinética

A absorção é feita pelas vias pulmonar, gastrointestinal e dérmica, sendo esta última importante na entrada dos HPAs no organismo. Como são lipossolúveis, podem atravessar as membranas biológicas por difusão simples e, assim, são bem distribuídos, mas se acumulam em tecidos com elevado teor lipídico, como o adiposo. Neste compartimento, são liberados lentamente.

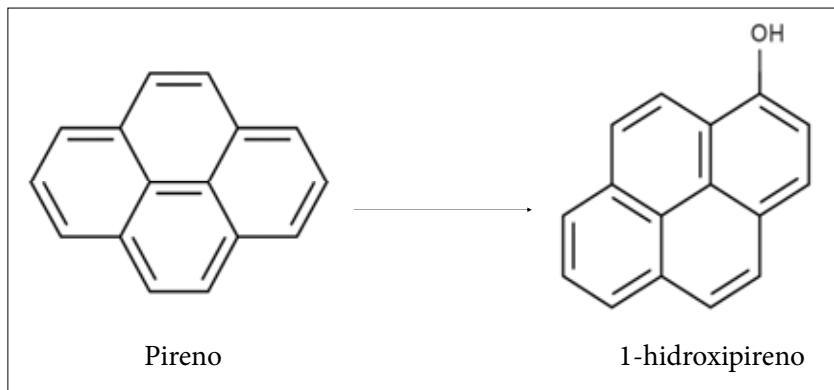
A biotransformação dos HPAs é rápida e pode ser realizada em muitos locais, sendo o principal o fígado, seguido dos pulmões, do intestino, da pele e dos rins. São oxidados pelo sistema P450 nas reações de Fase I e depois conjugados com sulfatos ou ácidos glicurônico nas reações de Fase II. Os metabólitos formados são excretados pela urina e pela bile.

As reações de Fase I formam muitos intermediários reativos (epóxidos e dióis epóxidos), que podem alquilar macromoléculas, como DNA e RNA, mas a capacidade de efetuar ou não essas reações depende, no fundo, da estabilidade dos intermediários formados. As moléculas que possuem uma região tipo “baía” (*bay region*) tendem a formar intermediários mais estáveis e que, teoricamente, podem ter



mais probabilidade de alquilação de macromoléculas pela sua maior meia-vida nas células.

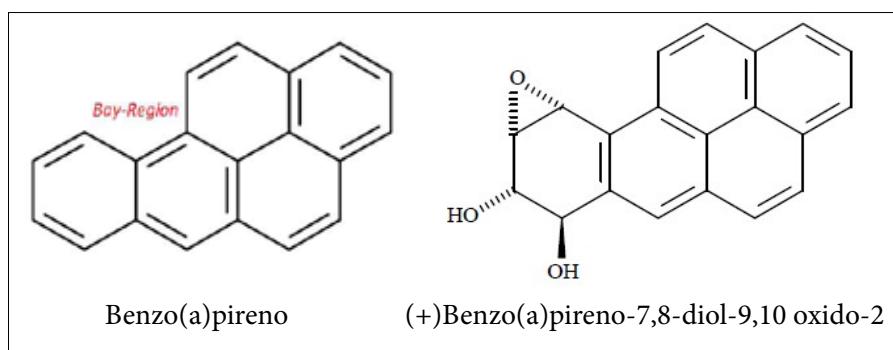
O pireno, por exemplo, não possui *bay region* e forma um epóxido que rapidamente se transforma em 1-hidroxipireno, o qual é excretado na urina conjugado com glicuronato.



**Figura 15** Representação da transformação do pireno em 1-hidroxipereno

Fonte: ACGIH (c2017b).

Já o benzo(a)pireno (B(a)P), que possui uma *bay region*, forma um intermediário reativo relativamente estável que tem maior probabilidade de alquilar macromoléculas: o benzo(a)pireno -7,8-diol-9,10 óxido.



**Figura 16** Representação da molécula de benzo(a)pireno e de seu metabólito alquilante, o benzo(a)pireno -7,8-diol-9,10 óxido

Fonte: Adaptado de IARC (2010b).

## 10.2.2 Toxicodinâmica e efeitos

Os HPAs são levemente irritantes e alguns são considerados sensibilizantes. Em caso de exposições agudas muito elevadas, podem causar alguma irritação de olhos, mucosas e pele. O naftaleno pode causar anemia em consequência da hemólise. Existem registros de dermatite, asma, catarata e inclusive hepatopatia em exposições crônicas a elevadas concentrações (ATSDR, 1995).

O grande problema dos HPAs é a carcinogênese. Já em 1775, o médico inglês Percival Pott notou a relação entre a ocupação de limpador de chaminés e a ocorrência de câncer de bolsa escrotal (IARC, c2012e).

No entanto, os HPAs são extremamente heterogêneos e nem todos possuem esse efeito. Como exemplo, pode-se citar o pireno, que não é considerado carcinogênico (Grupo 3 da IARC), ao contrário do benzo(a)pireno, considerado carcinogênico com certeza para humanos (Grupo 1 da IARC).

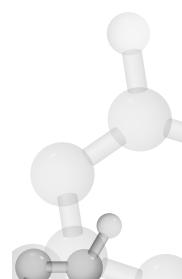
O mecanismo de ação é genotóxico primário, que é consequente da alquilação das bases do DNA pelos metabólitos, notadamente o isômero (+)-Benzo(a)pireno -7,8-diol-9,10 óxido-2. Com este mecanismo, o B(a)P pode ser considerado um carcinogênico genotóxico sem limiar seguro, sendo assim classificado no Grupo A da SCOEL por conta do modo de ação (IARC, 2010a, 2010b, 2012f; PERBELINI; ZANI, c2015; SANTONEN; AITIO; VAINIO, c2010).

Outros HPAs são classificados pela IARC como Grupo 2A ou 2B, mas o modo de ação seria o mesmo do B(a)P. No quadro a seguir, podem ser vistos alguns exemplos na atual classificação da IARC.

**Quadro 22** Classificação quanto carcinogênese pela IARC de alguns HPAs

HPA	Grupo
Benzo(a)pireno	1
Dibenzo(a,l)pireno	2A
Dibenzo(a,h)antraceno	2A
Dibenzo(a,j)acridina	2A
Dibenzo(a,i)pireno	2B

(...)



(...)

Dibenzo(a,h)pireno	2B
Benzo(b)fluorantene	2B
Benzo(e)pireno	3
Benzo(c)fluorene	3
Benzo(g)crisene	3
Pireno	3

Fonte: IARC (c2020).

Na prática, os HPAs vêm sempre em misturas com centenas de moléculas diferentes e com proporções variadas entre si. É evidente que as misturas com elevados teores de B(a)P são mais perigosas em relação às pobres deste composto. A origem do produto, a forma de geração dos HPAs neste, o local de exposição e a forma de manuseio têm papel relevante.

A inalação da fumaça de tabaco, por exemplo, com certeza provoca câncer de pulmão, e a fuligem era a causa do câncer de pele na bolha escrotal dos limpadores de chaminé descrito por Percival Pott, mas a IARC estudou algumas ocupações que levam a exposições a HPAs e as classificou de formas diferentes.

**Quadro 23** Algumas ocupações com exposição potencial a HPAs e classificação em relação à carcinogênese

Ocupação	Classificação
Destilação de alcatrão	1
Produção de coque	1
Exposição a óleo de xisto	1
Exposição à fuligem no limpador de chaminé	1
Exposição a betume (piche) em impermeabilização de lajes	2A
Exposição a betume (piche) no asfaltamento* de vias	2B

\* Asfalto é a mistura de betume ou piche com pedra e outros materiais para o uso em pavimentação.

Fonte: IARC (2010b, 2012e, 2013, c2020).

### *10.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico da exposição*

O benzo(a)pireno possui limite de exposição em alguns países, mas a maioria dos países/instituições não os estabeleceu.

**Quadro 24** Limites de exposição a benzo(a)pireno adotados em alguns países e instituições

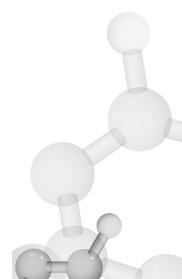
País/Instituição	Limite para 8 horas de exposição (mg/m <sup>3</sup> )
Alemanha (AGS)	
Tolerável	0,0007
Aceitável	0,00007
Áustria	0,002
Canadá Ontário	*
Canadá Quebec	0,005
Finlândia	0,01
Suíça	0,002
Holanda	0,0005507

\* Exposições por todas as vias deveriam ser cuidadosamente controladas aos níveis menores possíveis.

Fonte: ACGIH (c2001), IFA (2018).

A ACGIH não estabeleceu um LEO para o benzo(a)pireno, mas definiu dois indicadores biológicos de exposição: metabólito do pireno, o 1-hidroxipireno (1-HP), e o metabólito do benzo(a)pireno, o 3-hidroxibenzo(a)pireno (3-HBAP), que são indicadores de exposição para HPAs quando dosados na urina colhida no final da última jornada de trabalho da semana. Em relação a estes metabólitos, há uma questão analítica, pois, enquanto o 1-HP é encontrado em concentrações da ordem de microgramas por litro ( $\mu\text{g/L}$ ) de urina, o 3-HBAP apresenta-se em concentrações da ordem de nanogramas por litro (ng/L), o que exige métodos analíticos muito sofisticados e caros (ACGIH, c2017b).

Em relação aos valores de BEI, a ACGIH não estabeleceu um valor numérico para o 3-HBAP, classificando-o como um indicador semi-quantitativo. Para o 1-HP, estabeleceu um valor de BEI de 2,5  $\mu\text{g/L}$ ,



mas corrigido para a proporção de pireno/benzo(a)pireno (Pi/B(a)P) da mistura de HPAs a que o trabalhador está exposto. Isso se deve ao fato de o B(a)P ser carcinogênico e o pireno não. Assim, a verdadeira avaliação do risco está ligada à concentração do B(a)P e não ao do pireno, cujo metabólito é dosado (ACGIH, c2017b).

As proporções Pi/B(a)P variam muito entre as diferentes misturas de HPAs. Por exemplo, a avaliação do ar das coquerias tem uma relação de Pi/B(a)P de 2,4, ou seja, há 2,4 vezes mais pireno que benzo(a)pireno. Já o creosoto bruto tem Pi/B(a)P de 38 (38 vezes mais pireno que B(a)P). Podem-se citar outros exemplos, como a produção de eletrodos de grafite com Pi/B(a)P de 4,0, uma amostra de ar colhida durante a execução da impermeabilização de telhados com Pi/B(a)P de 3,2 e a fumaça de cigarro com Pi/B(a)P de 5. Em consequência dessas variações, a ACGIH recomenda que seja avaliada a relação de Pi/B(a)P para se calcular a correção do BEI. A fórmula de correção é (ACGIH, c2017):

$$\text{Nível recomendado ajustado} = \frac{\frac{2,5 \mu\text{g 1-HP}}{\text{Litro}}}{\frac{\text{Pireno (medido)}}{\text{B(a)P (medido)}}} \times \frac{\text{B(a)P (medido)}}{2,5}$$

O valor do BEI da ACGIH é baseado em estudos de campo correlacionando a concentração urinária e os efeitos genotóxicos.

A DFG não estabelece limites para carcinogênicos de categoria 1 (genotóxico sem limiar), mas estabeleceu o valor BAR de 1-HP de 0,3 µg/g.creat. para HPAs. Naturalmente que o 1-HP está relacionado com o pireno, não carcinogênico, mas os HPAs possuem sempre B(a)P e, assim, é indicador indireto da absorção deste carcinogênico potente. Deve-se atentar que o BAR é estabelecido para população não exposta ocupacionalmente, mas é válido para as condições alemãs, em especial de dieta, não podendo ser extrapolado para o Brasil, que dispõe de uma dieta muito diferente, sobretudo em relação à quantidade de carnes grelhadas (DFG, 2018).

A DFG também estabeleceu o 3-HBAP como indicador de exposição a B(a)P, mas, como esta classe de carcinogênico não possui limiar, estabeleceu o valor EKA. A concentração urinária de 3-HBAP guarda uma relação linear com a concentração de B(a)P no ar. A equação de correlação é (DFG, 2018):

$$\text{Concen. urinária de 3HBAP em ng/g.creat.} = 4,43 \times \text{concen.ambiental em ng/g.creat} + 0,43$$

Com essa equação, a DFG construiu a tabela a seguir:

**Tabela 4** - Valor EKA para 3-HBAP para amostras de urina colhidas no início da próxima jornada de trabalho após exposição a HPAs

Concentração de B(a)P no ar em $\mu\text{g}/\text{m}^3$	3-HBAP (mg/g.creat)
0,07	0,7
0,35	2
0,7	3,5
1	5
1,5	7

Fonte: DFG (c2018).

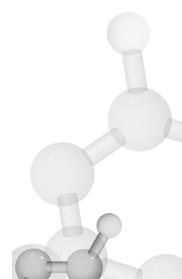
Já o Reino Unido estabeleceu o 1-HP como indicador biológico de exposição com um valor BMGV de 4  $\mu\text{mol}$  1-HP/mol creat. na urina colhida no final de turno (HSE, 2020).

### 10.3 Óleos e graxas minerais

**José Tarcísio Penteado Buschinelli**

Óleos e graxas minerais são obtidos por destilação do petróleo e têm composição química complexa, sendo uma mistura complexa de hidrocarbonetos com alto peso molecular, como parafínicos de cadeias retas ou ramificadas, cicloparafinas e aromáticos com quinze carbonos ou mais.

Os pontos de ebulação são elevados, entre 300 °C e 600 °C, e podem variar de líquidos viscosos (óleos) a sólidos pastosos (graxas). Como não são produtos voláteis, a exposição a eles geralmente ocorre a particulados líquidos (névoas) geradas em processos mecânicos ou por contato cutâneo. Não se devem confundir óleos minerais com fluidos para trabalho com metais, que são denominados correntemente de “óleos de corte” e são emulsões formadas, em sua maior parte, por água, óleos, conservantes e aditivos. Muitas vezes, na prática, é difícil separar os efeitos dos óleos minerais dos fluidos de corte, pois os trabalhadores se expõem a ambos em muitas tarefas (ACGIH, c2010).



### **10.3.1 Efeitos à saúde**

Os óleos e as graxas minerais são frequentemente contaminados por vários produtos, notadamente por HPAs provenientes do petróleo, além de aditivos por vezes utilizados nos lubrificantes comerciais. Assim, é muito complexo definir efeitos “puros” destes compostos.

A contaminação por HPAs leva ao risco potencial de carcinogênese, em especial pelo contato cutâneo, mas o contato com óleos tratados (sem contaminação) não oferece perigo, exceto uma leve irritação principalmente em mucosas (ACGIH, 2010e). Este efeito é aproveitado em muitos medicamentos laxantes que são óleos minerais puros administrados via oral, sendo o mais conhecido o Nujol®. Também podem ser utilizados para amaciar a pele, especialmente em lactentes.

O contato diário com impregnação por óleos e graxas lubrificantes pode causar dermatites por obstrução e irritação dos folículos pilosos (ALI, 2009; ENGLISH; WILLIAMS, c2010), irritação esta que parece muito mais ligada aos contaminantes, como os HAPs, mas também a pequenas partículas metálicas provenientes do uso dos produtos em máquinas, que podem obstruir e irritar os folículos causando a dermatose (SARTORELLI; CRIPPA, c2015). Esta dermatite, conhecida como elaiococone, atinge principalmente as áreas expostas aos lubrificantes minerais (mais comum nas mãos e nos antebraços) e pode evoluir para pústulas e comedões por infecção bacteriana. Os trabalhadores que apresentaram quadros mais graves de acne no passado são os mais afetados (ALI, 2009; SARTORELLI; CRIPPA, c2015).

Em animais de experimentação, a exposição crônica a elevadas concentrações de particulados líquidos (névoas) de óleos minerais (da ordem de 100 mg/m<sup>3</sup>) causa irritação moderada nos pulmões. Partículas de óleo foram encontradas em macrófagos e algumas espécies apresentaram microgranulomas pulmonares, mas outras não. Estes efeitos foram reversíveis. Em exposições a concentrações extremamente elevadas (cerca de 10.000 mg/m<sup>3</sup>), ratos apresentaram pneumonia lipídica (ACGIH, 2010e). Em humanos, a exposição a particulados líquidos também causa irritação em elevadas concentrações.

A IARC classifica os óleos minerais não tratados, ou parcialmente tratados, no Grupo 1, sendo agente causador de câncer de pele. Não foi considerado causador de câncer de pulmão ou qualquer outro órgão (IARC, 1984, 2012d c2020). Já os óleos minerais altamente tratados são classificados no Grupo 3 (não classificável como carcinogênico) (IARC, c2020).

### **10.3.2 Controle de exposição e monitoramento biológico**

A ACGIH e a DFG estabeleceram o mesmo limite para particulados líquidos (névoas) de óleo mineral tratado, 5 mg/m<sup>3</sup>, com o objetivo de proteger os trabalhadores dos efeitos irritativos (ACGIH, 2010e; DFG, 2018). Em consequência da contaminação por HPAs, não há limites estabelecidos para os óleos não tratados ou parcialmente tratados.

Em relação aos efeitos cutâneos, o contato com óleos e graxas deve ser evitado e a utilização de proteção, como creme barreira, luvas, aventais, entre outros equipamentos, deve ser obrigatória. Se a pele for contaminada, especialmente pelos óleos não tratados ou parcialmente tratados, a limpeza deve ser realizada o mais rápido possível. O processo de limpeza não deve utilizar solventes orgânicos ou substâncias abrasivas. Um dos métodos recomendados foi descrito no Capítulo 2, item 2.3.1.2 Tensoativos: sabões, detergentes etc.

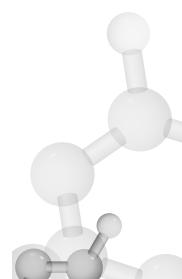
## **10.4 Praguicidas**

**Eduardo Mello De Capitani**

Praguicidas são substâncias químicas naturais ou sintéticas usadas no controle de pragas de origem animal, vegetal ou fúngica, organismos estes que interferem na produção agrícola e na pecuária e disseminam doenças por infecção direta ou como vetores de vírus, bactérias e protozoários.

Eufemisticamente, os praguicidas são também denominados agrotóxicos ou defensores agrícolas, conforme os interesses ideológicos ou mercadológicos por trás dessas denominações. De qualquer forma, o termo praguicida é mais abrangente, pois inclui usos e cenários não agrícolas no controle de pragas e pragas-alvos (controle de vetores de doenças infecciosas; controle de ratos; conservação de madeiras e móveis; herbicidas em linhas férreas; componentes de tintas etc.).

Do ponto de vista toxicológico, os praguicidas apresentam problemas que potencialmente podem afetar o ser humano de forma direta ou indireta. Por exemplo, para ter a função de praguicida, esses compostos devem ter uma atividade biológica que, em geral, interfere em processos enzimáticos vitais dos insetos ou das plantas daninhas através de antagonismo, inibição ou bloqueio, mas que podem ter ação também nos humanos ou em outros animais. Como devem ser aplicados



no meio ambiente para atingir as pragas e pragas-alvo, como na agricultura, por exemplo, os praguicidas contaminam o ambiente natural de forma significativa.

Esse tipo de contaminação tem aumentado ao longo das últimas décadas em função do aumento exponencial do consumo desses compostos, principalmente na produção agrícola em áreas tropicais (BAIRD, 2002). Representantes do agronegócio no mundo todo afirmam que, sem o controle de pragas na agricultura, cerca de metade da produção agrícola anual seria perdida, em especial nas regiões mais tropicais e subtropicais. Corroborando essa afirmação, o Brasil aparece no *ranking* de maior consumidor de praguicidas em nível mundial. Segundo o Ibama e a Conab, a venda desses produtos no país movimenta em torno de US\$ 10 bilhões por ano, representando 20% do mercado mundial, estimado em US\$ 50 bilhões. Em termos de tendência, os agricultores brasileiros usaram 540 mil toneladas de ingredientes ativos de praguicidas em 2017, cerca de 50% a mais do que em 2010 (VASCONCELOS, 2018).

Em escala mundial, o uso de praguicidas dobrou a cada 10 anos entre as décadas de 1940 e 1980, depois do que houve um declínio importante relacionado à mudança de técnicas agrícolas em geral e uma preocupação com o meio ambiente em especial (BAXTER, c2010). Apesar desse consumo absoluto acima de qualquer outro país no planeta, proporcionalmente à área plantada e à produção agrícola total, o consumo brasileiro é muito menor do que o da França, Reino Unido ou Japão, por exemplo (VASCONCELOS, 2018).

De qualquer forma, os dados disponíveis mostram números de produção química e consumo de praguicidas mundiais, com a consequente contaminação ambiental e dos alimentos consumidos em níveis extremamente elevados e com pouca perspectiva de diminuição no médio prazo.

Em décadas mais recentes, temos presenciado o recrudescimento de epidemias de doenças infecciosas veiculadas por insetos em vários países no mundo, incluindo o Brasil, demandando o uso de praguicidas para controle desses vetores. Esses fatos reforçam a importância do estudo da toxicologia desses compostos.

### **10.4.1 Classificação dos praguicidas**

Vários tipos de classificação podem ser usados dependendo do contexto operacional. Para os químicos, a melhor classificação divide os praguicidas pela fórmula e/ou pelos grupos químicos (organoclorados, organofosforados, organometálicos etc.).

Já o grau de toxicidade (pouco, moderado, muito ou extremamente tóxico, por exemplo, baseado na Dose Letal 50%) ou o organismo alvo (inseticida, acaricida, moluscocida, rodenticida, nematoidecida, herbicida, fungicida) podem melhor classificar o praguicida para quem vai consumir o produto.

Para o médico, que eventualmente vai atender um caso suspeito de intoxicação por praguicida ou monitorar exposições crônicas ocupacionais, a classificação por modo de ação tóxica (neurotóxico por bloqueio do fechamento dos canais de sódio; por inibição de colinesterase; ou por ação agonista no sistema GABA, ou no sistema nicotínico; ação anticoagulante; etc.) pode ser mais útil, pois definirá melhor os possíveis sinais e sintomas, facilitando o diagnóstico e o tratamento (BROWN et al., c2010).

A seguir vamos discutir a toxicologia dos praguicidas baseada em suas estruturas e nos grupo químicos.

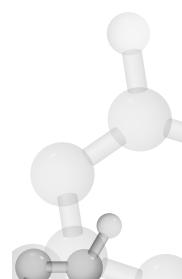
### **10.4.2 Inseticidas**

#### **10.4.2.1 Organoclorados**

Até o final dos anos 1930, os praguicidas disponíveis incluíam compostos arsenicais, mercuriais, à base de chumbo, enxofre e nicotina. Esse cenário só mudou quando Paul Müller mostrou que uma molécula de organoclorado, o DDT, sintetizada no século XIX, tinha propriedades inseticidas evidentes (HOLLAND, 2015).

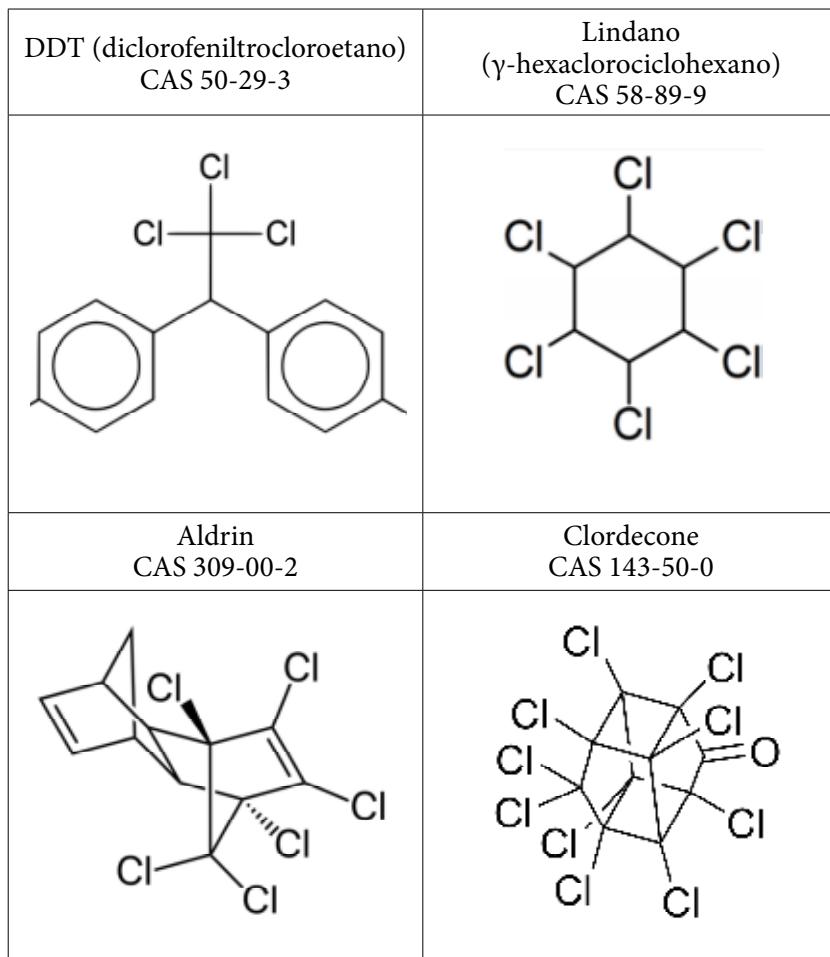
Os praguicidas organoclorados são hidrocarbonetos cílicos policlorados com pesos moleculares variando de 300 a 550 daltons, sólidos e não voláteis em temperatura ambiente, diferentemente dos solventes organoclorados, que são compostos alquílicos, com moléculas mais leves e líquidos voláteis em temperatura ambiente.

Podem ser agrupados em quatro categorias baseadas em suas estruturas químicas e grau de toxicidade:



- a) DDT e seus análogos e metabólitos, como o metóxiclor, o dicofol, o DDE e o DDD;
- b) os cicloedienos, como o aldrin, dieldrin e endrin;
- c) o hexaclorociclohexano ou lindano, usado ainda no tratamento da pediculose;
- d) o clordecone e o mirex.

Apesar de os sinais e sintomas de intoxicação por todos os representantes dos quatro grupos serem bastante similares, eles diferem entre si de forma evidente com relação à toxicocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) (HOLLAND, 2015).



**Figura 17** Estrutura química de alguns dos praguicidas organoclorados

Fonte: NCBI (2019?).

#### **10.4.2.1.1 Toxicocinética**

Todos esses compostos são altamente lipossolúveis, o que faz com que sejam muito bem absorvidos pelo trato gastrointestinal e pela via inalatória, bem como através da pele (quando em apresentações líquidas veiculadas por solventes orgânicos). Também devido à sua liposolubilidade, todos esses compostos têm elevada taxa de distribuição com boa penetração em todos os tecidos, exceto ossos.

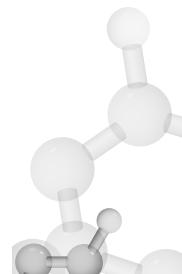
As taxas de participação soro-tecido adiposo em situação de equilíbrio cinético variam de 1:150 (no caso do dieldrin) a 1:600 (para o clordano). A alta taxa de lipossolubilidade e a baixa taxa de metabolização de alguns desses praguicidas organoclorados, como DDT, DDE, dieldrin, heptaclor, clordane, mirex e clordecone, fazem com que haja progressivo acúmulo desses compostos no tecido adiposo em populações cronicamente expostas. O lindano, por ter taxa metabólica mais alta e excreção rápida, não apresenta as mesmas características de acúmulo (HOLLAND, 2015).

A metabolização de muitos dos organoclorados se dá pelo sistema microssomal hepático através de decloração, oxidação e posterior conjugação. No caso do heptaclor, do clorodano e do aldrin, esse processo resulta em metabólitos mais tóxicos que seus precursores: epóxido de heptaclor, oxycordano e dieldrin, respectivamente (HOLLAND, 2015). Muitos desses compostos induzem a atividade enzimática microssomal, facilitando a metabolização de outros praguicidas como, por exemplo, organofosforados e carbamatos em animais de experimentação, porém não há evidências de que isso ocorra no ser humano.

Com relação à excreção, a via primária de eliminação é a biliar, com muitos dos compostos tendo ciclo êntero-hepático de reabsorção após essa excreção, como o mirex e o clordecone. As meias-vidas de eliminação de organoclorados com alta taxa de acúmulo em gordura são medidas em meses ou anos, dependendo da molécula e do tempo de exposição, como acontece com o DDT, quando comparado a algumas poucas moléculas como o lindano. Todos eles são excretados pelo leite materno (HOLLAND, 2015).

#### **10.4.2.1.2 Toxicodinâmica e efeitos**

O mecanismo tóxico básico do grupo é a neurotoxicidade mediada pela interferência na homeostase da membrana do neurônio, in-



terferindo no transporte de sódio, potássio e cálcio através da membrana, prolongando o tempo de despolarização ou diminuindo o tempo de estado de polarização do neurônio. Esses dois mecanismos levam a repetidas descargas neuronais e à consequente hiperexcitação do SNC. O DDT, por exemplo, liga-se à entrada dos canais de sódio quando estes se encontram ainda abertos, permitindo um contínuo fluxo de sódio para dentro da membrana, prolongando a descarga elétrica despolarizadora e excitatória. O resultado clínico é uma excitação neuropsicomotora que pode levar a convulsões de difícil controle. Outros organoclorados, como o lindano e os ciclodienos, agem como antagonistas do medidor inibitório ácido gama-aminobutírico (GABA), levando a um estado de neuroexcitação. Já o mecanismo de ação do mirex não parece muito claro, apesar de se saber que inibe enzimas essenciais, como a Na-K-ATPase e a Ca-ATPase. No entanto, essa inibição não explica os sinais clínicos vistos nos casos de intoxicação BROWN et al., c2010; HOLLAND, 2015).

#### 10.4.2.1.3 DDT

O interesse em discutir o praguicida DDT é basicamente de cunho histórico, no Brasil e em dezenas de outros países que o baniram, mas também se deve à sua característica de persistência química no ambiente, promovendo algum grau de contaminação ambiental, em animais e em humanos. Apesar de seu banimento internacional, nos últimos anos temos visto o retorno de seu uso em alguns países visando ao controle de vetores de algumas viroses importantes do ponto de vista da saúde pública, como a dengue e a febre amarela.

O DDT, embora sintetizado em 1874, somente em 1939 teve suas propriedades inseticidas reconhecidas, quando então começou a ser comercializado de forma regular e crescente, tendo em vista sua eficácia como inseticida e sua baixa toxicidade aos humanos (muitas das pessoas nascidas nas décadas de 1940 e 1950 devem ter tido, quando crianças, a experiência de se submeter a tratamento tópico de pediculose com DDT ou BHC em pó).

Durante ao menos três décadas, o DDT foi considerado um composto milagroso por conta de sua eficácia no controle de insetos vetores de algumas doenças infecciosas de alta prevalência, como malária, tripanossomíases, leishmaniose e várias arboviroses. Em 1953, autoridades sanitárias internacionais estimavam que o DDT sozinho teria salvo mais de cinquenta milhões de vidas e prevenido doenças infecciosas



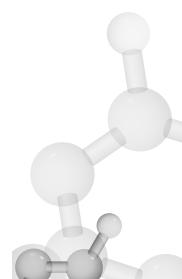
em um bilhão de pessoas, sendo creditado ao seu uso a erradicação da malária nos EUA e na Europa por essa época (HOLLAND, 2015).

O composto foi então rapidamente incorporado pela agricultura no controle pragas de insetos, contribuindo com a dispersão excessiva desse composto ao longo dos anos e seu consequente acúmulo no meio ambiente. Uma das características químicas importantes do DDT é sua baixa taxa de degradação química no ambiente, o que leva à persistência por várias décadas: a meia-vida do DDT no solo varia de dois a quinze anos, dependendo do tipo de solo (ATSDR, 2002a). Essa característica foi uma de suas vantagens no uso, fazendo com que as aplicações se dessem com grandes intervalos entre elas (BAIRD, 2002).

Duas outras moléculas estão relacionadas com o DDT, sendo produtos de degradação no ambiente, compostos que contaminam o produto comercializado e produtos de metabolismo do DDT em várias espécies animais, incluindo o homem. São elas o DDE (para-diclorodifenildicloroetileno) e o DDD (para-diclorodifenildicloroetano), ambas com a mesma característica de persistência e, aparentemente, com os mesmos possíveis efeitos tóxicos atribuídos ao DDT. Para as aves em específico, o DDE interfere na enzima que regula o metabolismo do cálcio, levando à malformação das cascas dos ovos, fragilizando-os e fazendo com que se quebrem antes da eclosão.

O advento de resistência biológica em várias espécies de insetos somado à percepção do dano ambiental que estava sendo causado pelo DDT fizeram com que ele fosse proibido a partir da década de 1960. Apesar de proibido em mais de quarenta países há várias décadas, inclusive no Brasil (foi proibido em lavouras em 1985 pelo Ministério da Agricultura e em 1998 foi proibido totalmente para qualquer tipo de uso pelo Ministério da Saúde), existe ainda a possibilidade de contaminação de seres humanos e animais (mamíferos, aves e peixes que são consumidos como alimentos) devido ao ambiente em geral estar contaminado com quantidades variáveis de DDT e seu produto químico de degradação lenta no ambiente, o DDE, promovendo o acúmulo de concentrações variáveis desses compostos na gordura humana.

Em geral, essas concentrações não são elevadas a ponto de produzir quadros clínicos de intoxicação ou interferir em processos metabólicos normais, embora estudos utilizando doses mais elevadas e em exposição crônica diária e contínua com animais de experimentação te-



nham mostrado efeitos tóxicos crônicos hepáticos e reprodutivos, além de carcinogênico. Já estudos com expostos ocupacionalmente ao DDT não mostraram excesso de câncer (ATSDR, 2002a). Em monografia sobre o DDT, a IARC, em 2015, classificou o composto como provável carcinogênico para seres humanos (Grupo 2A) baseada em estudos experimentais e epidemiológicos que encontraram associação positiva entre exposição crônica e ocorrência de linfoma não-Hodgkin, câncer de testículo e de fígado, porém sem associação com câncer de mama (IARC, 2018b).

Os níveis ambientais de DDT e DDE em países desenvolvidos que proibiram sua comercialização e uso na década de 1970 declinaram de forma significativa desde então. Esse fato refletiu em importante diminuição das concentrações de DDT e DDE, por exemplo, no leite materno das mulheres norte-americanas. Um estudo mostrou concentrações de DDT de 0,71 ppm, 0,36 ppm, 0,18 ppm e 0,061 ppm e de DDE de 2,42 ppm, 1,53 ppm, 0,99 ppm e 0,50 ppm nos anos 1972, 1976, 1980 e 1984-1985, respectivamente (ATSDR, 2002b).

#### **10.4.2.1.4 Controle da exposição e monitoramento biológico**

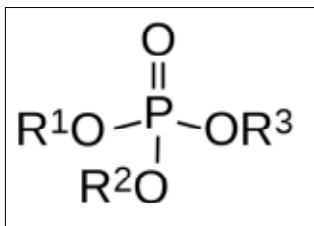
A ACGIH estabeleceu limites de exposição para alguns organoclorados: 1 mg/m<sup>3</sup> para DDT; 0,5 mg/m<sup>3</sup> para clordane e lindano; e 0,05 mg/m<sup>3</sup> para aldrin (ACGIH, 2017).

Os organoclorados e seus metabólitos podem ser dosados no sangue através de cromatografia gasosa dentro de poucos dias após a exposição ter cessado, porém não existe proposta objetiva de monitoramento biológico de expostos ocupacionalmente.

#### **10.4.2.2 Organofosforados e carbamatos**

Os organofosforados (OP) são ésteres, amidas ou derivados tiólicos dos ácidos fosfórico, fosfônico, fosfotiolônico e fosfonotiolônico. Carbamatos são representados por monometilcarbamatos, que são ésteres de ácido carbâmico (BEY; SULLIVAN; WALTER, 2001).





**Figura 18** Estrutura química geral dos organofosforados  
Fonte: Produção do próprio autor.

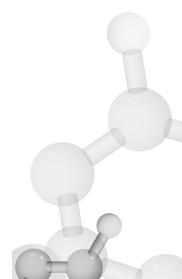
#### 10.4.2.2.1 Toxicocinética

Os OPs e os carbamatos são bem absorvidos tanto pelo trato gastrointestinal, quanto pelos pulmões, sendo esta a via preferencial nas exposições ocupacionais, exceto pelo contato dérmico resultante de fai-lhas na aspersão manual dos produtos. Pela pele, porém, a absorção será crítica para produtos altamente concentrados.

O pico plasmático observado em voluntários sadios usando compostos a baixas concentrações é de seis horas pós-ingestão. Não há dados para as outras vias de absorção. Esse tempo, no entanto, não corresponde ao início dos sinais e dos sintomas de intoxicação que podem ocorrer após poucos minutos em exposições a altas doses (EDDLESTON, 2015).

Devido à lipossolubilidade desses dois tipos de compostos, a distribuição é boa por todos os tecidos, mas pode haver acúmulo em tecido adiposo onde os compostos ficam “protegidos” da metabolização, podendo ocorrer redistribuição posterior, o que permite a recorrência de sinais e sintomas de intoxicação tardios e dosagem dos compostos no sangue mesmo após cerca de 45 a 50 dias da exposição. Fazem exceção a esta regra os compostos dimetoato e metamidofós, que não são lipofílicos e apresentam baixos volumes de distribuição e altas concentrações plasmáticas circulantes (DAVIES et al., 2008; EDDLESTON, 2015).

Atenção especial deve ser dada à redistribuição de OPs que sofre metabolização para metabólitos mais tóxicos, como ocorre com o paration e o malation, cujo metabolismo produz moléculas oxon, paraoxon e malaoxon, com atividade anticolinesterásica mais intensa, pois o quadro clínico inicial nas primeiras horas da intoxicação pode se mostrar leve, piorando significativamente mais tarde. Os OPs sofrem metabolização hepática pelo P450 no fígado e pelas mucosas do trato gastrointestinal. Estão envolvidos os CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4, de-



pendendo da concentração dos OPs envolvidos e não de sua estrutura química (EDDLESTON, 2015).

#### **10.4.2.2.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Ambos os grupos são inseticidas devido à inibição da acetilcolinesterase (AChE), enzima responsável pela quebra da acetilcolina na circulação e nas sinapses do SNC e SNP.

Em situação de homeostase, a acetilcolina é rapidamente quebrada em colina e ácido acético logo após sua liberação na junção sináptica pela AChE que se encontra estratégicamente nas membranas pré e pós-sinápticas. Os OPs se ligam ao sítio esterásico da enzima, fosforilando-a e tornando-a refratária à hidrólise de forma relativamente definitiva. Já os carbamatos promovem a carbamilização da enzima, que é basicamente um alinhamento eletroquímico reversível e não uma ligação covalente definitiva, como ocorre com os OPs (BROWN et al., c2010).

Essas ações de bloqueio da função da AChE fazem com que haja acúmulo de acetilcolina nas sinapses resultando em estímulo contínuo de receptores muscarínicos do sistema parassimpático com consequente aumento de secreções, promovendo broncoconstrição, peristaltismo excessivo com cólicas e diarreia, bradicardia e miose. Há ainda excesso de acetilcolina nas junções neuromusculares com receptores nicotínicos, que redunda em tremores, fasciculações, perda de força muscular e paralisia flácida, podendo levar à parada respiratória. A inibição de AChE no SNC pode resultar em confusão mental, labilidade emocional, agitação, letargia e eventualmente convulsões (BROWN et al., c2010).

A inibição da AChE pode se dar de forma direta, pelos OPs do grupo dos “oxons”, e de forma indireta, pelo grupo dos “tions”, que precisam sofrer metabolização parcial antes de promoverem a inibição da AChE, como no caso do paration e do malation.

A ação tóxica fungicida e herbicida dos carbamatos está relacionada ao seu grupamento aromático na ação herbicida e ao grupamento benzinidazol na ação fungicida, e não à sua porção carbamato da molécula (BEY; SULLIVAN; WALTER, 2001).

As manifestações clínicas da intoxicação por OPs e carbamatos estão ligadas aos efeitos agonistas da acetilcolina nos receptores muscarínicos e nicotínicos no SNC, no SNP autônomo e nas junções



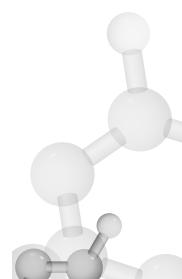
neuromusculares. Nas intoxicações graves, são esperados depressão da consciência, miose importante, sudorese, lacrimejamento, sialorreia e broncorreia, vômitos, diarreia, incontinência urinária e bradicardia significativa, além de fasciculações musculares. Convulsões não são esperadas nesse tipo de intoxicação, podendo estar relacionadas à hipóxia e não à ação tóxica dos compostos. A broncorreia pode ser bastante intensa simulando quadro clínico e radiológico de edema agudo de pulmão. Nos casos moderados, todos esses sinais e sintomas podem se apresentar, exceto pela perda de consciência, em um paciente com confusão mental e letargia, além de fraqueza muscular e perda de reflexos.

O tempo entre a exposição e o início dos sintomas vai variar em função da dose de exposição e do tipo de OP (lipossolúvel ou não) ou carbamato. O mesmo comentário vale para a duração dos sinais e sintomas: alguns pacientes podem se apresentar com quadro clínico que confunde o médico atendente em um primeiro momento, pois podem estar com efeitos de estímulo de receptores nicotínicos adrenais, com liberação adrenérgica mais proeminentes do que os muscarínicos, apresentando-se com midriase, broncodilatação e retenção urinária.

Quadros frustros de ansiedade, insônia, irritabilidade, depressão, cefaleia, tonturas, náuseas, fadiga, fraqueza muscular, tremores de extremidades, fasciculações esporádicas e outros sintomas inespecíficos podem estar predizendo quadro clínico mais intenso em expostos crônicos ocupacionais que não participam de monitoramento biológico com dosagem periódica de AChE. A associação de exposição crônica a OPs e a ocorrência de doença de Parkinson ainda se mostra controversa na literatura, com alguns estudos mostrando haver associação e outros desmentindo tal afirmação, todos eles retrospectivos.

Deve-se atentar para o fato de que os sinais e os sintomas de intoxicação por OPs são semelhantes aos produzidos pelos carbamatos, diferindo apenas pela duração, que será menor com os carbamato, tendo em vista que a inibição da AChE é reversível, o que não ocorre com os OPs.

Duas síndromes neuromusculares tardias, raras, podem ocorrer nas intoxicações apenas por OPs. Uma delas é chamada de síndrome intermediária ou disfunção da junção neuromuscular, que pode se apresentar de 24 a 96 horas após o início do quadro clínico de intoxicação ou após a resolução do quadro colinérgico. Apresenta-se com fraqueza muscular proximal, especialmente dos flexores do pescoço, paralisias de pares cranianos e evolução para insuficiência respiratória que pode durar semanas a meses.



O outro quadro é a neuropatia tardia, que resulta da inibição da enzima esterase neurotóxica (NTE), uma lisofosfolipase presente no tecido nervoso. Alguns OPs específicos estão mais ligados a essa síndrome, como o triortocresilfosfato (TOCP), um diaril-fosfatos, e o clorpirifós, um dialquil-fosfato. Ambos os grupos produzem poucos sintomas de síndrome colinérgica. Carbamatos não produzem quadros de neuropatia tardia.

Como efeitos de longo prazo, há a questão da carcinogênese, levantada pela IARC para alguns OPs. A agência classifica o malation e o diazinon no Grupo 2A, pois há evidências limitadas de que poderiam causar linfoma não-Hodgkin (ambos) e câncer de próstata (malation) e de pulmão (diazinon). Já o tetraclorvinfós e o paration foram classificados no Grupo 2B, pois provocaram câncer somente em animais de experimentação (IARC, 2017b). A ACGIH não classifica como carcinogênico nem suspeito nenhum OP (ACGIH, 2017b).

#### **10.4.2.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

A ACGIH estabeleceu TLVs para vários OPs e carbamatos, variando de 1 mg/m<sup>3</sup> para malation a 0,005 mg/m<sup>3</sup> para aldicarb, mas o melhor controle de exposição a estes agentes químicos é o monitoramento biológico.

Apesar de as técnicas cromatográficas com espectrometria de massa atuais possibilitarem a dosagem de OPs e carbamato, além de seus metabólitos, em sangue e urina, tais exames não fazem parte da rotina de monitoramento biológico de expostos e nem mesmo do atendimento de urgência de casos de intoxicação em função do custo e da ausência de valores de referência.

Assim, o exame de monitoramento biológico de expostos e de diagnóstico de intoxicação é o de medida da atividade da colinesterase. Na verdade, são duas as colinesterases medidas rotineiramente: a acetilcolinesterase eritrocitária, também chamada de colinesterase verdadeira (AChE eritrocitária ou AChE verdadeira), que é a mesma enzima encontrada na sinapse neuronal; e a butirilcolinesterase plasmática (BuChE), produzida pelo fígado e liberada na circulação, onde participa da metabolização da succinilcolina, da cocaína e de alguns piretroides (EDDLESTON, 2015). Ambas são inibidas por OPs e carbamato.

A atividade da BuChE é menos específica em relação à inibição provocada por OPs e carbamato, pois ela pode ocorrer em outras



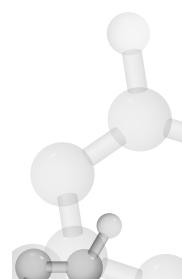
condições clínicas relativamente frequentes e que devem ser checadas antes da interpretação dos resultados, tais como desnutrição, doença hepática aguda ou crônica, anemia, deficiência de ferro, doenças crônicas debilitantes e deficiência hereditária da enzima. Outro ponto a ser considerado na interpretação de resultados de BuChE é a ausência de qualquer correlação com quadro clínico ou intensidade da intoxicação. A variabilidade interindividual entre coletas em dias diferentes para o mesmo indivíduo e a ausência de correlação de resultados com animais de experimentação ou humanos fazem com que esse exame tenha pouco valor na predição de risco durante exposição a OPs ou carbamatos. Os resultados da atividade de BuChE são normalmente expressos em percentuais.

Por outro lado, a dosagem da AChE reflete melhor os efeitos da inibição da enzima no nível neuronal. Alguns autores afirmam que sinais e sintomas de intoxicação começam a ocorrer em níveis de AChE abaixo de 50%, e que algum grau de disfunção neuromuscular pode ser visto em níveis de 30% de atividade. Valores de referência para AChE variam de 600 mU/ $\mu$ mol Hb a 700 mU/ $\mu$ mol Hb (EDDLESTON, 2015). Não se dispõe de valores de referência para a população brasileira.

A NR-7, no Quadro 1, estabelece que o monitoramento de expostos ocupacionalmente deverá ser feito utilizando “Acetyl-Colinesterase Eritrocitária ou Colinesterase Plasmática ou Colinesterase Eritrocitária e plasmática (sangue total)”, determinando-se a atividade basal pré-exposição como valor de referência e definindo índices biológicos máximos permitidos (IBMP) de: 25% para a dosagem de colinesterase eritrocitária e plasmática (sangue total); 30% para a colinesterase eritrocitária (AChE verdadeira); e 50% para colinesterase plasmática (BuChE).

#### **10.4.2.3 Piretrinas e piretroides**

Piretrinas são extratos ativos da flor de Chrysanthemum cineræfolium, da família Asteraceæ, e piretroides são moléculas sintéticas derivadas das piretrinas e comercializadas como inseticidas. Os extratos dessa planta têm sido usados na China desde o século I d.C. e começaram a ser comercializados em 1800, a partir de processos de extração com solventes orgânicos gerando concentrados como mais de 90% de pureza (EDDLESTON, 2015). Piretrum foi a primeira piretrina natural identificada quimicamente e consiste de seis ésteres derivados do ácido crisantêmico e do ácido pirétrico.



A ação tóxica das piretrinas nos insetos se deve bastante à sua propriedade lipofílica, que permite a impregnação do composto na quitina do inseto e, através de bloqueio dos canais de sódio, promover paralisia e morte. Nos mamíferos, a piretrina é rapidamente hidrolisada, impedindo essa ação tóxica em nível significativo (EDDLESTON, 2015).

Os piretroides foram desenvolvidos na perspectiva de se ter praguicidas com certa estabilidade química, menos tóxicos para humanos e mais amigáveis ambientalmente.

#### **10.4.2.3.1 Toxicocinética**

Piretrinas e piretroides são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal (média de 35%) e por via inalatória, sendo pouco absorvidos pela pele (média de 1,2%), dependendo do solvente da preparação. A via inalatória, preocupação básica em situações de exposição ocupacional, parece não ter grande importância segundo estudos que avaliaram o grau de exposição com coleta com amostradores colocados na zona inalatória do corpo (CHEN et al., 1991). Essa informação sugere que supostos efeitos pulmonares pós-exposição ocupacional a piretroides estariam ligados mais provavelmente ao solvente e/ou surfactante presentes na formulação comercial do produto usado. Além disso, os piretroides não são moléculas voláteis, necessitando de aspersão líquida para alcançar seu alvo.

Por serem moléculas lipofílicas, os piretroides são bem distribuídos pelos tecidos, podendo alcançar rapidamente o SNC. Porém, sua rápida metabolização acaba prevenindo possíveis efeitos sistêmicos.

A metabolização das piretrinas e piretroides é feita pelas enzimas do sistema microssomal hepático através dos complexos CYP3A e CYP2B.

#### **10.4.2.3.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Os piretroides apresentam ações tóxicas bastante semelhantes aos organoclorados, sendo basicamente neurotóxicos. Agem por alteração no funcionamento dos canais de sódio, provocando fluxo excessivo e contínuo desse íon para dentro dos neurônios, com consequente hiperexcitabilidade neuronal, a qual é produzida também pela alteração dos canais de cloro e cálcio (BROWN et al., c2010). Os insetos têm maior

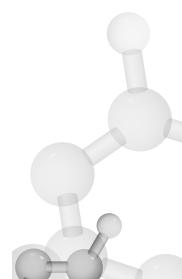


sensibilidade que os mamíferos a essa ação nos canais de sódio e cálcio, o que explicaria a significativa menor suscetibilidade dos humanos às ações tóxicas dos piretroides e dos organoclorados (BROWN et al., c2010). A DL50 provável em humanos, estimada a partir de estudos experimentais em mamíferos, é de mais de 1.000 mg/kg.

Do ponto de vista experimental, os piretroides produzem dois tipos básicos de respostas sindrômicas de acordo com a molécula específica testada: a chamada síndrome T, de tremor, nos piretroides sem a presença do grupo cianeto no éster central; e a síndrome CS, de coreoatetose e salivação, com piretroides com a presença de grupos alfa-ciano. No entanto, as síndromes tóxicas eram produzidas após administração dos piretroides por via intravenosa e, por não ser a via de exposição provável nos humanos, esse experimento deixou de ser realizado e diversas novas moléculas produzidas desde então deixaram de ser classificadas com esse modelo. A classificação atual é mais racional e baseada na estrutura química (presença de grupos cianeto ou não), no tipo de ação neuronal nos insetos, na atividade inseticida e nas manifestações clínicas provindas de dados de intoxicações em mamíferos. Desta forma, os compostos são classificados em Tipo I e Tipo II.

Compostos de Tipo I não têm grupo cianeto e incluem a permetrina, a aletrina, a tetrametrina e a fenotrina. Os piretroides de Tipo II têm o grupo cianeto na molécula e incluem a cipermetrina, a deltametrina, a fenpropatrina, o fluvalinato e o fenvalerato. Como observado nos estudos experimentais mais antigos, o grupo cianeto nas moléculas envolve aumento da neurotoxicidade tanto entre os insetos, quanto entre mamíferos. Assim, os piretroides de Tipo II tendem a ser mais tóxicos para o ser humano que os de Tipo I.

Outra classificação dos piretroides bastante utilizada na prática refere-se às gerações de síntese química. A aletrina, por exemplo, faz parte a 1<sup>a</sup> geração que começou a ser sintetizada em 1949. Os compostos de 2<sup>a</sup> geração começaram a ser produzidos em 1965, como a tetrametrina, molécula que aumentou de forma dramática a potência tóxica quando comparada à da geração anterior. Em 1970, introduziu-se a 3<sup>a</sup> geração com a síntese da permetrina e do fenvalerato, inaugurando o uso mais extensivo desses praguicidas na agricultura em função de características químicas de maior persistência dos efeitos inseticidas no meio ambiente (por até sete dias após a aplicação). A 4<sup>a</sup> geração, de desenvolvimento mais recente, inclui a cipermetrina, a deltametrina e o



fluvalinato, todos com maior ação inseticida, melhor fotoestabilidade e menor volatilidade, promovendo ação residual de até dez dias após a aplicação. Das mais de mil moléculas de piretroides sintetizadas até o momento, cerca de apenas vinte são comercializadas em quase duas mil apresentações comerciais (HOLLAND, 2015).

Os piretroides apresentam poucos efeitos tóxicos em mamíferos, pois são rapidamente metabolizados por quebra da ligação éster central e por oxidação. Isso faz com que algumas moléculas sejam usadas até terapeuticamente, como no tratamento tópico de ectoparasitas e da escabiose em humanos, por sua baixa absorção e baixa toxicidade. É também usada, por orientação da OMS, na impregnação de redes e telas contra mosquitos em áreas endêmicas. Em estudos em populações expostas a esses produtos em programas de controle de vetores de doenças infecciosas em ações de saúde pública, nos quais houve aspersão de piretroides no ambiente urbano, não se verificou presença significativa de manifestações clínicas e de metabólitos de piretroides no sangue (HOLLAND, 2015). Muitas das apresentações comerciais de piretroides são compostas por solventes orgânicos, como o xileno, e surfactantes em concentrações elevadas, que podem explicar, em grande parte, os sinais e os sintomas gastrointestinais observados em intoxicações agudas a altas doses e mesmo os efeitos neurológicos.

Muitos dos casos de intoxicação em humanos mostraram tratar-se de respostas alérgicas dermatológicas e respiratórias. Acreditava-se que pessoas portadoras de alergia a ambrosia (febre do feno) tenderiam a responder alergicamente às piretrinas e aos piretroides, pois a ambrosia é da mesma família do crisântemo. No entanto, estudos mais aprofundados sobre o potencial imunológico dos piretroides não parecem sustentar essa relação. Constatou-se que os piretroides podem liberar histamina, mas não produzem reações mediadas por IgE, como ocorre em asmáticos e atópicos em geral (HOLLAND, 2015).

Exposições dérmicas em situação ocupacional podem produzir quadro irritativo e sensação parestésica localizada na área de contato devido ao efeito de bloqueio neuronal dos canais de sódio nos nervos sensitivos da pele. Esse efeito é mais comum com os piretroides de Tipo II (HOLLAND, 2015).

Com relação a possíveis efeitos crônicos, não há evidências farmacológicas de acúmulo tecidual de piretrinas e piretroides, praticamente excluindo a possibilidade de toxicidade cumulativa. Em ótima



revisão da literatura sobre efeitos neurológicos em longo prazo por exposição a piretroides, Ray e Fry (2006) afirmam que não há evidências de neurotoxicidade crônica em humanos. Apesar disso, os piretroides têm estado presentes em diversos processos judiciais na Alemanha, incriminados no desenvolvimento da síndrome de múltipla sensibilidade química (MCS, em inglês) (BORNSCHEIN et al., 2008).

#### **10.4.2.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Como várias moléculas orgânicas, as piretrinas e os piretroides podem ser detectados ou dosados por técnicas de cromatografia gasosa ou líquida com espectrometria de massa. O mesmo se pode dizer das moléculas de solventes e surfactantes incluídas nas formulações, apesar de não existir rotina instituída nos laboratórios de toxicologia ocupacional para esse fim. Não existe proposta objetiva de monitoramento biológico para exposições ocupacionais a piretroides.

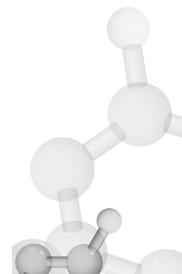
#### **10.4.3 Herbicidas**

Como indica o nome dessas substâncias, sua ação básica é matar plantas indesejáveis que atrapalham a produção de espécies vegetais agrícolas. São também utilizados no controle de plantas que crescem em vias férreas e em ambientes domésticos, como jardins. Como regra geral, quanto maior a especificidade de ação no metabolismo bioquímico das plantas, menor sua ação tóxica nos mamíferos (BROWN et al., c2010).

Os herbicidas também podem ser classificados de várias formas: pela seletividade; pela estrutura e pelo grupo químico; pelo tipo de ação (ação por contato ou por desregulação hormonal); pelo tipo de uso na lavoura (pré ou pós-emergente<sup>11</sup>; para plantas de folhas largas ou não); pelo grau de toxicidade baseada nas DL50. O Quadro 25 gradua alguns herbicidas de uso comum de acordo com sua toxicidade e especificidade.

---

<sup>11</sup> Pós-emergentes são aqueles que atuam sobre as plantas que já brotaram.



**Quadro 25** Graduação da toxicidade de alguns herbicidas (do mais tóxico para o menos tóxico) de acordo com sua especificidade no metabolismo normal das plantas

Classes de herbicidas	Toxicidade nos mamíferos
Sais inorgânicos (clorato de sódio)	
Birpiridílicos (paraquat; diquat)	
Clorofenoxi (2,4-D; 2,4,5-T)	
Cloroanilidas (propaclor; alacloro)	
Arilureias (diuron; linuron)	
Nitrílicos (bromoxinil)	
Triazinas (atrazina)	
Organofosforados (glifosato)	

Fonte: Adaptado de Brown et al. (c2010).

Um dos problemas na avaliação do risco toxicológico de manipulação de herbicidas é a frequente associação nas preparações comerciais de diluentes (solvente) e surfactantes (substâncias adicionadas nas formulações visando ao melhor espalhamento do produto básico sobre as folhas das plantas). Essas substâncias adicionadas são consideradas nos rótulos dos produtos como inertes ou inativas do ponto de vista de sua ação herbicida, porém não o são necessariamente com relação à toxicidade humana ou animal em geral.

Outra situação que pode ser importante do ponto de vista toxicológico é a presença de impurezas geradas na fabricação ou na degradação química que ocorre na estocagem dos produtos. Exemplo disso é a contaminação por dioxinas, incluindo a TCDD, que ocorre na fabricação dos herbicidas clorofenoxi.



#### 10.4.3.1 Sais inorgânicos herbicidas

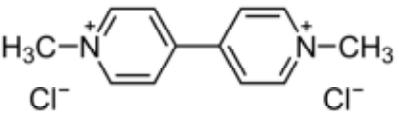
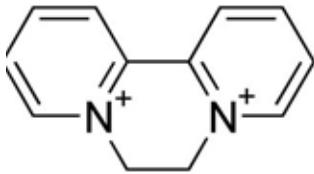
O clorato de sódio ( $\text{NaClO}_3$ ) é o único representante de herbicidas do grupo dos sais inorgânicos. É uma molécula muito oxidante basicamente utilizada na indústria de papel e celulose, já tendo sido utilizada como dissecante foliar, pois age diretamente em todas as partes das plantas.

É irritante para o trato gastrointestinal e pode produzir meta-hemoglobinemia e hemólise por seu efeito oxidante. Por conta desses efeitos tóxicos, não é mais comercializado como herbicida, estando, no entanto, disponível no mercado como sal para uso industrial.

#### 10.4.3.2 Compostos bipiridílicos

Os herbicidas bipiridílicos são pouco seletivos e têm sua ação tóxica relacionada à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), depleção de NADPH e peroxidação lipídica, desestabilizando a homeostase das membranas celulares. Seus dois representantes ainda comercializados são o paraquat e o diquat.

O risco de intoxicação está relacionado em especial às exposições por via oral e, secundariamente, pela via dérmica. O risco inalatório, tanto para exposição aguda, quanto crônica, é pouco significante (BROWN et al., c2010; DALVIE et al., 1999; ROBERTS, 2015).

Paraquat	Diquat
	

**Figura 19** Estrutura química dos dois compostos bipiridílicos  
Fonte: NCBI (2019?).

#### **10.4.3.2.1 Toxicocinética**

O paraquat (CAS 1910-42-5) é reconhecido como o composto com maior especificidade química para ação tóxica nos pulmões. É uma molécula altamente polar, o que dificulta, mas não impede, sua absorção pelo trato gastrointestinal: a biodisponibilidade oral do paraquat não passa de 5%. Sua absorção pelo trato respiratório é bastante limitada (ROBERTS, 2015). Liga-se muito pouco às proteínas plasmáticas e é largamente distribuído pelos tecidos de onde sofre redistribuição. Sua meia-vida plasmática é de cerca de cinco horas, alcançando pico plasmático em seis horas pós-ingestão (ROBERTS, 2015). Paraquat e diquat (CAS 85-00-7) não são metabolizados e cerca de 90% da dose são excretados nas primeiras 24 horas por via renal em rins normais, podendo haver atraso na excreção pela insuficiência renal por necrose tubular aguda, produzida pela própria intoxicação, e se prolongar a eliminação do xenobiótico por oitenta horas (ROBERTS, 2015).

#### **10.4.3.2.2 Toxicodinâmica e efeitos**

A toxicidade dos compostos bipiridílicos está ligada à sua ação oxidante dentro do processo NADPH de óxido-redução em nível intracelular, que leva à formação de ROS.

Inicialmente, logo após a ingestão, observam-se sinais e sintomas de toxicidade gastrointestinal, como náuseas, vômitos, lesões na mucosa oral e labial (mesmo em casos de pequena ingestão ou contato sem ingestão), dor abdominal, diarreia, disfagia e odinofagia. Ingestões de altas doses da formulação a 20%, além do quadro de gastrointestinal, redundam em insuficiência respiratória aguda, falência renal em curto prazo, hipotensão, choque, lesão hepática e hemólise (ROBERTS, 2015). No caso do paciente sobreviver ao quadro de falência de múltiplos órgãos, necessariamente sofrerá do quadro pulmonar tardio de fibrose.

A toxicidade pulmonar está ligada à existência de um conspícuo sistema de transporte ativo dependente de gasto energético amina/poliamina na membrana das células alveolares que promove a entrada do paraquat nos pneumócitos (BROWN et al., c2010; ROBERTS, 2015). Dentro das células, ele é oxidado inicialmente a radical paraquat que, após, sofre redução pelo sistema NADPH-redutase reformando o paraquat original, porém desencadeando a formação de radical superóxido e outras ROS, incluindo hidroxilas, peróxido de hidrogênio e peroxini-



tritos (BROWN et al., c2010; ROBERTS, 2015). Esse processo cíclico de óxido-redução-oxidação é basicamente dependente de oxigênio ( $O_2$ ) e NADPH, e continua agindo enquanto essas moléculas estiverem disponíveis. A consequência desse processo é a lesão celular dos pneumócitos e o desencadeamento de processo inflamatório com migração de células imunes competentes e citocinas de regeneração tecidual, o que leva à cicatrização fibrótica tardia (duas a três semanas após a exposição a altas doses). O diquat, por motivos químicos e do tamanho da molécula, não compete pelo sítio de entrada amina/poliamina e, portanto, não apresenta toxicidade pulmonar. Além disso, ambos são altamente corrosivos nas concentrações comerciais.

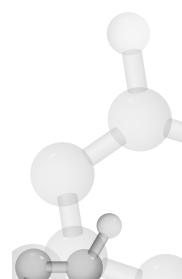
O paraquat apresenta alta taxa de fatalidade quando ingerido em quantidades maiores que 20 mL das formulações comerciais a 20% (ROBERTS, 2015). A morte pode ocorrer em pouco tempo por falência múltipla de órgãos, principalmente insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória. No ambiente ocupacional de uso de paraquat na agricultura, a via de absorção mais importante e capaz de produzir casos graves de intoxicação é a dérmica em situações de uso de bombas de aspersão dorsais com vazamentos em válvulas e conexões. Efeitos respiratórios por exposição ocupacional em longo prazo ainda não foram evidenciados (DALVIE et al., 1999).

Apesar de ter sido banido em diversos países da Europa devido à sua toxicidade, especialmente a pulmonar, o paraquat ainda é comercializado no Brasil.

#### **10.4.3.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

A ACGIH estabeleceu o TLV de 0,05 mg/m<sup>3</sup> para a fração inalável tanto do paraquat, quanto para o diquat, e para este último há ainda o TLV de 0,1 mg/m<sup>3</sup> de TLV para a fração respirável. Já a DFG estabeleceu um MAK de 0,1 mg/m<sup>3</sup> para a fração inalável de paraquat, mas não estabeleceu LEO para o diquat (ACGIH, 2017; DFG, 2018).

O paraquat e o diquat podem ser detectados e dosados em amostras biológicas (sangue e urina) pelo método colorimétrico do ditionito, cujo resultado em intensidade da coloração azul acusa a presença e o grau de exposição de forma semiquantitativa, por método enzimático-espectrofotométrico baseado no consumo de NADPH e por cromatografia gasosa com espectrometria de massa (CG-MS) (DALVIE et al., 1999).

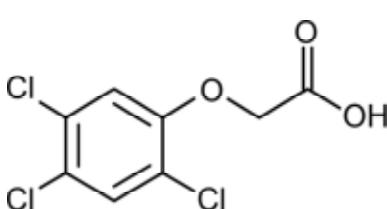
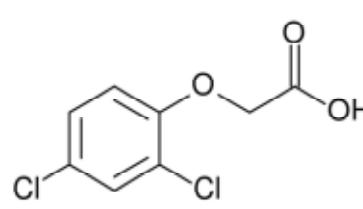


Não há proposta objetiva de monitoramento ocupacional para exposições em longo prazo por paraquat ou diquat, mas a DFG está estudando um MAK para o paraquat (DFG, 2018).

#### 10.4.3.3 Compostos clorofenoxi

São ácidos análogos químicos das auxinas, um tipo de hormônio de crescimento de plantas que não tem equivalente entre os mamíferos. São herbicidas seletivos, derivados fenoxiacéticos, usados no combate a ervas daninhas de folhas largas, tendo tido amplo e extenso uso na guerra do Vietnã, pelos norte-americanos, como desfolhante (o famigerado Agente Laranja) no intuito de descobrir e desproteger o inimigo na mata tropical daquele país.

Os compostos mais conhecidos e usados desde essa época são o ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D;  $C_8H_6Cl_2O_3$ , CAS 94-75-7) e o ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T;  $C_8H_5Cl_3O_3$ , CAS 93-76-5). O 2,4-D foi o primeiro herbicida a ser comercializado no mundo no início dos anos 1940. Antes dele, os herbicidas conhecidos se limitavam a alguns compostos organometálicos e alguns sais inorgânicos (BROWN et al., c2010; ROBERTS, 2015).

2,4,5-triclorofenoxiacético	ácido 2,4-diclorofenoxiacético
	

**Figura 20** Estrutura química do 2,4-D e do 2,4,5-T  
Fonte: NCBI (2019?).

##### 10.4.3.3.1 Toxicocinética

Com base em estudos experimentais e em casos de intoxicação, a cinética dos clorofenoxi parece ser do tipo não linear, sugerindo meias-vidas diferentes conforme o compartimento tecidual. Sua



absorção é rápida e eficiente, com picos plasmáticos em poucas horas, mas parece sofrer um tipo de saturação dose-dependente, aumentando então o tempo de ocorrência do pico plasmático em ingestões de altas doses. Isso seria explicado pela existência de um transporte ativo dependente do ácido monocarboxílico ligado ao íon hidrogênio como transportador molecular (ROBERTS, 2015). A meia-vida de eliminação é bastante prolongada. Também nessa fase parece existir um processo de eliminação dose-dependente ligado ao transporte ativo pelos túbulos e, por conseguinte, ligado também ao mecanismo de toxicidade renal (ROBERTS, 2015).

#### **10.4.3.3.2 Toxicodinâmica e efeitos**

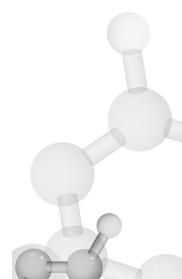
Os clorofenoxy agem toxicamente através de mecanismos inespecíficos ligados à inibição de fosforilação oxidativa mitocondrial, interferindo nos mecanismos de produção energética e favorecendo disfunção em múltiplos órgãos em intoxicações com altas doses. Essa disfunção energética mais geral vai promover glicólise, hipoglicemia, acidose metabólica, aumento de ácido lático e hipertermia (ROBERTS, 2015).

Efeitos tardios da intoxicação aguda são frequentemente observados em função da cinética de eliminação dependente do transporte ativo dose-dependente acima descrito.

Nos quadros agudos, são observados náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. É interessante que, apesar da inespecificidade das ações tóxicas muito semelhante às de outros herbicidas já discutidos, as intoxicações por 2,4-D e 2,4,5-T apresentam com frequência sinais e sintomas de afecção neuromuscular, como mialgia, fraqueza muscular, rabdomiólise, miotomia e fasciculações. Efeitos de SNC também podem ocorrer como agitação, confusão mental, sedação, miose e hipertermia. Sintomas e sinais cardiovasculares são frequentes com taquicardia e hipotensão e hipocalcemia. A taxa de mortalidade é alta nos casos graves, chegando a 30% dos casos.

#### **10.4.3.3.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

Não há proposta objetiva de monitoramento ocupacional para exposições de longo prazo a compostos clorofenoxi.



#### 10.4.3.4 Cloroanilidas

São herbicidas seletivos muito usados em cultura de arroz. Propaclor (3,4- dicloropropionanilida [DCPA]) e alaclor (2-cloro-2,6-dietil-N-metoximetilacetanilida) são os representantes do grupo mais vendidos também no Brasil. A toxicidade do propanil está basicamente ligada a um de seus metabólitos, o 3,4-diclorofenilhidroxilamina, que é potente metemoglobinizante e produtor de hemólise com marcada relação dose-dependência, além de ser depletor de glutationa, o que pode levar a algum grau de hepatotoxicidade (ROBERTS, 2015).

A reação enzimática que leva à bioativação do propanil parece ocorrer rapidamente após cerca de duas a três horas da ingestão do composto (não há dados sobre inalação), podendo haver formação de metemoglobina. Casos fatais de intoxicação por propanil só foram descritos após tentativas de suicídio.

#### 10.4.3.5 Triazinas

São herbicidas seletivos usando em situações pré e pós-emergente no controle de ervas daninhas. A atrazina ou 1-chloro-3-ethylamino-5-isopropylamino-2,4,6-triazine ( $C_8H_{14}ClN_5$ , CAS 1912-24-9) é seu representante mais comercializado como herbicida, sendo que a 1,3,5-triazina é uma molécula do grupo utilizada em outros produtos como resinas, explosivos, desinfetantes e mesmo em outros praguicidas (ROBERTS, 2015). Como a atrazina apresenta persistência no meio ambiente, as agências reguladoras europeias têm tentado controlar seu uso nos últimos anos.

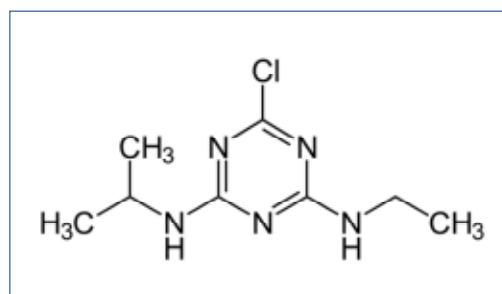


Figura 21 Estrutura química da atrazina

Fonte: NCBI (2019?).

#### **10.4.3.5.1 Toxicocinética**

Cerca de 60% da dose ingerida é absorvida e o pico plasmático da atrazina ocorre por volta de três horas após a ingestão. Não se conhece a cinética de absorção pela pele ou pela via respiratória.

Sofre metabolização através de desalquilação em metabólitos com algum grau de toxicidade também, que vão se ligar à hemoglobina e às proteínas plasmáticas, facilitando o monitoramento de trabalhadores expostos através da dosagem desses metabólitos no sangue ou na urina (ROBERTS, 2015).

#### **10.4.3.5.2 Toxicodinâmica e efeitos**

Os mecanismos de ação tóxica das triazinas são também pouco conhecidos. Sabe-se que a atrazina é um bom vasodilatador, por aparente ação direta endotelial, explicando a hipotensão observada em casos de intoxicação aguda. Outros mecanismos de ação tóxica parecem estar ligados à inibição da fosforilação oxidativa mitocondrial (ROBERTS, 2015).

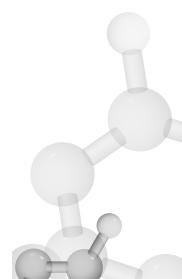
Na intoxicação aguda por triazina e atrazina, observam-se náuseas e vômitos, depressão da consciência, taquicardia, lesão renal aguda e acidose metabólica. A diferença entre os efeitos dos dois compostos é a hipertensão na intoxicação por triazina e a hipotensão nos casos devidos à atrazina (ROBERTS, 2015).

#### **10.4.3.5.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

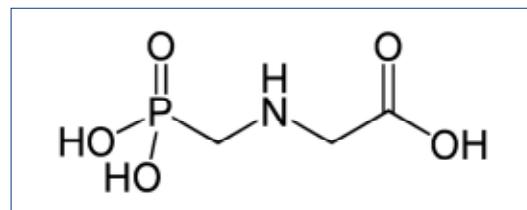
Como várias moléculas orgânicas, as triazinas podem ser detectadas ou dosadas por técnicas de cromatografia gasosa ou líquida com espectrometria de massa, no entanto, não existe proposta objetiva de monitoramento biológico para exposições ocupacionais a essas substâncias.

#### **10.4.3.6 Glifosato**

O glifosato ou N-fosfonometil-glicina ( $\text{C}_3\text{H}_8\text{NO}_5\text{P}$ , CAS 1071-83-6) é um organofosforado herbicida pós-emergente usado de forma extensiva no mundo todo, especialmente em situações de plantio direto



de monoculturas. Diferentemente de outros OPs usados como inseticidas, sua ação herbicida não tem relação com a inibição de AChE, pois é uma molécula bastante seletiva com ação tóxica baseada na inibição de uma enzima específica do metabolismo vegetal, a 5-enolpirulshikimate-3-fosfatosintetase, que interfere na síntese de aminoácidos. Essa enzima não faz parte do metabolismo dos mamíferos.



**Figura 22** Estrutura química do glifosato  
Fonte: NCBI (2019?).

#### 10.4.3.6.1 Toxicocinética

A toxicocinética do glifosato em humanos é bastante desconhecida, tendo em vista as parcas ocorrências de intoxicação clínica monitoradas em condições mais controladas. Alguns poucos estudos, no entanto, mostram que é minimamente absorvido pela pele e que, pelo trato gastrointestinal, não passaria de 40% em condições normais, embora mais aumentada em situação de altas concentrações quando a mucosa estará comprometida.

O pico plasmático se dá cerca de duas horas após a ingestão e parece não atravessar a barreira placentária. A meia-vida de eliminação é em torno de menos de quatro horas, sendo excretado inalterado, não sofrendo metabolização conhecida (ROBERTS, 2015).

Não se conhece a toxicocinética em humanos dos surfactantes utilizados nas formulações de glifosato. Estudos experimentais também são necessários nesse sentido.

#### 10.4.3.6.2 Toxicodinâmica e efeitos

O mecanismo tóxico do glifosato em humanos não é bem conhecido. Em animais de experimentação, estudos de toxicidade aguda e mecanismos de ação mostraram tratar-se de molécula com baixa toxicidade, sendo classificada pela OMS no chamado Grupo U (improvável [*unlikely*] de apresentar risco agudo; DL50>4.000 mg/kg) (IPCS, 2002).

No entanto, o glifosato é um daqueles produtos cuja apresentação comercial inclui necessariamente outras moléculas visando aumentar sua eficácia, como surfactantes, que melhoram seu espalhamento nas folhas das plantas e sua adesão a elas. Essas moléculas de surfactantes são mais tóxicas, como a polioxietilenamina, cuja DL50 é de 1.200 mg/kg e pode produzir efeitos sistêmicos como hipotensão grave por ação cardiovascular tóxica direta por dano das membranas celulares e inibição mitocondrial. O mesmo acontece com a isopropilamina, outra surfactante, com DL50 variando de 111 mg/kg a 800 mg/kg, conforme a espécie animal (ROBERTS, 2015).

Em função de seu potencial cáustico, as intoxicações agudas por preparados com glifosato se apresentam com dor abdominal, náuseas, vômitos, desidratação e eventual diarreia, erosões e ulcerações no trajeto do trato gastrointestinal, dependendo da gravidade. Os casos mais graves evoluem para colapso circulatório e falência de múltiplos órgãos. A taxa de mortalidade pode variar de 2% a 30% conforme o suporte hospitalar dado ao paciente.

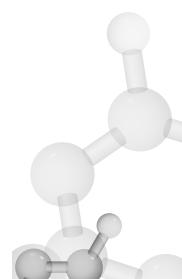
A carcinogênese como efeito crônico está sendo discutida atualmente. A IARC classifica o glifosato no Grupo 2a, pois há evidências limitadas de que poderia causar linfoma não-Hodgkin (IARC, 2017b).

#### *10.4.3.6.3 Controle da exposição e monitoramento biológico*

Como várias moléculas orgânicas, o glifosato pode ser detectado ou dosado por técnicas de cromatografia gasosa ou líquida com espectrometria de massa. O mesmo se pode dizer das moléculas de surfactante incluídas nas formulações, apesar de não existir rotina instituída nos laboratórios de toxicologia ocupacional para esse fim. Não existe proposta objetiva de monitoramento biológico para exposições ocupacionais a glifosato.

#### *10.4.4 Fumigantes*

Fumigantes são praguicidas inespecíficos usados para matar roedores, insetos, fungos e nematoides em: solos, grãos estocados, frutas para embarque, estruturas de construção civil, porões de navios, contêineres, móveis de madeira, coleções científicas de museus, herbários e bibliotecas.



São assim chamados por conta do método de aplicação, na forma de gases ou vapores em processos herméticos. Nos processos de fumigação, são usados vários tipos de substâncias com diversos modos de ação.

Antes de se transformarem em gases, diversos compostos encontram-se na forma sólida (fosfeto de alumínio e fosfeto de zinco, que irão liberar fosfina –  $\text{PH}_3$  – quando em contato com água ou umidade) ou na forma líquida (dibrometo de etileno e formaldeído, que volatizam espontaneamente em temperatura ambiente). Outros, porém, já se encontram na forma de gases (brometo de metila, óxido de etileno e ácido cianídrico).

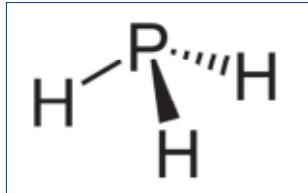
Frente a esses compostos em seu estado gasoso ou volátil, observa-se que a via de exposição mais importante será a inalatória para quem aplica os produtos e para quem se encontra próximo (SHADNIA, 2015), sendo dois deles os mais utilizados em fumigação: a fosfina e o brometo de metila.

#### **10.4.4.1 Fosfina**

Os fosfetos metálicos (Al, Zn, Mg e Ca) que liberam fosfina ( $\text{PH}_3$ , CAS 7803-51-2) quando em contato com água ou umidade do ambiente são utilizados como fumigantes desde o início do século XX. A fosfina é uma molécula que interfere em diversos processos enzimáticos vitais, sendo considerada um tóxico protoplasmático. Tem as vantagens de ser de baixo custo, altamente eficiente como inseticida e rodenticida, não deixar resíduos tóxicos no ambiente como o  $\text{Al(OH)}_3$ , por exemplo, e nos produtos fumigados e não afetar a viabilidade dos grãos como sementes. Um risco importante durante a manipulação do produto é que a fosfina produzida é inflamável (SHADNIA, 2015), um gás incolor e inodoro, sendo que o eventual cheiro de alho ou peixe podre está relacionado à formação de difosfinas em baixas concentrações (SHADNIA, 2015).

No Brasil, o fosfeto mais comercializado é o de alumínio (AlP), na forma de pastilhas tipo disco com 3g de AlP, que liberarão cerca de 1g de  $\text{PH}_3$ , com cheiro característico de alho, embalados em invólucros de alumínio metálico hermeticamente fechados dentro de embalagens metálicas também hermeticamente fechadas.





**Figura 23** Estrutura química da fosfina  
Fonte: NCBI (2019?).

#### 10.4.4.1.1 Toxicocinética

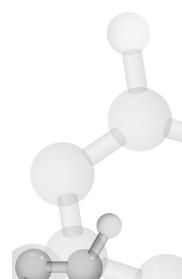
A fosfina é bem absorvida pelas vias respiratória, dérmica e gastrointestinal. Quando ingeridas, as pastilhas de fosfetos metálicos reagem de imediato com a água e a umidade do trato gastrointestinal formando rapidamente grandes concentrações de PH<sub>3</sub>, que começam a agir também de modo instantâneo. Não existem dados quanto à distribuição nos tecidos.

No organismo, a fosfina sofre transformação química em hipofosfito, que é em seguida excretado pela urina, onde se podem encontrar também fosfitos e fosfatos.

#### 10.4.4.1.2 Toxicodinâmica e efeitos

A fosfina é considerada uma substância bastante tóxica para os mamíferos em geral, pois interfere em praticamente todos os processos enzimáticos considerados vitais nos seres vivos, incluindo síntese protética no ribossomo, bloqueio não competitivo da citocromo-c oxidase nas cadeias de fosforilação oxidativa respiratória, formação de ROS e radicais hidroxila, inibição dos sistemas antioxidantes da catalase, superóxido dismutase e glutationa, resultando em peroxidação lipídica, desnaturação proteica em nível de membrana celular e consequente morte celular. A lesão celular nos alvéolos pulmonares leva inicialmente a dano alveolar difuso (DAD), com evolução para SARA de difícil controle.

As manifestações clínicas após exposições inalatórias leves a moderadas são de dispneia, irritação de vias aéreas altas, lacrimejamento, tosse seca, constrição torácica, náusea, vômitos eventuais, cefaleia, desequilíbrio por tontura, ataxia, tremores, parestesias. Inalações mais importantes podem se manifestar de imediato com insuficiência respiratória por DAD ou SARA, arritmias, falência cardiovascular, choque,



convulsões e coma. A inalação de concentrações de cerca de 400 ppm a 600 ppm por trinta minutos pode ser fatal.

#### **10.4.4.1.3 Controle da exposição e monitoramento biológico**

O limite TWA da ACGIH para oito horas diárias é de 0,05 ppm e o TLV-Ceiling (teto) é de 0,15 ppm (ACGIH, 2017b). O IDLH estabelecido pela NIOSH é de 50 ppm (CDC, 2019).

Dosagem de PH<sub>3</sub> pode ser realizada em fluidos biológicos como urina e sangue por cromatografia gasosa com detector de nitrogênio-fósforo, porém não está disponível em nenhuma rotina laboratorial comercial e seus resultados terão pouca correlação com exposição ambiental em função da rápida transformação do PH<sub>3</sub> em fosfetos e fosfatos (MUSSHOFF et al., 2008). Em situações clínicas de urgência, um teste qualitativo que pode ser utilizado em beira de leito é com papel filtro embebido com nitrato de prata que, em contato com PH<sub>3</sub>, torna-se preto (MITAL et al., 1992).

Não existe proposta objetiva de monitoramento biológico para exposições ocupacionais à fosfina.

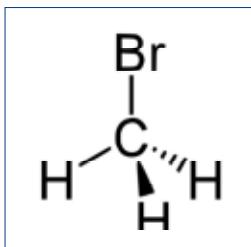
#### **10.4.4.2 Brometo de metila**

O brometo de metila ou bromo metano (CH<sub>3</sub>Br, CAS 74-83-9) foi usado como anestésico no início do século XX sem muita segurança, sendo abandonado para esse fim após número excessivo de fatalidades.

Como possui PE de apenas 4 °C, apresenta-se como um gás em condições normais de temperatura, incolor, mais pesado que o ar, inodoro em baixas concentrações e com cheiro doce semelhante ao clorofórmio em altas concentrações.

É atualmente utilizado em todo o mundo como fumigante de alimentos secos, frutas, grãos em silos, navios e estufas. Na forma líquida, é um solvente bastante utilizado na extração de óleos essenciais de amêndoas e nozes, sementes e flores (SHADNIA, 2015). É disponível comercialmente como gás liquefeito e pode conter acetato de amila como aromatizante de alerta (SHADNIA, 2015).





**Figura 24** Estrutura química do brometo de metila  
Fonte: NCBI (2019?).

#### 10.4.4.2.1 Toxicocinética

Apresenta boa absorção por via inalatória, podendo ser bem absorvido também pelas vias dérmica e oral em situações especiais. É lipossolúvel e bem distribuído por todos os órgãos, sendo pulmões, rins, fígado, adrenais e tecido gorduroso os mais críticos. É hidrolisado a metanol e ácido brômico em animais de experimentação.

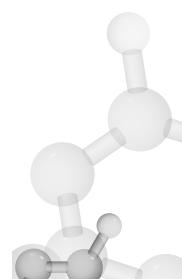
Pode ser metabolizado parcialmente em brometo inorgânico, sendo a dosagem de brometo uma forma de avaliar a exposição ao brometo de metila. Pode ser biotransformado em metil-glutationa pela glutiona-S-transferase (GST), gerando posteriormente dois metabólitos responsáveis pela neurotoxicidade pós-exposição, o formaldeído e o metanetiol.

A excreção é realizada pela bile em cerca de 45%, pelo ar exalado em cerca de 20% na forma inalterada e pela urina em até 40% (SHADNIA, 2015).

#### 10.4.4.2.2 Toxicodinâmica e efeitos

O brometo de metila é um potente agente alquilante com alta afinidade química por radicais sulfidrila e amina, reagindo com diversas enzimas e aminoácidos que os contém. Pode produzir inibição irreversível da síntese proteica ribossomal e interferir no metabolismo microsomal pela afinidade com os radicais SH das enzimas. Os metabólitos formaldeído e metanetiol provavelmente interferem no metabolismo neuronal normal, explicando os efeitos neurológicos da exposição que apenas o brometo de metila não explicaria.

Sintomas de conjuntivite e irritação de oronasofaringe podem ser os sinais iniciais de exposição excessiva ao brometo de metila, simu-



lando um quadro viral. Os efeitos mais típicos, no entanto, são os neurológicos, principalmente relacionados ao SNC, como cefaleia, tontura, desequilíbrio, confusão mental, euforia, alteração de humor, excesso de afetividade, agitação, diplopia, disartria, dismetria, tremor de extremidades, fasciculações, podendo evoluir em pouco tempo para delírio, mioclonia, convulsões e coma. Após quadros neurológicos mais graves, não é infrequente a presença de sequelas neurológicas definitivas, como alterações neuropsiquiátricas e eletroencefalográficas, ataxia, fraqueza muscular, mioclonia, e visão borrada (SHADNIA, 2015).

Lesões de pele podem também ocorrer em situações ocupacionais, com sinais de irritação da pele, eritema, lesões até corrosivas, bolhas e vesículas principalmente em áreas mais úmidas de dobras, como axilas, virilhas e punhos (ZWAVELING et al., 1987), além de quadros de insuficiência hepática e renal (SHADNIA, 2015).

#### *10.4.4.2.3 Controle da exposição e monitoramento biológico*

O TLV da ACGIH é de 1 ppm (ACGIH, 2017b) e o IDLH da NIOSH é de 250 ppm (CDC, 1994).

Apesar da dosagem de brometos no sangue e na urina ser tecnicamente possível, sua correlação com níveis de exposição e quadro clínico de intoxicação não a qualifica como forma adequada e confiável de monitoramento biológico para expostos ocupacionalmente.





## *Referências*

ACGIH. (2-Methoxymethylethoxy)propanol). Cincinnati: ACGIH, c2001. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. 1,3 butadiene. Cincinnati: ACGIH, c2001a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. 1,3 butadiene: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2003. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. 1-methoxy-2-propanol. Cincinnati: ACGIH, c2013. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. 2-butoxyethanol. Cincinnati: ACGIH, c2003a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. 2-methoxyethanol and 2 methoxyethyl acetate: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2010a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. 2-methoxyethanol. Cincinnati: ACGIH, c2007. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. 2-propanol. Cincinnati: ACGIH, c2006a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. 2-propanol: recommended BEI<sup>®</sup>. Cincinnati: ACGIH, c2006b.  
*In: ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.*  
Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Acetone. Cincinnati: ACGIH, c2015a. *In: ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Acetone: recommended BEI<sup>®</sup>. Cincinnati: ACGIH, c2015b.  
*In: ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.*  
Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. ACGIH. **TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017a. 1 CD-ROM.

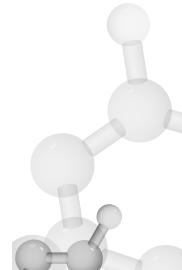
ACGIH. Acrylamide. Cincinnati: ACGIH, c2005. *In: ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Benzene. Cincinnati: ACGIH, c2001b. *In: ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Benzene: recommended BEI<sup>®</sup>. Cincinnati: ACGIH, c2001c.  
*In: ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.*  
Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Benzo[a]pyrene. Cincinnati: ACGIH, c2001d. *In: ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Butyl acetates, all isomers. Cincinnati: ACGIH, c2016.  
*In: ACGIH. TLVs<sup>®</sup> and BEIs<sup>®</sup> based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.*  
Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.



ACGIH. Chloroform. Cincinnati: ACGIH, c2001e. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Cyclohexanol. Cincinnati: ACGIH, c2001f. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Cyclohexanol: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2004. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Cyclohexanone. Cincinnati: ACGIH, c2003b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Cyclohexanone: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2004a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Dichloromethane. Cincinnati: ACGIH, c2001g. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Dichloromethane: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2005a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Dimethylformamide. Cincinnati: ACGIH, c2001h. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Dipropylketone. Cincinnati: ACGIH, c2001i. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.



ACGIH. Disobutyl ketone. Cincinnati: ACGIH, c2001j. *In: ACGIH.*

**TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold**

**limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Ethanol. Cincinnati: ACGIH, c2009a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Ethyl acetate. Cincinnati: ACGIH, c2001k. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Ethyl amyl ketone. Cincinnati: ACGIH, c2007a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

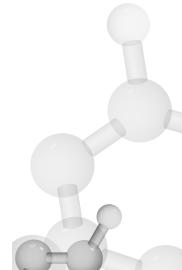
ACGIH. Ethyl benzene: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2014a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Ethyl butyl ketone. Cincinnati: ACGIH, c2001l. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Ethylbenzene. Cincinnati: ACGIH, c2014b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Hexane (n-hexane). Cincinnati: ACGIH, c2001m. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Isopropyl acetate. Cincinnati: ACGIH, c2003c. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold*



**limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Methanol. Cincinnati: ACGIH, c2009b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Methanol: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2005b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Methyl ethyl ketone. Cincinnati: ACGIH, c2001n. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Methyl ethyl ketone: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2013b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Methyl isobutyl ketone. Cincinnati: ACGIH, c2010b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Methyl isobutyl ketone: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2010c. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Methyl n-butyl ketone. Cincinnati: ACGIH, c2001o. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Methyl n-butyl ketone: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2003d. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.



ACGIH. Mineral oil, excluding metal working fluids. Cincinnati: ACGIH, 2010e. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM. ACGIH. N, N- dimethylformamide: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2017a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. N, N-dimethylacetamide. Cincinnati: ACGIH, c2001p. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. N, N-dimethylacetamide: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2011. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

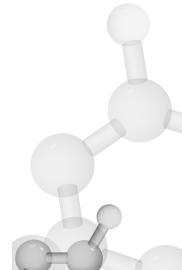
ACGIH. N-butanol. Cincinnati: ACGIH, c2002a. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. N-hexane: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2003e. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. N-propanol. Cincinnati: ACGIH, c2007b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. N-propyl acetate. Cincinnati: ACGIH, c2001q. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Pentyl acetates, all isomers. Cincinnati: ACGIH, c2001r. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.



ACGIH. Polycyclic aromatic hydrocarbons: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2017b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Sec-butanol. Cincinnati: ACGIH, c2002b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Styrene. Cincinnati: ACGIH, c2001s. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Styrene: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2015b. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Tert-butanol. Cincinnati: ACGIH, c2001t. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Tetrachloroethylene. Cincinnati: ACGIH, c2001u. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Tetrachloroethylene: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2009c. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. **TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Toluene. Cincinnati: ACGIH, c2010d. *In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.* Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.



ACGIH. Toluene: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2007c. **In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Trichloroethylene. Cincinnati: ACGIH, c2007d. **In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Trichloroethylene: recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2008. **In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Vinyl Chloride. Cincinnati: ACGIH, c2001v. **In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ACGIH. Xylene (all isomers). Cincinnati: ACGIH, c2001w. **In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

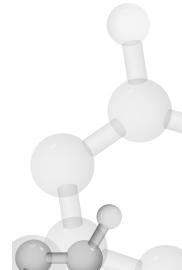
ACGIH. Xylenes (technical or comercial grades): recommended BEI®. Cincinnati: ACGIH, c2012. **In: ACGIH. TLVs® and BEIs® based on the documentation of the threshold limit value for chemical substances and physical agents.** Cincinnati: ACGIH, 2017. 1 CD-ROM.

ALI, A. S. **Dermatoses ocupacionais.** São Paulo: Fundacentro, 2009.

ANGER, W. K. *et al.* Lessons learned--15 years of the WHO-NCTB: a review. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 21, n. 5, p. 837-846, 2000.

ATSDR. **Draft toxicological profile for tetrachloroethylene.** Atlanta: ATSDR, 2014. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp18.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019

ATSDR. **Draft toxicological profile for trichloroethylene.** Atlanta: ATSDR, 2019. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp19.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.



**ATSDR. Public health statement for DDT, DDE, and DDD.**

Washington: ATSDR, 2002. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp35-c1-b.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for 1,3 butadiene.** Atlanta: ATSDR, 2012a. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp28.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for acrylamide.** Atlanta: ATSDR, 2012b. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp203.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for benzene.** Atlanta: ATSDR, 2007a. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp3.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for choroform.** Atlanta: ATSDR, 1997. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp6.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for ethylbenzene.** Atlanta: ATSDR, 2010a. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp110.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for methylene chloride .** Atlanta: ATSDR, 2000. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp14.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for n-hexane.** Atlanta: ATSDR, 1999. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp113.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons.** Atlanta: ATSDR, 1995. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp69.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for styrene.** Atlanta: ATSDR, 2010b. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp53.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

**ATSDR. Toxicological profile for toluene.** Atlanta: ATSDR, 2017. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp56.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.



ATSDR. **Toxicological profile for vinyl chloride**. Atlanta: ATSDR, 2006. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp20.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

ATSDR. **Toxicological profile for xylenes**. Atlanta: ATSDR, 2007b. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp71.pdf>. Acesso em: 10 dez. 2019.

BAIRD, C. **Química ambiental**. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.

BAXTER, P. J. *et al.* (ed.). **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010.

BEY, T. A.; SULLIVAN, J. B.; WALTER, F. G. Organophosphates and carbamates insecticides. In: SULLIVAN, J. B.; KRIEGER, G. R. (ed.). **Clinical environmental health and toxic exposures**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. cap. 98, p. 1046-1057.

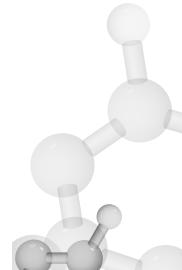
BLOON, J. C.; SHADE, A. E.; BRANDT, J. T. Toxic responses of blood. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons**, 8th ed. New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 11.

BORNSCHEIN, S. *et al.* Pest controllers: a high-risk group for multiple chemical sensitivity (MCS)?. **Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)**, London, v. 46, n. 3, p. 193-200, mar. 2008.

**BRASKEM . Ficha de informações de segurança de produtos químicos**: Braskem pluract™ 9. Camaçari: Braskem, 2017. Disponível em: <http://www.braskem.com.br/cms/Principal/produto/download?id=RAhDlc5okRQ=&produto=true>. Acesso em: 3 fev. 2020.

BROWN, I. *et al.* Pesticides and other agrochemicals. In: BAXTER, P. J. *et al.* (ed.). **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC, c2010. Chapter 43, p. 395-456.

BRUCKNER, J. V.; ANAND, S.; WARREN, A. Toxic effects of solvents and vapors. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 24. Edição eletrônica.



BUSCHINELLI, J. T. P. **Manual de orientação sobre controle médico ocupacional da exposição a substâncias químicas.** São Paulo: Fundacentro, 2014. Disponível em: [http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual\\_Controle\\_Medico-pdf](http://www.fundacentro.gov.br/biblioteca/biblioteca-digital/download/Publicacao/234/Manual_Controle_Medico-pdf). Acesso em: 6 out. 2019.

CANDURA, S. M.; MENNOIA, V. N. Composti organici: solfuro di carbonio. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 92. p. 959-964.

CDC. **Methyl bromide:** immediately dangerous to life or health concentrations (IDLH). [Cincinnati]: CDC, 1994. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/74839.html>. Acesso em: 15 dez. 2019.

CDC. **Phosphine.** [Cincinnati]: CDC, 2019. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0505.html>. Acesso em: 15 dez. 2019.

CHEN, S. Y. *et al.* An epidemiological study on occupational acute pyrethroid poisoning in cotton farmers. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 48, n. 2, p. 77-81, Feb. 1991.

DALVIE, M. A. *et al.* Long-term respiratory health effects of the herbicide, paraquat, among workers in the Western Cape. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 56, n. 6, p. 391-396, June 1999.

DAVIES, J. *et al.* Hypotension in severe dimethoate self-poisoning. **Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)**, London, v. 46, n. 9, p. 880-884, Nov. 2008.

DE SIO, S. *et al.* Malattie cardiovascolari. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 147. p. 1677-1690.

DFG. Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. **List of MAK and BAT Values 2018:** maximum concentrations and biological tolerance values at the workplace. Bonn: Wiley-VCH: DFG, 2018. Report 54. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527818402>. Acesso em: 9 out. 2019.



ECHA. Committee for Risk Assessment RAC. **Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Benzene.** Helsinki: ECHA, 2018. Disponível em: [https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/benzene\\_opinion\\_en.pdf/4fec9aac-9ed5-2aae-7b70-5226705358c7](https://echa.europa.eu/documents/10162/13641/benzene_opinion_en.pdf/4fec9aac-9ed5-2aae-7b70-5226705358c7). Acesso em: 10 out. 2019.

ECHA. **Distillates (petroleum), C6-rich.** Helsinki: ECHA, 2019c. Disponível em: <https://echa.europa.eu/pt/substance-information/-/substanceinfo/100.088.054>. Acesso em: 3 fev. 2020.

ECHA. **Gasoline.** Helsinki: ECHA, 2020. Disponível em: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.081.080>. Acesso em: 10 jan. 2020.

ECHA. **Naphtha (petroleum), sweetened.** Helsinki: ECHA, 2019a. Disponível em: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.059.154>. Acesso em: 10 out. 2019.

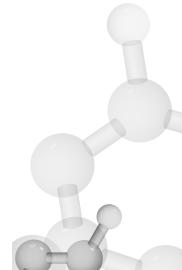
ECHA. **Proposal by the European Chemical Agency (ECHA) in support of occupational exposure limit values for benzene in the workplace.** Helsinki: ECHA, 2017. Disponível em: <https://echa.europa.eu/documents/10162/214b2029-82fd-1656-1910-3e18d0906999>. Acesso em: 10 out. 2019.

ECHA. **Solvent naphtha (petroleum), light arom.** Helsinki: ECHA, 2019b. Disponível em: <https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.059.254>. Acesso em: 10 out. 2019.

EDDLESTON, M. Insecticides: phosphorous compounds and carbamates. In: HOFFMAN, R. S.; HOWLAND, M. A.; LEWIN, N. A., et al. (ed.). **Goldfrank's toxicologic emergencies.** 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2015. Chapter 113, p.1409-1424.

ENGLISH, J.; WILLIAMS, J. Occupational disease of skin. In: BAXTER, P. J. et al. **Hunter's diseases of occupations.** 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010a. Chapter 84. p. 1061-1080.

EPA. **Technical overview of volatile organic compounds.** [Washington]: EPA, 2017. Disponível em: <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/technical-overview-volatile-organic-compounds>. Acesso em: 10 out. 2019.



EPA. **Toxicological review of 2-hexanone**. Washington: EPA, 2009. Disponível em: [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/1019tr.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/1019tr.pdf). Acesso em: 10 out. 2019.

EPA. **Toxicological review of acrylamide**. Washington: EPA, 2010. Disponível em: [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/0286tr.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0286tr.pdf). Acesso em: 10 out. 2019.

EPA. **Toxicological review of chloroform**. Washington: EPA, 2001. Disponível em: [https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris\\_documents/documents/toxreviews/0025tr.pdf](https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0025tr.pdf). Acesso em: 10 out. 2019.

EUROPEAN COMMISSION. **VOC solvents directive**: frequently asked questions (FAQs). [Brussels]: European Commission, 2019. Disponível em: [http://ec.europa.eu/environment/archives/air/stationary/solvents/faq\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/archives/air/stationary/solvents/faq_en.htm). Acesso em: 10 out. 2019.

FIOCRUZ. Plataforma Renast online. **Benzeno**. [Brasília, DF]: FIOCRUZ, 2019. Disponível em: <https://renastonline.ensp.fiocruz.br/temas/benzeno>. Acesso em: 10 out. 2019.

GOLDSTEIN, G. What is neuropsychology?. In: ARBUZI, E.; MAMBRINO, E. A. (ed.) **Guide to neuropsychological testing for health care professionals**. New York: Springer, c2010. Chapter 1. p. 3-34.

GREGUS, Z. Mechanisms of toxicity. In: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's Toxicology**: the basic science of poisons, 8th ed. . New York: McGraw-Hill Education, c2013. Chapter 3. p.49-122.

HOLLAND, M. G. Insecticides: organic chlorines, pyrethrins/ pyrethroids, and insect repellents. In: HOFFMAN, R. S. et al. (ed.). **Goldfrank's toxicologic emergencies**. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2015. Chapter 114, p.1435-1451.

HSE. **EH40/2005 Workplace exposure limits**. 4th ed. Norwich: TSO, 2020. Disponível em: <https://www.hse.gov.uk/pubs/priced/eh40.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

IARC. 1,3-Butadiene. In: IARC. **Chemical agents and related occupations**. Lyon: IARC, 2012a. p. 309-338. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100F). Disponível em: [http://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/3076/73443059d4ec0adde733204bab30939c7470dd2b.pdf](http://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3076/73443059d4ec0adde733204bab30939c7470dd2b.pdf). Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. **Alcohol drinking.** Lyon: IARC, 1988. (IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, v. 44). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono44.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

IARC. Benzene. In: IARC. **Chemical agents and related occupations:** a review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012b. p. 249-285. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 100F). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100F.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

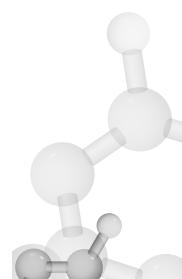
IARC. **Benzene.** Lyon: IARC, 2018a. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans: Benzene, v. 120). Disponível em: [http://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/5630/48902d7035dc9f6f64ac780ac64cabaf033871b.pdf](http://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5630/48902d7035dc9f6f64ac780ac64cabaf033871b.pdf). Acesso em: 6 out. 2019.

IARC. **Bitumens and bitumens emissions, and some n- and s-heterocyclic polycyclic aromatics hidrocarbons.** Lyon: IARC, 2013. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 103). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono103.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

IARC. Chloroform. In: IARC. **Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances.** Lyon: IARC, 1999a. p. 131-182. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 73). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono73.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

IARC. Consumption of alcoholic beverages. In: IARC. **Personal habits and indoor combustion.** Lyon: IARC, 2012c. p. 373-500. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 100E). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100E.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

IARC. **DDT, Lindane, and 2,4-D.** Lyon: IARC, 2018b. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 113). Disponível em: [http://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/5170/308b6654a2abecf64f2d8856fc4a85bbd97f00e8.pdf](http://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5170/308b6654a2abecf64f2d8856fc4a85bbd97f00e8.pdf). Acesso em: 10 jan. 2020.



IARC. Dichloromethane. *In: IARC. Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture.* Lyon: IARC, 2017a. p. 177-256. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 110). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono110.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2020.

IARC. Glycol ethers. *In: IARC. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol.* Lyon: IARC, 2006. p. 327-438. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 88). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono88.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. Household use of solid fuels. *In: IARC. Household use of solid fuels and high-temperature frying.* Lyon: IARC, 2010a. p. 43-308. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 95). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono95.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. **List of classifications:** agents classified by the IARC Monographs, volumes 1–125. [Lyon]: IARC, c2020. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications/>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. Mineral oils, untreated or mildly treated. *In: IARC. Chemical agents and related occupations.* Lyon: IARC, 2012d. p. 309-338. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100F). Disponível em: [http://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/3076/73443059d4ec0adde733204bab30939c7470dd2b.pdf](http://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3076/73443059d4ec0adde733204bab30939c7470dd2b.pdf). Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. N,N-dimethylformamide. *In: IARC. Some industrial chemicals.* Lyon: IARC, 2018c. p. 119-161. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 115). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono115.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. **Polynuclear aromatic compounds, part 2:** carbon blacks, mineral oils and some nitroarenes. Lyon: IARC, 1984. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 33). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono33.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.



**IARC. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures.** Lyon: IARC, 2010b. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 92). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono92.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.

**IARC. Some organophosphate insecticides and herbicides.** Lyon: IARC, 2017b. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 112). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/mono112.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.

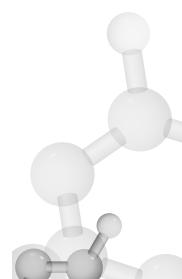
IARC. Soot, as found in occupational exposure of chimney sweeps. In: **IARC. Chemical agents and related occupations.** Lyon: IARC, 2012e. p. 209-214. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100F). Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304416/pdf/Bookshelf\\_NBK304416.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304416/pdf/Bookshelf_NBK304416.pdf). Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. Tetrachloroethylene. In: **IARC. Trichloroethylene, tetrachloroethylene and some other chlorinated agents.** Lyon: IARC, 2014a. p. 219-351. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 106). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono106.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. Tobacco smoking. In: **IARC. Personal habits and indoor combustion.** Lyon: IARC, 2012f. p. 43-212. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100E). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100E.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. Toluene. In: **IARC. Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide.** Lyon: IARC, 1999b. p. 829-864. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 71). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono71.pdf>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IARC. Trichloroethylene. In: **IARC. Trichloroethylene, tetrachloroethylene and some other chlorinated agents.** Lyon: IARC, 2014b. p. 35-218. (IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans, v. 106). Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono106.pdf>. Acesso em: 8 mai. 2019.



IARC. Vinyl chloride. *In: IARC. Chemical agents and related occupations.* Lyon: IARC, 2012g. p. 451-478. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 106). Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304416/pdf/Bookshelf\\_NBK304416.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304416/pdf/Bookshelf_NBK304416.pdf). Acesso em: 15 jan. 2020.

IBGE. **PNAD contínua:** educação 2017. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. Disponível em: [https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101576\\_informativo.pdf](https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101576_informativo.pdf). Acesso em: Acesso em: 15 jan. 2020.

IFA. **GESTIS international limit values.** [Sankt Augustin]: IFA, 2018. Disponível em: <https://limitvalue.ifa.dguv.de/>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IMBRIANI, M.; TAINO, G. Generalità e tossicologia dei solventi organici. *In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. Trattato di medicina del lavoro.* Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 75. p. 819-837.

IPCS. **1,3-butadiene:** human health aspects. Geneva: WHO, 2001. (Concise international chemical assessment Document, 30). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad30.htm>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IPCS. **Benzene.** Geneva: WHO, 1993. (Environmental health criteria, 150). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc150.htm>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IPCS. **N-hexane.** Geneva: WHO, 1991. (Environmental health criteria, 122). Disponível em: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc122.htm>. Acesso em: 15 jan. 2020.

IPCS. **The WHO recommended classification of pesticides by hazard and guidelines to classification 2000-2002.** Geneva: WHO, [2002] Disponível em: [https://www.who.int/ipcs/publications/en/pesticides\\_hazard.pdf](https://www.who.int/ipcs/publications/en/pesticides_hazard.pdf). Acesso em: 15 jan. 2020.

LEITE, E. M. A. Solventes orgânicos. *In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. Fundamentos de toxicologia.* 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 3.3. p. 277-322.

MALBERGIER, A.; PILEGGI, A.; SCIVOLETTO, S. Etanol. *In: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. Fundamentos*

**de toxicologia.** 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2014. Capítulo 4.6. p. 399-410.

MITAL, H. S. *et al.* A study of aluminium phosphide poisoning with special reference to its spot diagnosis by silver nitrate test. **The Journal of the Association of Physicians of India**, Bombay, v. 40, n. 7, p. 473-474, July, 1992.

MUSSHOFF, F. *et al.* A gas chromatographic analysis of phosphine in biological material in a case of suicide. **Forensic Science International**, Lausanne, v. 177, n. 2-3, p. e35-38, May 2008.

NCBI. **Pubchem**. Bethesda: NCBI , [2019?]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 14 out. 2019.

NIOSH. **NIOSH skin notation (SK) profile:** methyl cellosolve: [CAS No. 109-86-4]. Cincinnati: NIOSH, 2011. (DHHS [NIOSH] publication No. 2011-151) Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-151/pdfs/2011-151.pdf?id=10.26616/NIOSHPUB2011151>. Acesso em: 15 jan. 2020.

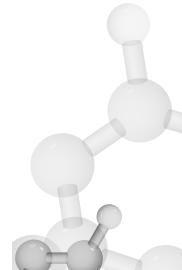
PERBELINI, L.; ARSHAD, S. **Composti organici:** N,N – dimetilformamide e N,N – dimetilacetamide (DMF) (DMA). In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 83. p. 897-904.

PERBELINI, L.; BENEDEDETTI, F. Composti organici – n-esano. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 83. p. 887-892.

PERBELINI, L.; FARISE, E. Composti organici: cloruro vinile monômero (CVM). In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 86. p. 915-920.

PERBELINI, L.; GHINALDINI, H. Composti organici: metiletilcetone. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 82. p. 893-896.

PERBELINI, L.; LAZZARINI, M. Composti organici: tricloroetilene. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro.** Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 78. p. 869-876.



PERBELINI, L.; VALENZA, D. Tetrachloroetilene. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015a. v. 1. Capitolo 79. p. 877-881.

PERBELINI, L.; VALENZA, M. Composti organici: tetracloetilene. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015b. v. 2. Capitolo 82. p. 893-896.

PERBELINI, L.; ZANI, M. Idrocarburi policiclici (IPA). In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 87. p. 921-930.

**PETROBRAS. Ficha de informações de segurança de produtos químicos:** hexano BR. Rio de Janeiro: Petrobras, 2019. Disponível em: <http://www.br.com.br/wcm/connect/6ce17e91-aaa7-454e-91d8-d8dc32134ef/fispq-quim-sol-alif-hexano-br.pdf?MOD=AJPERES&CVID=lQYvJGP>. Acesso em: 3 fev. 2020.

RAY, D. E.; FRY, J. R. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides. **Pharmacol Ther**, v. 111, p. 174-193, 2006.

REFINARIA DE PETRÓLEO RIOGRANDENSE. **Aguarrás**. Rio Grande: Refinaria de Petróleo Rio Grandense, c2009. Disponível em: <http://www.refinariogiograndense.com.br/site/Pages/produtos/produto/produto.aspx?id=4>. Acesso em: 18 jan. 2019.

ROBERTS, D. M. Herbicides. In: HOFFMAN, R. S. et al. (ed.). **Goldfrank's toxicologic emergencies**. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2015. Cap. 111, p. 3140-3179.

SANTONEN, T.; AITIO, A.; VAINIO, H. (ed.). Organic chemicals. In: BAXTER, P. J. et al. (ed.). **Hunter's diseases of occupations**. 10th ed. Boca Raton: CRC Press, c2010. Chapter 42, p. 321-394.

SARTORELLI, P.; CRIPPA, M. Malattie cutanee. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 2. Capitolo 141. p. 1593-1614.

SETTIMI, M. M.; COSTA, R de O.; TRIVELATO, G. da C. **Avaliação da saúde de 107 trabalhadoras e ex-trabalhadoras da empresa Bratac**. [São Paulo: s.n.], 1989. Relatório interno da Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo.

SHADNIA, S. Fumigants. In: HOFFMAN, R. S. et al. (ed.). **Goldfrank's toxicologic emergencies**. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 2015. Chapter 111, p.3123-3139.

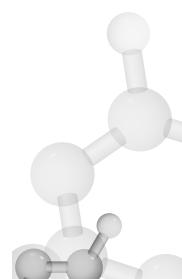
TAINO, G.; IMBRIANI, M. Composti organici: benzene, stirene, toluene e xilene. In: ALESSIO, L.; FRANCO, G.; TOMEI, F. **Trattato di medicina del lavoro**. Padova: Piccin, c2015. v. 1. Capitolo 76. p. 838-867.

VASCONCELOS, Y. Agrotóxicos na berlinda. **Pesquisa Fapesp**, São Paulo, v. 271, p. 18-27, set. 2018. Disponível em: [https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2018/09/018-027\\_CAPA-Agrot%C3%B3xicos\\_271.pdf](https://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2018/09/018-027_CAPA-Agrot%C3%B3xicos_271.pdf). Acesso em: 18 jan. 2019.

WHO. Regional Office for Europe. Toluene. In: WHO. Regional Office for Europe. **Air quality guidelines for Europe**. 2nd ed. Copenhagen: WHO, 2000. p. 112-114. (WHO regional publications. European series, No. 91). Disponível em: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/74732/E71922.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf). Acesso em: 18 jan. 2020.

WHO. Regional Office for Europe. **WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants**. Copenhagen: WHO, c2010. Disponível em: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0009/128169/e94535.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/128169/e94535.pdf). Acesso em: 18 jan. 2020.

ZWAVELING, J. H. et al. Exposure of the skin to methyl bromide: a study of six cases occupationally exposed to high concentrations during fumigation. **Human Toxicology**, Basingstoke, v. 6, n. 6, p. 491-495, Nov. 1987.



## *Autores*

### **José Tarcísio Penteado Buschinelli**

Graduação em Farmácia na Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP em 1977 (curso noturno) e Graduação de Medicina na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo em 1979. Especialista em Medicina do Trabalho pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo em 1980. Mestre em Saúde Pública pela USP em 1993. Doutor em Toxicologia pela USP em 2005. Título de Especialista em Medicina do Trabalho pela Anamt. Pesquisador Titular aposentado da Fundacentro. Consultor Científico da Unimed do Brasil. Professor Assistente do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas de São Paulo.

### **Cláudia Esteban**

Graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade de São Paulo em 1997 e Medicina pela Faculdade de Mogi das Cruzes em 2009. Mestre em Toxicologia pela USP em 2004 e Doutora em Toxicologia e Análises Toxicológicas pela USP em 2009. Especialista em Medicina do Trabalho pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo em 2010. Título de Especialista em Medicina do Trabalho pela Anamt. Professora Adjunta da Faculdade de Medicina do ABC desde 2017. Pós-graduada em competências em docência clínica e preceptoria pela Associação Brasileira de Educação Médica em 2018.

### **Eduardo Algranti**

Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, com Mestrado em Pneumologia na Universidade do País de Gales em 1982 e Doutorado em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da USP em 1991. Título de Especialista em Pneumologia pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT). Pesquisador Titular da Fundacentro e chefe do Serviço de Medicina da da instituição. Leitor B certificado pelo Niosh em Leitura Radiológica das Pneumoconioses da OIT, desde 1988.

### **Eduardo Mello De Capitani**

Graduação em Medicina pela Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas em 1979. Mestre em Medicina pela



Unicamp em 1987. Doutor em Saúde Coletiva pela Unicamp em 2006. Título de Especialista em Medicina do Trabalho pela Associação Nacional de Medicina do Trabalho (ANAMT). Especialista em Toxicologia Médica pela Associação Médica Brasileira (AMB). *Fellow* da European Association of Poison Centers and Clinical Toxicologists (EAPCCT). Professor Associado Colaborador do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp (DCM-FCM/Unicamp). Docente da Disciplina de Pneumologia na FCM/Unicamp. Docente do Centro de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox de Campinas) da FCM/ Hospital de Clínicas da Unicamp. Leitor Certificado pelo Air Pneumo em Leitura Radiológica da Classificação Internacional de Radiografias de Pneumoconioses da OIT desde 2011.

### **Jefferson Benedito de Freitas**

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina de Petrópolis/RJ em 1982. Especialização em Pneumologia no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP em 1984/1985 e em Medicina do Trabalho pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo em 1989/1990. Título de Especialista em Pneumologia e Tisiologia pela SBPT em 1988 e em Medicina do Trabalho pela Anamt em 1991. Mestre em Saúde Ambiental pela Faculdade de Saúde Pública da USP em 2001. Professor Instrutor do Departamento de Saúde Coletiva da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Médico Pneumologista do Centro de Referência em Saúde do Trabalhador da Freguesia do Ó da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo. Leitor Certificado pelo Air Pneumo em Leitura Radiológica da Classificação Internacional de Radiografias de Pneumoconioses da OIT desde 2011.







---

### **Sobre o livro**

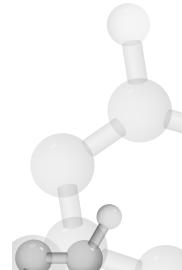
Composto em Times 11 (textos)  
em papel offset 90g/m<sup>2</sup> (miolo)  
e cartão supremo 250g/m<sup>2</sup>  
(capa)  
no formato 16x23 cm

---



Rua Capote Valente, 710  
São Paulo - SP  
05409-002  
tel.: 3066-6000

[www.fundacentro.gov.br](http://www.fundacentro.gov.br)



*Toxicología ocupacional*

