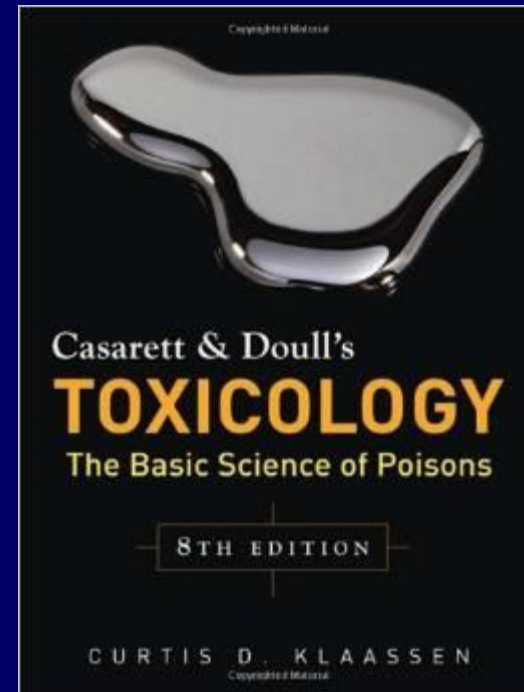
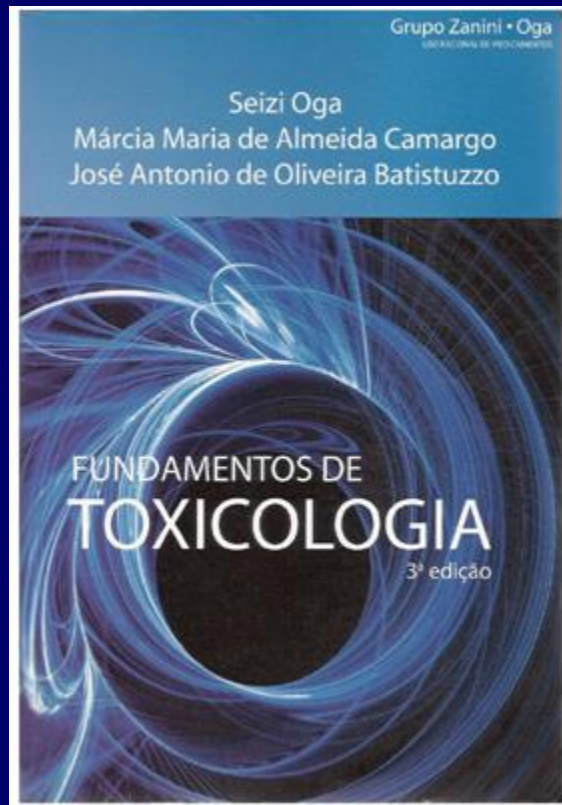


**Disciplina: Toxicologia**

# **Toxicologia Ocupacional**

**Prof. Fernando Barbosa**



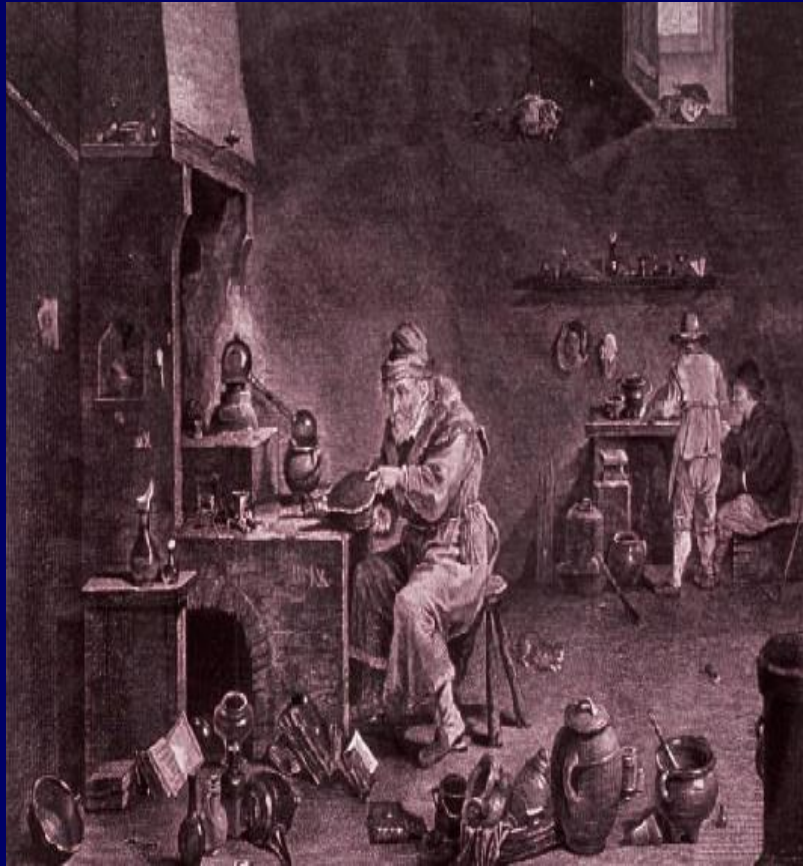
**-Textos fornecidos os alunos**

**Bibliografia**

# **Objetivos**

- Breve histórico**
- Xenobióticos no ambiente de trabalho**
- Conceitos de Limites de Tolerância (LT)**
- Legislação brasileira e internacional para saúde do trabalhador**
- Monitoramento ambiental e biológico**
- Efeitos tóxicos de exposição a metais e metalóides (chumbo, mercúrio e arsênio)**

# Toxicologia Ocupacional

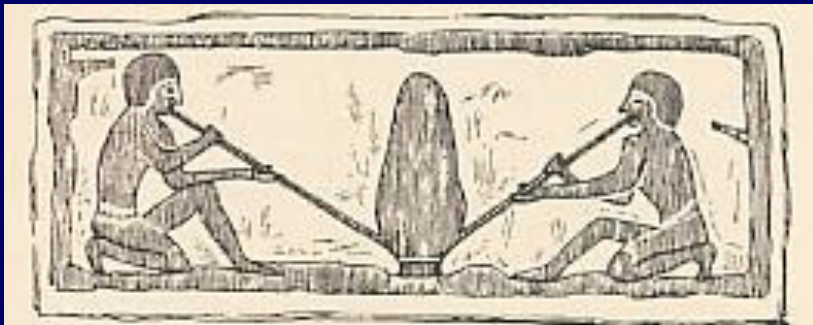


**A toxicologia ocupacional é uma área da toxicologia, voltada para o estudo dos efeitos adversos das substâncias químicas presentes no ambiente de trabalho.**

# Exposição ocupacional a xenobióticos



**Egito antigo**  
**(construção de utensílios metálicos)**



**Desenvolvimento e trabalho**  
**com vidro (Fenícios)**

## Primórdios da exposição no ambiente de trabalho

-China, América Latina (pré-colombiana)  
(pinturas, pigmentos minerais) HgS Cinnabar



-Gregos e Romanos (Decoração de construções e estátuas com Óxido de Chumbo)

-Índigo azul  
(Índia, China, Pérsia e Egito-retirada da planta Indigofera anil)



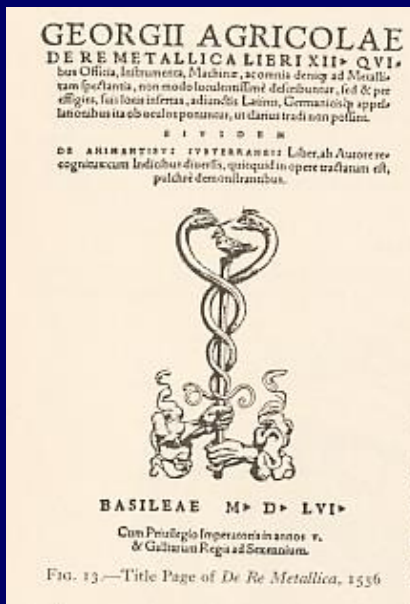


# Georgius Agricola, 1494-1555



FIG. 12.—Georgius Agricola (Georg Bauer), 1494-1555

Na última parte do 6º volume Agricola discute algumas moléstias de mineiros, como dores nas juntas, pulmões e olhos.



## De Re Metallica 6 volumes

“Nas minas algumas mulheres chegaram a se casar 7 vezes, devido a morte prematura dos maridos mineiros”

FIG. 13.—Title Page of *De Re Metallica*, 1536



## Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim (Paracelsus), 1493-1541

Suíço



**1567**- Primeira monografia dedicada a doenças ocupacionais de trabalhadores de minas e fundição.

-Detalhada descrição de sintomas de exposição a metais

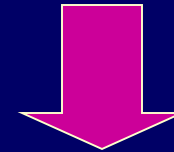


FIG. 15.—Bernardino Ramazzini,  
1633-1714

## Bernardino Ramazzini, 1633-1714

Pai da medicina ocupacional

Descreve mais de 50 ocupações da época com suas doenças características



1700- De Morbis Artificum Diatriba

Considerado a obra clássica mais importante de doenças ocupacionais

DE  
MORBIS ARTIFICUM  
DIATRIBA  
BERNARDINI RAMAZZINI  
IN PATAVINO ARCHI-LYCEO  
Practice Medicinæ Ordinariæ  
Publici Professoris,  
ET NATURÆ HISTORIARUM COLLEGIÆ  
Illustris, & Excellentiss. DD. Episcopi  
ARCHI-LYCEI  
MODERATORIBUS.  
D.



MUTINÆ M DCC.

Typis Antonii Cappozzi, Impressoris Typographicæ.  
Legationis Prætoris.

FIG. 16.—Title Page of the First Edition of  
Ramazzini's *De Morbis Artificum Diatriba*,  
1700

# Consequências da revolução industrial 1760-1830

**1842-** Estabelecimento dos princípios de inspeção governamental e interferência do estado na conduta industrial

## Thomas Morison Legge, 1863-1932

1898-Médico inspetor de fábricas

1912-Controle de exposição ao chumbo em minas



FIG. 61.—Thomas Morison Legge,  
1863-1932



Lead Poisoning And  
Lead Absorption; The  
Symptoms, Pathology  
And Prevention

Thomas Morison Legge

## Construção civil



## Indústria de tintas e vernizes



## Indústria petroquímica



## Aplicação de praguicidas



## Indústria metalúrgica



# **Principais xenobióticos no ambiente de trabalho**

**Metais e semimetais (chumbo, mercúrio, arsênio, níquel, cromo)**

**Solventes (benzeno, tolueno, hexanos, cetonas)**

**Vapores ( $\text{CO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{CO}$ )**

**Praguicidas (Organofosforados, Carbamatos)**

**Silicatos**

Table 33-4

## Occupational Exposure Agents Classified by IARC as Definite Human Carcinogens

AGENT	INDUSTRIES AND OCCUPATIONS WHERE SOME WORKERS MAY BE EXPOSED
<b>Particulate matter</b>	
Asbestos	Miners, abatement workers, construction workers, sheet metal workers, steam fitters, shipyard workers
Crystalline silica	Stone and ceramics industry, foundries, construction, abrasives manufacturing
Talc containing asbestiform fibers	Ceramics industry
Erionite	Waste treatment workers, building materials manufacturing
Wood dust	Wood and wood-products industries, pulp and paper industry, wood working trades
<b>Metals</b>	
Arsenic and arsenic compounds	Miners, nonferrous metal smelting, arsenical pesticide manufacturers and applicators
Beryllium	Specialty metallurgy workers, avionics, electronics, nuclear industry
Cadmium and cadmium compounds	Cadmium smelting, battery production, dyes and pigment making, electroplating
Hexavalent chromium compounds	Chromate production plants, dye and pigment making, welders, tanners,
Nickel compounds*	Nickel smelting, welding
<b>Organic chemicals</b>	
Benzene	Refineries, shoe industry, chemical, pharmaceutical and rubber industry, printing industry
Coal tars and pitches	Coke production, coal gasification, refineries, foundries, road paving, hot tar roofing
Mineral oils, untreated and mildly treated	Metal machining and honing, roll steel production, printing
Shale oils or shale-derived lubricants	Mining and processing, cotton textile industry
Soots	Chimney sweeps, heating and ventilation contractors, firefighters, metallurgical workers
Vinyl chloride	Plastics industry, production of polyvinyl chloride products and copolymers
Bis(chloromethyl) ether and Chloromethyl ether (technical grade)	Chemical industry, laboratory reagent, plastic manufacturing
4-Aminobiphenyl	Chemical industry, dyestuffs and pigment manufacturing
Benzidine	Chemical industry, dyestuffs and pigment manufacturing
2-Naphthylamine	Chemical industry, dry vegetable fumigation, hospital sterilizing
Ethylene oxide	Hazardous waste processing, chlorophenoxy herbicide production and use, pulp and paper industry
2,3,7,8-Tetrachlorobibenzo- <i>para</i> -dioxin (TCDD)	Animal feed industry, grain handling and processing
Aflatoxin	
<b>Other agents with occupational exposure</b>	
Environmental tobacco smoke	Restaurant, bar and entertainment industry; other smoke-exposed workers
Mustard gas	Production, soldiers, some research laboratories
Strong inorganic acid mists containing sulfuric acid	Steel industry, petrochemical industry, fertilizer industry, pickling industry
<b>Physical Agents</b>	
Ionizing radiation†	Radiology and nuclear medicine staff, nuclear workers, miners, hazardous waste workers
Solar radiation	Farmers, gardeners and landscapers, lifeguards, construction workers

# Exposição ocupacional a praguicidas

## *Intoxicação Anual em Números*

- 3 milhões de intoxicações por praguicidas ocorrem a cada ano
- 200 mil resultam em morte
- EUA (últimos 6 anos, 341 mortes com 338.170 intoxicações)
- 15% do total de intoxicações na Costa Rica, 6,0% de mortes no Sri Lanka.
- Brasil (incluindo de uso doméstico)  
**20 % dos casos de intoxicação**

# **Exposição ocupacional a sílica**

**(silicose)**

## **Pneumoconioses- acúmulo de poeira nos pulmões**

**Mais de 6.0 milhões expostos só no Brasil**

**-4 milhões em construção civil**

**-500 mil em mineração e garimpos**

**-2 milhões em indústrias de transformação de minerais, metalurgia, cerâmicas, etc..**

**Na África do Sul só uma empresa de mineração subterrânea emprega 350 mil funcionários.**

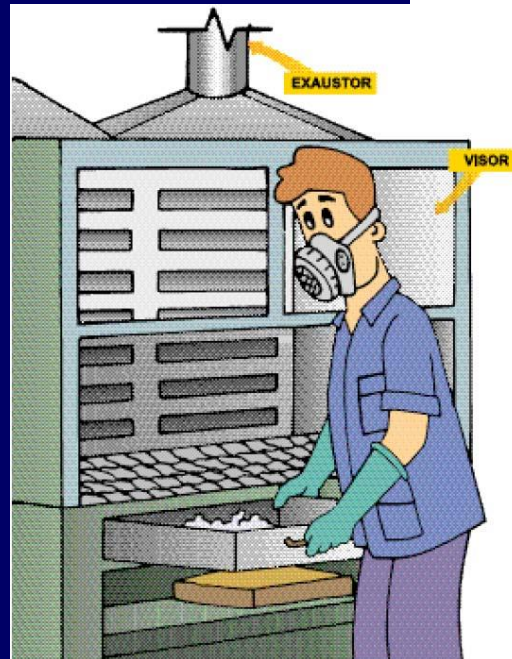
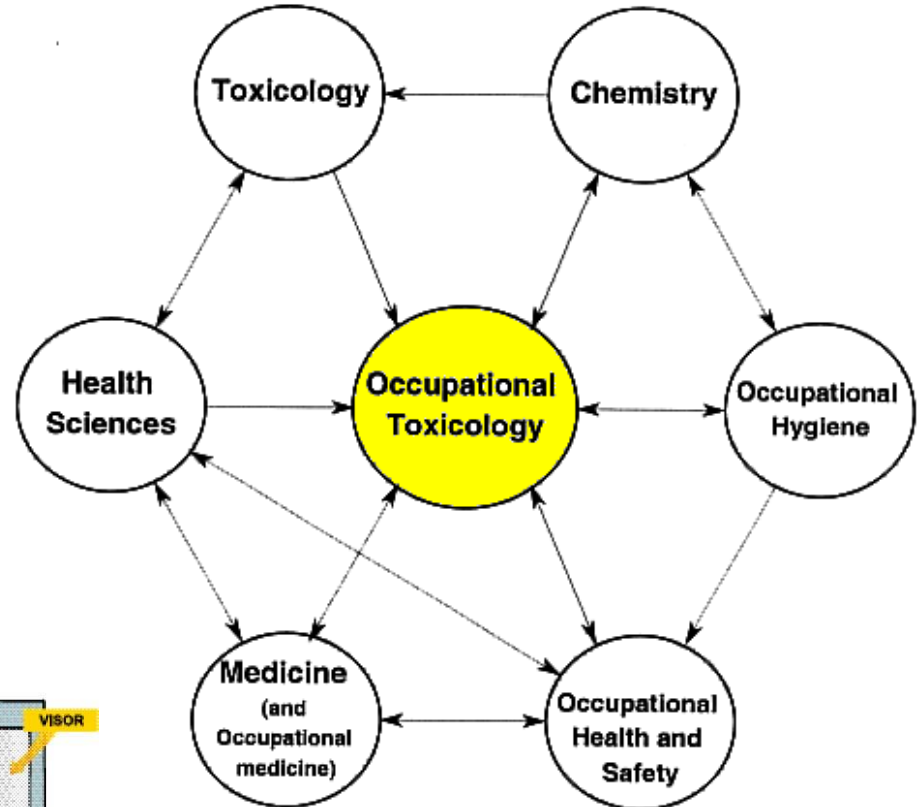
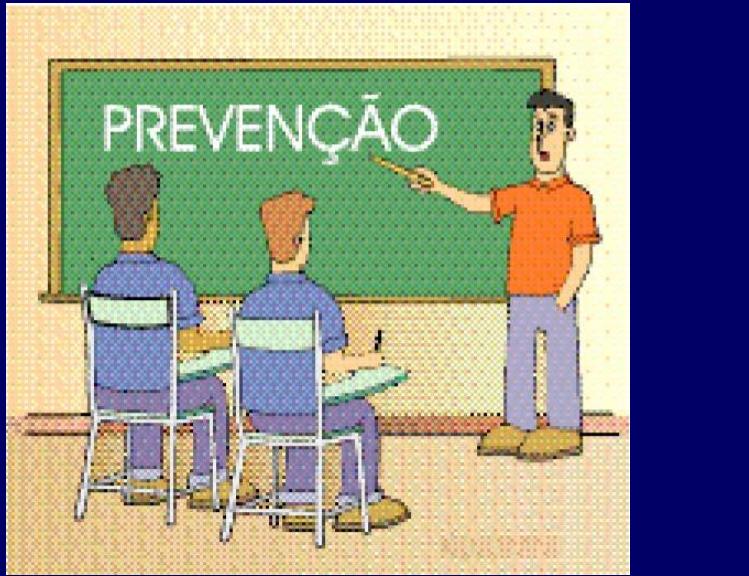
**Cerca de 31% apresentam silicose.**

**Occupational Safety and Health Administration**

**OSHA- 59.000 de cada 1 milhão de trabalhadores expostos à sílica desenvolverão alguma doença pulmonar**



# Toxicologia ocupacional



Manter a saúde do trabalhador

# Exposição ocupacional

## Avaliação de risco

### *Perigo versus risco*

**Toxicidade:** Capacidade de uma substância produzir um efeito deletério quando no sítio de ação.

**Risco:** probabilidade da substância entrar no organismo e atingir o sítio de ação e provocar o efeito a uma determinada concentração.

**“Substâncias menos tóxicas podem oferecer mais riscos atingindo mais facilmente os sítios de ação”**

# *Avaliação de Risco*

A avaliação do risco depende das características da exposição:

- Propriedades físico-químicas do xenobiótico;
- Magnitude, duração e frequência da exposição;
- Via(s) de introdução;
- Susceptibilidade biológica do indivíduo;



**Estes parâmetros determinam a disponibilidade química da substância e seu maior ou menor risco**

# Avaliação da exposição ocupacional

Exposição  
ao xenobiótico



*Avaliar o ambiente*



Dose interna



*Avaliar o trabalhador*



Efeitos



*Avaliar os efeitos no trabalhador*

# Avaliação de exposição ocupacional

**Avaliação ambiental:** é a determinação da concentração no ar de uma dada substância, que representa a exposição do trabalhador, seguida de comparação com limite de exposição ocupacional ou “limite de tolerância” (LTs).

**Avaliação biológica:** determinação de agentes presentes no ambiente de trabalho ou níveis de seus metabólitos em tecidos, secreções, ar expirado. Os resultados são comparados aos **Índices Biológicos Máximos Permissíveis (IBMP)**.

**Avaliação sistemática= monitorização**

**Monitorização ambiental: Determinação sistemática de concentrações das substâncias químicas presentes na atmosfera do ambiente de trabalho.**

## **Avaliação de exposição ocupacional dependerá:**

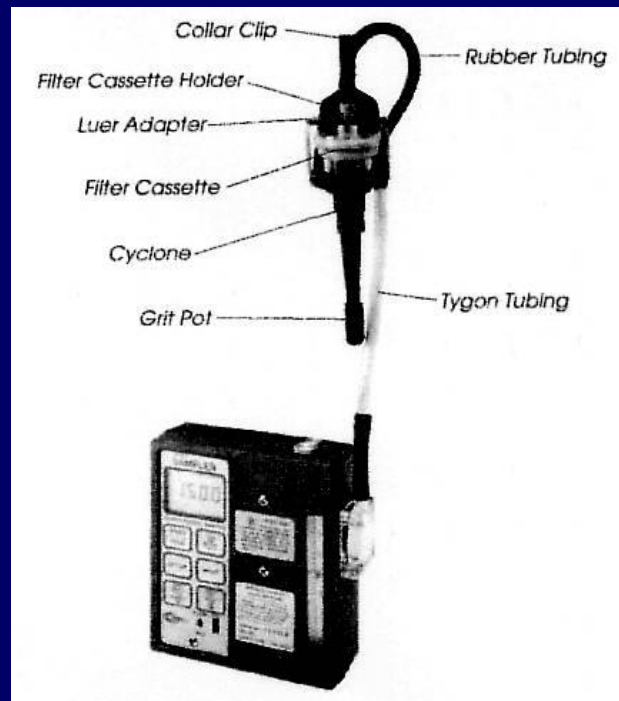
- Função exercida pelo trabalhador
- Local de trabalho
- Número de trabalhadores possivelmente expostos
- Condições de ventilação, movimentação do ar
- Produção
- Outros agentes químicos ou físicos que possam interferir na avaliação



*Fase de amostragem*

**Etapa seguinte**

# Amostragem ambiental



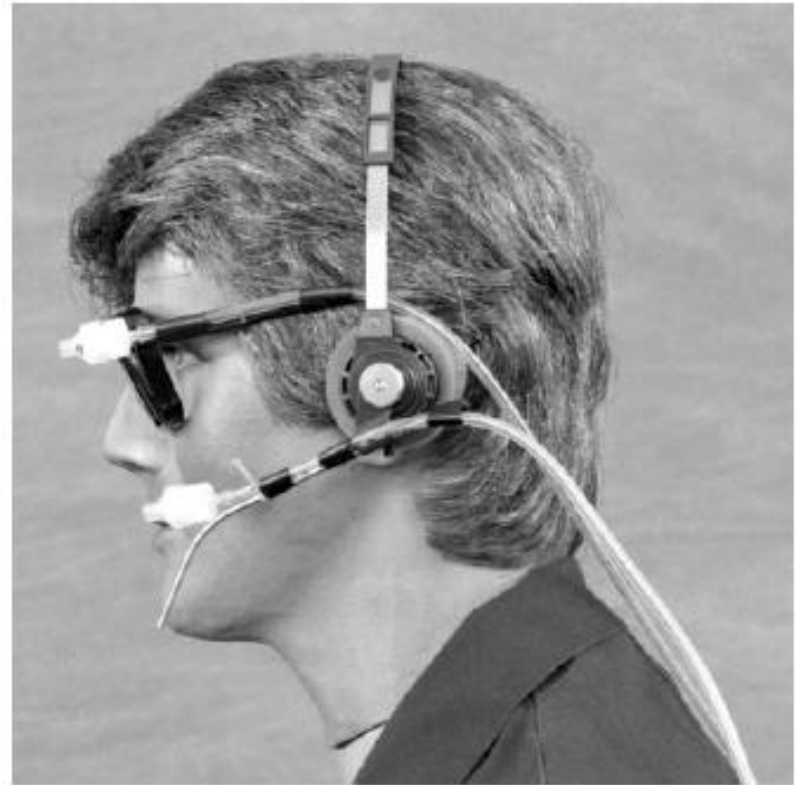
**Equipamento requerido:**

- Amostrador (bomba de amostragem de ar)
- Calibrador de fluxo de ar (vazão definida)

**Monitoramento ambiental de exposição**

# Amostragem ambiental

## Amostrador tipo microfone





# Limite de Tolerância

## Threshold limit value (TLV)-ACGIH

### Limite de tolerância-Concentração média ponderada pelo tempo (TLV-TWA)

Concentração média ponderada pelo tempo para uma jornada de trabalho de 8h/dia e 40h/semana a qual quase todos os trabalhadores podem se expor, continuamente, sem que apareçam efeitos nocivos a saúde.

### Limite de tolerância-limite de concentração para exposição de curta duração (TLV-STEL)

Concentração do agente químico na atmosfera de trabalho à qual os indivíduos podem estar expostos por um curto período de tempo, sem sofrer irritação, alterações de tecidos crônicas ou irreversíveis ou narcose em grau suficiente para aumentar o risco de acidente, reduzir a eficiência no trabalho ou impedir o auto-salvamento. Exposição no máximo 15 min de duração, 4 vezes ao dia (intervalo de 60 min entre exposições sucessivas no valor limite)

### Limite de tolerância-Concentração teto (TLV-C)

Concentração do agente químico no ambiente de trabalho que não pode ser ultrapassada em nenhum momento. Estabelecido para substâncias que causam efeito agudo. Monitoramento em tempo real

# Limite de Tolerância

Limite de tolerância-Concentração média ponderada pelo tempo

Chumbo= 0,05 mg/m<sup>3</sup>

Limite de tolerância- limite de concentração para exposição de curta duração

Chumbo= 0,15 mg/m<sup>3</sup>

Limite de tolerância- Concentração teto

Acetaldeído=25 ppm (25 µg/g)

Acroleína= 0,1 ppm (0,1 µg/g)

# Agências pioneiras em saúde ocupacional e criação dos níveis de referência para exposição

## ACGIH, Criada em 1938

A ACGIH: Organização de higienistas ocupacionais de universidades ou instituições governamentais. Alguns higienistas da indústria privada participam como membros associados. (Comitê TLV)

The American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) publica desde 1946 “Maximum Allowable Concentrations” (MAC), que foi depois renomeado de "Threshold Limit Values" (TLVs).

→ Experiência humana no local de trabalho e estudos experimentais em animais

➡ Atualmente mais de 700 substâncias com TLVs

➡ Muito criticada nas décadas de 80 e 90 por conivência com as indústrias

**ACGIH-TLVs não tem força legal nos EUA, os TLVs são apenas recomendações**

# Legislação em monitoramento ambiental adotada nos Estados Unidos

## ACGIH, OSHA, e NIOSH

1970- O ato de segurança e saúde ocupacional cria duas novas agências:

### NIOSH- Washington, DC

National Institute for occupational Safety and Health administration

### (Departamento de Saúde e Serviços ao Homem)

-pesquisa, informa, educa e treina na área de saúde e segurança ocupacional

### OSHA- Departamento de trabalho (Agência regulamentadora)

Occupational Safety and Health Administration

-Desenvolvimento e regulamentação de níveis de segurança em saúde do Trabalhador (PELs)

-Somente são aceitos resultados de laboratórios certificados pela OSHA

### NR-15-Atividades e Operações Insalubres (MT)

“Entende-se por “Limite de Tolerância”, para os fins desta Norma, a concentração ou intensidade máxima ou mínima, relacionada com a natureza e o tempo de exposição ao agente, que não causará dano à saúde do trabalhador, durante a sua vida laboral.”

### *LTs para 194 substâncias químicas*

TLVs-American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)  
de 1977

*São consideradas atividades ou operações insalubres as que se desenvolvem níveis acima dos estabelecidos nos LTs da NR-15*

### *Desvantagens*

- Substâncias dispersas no ar
- Existem mais informações para exposição via inalação
- Suposição (nível não garante saúde do trabalhador)
- Diferenças em sensibilidade (genética)
- Não diferencia por sexo, idade e saúde em geral

# Monitorização biológica

Consiste na determinação dos agentes presentes no ambiente de trabalho e/ou seus metabólitos nos tecidos, secreções, ar expirado de indivíduos expostos, para avaliar a exposição e o risco à saúde. Os resultados são comparados com referências apropriadas.

*Os parâmetros estudados são definidos como:*

*Indicadores biológicos de exposição (IBE). Ex. Chumbo no sangue*

*Os níveis máximos permitidos nos IBEs são definidos como:*

*Índice Biológico Máximo Permissível (IBMP). Ex. 40 µg/dL*

# Biomarcador ou indicador biológico

## Definição:

-Indicadores internos de mudanças no organismo a nível celular ou molecular que refletem os eventos que reproduzem o comportamento do organismo em relação a exposição.

## A. Dose interna:

O nível do xenobiótico ou um de seus metabólitos em algum tecido correlacioná-se com a concentração do xenobiótico no ambiente de trabalho. Determinação de chumbo em sangue.

## B. Efeito:

Qualquer alteração bioquímica, fisiológica ou compartamental mensurável que pode estar associada a uma disfunção ou comprometimento da saúde.

Ácido aminolevulínico urinário (ALA-U)

## C. Susceptibilidade:

Refletem fatores adquiridos e genéticos que influenciam a resposta a um xenobiótico  
Alterações de absorção, distribuição de xenobióticos por diferenças genéticas.

Variações genéticas de enzimas detoxificantes.



# Critérios para escolha de um biomarcador

- Estabilidade
- Facilidade de coleta (técnicas de amostragem)
- Tempo de amostragem
- Conhecimento de níveis basais (níveis de referência)
- Especificidade do marcador biológico  
(Correlação direta com o grau de exposição)
- Informação da exposição (curto prazo, longo prazo)  
(meia vida biológica)
- Variabilidade por fatores fisiológicos incluindo genéticos
- Efeito de co-exposição com outros xenobióticos

## Referências e regulamentos americanos para controle de exposição ao Pb

<b>Agência</b>	<b>Matriz</b>	<b>Nível</b>	<b>Comentários</b>
<b>CDC</b>	Sangue	10 µg/dL	Recomendação. Nível de preocupação (crianças)
<b>OSHA</b>	Sangue	40 µg/dL	Regulamentado. Exame Médico
	Sangue	50 µg/dL	Regulamentado. Remoção da exposição
<b>NIOSH</b>	Ar (Amb. Trabalho)	50 µg/m <sup>3</sup>	Limite de exposição permissível (8h) (Indústrias em geral)
	Ar (Amb. Trabalho)	100 µg/m <sup>3</sup>	Recomendação. Limite de exposição
<b>ACGIH</b>	Ar (Amb. Trabalho)	150 µg/m <sup>3</sup>	Recomendação. Nível imediato de danos à saúde
	Ar (Amb. Trabalho)	50 µg/m <sup>3</sup>	TLV-TWA. Específico para arsenato de chumbo
<b>USEPA</b>	Sangue	30 µg/dL	TLV-TWA. Outras formas de chumbo
	Sangue	30 µg/dL	Recomendação. Índice de exposição biológico (IBE)
<b>FDA</b>	Ar (ambiente)	1.5 µg/m <sup>3</sup>	Regulamentado. Média de 3 meses. NAAQS
	Solo (residencial)	400 mg/Kg	Guia para avaliação de contaminação em solo
<b>FDA</b>	Águas (bebida)	15 µg/L	Nível para ação de autoridades públicas
	Alimentos	Vários	Níveis para ação para vários alimentos (lata com solda de chumbo banida)
<b>CPSC</b>	(Tintas)	600 ng/g (ppm)	Regulamentado.

# IBMPs da legislação brasileira

**Quadro I da NR-7**  
**Parâmetros para Controle da Exposição Ocupacional a Alguns**  
**Agentes Químicos**

Agente Químico	Indicador Biológico		VR	IBMP	Método analítico	Amostragem	Interpretação
	Material	Análise					
Anilina	Urina	p-aminofenol e/ou	-	50 mg/g de creatinina	CG	FJ	EE
	Sangue	Metahemoglobina	até 2%	5%	E	FJ O-1	SC+
Arsênico	Urina	Arsênico	até 10 µg/g de creatinina	50 µg/g de creatinina	E ou EAA	FS+ T-6	EE
Cádmio	Urina	Cádmio	até 2 µg/g de creatinina	5 µg/g de creatinina	EAA	NC T-6	SC
Chumbo Inorgânico	Sangue	Chumbo e	até 40 µg/100 ml	60 µg/100 ml	EAA	NC T-1	SC
	Urina	Ác. Deltaminolevulinico ou	até 4,5 mg/g de creatinina	10 mg/g de creatinina	E	NC T-1	SC
	Sangue	Zincoprotoporfirina	até 40 µg/100 ml	100 µg/100 ml	HF	NC T-1	SC
Chumbo tetraetila	Urina	Chumbo	até 50 µg/g de creatinina	100 µg/g de creatinina	EAA	FJ O-1	EE
Cromo hexavalente	Urina	Cromo	até 5 µg/g de creatinina	30 µg/g de creatinina	EAA	FS	FE
Diclorometano	Sangue	Carboxihemoglobina	até 1% NF	3,5% NF	E	FJ O-1	SC+
Dimetilformamida	Urina	N-metilformamida	-	40 mg/g de creatinina	CG ou CLAD	FJ	EE
Dissulfeto de Carbono	Urina	Ác. 2-Tio-tiazolidina 4-carboxílico	-	5 mg/g de creatinina	CG ou CLAD	FJ	EE

# Monitoramento biológico

## Desvantagens

- Valores desatualizados
- Há pouco critério científico
- Não há avaliação da saúde de cada trabalhador ou diferenciação por sexo e idade
- Não há critérios para avaliação de susceptibilidade genética

## Vantagens do monitoramento biológico:

- Os efeitos estão mais associados aos indicadores biológicos;
- Oferecem uma melhor estimativa do risco para a saúde.

# Recomendado

**Monitoramento ambiental vs monitoramento biológico**



**Instrumentos complementares na avaliação de exposição**