

A utilização de indicadores biológicos em Saúde Ocupacional

JOÃO PRISTA
ANTÓNIO DE SOUSA UVA

A utilização de indicadores biológicos em programas de prevenção dos efeitos decorrentes da exposição profissional a agentes químicos vem, cada vez mais, a ser objecto da investigação científica, no sentido de proporcionar mais e melhores instrumentos de efectiva vigilância da saúde dos trabalhadores expostos.

Tendo em conta as mais recentes reflexões a este propósito, os autores apresentam uma revisão conceptual no que diz respeito à monitorização biológica e às suas pertinência, vantagens e limitações, concluindo pela necessidade de tais programas prevenirem, sempre que disponíveis e de acordo com fundamentos científicos e técnicos validados, um mais frequente recurso aos indicadores biológicos designadamente de dose e de efeito.

Palavras-chave: indicadores biológicos; biomarcadores; IBE; monitorização biológica; exposição profissional a agentes químicos.

1. Introdução

Enquanto mais extenso grupo de factores de risco de natureza profissional, os agentes químicos mantêm uma exigente preocupação relativamente aos mais diversos aspectos que se relacionam com os seus potenciais efeitos na saúde humana. Nesse contexto, merecem destaque as metodologias e os instrumentos que permitam adquirir e desenvolver as capacidades de incrementar os níveis de prevenção.

Os efeitos adversos determinados pela exposição profissional a substâncias químicas só se concretizam se o agente químico ou os seus produtos de biotransformação alcançarem os locais-alvo do organismo em quantidade e por tempo suficiente para produzir a acção tóxica. A adequada caracterização do potencial risco de toxicidade de um específico agente implica, assim, não apenas a sua identificação e a intensidade da exposição mas, também, a informação acerca da duração da exposição e da susceptibilidade dos indivíduos expostos (IPCS, 1993).

Uma estratégia de prevenção de riscos profissionais de natureza química implica, sistematicamente, a caracterização simultânea da exposição ambiental e dos efeitos (ou respostas) por ela provocados, requerendo um claro conhecimento do tipo e significado das informações que as várias abordagens reflectem (Prista e Uva, 2002). A vigilância da saúde de trabalhadores expostos a agentes químicos, enquanto determinante das preocupações preventivas, exige, assim, a planificação e concretização da monitorização ambiental e da monitorização biológica para



João Prista é doutor em Saúde Pública; professor auxiliar da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa.

António de Sousa Uva é doutor em medicina; professor catedrático da Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa.

Entregue em Fevereiro de 2007.

além de aspectos relacionados com a aplicação de metodologias de natureza clínica.

Por acordo estabelecido em 1984, num seminário conjunto promovido pela Comissão Europeia (CE), o *National Institute for Occupational Health* (NIOSH) e a *Occupational Health and Safety Administration* (OSHA), entende-se por monitorização «o conjunto de acções sistemáticas, contínuas ou repetitivas, direccionadas para estabelecer, se necessário, medidas de correcção». Outros autores (OMS, 1990; ILO, 2004 cit. por Uva e Graça, 2004) incluem na definição os aspectos relativos ao seu enquadramento em programas específicos: «a observação, medição e avaliação contínua e repetida da saúde ou de factores de risco profissionais, com objectivos pré-definidos em programas específicos, usando métodos comparáveis de detecção e quantificação de dados». Embora com frequência utilizados como sinónimos, refira-se a propósito a distinção entre monitorização e vigilância (*monitoring* e *surveillance*, na língua inglesa), destacando-se como principal diferença a circunstância de a monitorização envolver, para além da repetitividade, a necessidade da reprodutibilidade (Uva e Graça, 2004).

A monitorização ambiental reporta à identificação e quantificação do agente químico no ambiente de trabalho, avaliando o risco para a saúde por comparação com referências apropriadas. A monitorização biológica consiste na quantificação e avaliação do agente químico ou dos seus metabolitos ou da interacção destes com o organismo nos meios biológicos (tecidos, secreções, excreções, ar expirado ou qualquer combinação destes) com o objectivo de avaliar a exposição e o risco para a saúde por comparação com referências apropriadas (Hoet, 1996; Aitio e Kallio, 1999).

A monitorização (ou vigilância) ambiental baseia-se, assim, na determinação da concentração do tóxico no ambiente de trabalho (indicador de dose externa) utilizando como critério de aceitabilidade os designados valores máximos admissíveis (VLE — valores limite de exposição; TLV — *threshold limit values*; OEL — *occupational exposure limits*; MAK — *maximale arbeitsplatz konzentration*), que representam a maior concentração de uma substância química a que a quase totalidade dos trabalhadores pode estar exposta, ao longo da jornada de trabalho, sem que daí resulte efeito adverso para a saúde (França. INRS, 1996; ACGIH, 2000). Consideram-se, para estes valores-limite de exposição, dois diferentes parâmetros: (1) a concentração máxima (VLE-CM — concentração máxima; TLV-STEL — *short-term exposure level*; TLV-C — *ceiling*) definida como o valor que não deve ser excedido mesmo em curtos períodos de tempo; e (2) a concentração média ponderada

(VLE-MP — média ponderada; TLV-TWA — *time-weighted average*), valor referido para 40 horas semanais em 5 dias de trabalho. Trata-se, portanto, de estimar o risco para a saúde a partir da quantificação, no ambiente de trabalho, do próprio agente químico, por comparação com os referenciais definidos.

A monitorização (ou vigilância) biológica, também designada por biomonitorização, por seu lado, incide sobre o próprio indivíduo exposto. Utiliza como critérios de estudo os designados indicadores biológicos, definidos como «toda a substância, estrutura ou processo que pode ser quantificado no organismo ou nos seus meios biológicos, que influencia ou prediz a incidência de um acontecimento ou de uma doença» (IPCS, 2001). Visa, portanto, apreciar o risco derivado da exposição não pela presença do agente no meio ambiente, em maior ou menor concentração, mas em função da quantidade que efectivamente penetrou no organismo. O risco, entendido como a probabilidade de ocorrência de um efeito adverso (Prista e Uva, 2002; Uva e Graça, 2004) é, neste caso, avaliado por comparação com os chamados índices biológicos de exposição (BEI — *biological exposure indices*) que correspondem aos níveis mais prováveis para esses parâmetros, nos meios biológicos, em trabalhadores em boas condições de saúde e após uma exposição por inalação a concentrações correspondentes aos VLE. Estes índices (BEI) não visam a fixação de limites entre o que se considera são ou adverso, são normalmente estabelecidos a partir de estudos de dose-efeito em condições controladas, em situações reais, não sendo utilizáveis para a quantificação de efeitos nocivos ou para o diagnóstico de uma patologia profissional (Limasset e Ducos, 1988; França. INRS, 1996; ACGIH, 2000). E equivalem ao designado valor-limite biológico (VLB) conceito padronizado para o espaço europeu e que se refere ao limite de concentração, num meio biológico, estabelecido para um agente, seus metabolitos ou um seu efeito (Directiva 98/24/CE).

Na Alemanha, foram propostos os BAT (*Biologische Arbeitsstoff Toleranzwerte*) que representam a quantidade máxima admissível para um agente ou seus metabolitos ou qualquer desvio da normalidade de um parâmetro biológico induzido por uma substância química. Diferem dos BEI na medida em que são entendidos como verdadeiros valores-limite («valores-tecto») em indivíduos saudáveis, ou seja, um valor que mesmo atingido não representa uma alteração do estado de saúde (Hoet, 1996; Muller, 2001). BEI e BAT são, assim, geralmente diferentes, tal diferença tem por base o seu distinto conceito (por exemplo, o BEI para o cádmio no sangue é de 5 µg/L, enquanto que o BAT estabelecido é de 15 µg/L).

A investigação sobre a monitorização biológica tem vindo a conhecer um notável incremento, facto notório se se atender ao facto de esta expressão ser reconhecida como palavra-chave em mais de 5200 publicações nos principais bancos de dados biotóxicológicos só na década de 90. O reconhecimento de que a prevenção é o melhor método de atenuar o risco de patologias relacionadas com o ambiente, os indícios ou mesmo a demonstração de associação entre determinados parâmetros biológicos e alterações do estado de saúde e, ainda, o grande desenvolvimento tecnológico permitindo a individualização e a quantificação de parâmetros biotóxicológicos, serão seguramente factores importantes na génese desta importância (Pivetta *et al.*, 2001).

2. Indicadores biológicos

O termo indicador biológico (ou biomarcador) é utilizado em sentido lato para representar qualquer medida que reflecta uma interacção entre um sistema biológico e um agente ambiental, quer este seja químico, físico ou biológico. No específico âmbito da exposição aos agentes químicos, consideram-se três diferentes tipos de Indicadores (IPCS, 1993; IPCS, 2000):

- Indicador biológico de exposição: substância exógena ou seu metabolito, ou o produto da interacção entre um xenobiótico e uma molécula-alvo ou célula, que é medido num compartimento orgânico;
- Indicador biológico de efeito: alteração bioquímica, fisiológica, comportamental, ou de outra natureza, quantificável, que, dependendo da magnitude, pode ser reconhecida como associada com uma possível alteração de saúde ou doença;
- Indicador biológico de susceptibilidade: indicador de uma capacidade inata ou adquirida de um organismo para responder ao impacto da exposição a uma substância xenobiótica.

Trata-se, assim, de quantificar o agente ou um seu metabolito nos meios orgânicos, uma alteração bioquímica (reversível) induzida pela interacção do agente com o organismo ou, ainda, uma característica orgânica que responda por uma diferente relação dose-efeito (quer de maior quer de menor intensidade) em relação ao padrão habitual em semelhantes circunstâncias.

O estabelecimento e a utilização dos indicadores biológicos requerem, portanto, um adequado conhecimento da toxicocinética (e da toxicodinâmica) da substância em causa.

Uma vez absorvido para a circulação sanguínea, o agente químico é distribuído pelos diversos compartimentos orgânicos podendo entretanto sofrer processos de metabolização que, geralmente, o transformam em nova substância com maior grau de hidrossolubilidade (logo mais facilmente excretável). Quer na sua forma original quer na de metabolito a substância pode ligar-se a moléculas-alvo. Da ligação a moléculas não-críticas resultam efeitos não-adversos (reversíveis ou não), enquanto que a ligação a moléculas-críticas origina o desencadear de efeitos adversos, pelo menos a partir de determinada concentração e se os mecanismos de reparação se revelarem inadequados ou insuficientes. Será destas interacções que resultarão os danos ou lesões, de natureza pré-clínica numa primeira fase, sob a forma já de manifestações clínicas, mesmo que precoces, numa fase posterior se o processo se mantiver (Lauwerys e Hoet, 2001) (*Figura 1*).

2.1. Indicadores biológicos de exposição (ou de dose interna)

Um indicador de exposição representa a dose interna, isto é, representa ou relaciona-se com a quantidade de agente químico que penetrou no organismo e foi efectivamente absorvida. Em função da técnica utilizada, do meio biológico em que se irá proceder à quantificação e do momento da colheita relativamente ao período de exposição, o indicador de dose interna pode representar a quantidade global absorvida, a quantidade que atinge determinado tecido ou célula, a quantidade que se liga às moléculas-alvo ou apenas a dose biologicamente activa ou efectiva (*Figura 2*).

O conhecimento da toxicocinética da substância é, assim, determinante para a interpretação do resultado, tendo em conta o meio biológico e o momento em que é efectuada a colheita e, nomeadamente, a eliminação da substância química do organismo, ou seja a sua vida-média (ou semi-vida) entendida esta como o tempo para que a quantidade dessa substância seja reduzida a metade do seu valor inicial (OMS, 1990). Este conhecimento condiciona, desde logo, a sua utilização e a quantificação de um indicador biológico não é valorizável se não for tida em consideração a sua semi-vida, razão pela qual a generalidade das normas relativas a valores limite indicam o momento em que deve ser efectuada a colheita do produto biológico (Berode, 1999). Para substâncias que sofrem modificações bioquímicas muito rápidas (como o formaldeído) o doseamento é praticamente impossível, pelo que a sua utilização directa em biomonitorização não é realizável; no caso de subs-

Figura 1
Incidência da monitorização biológica

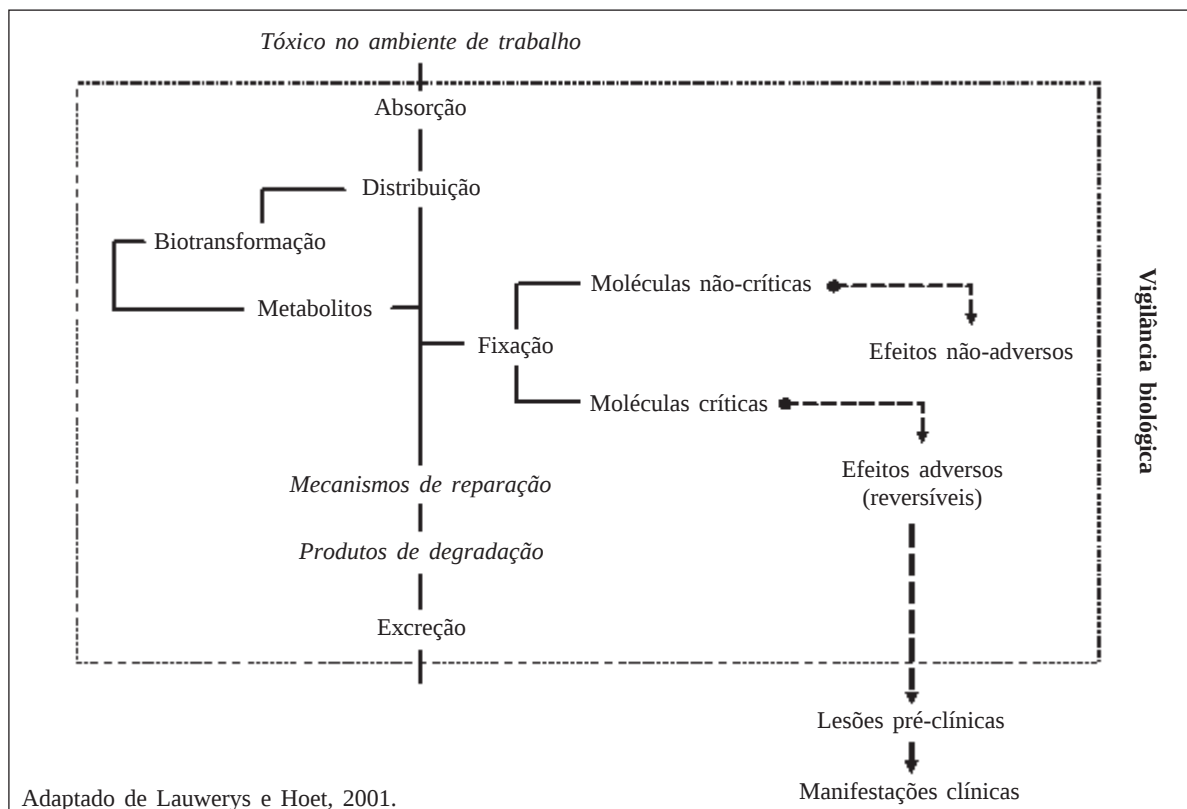
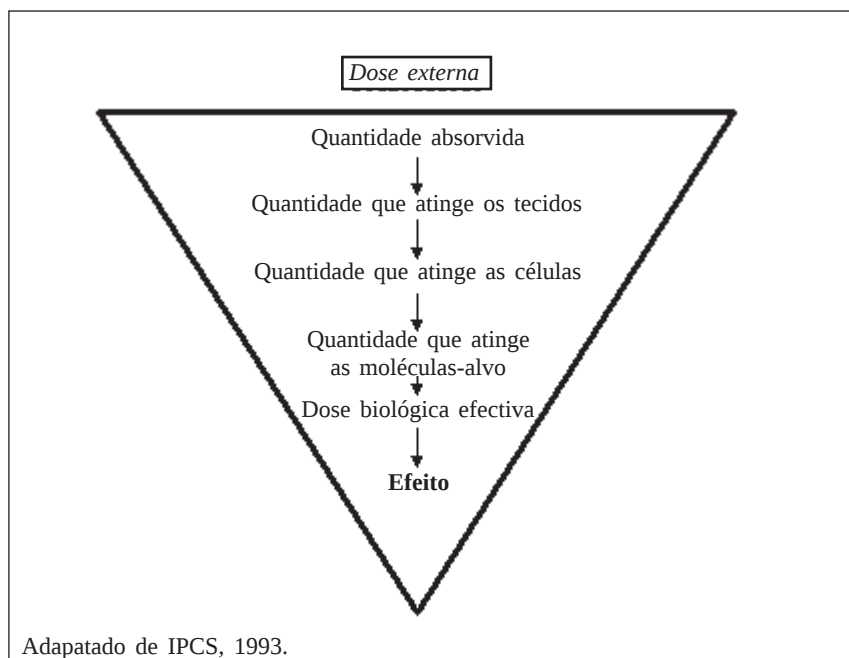


Figura 2
Diferentes significados da dose interna



tâncias com vidas-médias até um dia (como o monóxido de carbono e o benzeno), a colheita deve ser realizada no final do dia de trabalho e reflecte a exposição ao longo desse período; se a vida-média ultrapassa este tempo e se prolonga por alguns dias (por exemplo o tetracroetileno e os hidrocarbonetos policíclicos), o momento adequado para a colheita situa-se no final da semana de trabalho e os resultados relacionam-se com a exposição dos dias precedentes; finalmente, para substâncias com elevadas semi-vidas (cádmio, chumbo, hexaclorobenzeno, entre outros) o tempo necessário para que se atinjam os patamares de equilíbrio cinético deve ser tido em conta, designadamente no caso de indivíduos em situação de início de exposição (Aitio, 1999; IPCS, 2001; Lauwerys e Hoet, 2001, Watson e Mutti, 2004).

2.2. Indicadores biológicos de efeito

Um indicador de efeito representa o resultado de uma interacção química entre a quantidade de agente químico absorvido e receptores biológicos do organismo exposto. Na cadeia de acontecimentos resultantes da interacção química entre o agente e o organismo, um indicador de efeito reflecte modificações precoces que precedem danos estruturais ou funcionais progressivos a nível molecular, celular ou tissular. Em contexto preventivo, só terá interesse focalizar alterações bioquímicas em fase de reversibilidade, ou seja, quando ainda não representam uma alteração do estado de saúde. Estes indicadores identificam, assim, fenómenos bioquímicos precoces e reversíveis mas que podem também ser,

em si, predictivos de respostas mais tardias (Mutti, 1999; Amorim, 2003). Indicadores de dose e indicadores de efeito proporcionam, assim, informação de diferente significado, designadamente quando se trata de os utilizar como elementos de avaliação do risco derivado da exposição a um agente químico. Os primeiros revelam a quantidade de substância presente num compartimento orgânico, permitindo realizar a estimativa do risco (teórico) de efeitos adversos através do conhecimento adquirido sobre as relações dose-efeito. Os segundos representam já o início da cadeia de fenómenos de interacção entre o tóxico e o organismo. São um indicador do risco mais real, na medida em que quantificam a interacção de facto já existente e determinada pela dose interna. Em palavras simples, dizem concretamente o que está a acontecer e não o que é mais ou menos provável acontecer. Alguns indicadores de efeito estão, já, bem identificados e têm utilidade prática substanciada (Figura 3). A maioria dos indicadores não são específicos de uma substância mas, enquanto alterações associadas à acção de um agente sobre um determinado órgão, podem contribuir para avaliar o estado e o evoluir desta interacção. A sua validação e aplicabilidade em programas de prevenção na exposição a agentes químicos requerem, entretanto, maior desenvolvimento dos estudos. Estão neste caso alguns parâmetros que vêm sendo alvo de investigação, com resultados referenciados e que se indicam a título meramente exemplificativo: o doseamento urinário da β 2-microglobulina, da NAG (N-acetil- β -D-glucosaminidase) e da caliceína, como indicadores de nefrotoxicidade; a concentração intracelular de cálcio livre, a adenilciclase, a medição da velocidade de condução neuro-

Figura 3
Exemplos de indicadores biológicos de exposição e de efeito

Substância	Indicador	Meio biológico
Acetona	Acetona	Urina
Cádmio	Cádmio	Urina
Chumbo	Chumbo	Sangue
Chumbo	Protoporfirina-zinco	Sangue
Chumbo	Ácido δ -aminolevulínico	Urina
Etilbenzeno	Ácido mandélico	Urina
Monóxido de carbono	Carboxihemoglobina	Sangue
n-Hexano	2,5-hexanediona	Urina
Organofosforados	Actividade da colinesterase	Sangue
Tricloroetano	Ácido tricoloroacético	Sangue
Xileno	Ácido metilhipúrico	Urina

Adaptado de Lauwerys, 1996.

nal, os potenciais evocados e alguns testes de avaliação comportamental, como indicadores de neurotoxicidade; a actividade das aminotransferases, da lactato-desidrogenase e da glutatona-S-transferase como indicadores de hepatotoxicidade (IPCS, 1993; Mutti, 1999; IPCS, 2001; Amorim, 2003).

Os aductos de macromoléculas (designadamente de hemoglobina e de DNA) vêm sendo considerados como possíveis indicadores biológicos de exposição, em particular no caso da exposição a agentes carcinogénicos, na medida em que reflectem a parte da dose absorvida que não sofre metabolização e atinge a sua molécula-alvo (proteína ou DNA). Porque os eritrócitos têm um tempo de vida razoavelmente longo (120 dias) a ligação à hemoglobina é considerada como um bom indicador biológico para quantificação da dose interna derivada de exposições longas ou repetidas (Aitio, 1999; Mutti, 1999; Amorim, 2003; Watson e Mutti, 2004). Em termos teóricos, os aductos de macromoléculas estão próximos de representar o indicador biológico ideal para a avaliação do risco: a) proporcionam uma medida integrada da exposição, b) representam um efeito precoce e reversível e c) reflectem a susceptibilidade individual ao agente químico em causa.

A complexidade do doseamento dos aductos de macromoléculas, a sua limitação aos compostos que originam ligações covalentes com macromoléculas, a dificuldade de se clarificar se se trata de dose ou de efeito (que dificulta a própria avaliação do risco) constituem, contudo, factores que colocam muitas interrogações quanto à sua utilização e ao seu interesse prático (Mutti, 1999).

Uma referência particular merecem os designados indicadores de genotoxicidade, entre os quais tem sido dada uma especial atenção às aberrações cromossómicas, micronúcleos e trocas de cromátídeos irmãos. Embora desprovidos de especificidade relativamente ao eventual agente etiológico, estes métodos citogenéticos têm vindo a ser utilizados com sucesso na identificação de populações expostas e na monitorização da eficácia de medidas de diminuição da exposição. De acordo com um estudo realizado pelo *European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health* (ESCH), haverá indícios de que a avaliação das aberrações cromossómicas tem um valor predictivo no que respeita à mutagénese e ao cancro e que níveis acrescidos destas indicam um grupo de elevado risco. (Aitio, 1999; Aitio e Kallio, 1999; Anderson, 1999). Contudo, os dados apenas deverão ser tidos em conta em termos de grupo e não numa base individual, por virtude da existência de diversos factores de confundimento como, entre outros, a idade, o sexo, as características genéticas e hábitos como os

relacionados com o consumo de tabaco e os de tipo alimentar (Anderson, 1999).

2.3. Indicadores biológicos de susceptibilidade

As relações dose-efeito (e dose-resposta) evidenciam que em condições idênticas de exposição nem todos os indivíduos apresentam um determinado efeito e que a severidade deste mesmo efeito varia (por vezes acentuadamente) de pessoa para pessoa. Há, portanto, diferentes capacidades de reacção face à absorção de uma semelhante quantidade de agente químico.

Um indicador de susceptibilidade informa acerca do modo como é expectável que o organismo exposto responda à dose de substância absorvida. É representado por um factor do indivíduo, pré-existente à exposição e, contrariamente aos indicadores dos outros dois tipos, não depende desta.

Os indicadores de susceptibilidade, geralmente de natureza genética (embora possam ser factores adquiridos), indiciam sobre se um determinado indivíduo pode apresentar uma resposta orgânica de maior ou de menor intensidade do que é habitual acontecer em indivíduos semelhantes em relação a uma mesma dose interna.

Sendo uma área de investigação relativamente recente, conhece-se ainda pouco da aplicabilidade e potencialidades da utilização deste tipo de indicadores. Mas algumas situações evidenciam já resultados que podem auxiliar a avaliação de comportamentos biológicos em determinadas exposições a agentes químicos. Por exemplo, a deficiência da desidrogenase da glicose-6-fosfato conduz a uma menor resistência ao *stress* oxidativo na exposição a compostos nitroaromáticos (IPCS, 1993); o polimorfismo da desidratase do ácido δ -aminolevulínico pode ser responsável por diferentes intensidades de efeitos do chumbo, sendo os portadores do alelo 1 mais sensíveis à diminuição da actividade da enzima com o consequente incremento dos efeitos (Schwartz *et al.*, 1995; Sakai, Morita e Araki, 1999). Os aductos de macromoléculas, por seu lado, podem também ser entendidos como indicadores de susceptibilidade, já que a sua formação tem provavelmente uma base genética (Watson e Mutti, 2004).

A utilização dos indicadores de susceptibilidade em contextos preventivos, no sentido de estabelecer uma divisão entre «os mais» e «os menos» aptos a serem sujeitos a uma determinada exposição, coloca, entretanto, questões de natureza ética não ignoráveis.

Desde logo, as condições de trabalho deverão ser tais que a totalidade dos trabalhadores esteja adequadamente protegida, não sendo razoável que estas condi-

ções só prevejam a segurança e a saúde de uma parte da população exposta. Por seu turno, a especificidade e a sensibilidade destes indicadores são demasiado baixas para serem utilizados num base individual, retirando validade à sua eventual aplicabilidade com a finalidade de excluir da exposição um trabalhador. Além disso, as relações dose-efeito caracterizam-se por uma distribuição de frequências incluindo aqueles que respondem de modo mais intenso ou precoce a doses mais pequenas que as necessárias para determinar efeitos idênticos na maioria das pessoas do mesmo grupo (Aitio, 1999; Mutti, 1999). Neste sentido, os indicadores biológicos de susceptibilidade não deverão ser utilizados como instrumentos de prevenção na exposição a agentes químicos, resguardando-se o seu recurso para o estudo e compreensão das respostas e para a elucidação dos fenómenos em causa.

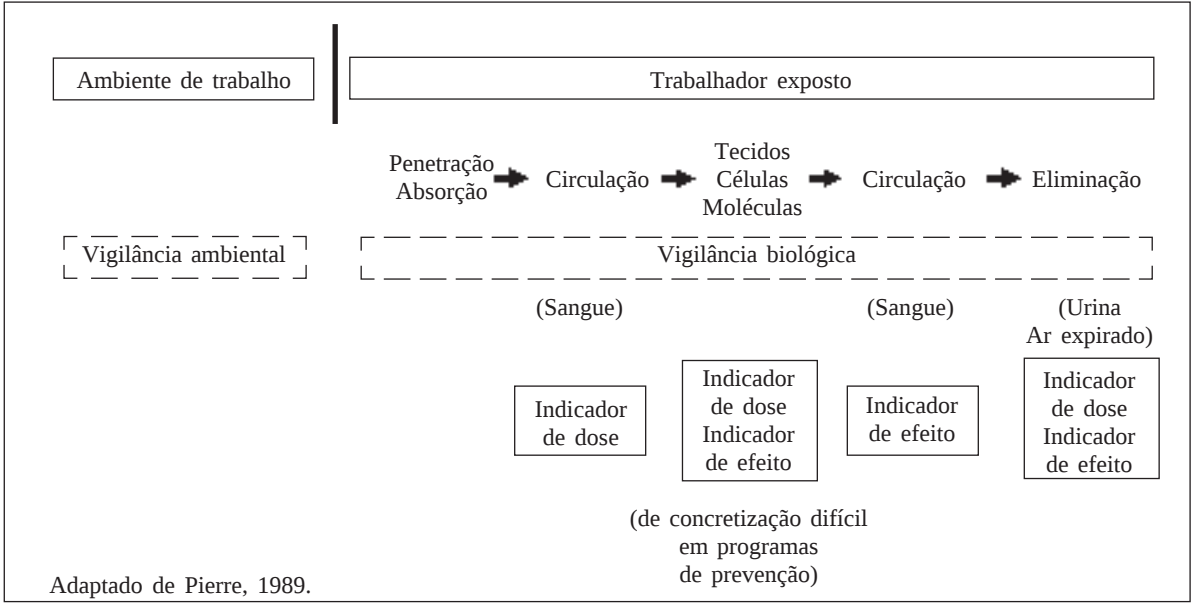
3. Monitorização ambiental
versus monitorização biológica

Monitorização ambiental e monitorização biológica representam, portanto, informações diferentes mas complementares, reflectindo partes de uma mesma realidade que se pretende conhecer – os riscos resultantes da interacção entre o agente químico presente e os trabalhadores a ele expostos (Prista e Uva,

2003). Esta complementaridade resulta da sua própria diferença e significado, sendo fundamental que não sejam tomadas como acções alternativas mas antes os seus resultados interpretados e dimensionados no seu exacto significado, ele próprio muito baseado na sua complementaridade (Figura 4). Tratando-se de avaliar o risco para a saúde decorrente de uma exposição profissional, importa ter presente que a quantificação da dose externa contém em si mesma limitações não ignoráveis. Mesmo que se admitisse a existência de uma relação estabelecida entre dose externa e dose interna (o que de todo é sempre improvável) tal só poderia ser admitido para a absorção por via inalatória e, mesmo assim, não tendo em linha de conta factores individuais quer de natureza fisiológica quer comportamental. Os resultados proporcionados pelas duas apreciações são, além disso, susceptíveis de evidenciar discordâncias. Schneider e Brondeau sistematizam, a este propósito, cinco categorias de factores responsáveis por possíveis diferenças (Schneider e Brondeau, 1999):

- factores intrínsecos ao trabalhador (como a constituição física, o tipo de alimentação, a actividade enzimática, o sexo e a idade, a presença de alguns tipos de patologias ou o recurso a algumas medicações);
- factores relacionados com a actividade profissional (de que são exemplos a carga de trabalho

Figura 4
Monitorização biológica e monitorização ambiental



- física, as variações na duração e intensidade da exposição ou a diversidade de fontes de exposição e as exposições múltiplas, bem como a temperatura e humidade nos locais de trabalho);
- factores ambientais externos à exposição profissional (em que se incluem, entre outros, a poluição ambiental e a contaminação de alimentos e água nas zonas de residência);
 - factores relacionados com modos de vida (como a existência de actividades extra-profissionais com exposição ao agente, a higiene pessoal, os hábitos de vida e de trabalho e a concomitância de outras exposições domésticas e de lazer);
 - factores de natureza metodológica (relacionados com a contaminação dos produtos colhidos para análise, a má conservação dos produtos a analisar e variações dos métodos analíticos).

Enquanto estimativa de avaliação do risco para a saúde em função da exposição a um agente químico, a monitorização biológica oferece inegáveis vantagens em relação à monitorização ambiental. Na realidade, os indicadores biológicos (de dose ou de efeito) reflectem a totalidade da exposição a partir de todas as fontes e a absorção do agente através de todas as vias, isto é, informam sobre a exposição e a impregnação e resultam não só da exposição recente como também da acumulada. Deste modo, são uma melhor medida do que efectivamente se passa no organismo, indicando a verdadeira dose interna ou as reais alterações por esta induzidas e, portanto, constituem-se como um melhor avaliador do risco concreto e efectivo. Adicionalmente, podem ser utilizados *a posteriori* dos acontecimentos, facto da maior relevância no caso dos incidentes.

Outro aspecto essencial das vantagens da monitorização biológica é o de permitir apreciar a validade das medidas preventivas implementadas, proporcionando um instrumento de apreciação da sua efectividade. Por fim, a sua quantificação é, geralmente, mais prática, rápida e económica relativamente ao recurso a parâmetros ambientais (Bernard e Lauwerys, 1989; Schneider e Brondeau, 1999; Muller, 2001).

4. Utilização de indicadores biológicos

O recurso à monitorização biológica, entretanto, apresenta limitações e requer precauções que importa não negligenciar.

Alessio, em 1984, estabelecia um conjunto de critérios mínimos a respeitar no recurso aos indicadores biológicos, os quais mantêm plena actualidade; *a*) possibilidade de quantificação em amostras biológicas de fácil colheita, transporte e conservação; *b*) existência

de métodos analíticos sensíveis e precisos; *c*) adequado conhecimento das características toxicocinéticas; *d*) conhecimento do comportamento do indicador face à natureza, duração e tempo de exposição; *e*) conhecimento dos factores fisio-patológicos que possam condicionar os níveis biológicos do indicador; *f*) conhecimento das relações dose-efeito e dose-resposta (Alessio *et al.*, 1984, citado por Pivet *et al.*, 2001). O recurso a indicadores biológicos só é possível face a agentes químicos que sejam absorvidos, isto é, não é aplicável para substâncias que exerçam apenas efeitos locais ou de contacto. Quando o agente é absorvido, entretanto, a utilização de indicadores biológicos requer, à partida, um adequado conhecimento das características toxicocinéticas e mesmo toxicodinâmicas do agente químico a que respeitam, ou seja, das relações dose-efeito e dose-resposta, estudadas em função das doses externa (ambiental) e interna e os respectivos efeitos (Leung e Paustenbach, 1988; Pillière e Rousselin, 1992; Lison, 1999; Lauwerys e Hoet, 2001; Amorim, 2003).

O meio biológico em que o indicador vai ser quantificado, o momento de colheita da amostra, o tipo de teste a utilizar são, além disso, elementos que requerem critério rigoroso, não só na definição como também na interpretação que se irá prestar à valorização dos resultados.

Um indicador de efeito deverá reflectir a interacção qualitativa e quantitativa entre o agente químico e o organismo. Deve, portanto, conter adequadas sensibilidade e especificidade. Se o parâmetro mensurável tem uma fraca sensibilidade, isto é, se a sua variação é pouco influenciada pelas variações da dose (elevados falsos-negativos), a informação prestada é de pouco valor. Por seu turno se a especificidade for baixa, ou seja, se a sua variação estiver dependente não só da dose do agente químico em causa mas igualmente de diversas outras situações (muitos falsos-positivos) não se pode indexar à causa em estudo o efeito registado. Para a maioria das substâncias químicas, os conhecimentos de toxicocinética e de toxicodinâmica disponíveis e, portanto, das relações dose-efeito (ou dose-resposta) não permitem ainda resolver estes pressupostos, o que condiciona de modo importante o uso dos indicadores biológicos de efeito de forma generalizada na avaliação dos riscos para a saúde decorrentes da exposição profissional a agentes químicos.

A monitorização biológica tem por principais objectivos, como se referiu, prevenir os efeitos adversos para a saúde, contribuir para a avaliação dos riscos (profissionais) e permitir avaliar a eficácia das medidas ambientais de controlo (Ong, 1999). No contexto das estratégias de prevenção na exposição profissional a agentes químicos, um importante contributo

para a eficácia e praticabilidade da utilização de um indicador (particularmente de efeito), situa-se na possibilidade de recurso a métodos com facilidade de execução técnica. Adequadas sensibilidade (capacidade de medir o parâmetro pretendido) e especificidade (capacidade de medir pequenas variações do parâmetro em estudo) não são, entretanto, as únicas características a ter em conta. Importa que o teste possua exactidão ou precisão satisfatórias (reflectir os reais valores do parâmetro, aferido por comparação com resultados gerados por métodos de referência estabelecidos) e dotado de baixo limiar de detecção, isto é, ser capaz de medir e identificar respostas orgânicas em fase muito inicial em populações expostas a baixas concentrações do agente químico (Mutti, 1999; Lauwerys e Hoet, 2001). Por fim, há que atentar às relações custo-benefício, já que não fará sentido recorrer a um parâmetro (ou a um método) se o seu custo não representar ganhos na qualidade de informação ou na capacidade de incrementar o nível de intervenção preventiva.

Urina, sangue e ar alveolar são, actualmente, os meios biológicos a que mais se recorre para o doseamento de indicadores biológicos, podendo considerar-se três tipos de testes (ou de indicadores) de entre os que actualmente são mais utilizados (Bernard e Lauwerys, 1989):

- a determinação do próprio agente químico ou um seu metabolito (neste caso a urina é usada para substâncias inorgânicas ou orgânicas rapidamente metabolizadas, o sangue para a maioria das inorgânicas e as orgânicas pouco metabolizadas e o ar alveolar para substâncias voláteis);
- a medição de um efeito não deletério cuja intensidade está ligada à dose interna (considerando-se que um efeito é não deletério se no imediato ou a longo prazo não afecta a integridade física ou funcional do organismo nem a sua capacidade de responder a um *stress* suplementar);
- a determinação de alterações ao nível de moléculas-alvo críticas, as quais visam estimar directamente a quantidade de tóxico que reage com estas moléculas.

A exposição profissional a agentes químicos raramente se confina a uma só substância e as interacções entre diferentes agentes podem modificar a natureza ou a amplitude das respostas tóxicas e, desse modo, os dos parâmetros utilizáveis para a biomonitorização. Por exemplo, a 2,5-hexanediona é um metabolito do n-hexano que tem vindo a ser referenciado como indicador biológico para os efeitos neurotóxicos daquele agente. Recentes investigações evidenciam, entretanto, haver um decréscimo da sua

produção e um incremento do tempo para tal necessário quando em presença simultânea da metiletilcetona. Numa tal situação de exposição, assim, a interpretação dos resultados do indicador biológico requer outra ponderação (Lison, 1999; Mutti, 1999).

A questão das exposições simultâneas e das correspondentes interacções toxicocinéticas é, por mais este tipo de razões, algo de que se sabe ainda muito pouco, podendo ser uma condicionante importante que o desenvolvimento da investigação necessitará ir esclarecendo. De facto, acresce, a exposição isolada a um agente químico é, seguramente, uma excepção nas situações de trabalho (Uva, 2006).

5. Conclusão

No contexto dos programas de prevenção da exposição profissional a agentes químicos, a monitorização ambiental e a monitorização biológica devem ser entendidas como complementares, sem que tal invalide a assumpção de que a segunda contribui, com particular relevo, para a avaliação e gestão dos riscos decorrentes.

O recurso a indicadores biológicos, sempre que possível, permite um conjunto de informações de acrescido valor e significado para a interpretação das reais interacções entre um agente químico e os trabalhadores a ele expostos, designadamente pelo facto de que a exposição a um agente químico a concentrações inferiores aos limites considerados admissíveis não invalida que alguns dos indivíduos expostos possam apresentar respostas de intensidade acrescida, efeitos adversos não-esperados ou agravamento de situações pré-existentes.

Os indicadores biológicos devem, assim, ser privilegiados no estudo das capacidades fisiológicas de resposta à agressão química e da evolução das reacções de adaptação ou de desajuste do organismo dos indivíduos expostos, face à absorção dos tóxicos.

□ Referências bibliográficas

ACGIH — 2000 TLVs and BEIs : based on the documentation of the threshold limits values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati : American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 2000

AITIO, A. — Biomarkers and their use in occupational medicine. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*. 25 : 6 (1999) 521-528.

AITIO, A.; KALLIO, A. — Exposure effect monitoring : a critical appraisal of their practical application. *Toxicology Letters*. 108 : 2-3 (1999) 137-147.

AMORIM, L. — O uso dos biomarcadores na avaliação da exposição ocupacional a substâncias químicas. *Revista Brasileira de Medicina do Trabalho*. 1 : 2 (2003) 124-132.

- ANDERSON, D. — Factors contributing to biomarker responses in exposed workers. *Mutation Research*. 428 : 1-2 (1999) 197-202.
- BERODE, M. — La surveillance biologique de l'exposition. *Revue Medicale de la Suisse Romande*. 119 : 7 (1999) 573-577.
- BERNARD, A.; LAUWERYS, R. — La surveillance biologique de l'exposition aux toxiques industriels. *Archives des Maladies Professionnels*. 50 : 1 (1989) 101-107.
- CANADA. INRS — Institut Nationale de la Recherche Scientifique — Valeurs limites d'exposition professionnelle aux substances dangereuses de l'ACIGH aux États-Unis et de la Commission MAK en Allemagne. *Cahiers de Notes Documentaires*. 163 (1996) 197-227.
- DIRECTIVA 98/24/CE DO CONSELHO. JOCE. L 131. (1998-04-07) 11-23 — Relativa à protecção da segurança e da saúde dos trabalhadores contra os riscos ligados à exposição a agentes químicos no trabalho (décima-quarta directiva especial na aceção do n.º 1 do artigo 16.º da Directiva 89/391/CEE).
- HOET, P. — General principles. In WHO — Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Geneva : WHO, 1996. 1-19.
- IPCS — Biomarkers and risk assessment : concepts and principles. Geneva: International Programme on Chemical Safety. WHO, 1993. (Environmental Health Criteria; 155).
- IPCS — Human exposure assessment. Geneva : International Programme on Chemical Safety. WHO, 2000. (Environmental Health Criteria; 214).
- IPCS — Biomarkers in risk assessment : validity and validation. Geneva : International Programme on Chemical Safety. WHO, 2001. (Environmental Health Criteria; 222).
- LAUWERYS, R. — Occupational toxicology. In KLAASSEN, C.D., et al. — Cassarett and Doull's toxicology : the basic science of poisons. 5th ed. cap. 33. New York : McGraw-Hill, 1996.
- LAUWERYS, R.; HOET, P. — Industrial chemical exposure : guidelines for biological monitoring. 4th ed. London : Lewis Publishers, 2001.
- LEUNG, H.; PAUSTENBACH, D. J. — Application of pharmacokinetics exposure indexes from threshold limit values. *American Industrial Hygienists Association Journal*. 49 : 9 (1988) 445-450.
- LIMASSET, J. C.; DUCOS, P. — Utilisation des indicateurs biologiques pour l'évaluation des expositions professionnelles : un point de vue. *Cahiers de Notes Documentaires*. 133 (1988) 667-671.
- LISON, D. — Importance of biotransformation pathways for interpreting biological monitoring of exposure. *Toxicology Letters*. 108 : 2-3 (1999) 91-97.
- MULLER, F. — La surveillance biologique des expositions aux substances chimiques : nouvel outil dévaluation de l'exposition toxique professionnelle [em linha]. Strasbourg : Associations Interentreprises de Médecine du Travail du Bas Rein, 2001. [acesso em 20-12-2006] Disponível em www.sdv.fr/aim67/dossier/surveillance_biologique.htm67.org.
- MUTTI, A. — Biological monitoring in occupational and environmental toxicology. *Toxicology Letters*. 108 (1999) 77-89.
- OMS — Glosario de términos sobre seguridad de las sustancias químicas para ser usados en las publicaciones del PISSQ — Programa Internacional de Seguridad de las Sustancias Químicas. Metepec (México) : Organización Mundial de la Salud, 1990.
- ONG, C. N. — Reference values and action levels of biological monitoring in occupational exposure. *Toxicology Letters*. 108 (1999) 127-135.
- PIERRE, F. — Surveillance biologique : de la théorie à la pratique. *Cahiers de Notes Documentaires*. 136 (1989) 469-475.
- PILLIÈRE, F.; ROUSSELIN, X. — La surveillance biologique des expositions aux substances chimiques. *Travail et Sécurité*. 11 (1992) 626-630.
- PIVETTA, F. et al. — Monitoramento biológico : conceitos e aplicações em saúde pública. *Cadernos de Saúde Pública*. 17 : 3 (2001) 545-554.
- PRISTA, J.; UVA, A. S. — Aspectos gerais de toxicologia para médicos do trabalho. Lisboa: ENSP-UNL, 2002. (Obras Avulsas 6).
- PRISTA, J.; UVA, A. S. — Exposição profissional a agentes químicos : os indicadores biológicos na vigilância de saúde dos trabalhadores. *Revista Saúde & Trabalho*. 04 (2003) 5-12.
- SAKAI, T.; MORITA, Y.; ARAKI, T. — Relationship between δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype and haem precursors in lead workers. In International Conference, 7-9 June 1999, Gargnano, Italy — Lead exposure, reproductive toxicity and carcinogenicity : abstract book. Milan : Studio AES — Servizi Congressuali, 1999.
- SCHNEIDER, O.; BRONDEAU, M. T. — Indices biologiques d'exposition. *Cahiers de Notes Documentaires*. 174 (1999) 79-92.
- SCHWARTZ, B. S. et al. — Associations of δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype with plant, exposure duration and blood lead and zinc protoporphyrin levels in Korean lead workers. *American Journal of Epidemiology*. 142 : 7 (1995) 738-745.
- UVA, A. — Diagnóstico e gestão do risco em saúde ocupacional. Lisboa : Instituto para a Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho, 2006 (Segurança e Saúde no Trabalho. Estudos; 17).
- UVA, A.; GRAÇA, L. — Saúde e segurança do trabalho : glosário. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Medicina do Trabalho, 2004. (Cadernos Avulso; 4).
- WATSON, W. P.; MUTTI, A. — Role of biomarkers in monitoring exposures to chemicals : present position, future prospects. *Biomarkers*. 9 : 3 (2004) 211-242.

□ Abstract

THE USE OF BIOMARKERS IN OCCUPATIONAL HEALTH

The use of biomarkers in prevention programmes on the effects resulting from professional exposure to chemical agents is being more and more researched aiming at the provision of more and better tools to effectively evaluate the health of exposed workers.

Bearing in mind the most recent reflexions regarding this issue, the authors present a conceptual revision regarding biological monitoring and its pertinence, advantages and limitations. It is concluded that there is a need that such programmes include an increased use of biomarkers, namely of dose and effect, whenever available and according to validated scientific and technical grounds.

Keywords: biomarkers; BEI; biological monitoring; occupational exposure to chemical agents.