

Toxicologia ocupacional

– Toxicidade dos Solventes Orgânicos

Ana Paula Marreilha dos Santos ^a



Ana Paula Marreilha
dos Santos

Nasceu no ano de 1957, em Setúbal. Em 1980 concluiu a licenciatura em Farmácia, na Faculdade de Farmácia de Lisboa. No mesmo ano, iniciou nesta Faculdade a actividade docente, como Assistente Estagiária, na disciplina de «Toxicologia e Análises Toxicológicas», onde permaneceu até hoje. Em 1985, apresentou as Provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica, com os seguintes temas: 1 – Estireno - Vigilância Biológica e Vigilância Ambiental; 2 – Indicadores Biológicos de exposição ao tabaco - Doseamento do tiocianato em fluidos biológicos. Em 1990, está em execução um projecto de investigação, que estuda os metabolitos responsáveis pela neurotoxicidade de alguns solventes orgânicos, utilizados na Indústria de Manufatura de Calçado.

Toxicologia Ocupacional

O perigo que representa a poluição do meio ambiente para o bem-estar e saúde do homem, é universalmente reconhecido. Cabe à Toxicologia Industrial a prevenção da deterioração do estado de saúde dos indivíduos que manipulam ou estão expostos a substâncias químicas, na Indústria. Este objectivo só pode ser conseguido se as condições de exposição ou as normas de manipulação definidas, não originarem riscos inaceitáveis para a saúde dos indivíduos. Na maior parte dos casos não é necessário renunciar ao emprego de substâncias potencialmente tóxicas, na condição de aplicar rigorosamente certas medidas de protecção. Com a possível excepção das substâncias carcinogénicas para as quais ainda hoje se debate se podem ser definidas condições «seguras» de exposição, existe para cada substância química um nível de exposição que pode ser definido e determinado abaixo do qual a saúde dos indivíduos não corre perigo. Estes níveis podem ser expressos em Concentrações Atmosféricas Admissíveis (MAC - concentrações máximas admissíveis, TWA - concentrações médias durante um determinado tempo, e STEL - concentração limite em exposições de curta duração) ou em Níveis Biológicos Admissíveis para os produtos químicos ou seus metabolitos.

Os limites de exposição (ou níveis admissíveis) para agentes tóxicos no local de trabalho, têm sido um dos mais poderosos instrumentos para controlo das doenças profissionais. Os Níveis Admissíveis devem ter uma certa flexibilidade que depende do tipo de exposição, sua complexidade, ambiente geral, condições de vida dos indivíduos e outras variáveis. Para o estabelecimento dos Níveis Admissíveis com certo grau de confiança, é necessária a existência de uma série de informações toxicológicas que se obtêm através de: experimentação animal e vigilância clínica dos trabalhadores expostos. O uso em larga escala de qualquer produto químico na Indústria deve portanto ser precedido de investigações toxicológicas em animais, com a finalidade de estabelecer um nível de exposição seguro – NOEL - (No Adverse Effect Level).

Testes Preliminares em Animais

É evidente que não se pode ter a certeza da absoluta segurança de um agente químico, sejam quais forem as investi-

^a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av. das Forças Armadas, 1600 Lisboa.

gações toxicológicas executadas em animais de experiência. No entanto, algumas condições básicas devem ser seguidas para se calcular com determinado grau de segurança o nível de exposição para o qual o risco para a saúde dos trabalhadores pode ser desprezado. Devem ser executados uma série de testes tais como testes de toxicidade aguda local e sistêmica, testes de toxicidade subcrônica e crônica, e estudos de efeitos a nível da função reprodutora e actividade teratogénica; Investigação da absorção, distribuição, biotransformação e excreção, mecanismo de acção e estudos de interacção, são também do maior interesse. Uma vigilância biológica racional da exposição, e a detecção precoce de efeitos nocivos sobre a saúde dos trabalhadores, só é possível quando tiver sido reunida suficiente informação toxicológica sobre o mecanismo de acção e/ou biotransformação dos xenobióticos aos quais os trabalhadores podem estar expostos. Estes estudos são previamente efectuados em animais.

Observação nos Trabalhadores

Quando um novo produto químico é lançado para utilização em grande escala, deve ser planeada uma cuidadosa vigilância clínica dos trabalhadores e uma monitorização dos locais de trabalho. Para além de se pretender verificar eventuais acções específicas decorrentes de qualquer efeito nefasto a nível da saúde dos trabalhadores, uma vigilância clínica tem dois objectivos fundamentais: confirmar ou não a validade do valor limite proposto com base em experiências realizadas em animais, e testar a validade dos métodos para a vigilância biológica.

A avaliação da validade do nível proposto com base em experiências em animais é um objectivo fundamental, mas serão sempre os estudos e observações no homem que decidirão se o valor do MAC proposto, é ou não aceitável. Isto significa que testes comportamentais, clínicos, bioquímicos, fisiológicos ou morfológicos, que são hoje considerados como sendo os mais sensíveis para detectar efeitos adversos ao produto químico, devem ser regularmente aplicados aos trabalhadores, ao mesmo tempo que a exposição ambiental é avaliada através de uma monitorização pessoal dos tóxicos ambientais.

Aplicações Práticas

As três aplicações fundamentais das investigações toxicológicas, são: Proposta de níveis admissíveis de exposição; Desenvolvimento de métodos para avaliação biológica da intensidade de exposição; Detecção precoce dos efeitos a nível da saúde.

Níveis Admissíveis de Exposição para Compostos Químicos no Ar Ambiental

É habitual dizer-se que a melhor prática em Higiene Ocupacional é manter as concentrações de todos os contaminantes atmosféricos tão baixa quanto a prática o permite; este procedimento, no entanto, não impede que alguns agentes químicos atinjam níveis tóxicos. O médico de trabalho, tem de ter normas orientadoras para poder avaliar os potenciais riscos dos agentes químicos para a saúde, e, se os métodos de prevenção geral utilizados na fábrica são adequados, ou se

têm de ser melhorados ou completados com dispositivos de protecção individual. Um objectivo importante das investigações experimentais e clínicas, é o estabelecimento para o ar ambiental dos Níveis Admissíveis de Exposição para os agentes tóxicos, abaixo dos quais a saúde do trabalhador não sofre qualquer dano. Várias instituições oficiais e privadas, analisam regularmente a informação toxicológica correspondente aos agentes químicos, com a finalidade de propor Níveis Admissíveis de Exposição. É evidente que, com a acumulação de nova informação acerca da toxicidade dos químicos industriais, os níveis admissíveis propostos devem ser reavaliados regularmente. Deve também ficar esclarecido, que estes níveis devem funcionar como valores orientadores, e não substituírem uma estreita vigilância médica dos trabalhadores.

Vigilância Biológica de Exposição a Compostos Químicos na Indústria

A Vigilância Biológica de Exposição a compostos químicos na indústria, significa, a avaliação da exposição interna do organismo a um agente químico, através de um método biológico. Dependendo do agente químico e do parâmetro biológico analisado, a expressão «exposição interna» pode apresentar diferentes significados: pode significar a quantidade de agente químico recentemente absorvido, a quantidade armazenada no organismo, ou a quantidade do metabolito activo ligado ao local de acção.

Três tipos de determinações são normalmente utilizadas para avaliar a exposição interna: A concentração da própria substância em diversos meios biológicos; A concentração dos produtos de biotransformação (metabolitos) nos mesmos meios biológicos; A determinação de alterações biológicas, resultantes da reacção do organismo à exposição.

Novos métodos biológicos de exposição são sugeridos pela experimentação animal, mas a sua aplicação requer uma detalhada investigação clínica dos trabalhadores.

Detecção Precoce de Efeitos a Nível da Saúde

Um programa de Vigilância Biológica designado para avaliar a intensidade da exposição de trabalhadores a produtos químicos na indústria, deve ser sempre completado com um programa de vigilância da saúde dos mesmos. O objectivo deste programa é detectar tão cedo quanto possível, quaisquer efeitos biológicos ou funcionais adversos, nos indivíduos expostos. A proposta de testes capazes de detectar estes efeitos precoces adversos a químicos industriais, exige um conhecimento detalhado do seu mecanismo de acção. Infelizmente, para muitos produtos químicos essa informação não existe ainda. É portanto necessário, muita investigação fundamental do mecanismo de acção dos agentes químicos industriais, para se poderem desenvolver mais programas válidos de vigilância da saúde dos trabalhadores.

Solventes Orgânicos

Dos diversos grupos de produtos, a que os trabalhadores estão expostos na indústria, há um importante grupo de substâncias que estão englobadas nos «Solventes Orgânicos».

Todos nós estamos expostos aos solventes; a sua utilização como dissolventes, dispersantes ou diluentes, leva a que sejam produzidos e utilizados largamente.

Os efeitos devido a exposições a solventes orgânicos são desde há muito conhecidos. Desde o final do séc. XIX, que estão descritos casos de trabalhadores expostos com sintomas crónicos mais ou menos persistentes, a nível do sistema nervoso central.

A exposição ocupacional aos solventes, pode envolver uma série de actividades que vão desde a utilização do fluido de correcção num escritório, até ao indivíduo que trabalha numa bomba de gasolina, numa garagem de reparação de automóveis, numa fábrica de sapatos, etc. No entanto, o facto de haver exposição não significa que haja toxicidade, embora o potencial desta aumente sempre que a exposição aumenta; quando estamos em presença de exposições a misturas (o mais frequente!) poderão surgir efeitos imprevisíveis como sinergismo ou potenciação de efeitos.

Vias de Exposição

Muitos solventes apresentam apreciável volatilidade, embora esta dependa das condições de utilização; assim o trabalhador está normalmente exposto aos vapores do solvente. A volatilidade dos solventes, indica que a principal via de exposição é a via inalatória. A 2.^a principal via de exposição é a pele. O contacto frequente da pele com os solventes (lipossolúveis), pode originar o desengorduramento ou irritação da pele.

Toxicidade

Os efeitos tóxicos dos solventes orgânicos, podem ser classificados em gerais e específicos. Em estudos feitos em animais e em trabalhadores expostos, os efeitos observados dependem de vários factores: estrutura da molécula do solvente, grau e frequência da exposição e sensibilidade do indivíduo.

Toxicidade Geral

Muitos solventes orgânicos, incluindo hidrocarbonetos, hidrocarbonetos clorados, alcoóis, éteres, ésteres e cetonas, têm a capacidade de causar narcose e morte, em concentrações elevadas; Trabalhadores expostos a estes solventes mostrarão sinais de distúrbios a nível do Sistema Nervoso Central (SNC). Os efeitos observados aquando de exposições a elevadas concentrações de solventes com diferentes estruturas, são muito semelhantes: desorientação, euforia, vertigens, confusão, tendência para um estado inconsciente, paralisia, convulsões e morte, por paragem respiratória ou cardíaca. A rapidez do desenvolvimento destes sintomas, quase que assegura que os efeitos agudos dos solventes, são devido à própria molécula do solvente e não a metabolitos. A semelhança da narcose produzida por solventes com estruturas diversas, sugere que estes efeitos resultam de uma interacção física do solvente com as células do SNC. Sendo assim, o efeito narcótico do solvente, dependerá unicamente da concentração molar do solvente no SNC.

Outros efeitos dos solventes, que podem estar relacionados com acções não específicas a nível do SNC, apresentam um

conjunto de sintomas que podem ser caracterizados através de uma bateria de testes comportamentais, revelando possíveis alterações a nível sensorial, cognitivo, afectivo e motor.

Toxicidade Específica

Diferente das acções agudas depressoras do SNC causadas pelos solventes orgânicos, as acções específicas, podem ser associadas a cada um deles. De entre os efeitos específicos dos solventes, podemos salientar a toxicidade hematopoiética do benzeno, a hepatotoxicidade de alguns hidrocarbonetos clorados, a toxicidade ocular do metanol, a neurotoxicidade do n-hexano e algumas cetonas, a acção carcinogénica do dioxano, etc.

Ao contrário dos efeitos gerais dos solventes, a toxicidade específica resulta normalmente de uma exposição repetida a níveis admissíveis do solvente. A situação normal, e a do indivíduo exposto no dia a dia de trabalho a determinado solvente (ou solventes); Assim, o solvente, um metabolito tóxico do solvente ou uma alteração nos tecidos devido a qualquer um deles, pode ir-se acumulando até o trabalhador desenvolver uma doença que seja clinicamente reconhecida. A toxicidade específica dos solventes, contrariamente aos efeitos gerais atrás referidos, está directamente relacionada com a biotransformação do solvente. Assim, a toxicidade hematopoiética do benzeno, e a neurotoxicidade do n-hexano, são atribuídas a metabolitos tóxicos destes solventes; Este fenómeno geral é chamado Bioactivação, e é mediado por uma família de enzimas – Oxidases de função mista, dependentes do citocromo P450.

Claro que nem toda a biotransformação dos solventes origina uma bioactivação; Na maior parte dos casos, uma ou mais oxidases de função mista, são responsáveis pela conversão de uma elevada percentagem da dose do solvente num metabolito menos tóxico e mais facilmente excretável – a este processo dá-se o nome de Destoxicação.

n-Hexano

É no âmbito da toxicidade dos solventes orgânicos que se inclui o nosso projecto de investigação, concretamente o estudo da neurotoxicidade do n-Hexano, que a seguir abordaremos.

Até recentemente pensava-se que a utilização extensiva na Indústria de solventes como o n-hexano comportava poucos riscos para a saúde; Hoje, reconhece-se que as neuropatias periféricas podem resultar de uma exposição prolongada a este solvente. A utilização do n-hexano está espalhada pelas mais diversas indústrias, sendo este hidrocarboneto um constituinte de numerosos produtos comerciais. O n-hexano é um excelente e barato solvente que faz parte da composição de colas, vernizes, tintas, para só mencionar alguns produtos. Comercialmente, o n-hexano é utilizado na extracção de óleos vegetais de sementes como as de soja e algodão; é também um componente menor da gasolina.

Não é surpreendente, que antes da descoberta da potencial acção neurotóxica deste solvente, ele fosse visto como pouco tóxico uma vez que a sua toxicidade aguda é baixa.

Frequentemente, a neuropatia periférica causada pelo n-hexano é devido à inalação deliberada de vapores de

colas (lacas ou solventes) que contêm n-hexano, por indivíduos cuja finalidade é atingir um determinado estado de euforia.

Calcula-se que, diariamente, há cerca de 2,5 milhões de indivíduos expostos aos vapores de n-hexano, no local de trabalho.

O valor recomendado como limite no ar ambiental, para o n-hexano –, é de 50 ppm durante 8 h de trabalho diário.

Neurotoxicidade no Homem

Os primeiros casos de polineuropatia provocada pelo n-hexano, foram descritos em 1964 em trabalhadores envolvidos no fabrico de produtos de polietileno laminado. Em 1969, o caso mais grave sucedeu no Japão, numa pequena indústria artesanal de calçado, cujos trabalhadores estavam expostos a colas que continham n-hexano; as concentrações de n-hexano a que estes trabalhadores estavam expostos, foram calculadas como variando entre 500 e 2500 ppm.

O síndrome neurotóxico pode ser melhor descrito como uma polineuropatia motora ou motora-sensitiva; a perda de sensibilidade envolve normalmente pés e mãos. A debilidade motora, é tipicamente observada nos músculos dos dedos dos pés e mãos, mas pode também envolver músculos do braço, antebraço e coxa. O aparecimento destes sintomas, pode demorar desde alguns meses até um ano após o início da exposição. O síndrome é patologicamente caracterizado por um aumento de volume dos axónios próximo dos Nódulos de Ranvier, desmielinização e degeneração da fibra nervosa. Os Sistemas Nervoso Central e Autônomo não são atingidos. Na maior parte dos casos, há recuperação para os indivíduos doentes, apesar de nos casos mais graves poderem permanecer deficiências motoro-sensitivas.

Neurotoxicidade Experimental

Uma neuropatia periférica comparável à que sucede no ser humano, tem sido reproduzida em estudos feitos em ratos, gatos, macacos, galinhas e pombos, expostos ao n-hexano. Nos animais de experiência, o desenvolvimento da neuropatia periférica parece ter efeitos mais profundos a nível do sistema motor que do sensitivo, tal como se verifica nos indivíduos que praticam o abuso de solventes (toxicodependentes). Isto deve-se provavelmente ao facto das exposições com animais se efectuarem normalmente a elevadas concentrações e muitas vezes continuamente. Fragilidade nas patas traseiras com extensão incompleta, andar vacilante e cauda pendente, são os principais efeitos observados.

Toxicocinética

Os alcanos alifáticos como o n-hexano, podem ser metabolizados de modo semelhante em organismos tão diversos como as bactérias até aos mamíferos. Nos Vertebrados, o sistema de oxidases dependentes do citocromo P450 existentes no fígado e outros tipos de células, desempenha um papel fundamental no metabolismo oxidativo. A oxidação dos alcanos pode ocorrer em qualquer carbono, parecendo haver oxidases com diferentes afinidades consoante a posição do carbono. Da oxidação do n-hexano, pode resultar a formação do 1,2 ou 3-hexanol; A oxidação ocorre mais facilmente na

ligação de carbono mais fraca: o 1-hexanol é o menos provável destes produtos de oxidação do n-hexano; o 2-hexanol e o 3-hexanol deveriam ter iguais probabilidades de se formarem, no entanto, devido possivelmente à estereoquímica da molécula, o 2-hexanol é o produto de oxidação predominante. Da oxidação do 2-hexanol, resulta a formação de metil-m-butilcetona ou 2,5-hexanodiol seguido de 5-hidroxi-2-hexanona, 2,5-hexanodiona e outros metabolitos (Figura 1).

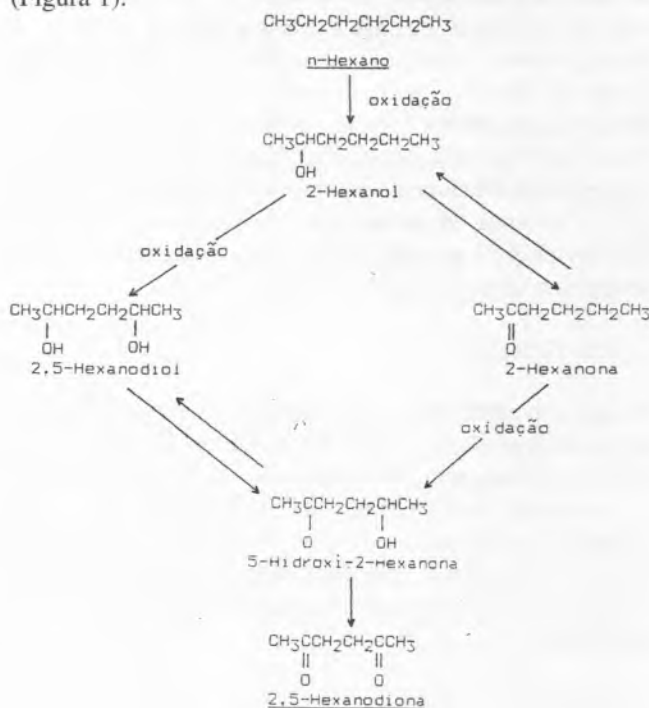


FIGURA 1
Biotransformação do n-hexano

Perbellini et al. encontraram diferenças interespecíficas na excreção urinária dos metabolitos do n-hexano. O principal metabolito urinário no rato é o 2,5-dimetilfurano, enquanto que o 2-hexanol o é no coelho e no macaco.

Indivíduos expostos a concentrações de n-hexano entre 10 e 140 ppm, excretaram na urina de 0,4 a 21,7 mg/l de 2,5-hexanodiona. No homem, os metabolitos urinários incluem a 2,5-hexanodiona (2,5-HD), 2-hexanol, 2,5-dimetilfurano e – valerolactona: a 2,5-HD é o principal metabolito excretado no ser humano.

Qualquer produto que afecte a actividade das oxidases dependentes do citocromo P450, vai alterar o metabolismo e a neurotoxicidade do n-hexano. Assim, a exposição ao tolueno, diminui a potência neurotóxica do n-hexano, diminuindo igualmente a excreção urinária de todos os metabolitos do mesmo; O fenobarbital, aumenta a excreção urinária dos metabolitos do n-hexano, e estimula a hidroxilação do n-hexano em 2 e 3-hexanol.

Os metabolitos do n-hexano incluindo o 2-hexanol, 2,5-hexanodiol, 5-hidroxi-2-hexanona e 2,5-HD, não têm sido referidos como causadores de neurotoxicidade no homem; no entanto, todos são capazes de originar uma axonopatia, morfológicamente idêntica à produzida pelo n-hexano, em animais de laboratório.

A neurotoxicidade relativa do n-hexano e seus metabolitos, tem sido estudada em ratos e galinhas, com a obtenção de

resultados semelhantes: a neurotoxicidade do n-hexano e metabolitos aumenta com a oxidação e é directamente proporcional à quantidade de 2,5-HD resultante. Um outro aspecto a considerar, é a permanência prolongada e a excreção lenta da 2,5-HD no organismo.

Ângelo verificou que a 2,5-HD é em grande parte metabolizada a CO₂ (até 45%), mas a sua incorporação em macromoléculas e elementos celulares dos tecidos, é responsável pela persistência da mesma nos tecidos; O cérebro e músculo, apresentam as semividas mais longas, 33 e 32 dias respectivamente, após 21 dias de exposição i.p. (intra-peritoneal).

Neurotoxicidade das Dicetonas

A verificação da importância da 2,5-HD na origem da neurotoxicidade, levou à execução de estudos a nível de características da estrutura da molécula capazes de indu-

zir uma axonopatia. Várias dicetonas incluindo a 2,4-pentanodiona, 2,3-hexanodiona, 2,4-hexanodiona, 2,5-hexanodiona, 3,3-dimetil-2,5-hexanodiona, 3,4-dimetil-2,5-hexanodiona, 2,6-heptanodiona, 3,5-heptanodiona e 3,6-octanodiona, têm sido estudadas em relação aos seus efeitos neurotóxicos (Figura 2). Esta série de compostos difere quanto ao comprimento da cadeia carbonada, distância entre os dois grupos carbonilo e simetria da molécula. Só os compostos que têm 2 grupos carbonilo em posição γ são capazes de produzir uma patologia axonal semelhante à do n-hexano. Do aumento do comprimento da cadeia de hexanodiona para octanodiona, resulta uma diminuição da actividade; Também, a adição de 2 grupos metilo na posição 3 da 2,5-HD diminui substancialmente a neurotoxicidade, enquanto a adição de 1 único grupo metilo na posição 3 ou 4 da mesma molécula, aumenta muito a neurotoxicidade.

Dicetona	Estrutura	Espaço entre grupos carbonilo	Neuropatia axonal
2,4-Pentanodiona	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CCH}_2\text{CCH}_3 \end{array}$	β	Não
2,3-Hexanodiona	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CCHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	α	Não
2,4-Hexanodiona	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CCH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	β	Não
2,5-Hexanodiona	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3 \end{array}$	γ	Sim
2,5-Heptanodiona	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	γ	Sim
2,6-Heptanodiona	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3 \end{array}$	δ	Não
3,5-Heptanodiona	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	β	Não
3,6-Octanodiona	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$	γ	Sim
3,3-Dimetil-2,5-hexanodiona	$\begin{array}{c} \text{OCH}_3 \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CCHCH}_2\text{CCH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	γ	Sim
3,4-Dimetil-2,5-hexanodiona	$\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CCHCHCCH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3\text{CH}_3 \end{array}$	γ	Sim

FIGURA 2

Estrutura das dicetonas susceptíveis de causar uma axonopatia periférica distal com tumefacção dos axónios

Mecanismo de Acção

Apesar de vários mecanismos de acção terem sido identificados, nenhuma teoria, até hoje, recebeu aceitação geral. Spencer, Sabri e colegas, admitiram que a inibição de alguns passos da glicólise pela 2,5-HD e outros compostos neurotóxicos, deve ser a causa fundamental das axonopatias distal-central- periféricas; As funções neurológicas, particularmente as funções de transporte axonal, estão altamente dependentes da glicólise.

A interferência com componentes do citoesqueleto do axónio, tais como neurofilamentos e neurotúbulos, podem explicar os danos a nível dos axónios resultantes das γ -dicetonas. Verificou-se que alterações na função neurotubular, podem contribuir para diminuir o fluxo axoplásmico no nervo ciático de ratos expostos à metil-n-butilcetona (metabolito do n-hexano). A acumulação de neurofilamentos nos nódulos de Ranvier e a distribuição anormal de neurotúbulos, constituem o suporte do conceito de interacção do citoesqueleto com a 2,5-HD.

Não foram ainda demonstrados quais os efeitos a nível dos neurofilamentos que explicam a neurotoxicidade, no entanto, a indução de pirróis nos neurofilamentos pela 2,5-HD, tem sido sugerida como provável mecanismo de acção.

A confirmação da interacção da 2,5-HD com proteínas neuronais, é evidenciado no trabalho de DeCaprio que refere que, da exposição de galinhas a 2,5-HD, resulta a formação de «aductos» de 2,5-dimetilpirrol com as proteínas, e que a 2,5-HD forma ϵ -N-(2,5-metilpirrolil) aductos com a lisina, in vivo. As proteínas do axónio e axolema, particularmente proteína mielínica básica, ligam-se à 2,5-HD.

Aparecem também referidos outros mecanismos de acção associados à toxicidade do n-hexano ou da 2,5-HD, como, a inibição da função mitocondrial, formação de quelatos com o cálcio e inibição da acetilcolinesterase; Há no entanto pouco suporte que evidencie a relação causa-efeito.

No decurso do nosso projecto, determinámos a concentrações do n-hexano no ar, junto de trabalhadores que utilizavam colas na Indústria de Manufatura de Calçado;

Nos mesmos trabalhadores, no fim do dia de trabalho e no final da semana, eram recolhidas urinas. Estas eram depois analisadas, através da determinação da concentração de 2,5-HD. A 2,5-HD, foi também determinada em urinas de indivíduos não expostos. Verificámos que, a concentração de 2,5-HD na urina dos indivíduos expostos, era em média superior à dos não expostos. Pudemos assim confirmar a utilização da 2,5-HD como indicador biológico de exposição ao n-hexano.

Uma vez que as condições de exposição no local de trabalho são impossíveis de controlar, pois estão sujeitas a numerosas variáveis, iniciámos este estudo com animais, para podermos fixar as condições de exposição e analisar qualitativa e quantitativamente alguns metabolitos do n-hexano na urina. Já foram por nós realizadas várias experiências, com grupos de ratos Wistar, em que estes estiveram expostos ao n-hexano e à 2,5-HD; As urinas de 24 h foram recolhidas e analisadas, no que respeita a concentração de dois dos principais metabolitos que estamos a estudar.

A finalidade deste trabalho, é esclarecer a toxicocinética do n-hexano, principalmente no que se refere à excreção dos seus metabolitos neurotóxicos, com o objectivo de os utilizar como Indicadores Biológicos a uma exposição crónica ao n-hexano.

Nota: Este Projecto de Investigação é subsidiado pela Junta Nacional de Investigação Científica e Tecnológica e tem como Investigador Responsável a Prof.^a Aux. Maria Camila Batoreu Annibale.

Referências

- Casarett and Doull's, «Toxicology», (1986).
- John L. O'Donoghue, «Neurotoxicity of Industrial and Commercial Chemicals», vol. I e vol. II, (1985).
- Randall C. Baselt, «Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals», (1980).
- Robert R. Lawerys, «Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring», (1983).
- Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 22: 145-66, (1982).
- Toxicology and Applied Pharmacology, 68: 297-307, (1983).
- Toxicology and Applied Pharmacology, 71: 372-382, (1983).
- Toxicology and Applied Pharmacology, 87: 351-362, (1987).

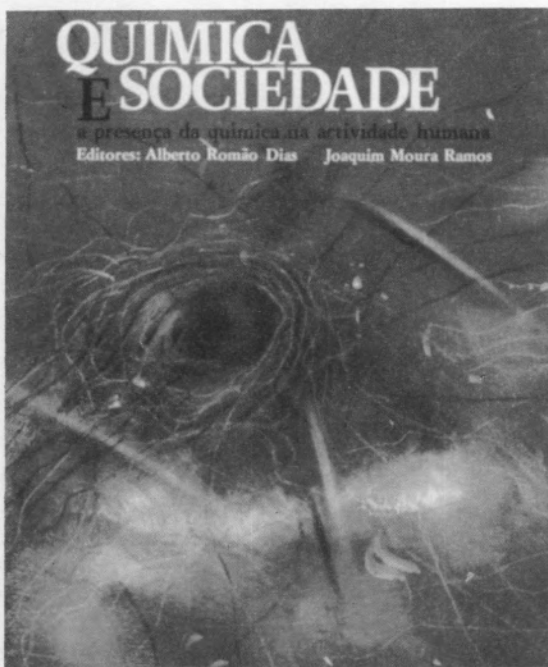


7th International Congress on Deterioration and Conservation of Stone

15 - 18 Junho 1992

Laboratório Nacional de Engenharia Civil

LISBOA



QUÍMICA E SOCIEDADE

e presença da química na actividade humana
Editores: Alberto Romão Dias Joaquim Moura Ramos

QUÍMICA E SOCIEDADE

A PRESENÇA DA QUÍMICA NA ACTIVIDADE HUMANA

ÍNDICE

**A Evolução Química no Espaço
e no Sistema Solar e o Problema da Origem
da Vida**

Joaquim J. Moura Ramos

**A Evolução Química na Terra e o Problema
da Origem da Vida**

Hernâni Maia

Moléculas da Vida

Ana Lobo

Química e Saúde

Eduarda Rosa e Fátima Norberto

**Química e Pré-História:
A Datação pelo Radiocarbono**

J. M. Peixoto Cabral

**Fotografia:
da Magia à Química-Física**

Eurico C. Melo

A Química na Arte

Maria Alzira A. Ferreira

Química e o Aumento das Produções Agrícolas

Joaquim Quelhas dos Santos

A Química e a Alimentação:

A Química na Cozinha

Vera F. Sá da Costa

Química; Crime; Sociedade

António Pinho de Aguiar

Um livro
indispensável
para todos
os interessados
no papel
da Química
na vida
da Sociedade

SÓCIOS SPQ
1000\$00

À VENDA
NAS
LIVRARIA
1800\$00

UMA
PUBLICAÇÃO
CONJUNTA
DA

SOCIEDADE PORTUGUESA DE QUÍMICA

E
DA

LIVRARIA ESCOLAR EDITORA

EDITORES

A. ROMÃO DIAS e J. MOURA RAMOS

COM O APOIO DA JNICT

NOME _____

MORADA _____

Sou sócio da SPQ e desejo receber um exemplar do livro **QUÍMICA E SOCIEDADE** para o que envio o cheque

N.º _____ do Banco _____, no Valor de 1000\$00, em nome da **Sociedade Portuguesa de Química,**

Av. da República, 37 - 4.º - 1000 LISBOA

