

Avaliação do risco da mistura de crómio hexavalente, níquel e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos a partir de dados de exposição ocupacional extraídos da literatura

Risk assessment of the mixture of hexavalent chromium, nickel and polycyclic aromatic hydrocarbons using occupational exposure data extracted from the literature

Ana Maria Tavares^{1,2}, Susana Viegas³, Henriqueta Louro^{1,2}, Thomas Goen⁴, Tiina Santonen⁵, Mirjam Luijten⁶, Andreas Kortenkamp⁷, Maria João Silva^{1,2}

m.joao.silva@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(2) Centro de Toxicogenómica e Saúde Humana. NOVA Medical School, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

(3) Centro de Investigação em Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Portugal

(4) Institute of Occupational, Social and Environmental Medicine, University Erlangen-Nürnberg, Germany

(5) Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland

(6) Centre for Health Protection, National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

(7) Centre for Pollution Research and Policy. College of Health, Medicine and Life Sciences, Brunel University London, UK

_Resumo

Na maioria dos contextos laborais ocorre, em geral, exposição a misturas de substâncias químicas. Este estudo, inserido na iniciativa HBM4EU, visou avaliar o risco de exposição a misturas de crómio hexavalente [Cr(VI)], níquel (Ni) e/ou hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) a partir de dados de exposição reportados em estudos realizados em várias indústrias na Europa. Para a avaliação do risco de misturas binárias (Cr e Ni) e ternárias (Cr, Ni e HAPs) calcularam-se os Quocientes de Risco (QR) e a Soma dos Quocientes de Risco (SQR) a partir dos dados de biomonitorização humana (BMH) e de medições dessas substâncias no ar. É geralmente aceite que um valor de QR ou SQR superior a 1 indica um risco acrescido para a saúde. Para a maioria das medições de exposição a partir de biomarcadores urinários obtiveram-se valores médios de SQR > 1, sendo que os respetivos QR calculados para cada uma das substâncias individuais por vezes não excederam os valores limite (QR < 1). Estes resultados mostram não só que existe um risco acrescido para a saúde decorrente da coexposição a estas substâncias em contexto ocupacional, como também que esse risco é frequentemente subestimado no processo clássico de avaliação de risco substância a substância. Com este estudo demonstrou-se a relevância de avaliar o risco decorrente da exposição a misturas, particularmente com base em dados de BMH, sendo esta uma abordagem mais realista do contexto ocupacional e que permite uma melhor caracterização do risco com vista a uma proteção mais eficaz da saúde dos trabalhadores.

_Abstract

In most occupational settings exposure to chemical mixtures generally occurs. This study, developed under the HBM4EU Initiative, aimed to assess the risk from occupational exposure to mixtures of hexavalent chromium [Cr(VI)], nickel (Ni) and/or polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs), based on exposure data collected from studies carried out in various European industries. To assess the risk of binary (Cr and Ni) and

ternary (Cr, Ni and PAHs) mixtures, Risk Quotients (RQ) and Sum of Risk Quotients (SQR) were calculated from human biomonitoring data (HBM) and measurements of these substances in the air. A QR or SQR value greater than 1 has been considered to indicate an increased health risk. For most exposure measurements from urinary biomarkers, mean values of SQR > 1 were obtained, with the respective QR calculated for each of the individual substances sometimes not exceeding the threshold values (QR < 1). These results show not only that there is an increased health risk arising from co-exposure to these substances in an occupational context, but also that this risk is often underestimated in the classic substance-by-substance risk assessment process. This study demonstrated the relevance of applying a mixture risk assessment, particularly based on HBM data, which is a more realistic approach to the occupational context and allows for a better risk characterization with a view to more effective protection of workers' health.

_Introdução

A exposição ocupacional a misturas de crómio hexavalente [Cr(VI)], níquel (Ni), e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAPs) pode ocorrer em diversos contextos industriais, nomeadamente na produção de alumínio, nas indústrias de fundição e em siderurgia (1,2). É de salientar que o Cr, o Ni e o benzo(a)pireno, entre outros HAPs, foram das principais substâncias a que os trabalhadores de soldadura e de corte por chama estiveram expostos entre 2007 e 2009, na Finlândia (3). Para além disso, a exposição combinada ao Cr(VI) e ao Ni pode ocorrer em atividades de solda-



dura (4,5) e, ainda, em atividades como a pintura e aplicação de ligas metálicas. Estas últimas podem também resultar numa exposição combinada ao Cr(VI) e HAPs (1).

A exposição ocupacional a estas substâncias ocorre, sobretudo, por via inalatória (6-8). A exposição ao Cr(VI) tem sido associada ao aparecimento de cancro do pulmão e das vias respiratórias (9) enquanto a exposição ao Ni tem sido associada a fibrose pulmonar e cancro, assim como a displasia epitelial e asma (6,10,11). Do mesmo modo, também a exposição prolongada a HAPs, nomeadamente ao benzo(a)pireno, aumenta o risco de cancro do pulmão (8,12). Estes efeitos na saúde levaram à classificação do Cr(VI), do Ni e do benzo(a)pireno como cancerígenos para o homem (IARC, grupo I) (7,13). Apesar das evidências existentes sobre a coexposição a Cr(VI), Ni e HAPs em ambiente ocupacional, os estudos sobre os seus possíveis efeitos combinados na saúde humana são ainda escassos. Alguns estudos *in vitro* têm descrito que a exposição de células a misturas de metais pesados produz efeitos tóxicos superiores aos esperados do somatório dos seus efeitos individuais, sugerindo um efeito sinérgico (14-16). Relativamente aos mecanismos celulares e moleculares, qualquer destas substâncias tem a capacidade de causar, direta ou indiretamente, quebras no DNA e alterações cromossómicas, tais como quebras cromossómicas e formação de micronúcleos (8,12). Para além disso, ambos os metais pesados podem ainda interferir nos mecanismos de reparação do DNA (6,17,18). Assim, também numa perspetiva mecanística é plausível que ocorram interações aos níveis do organismo, celular ou molecular que poderão determinar efeitos biológicos e/ou patológicos nos trabalhadores expostos, difíceis de prever a partir dos efeitos de cada uma das substâncias.

No que respeita à regulamentação, a mesma continua a basear-se fundamentalmente numa avaliação de risco suportada na toxicidade de cada substância individual (19,20), não considerando, portanto, um possível efeito combinado decorrente da coexposição a Cr(VI), Ni e HAPs.

O presente estudo foi desenvolvido no âmbito da iniciativa europeia em Biomonitorização Humana (HBM4EU) que visou desenvolver e harmonizar atividades de biomonitorização humana (BMH) na União Europeia, com vista a suportar futuras políticas de segurança de compostos químicos e suas misturas (<https://www.hbm4eu.eu/about-hbm4eu>).

_Objetivo

O estudo teve como objetivo realizar uma avaliação de risco da mistura de Cr(VI), Ni e/ou HAPs em vários contextos ocupacionais na Europa, baseando-se em dados de exposição externa e de biomonitorização humana extraídos da literatura.

_Métodos

Pesquisa bibliográfica

A pesquisa realizou-se entre maio e junho de 2020 através da organização de palavras-chave como “*human biomonitoring*”, “*Cr(VI)*”, “*nickel*” e “*PAHs*” em expressões de pesquisa que, posteriormente, se aplicaram na base de dados Pubmed® (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Definiram-se os seguintes critérios de inclusão:

- 1) Estudos contendo dados sobre biomarcadores de exposição ao Cr, Ni e/ou HAPs;
- 2) BMH realizada em ambiente ocupacional;
- 3) Estudos realizados em países da União Europeia.

Apenas se consideraram os artigos científicos com dados em humanos, redigidos em inglês, português, espanhol ou francês, e publicados entre 2000 e 2020. Extraíram-se, no total, 356 artigos e, após remoção dos duplicados, analisaram-se 293. Numa primeira fase, analisaram-se apenas títulos e resumos, sendo que os artigos que cumpriam os critérios de inclusão passaram a uma segunda fase (n=60), em foram analisados na sua totalidade. Pesquisaram-se ainda outros artigos em listas de referências, resultando na inclusão de mais um artigo. No final, a pesquisa resultou na seleção de 22 artigos, dos quais se extraíram dados de biomarcadores na urina e dados de exposição externa (medições no ar).



Avaliação do risco da exposição a misturas

Os valores de exposição extraídos a partir dos artigos selecionados foram utilizados para calcular a Soma dos Quocientes de Risco (SQR), tal como descrito na equação 1:

$$SQR = \sum_{i=1}^n \frac{NE_i}{VR_i} \quad (\text{Equação 1})$$

O Quociente de Risco (QR) é definido pelo quociente entre o nível de exposição (NE_i) e os valores de referência (VR_i), e foi calculado para cada uma das substâncias presentes na mistura. O valor de SQR — somatório dos QR de todas as substâncias presentes na mistura — indica se a mistura excederá o nível de risco considerado aceitável, isto é, um SQR=1. Desta forma foi possível inferir para cada estudo se a mistura representaria ou não um risco para a saúde dos trabalhadores.

Para o cálculo dos QR e SQR utilizaram-se valores de referência no ar, assim como os seus equivalentes de exposição na urina, os quais são apresentados na [tabela 1](#).

_Resultados e discussão

Em 19 dos 22 artigos selecionados eram apresentados dados de biomarcadores de exposição na urina, [eram ainda apresentados biomarcadores no sangue (n=5), no ar exalado (n=5) e no cabelo e saliva (n=1)], dos quais 15 mediram níveis de Cr e Ni (U-Cr e U-Ni), e dois mediram U-Cr, U-Ni e 1-hidroxipireno na urina (U-1-OHP).

As atividades de soldadura foram as mais frequentemente estudadas (n=9), seguindo-se estudos em incineradoras de resíduos perigosos (n=4). Todos os estudos em trabalhadores de soldadura mediram níveis de U-Cr e U-Ni. No [gráfico 1](#) estão representados os valores médios de QR e SQR obtidos para cada tipo de soldadura baseados em medições no ar e na urina. Os valores de SQR calculados com base em medições no ar variaram entre 0,12 e 31,7 enquanto os calculados a partir dos valores medidos na urina variaram entre 0,56 e 10,9.

Os valores de SQR no ar foram excedidos na maioria dos estudos focados em atividades de soldadura, obtendo-se valores médios de SQR > 1 para todos tipos de soldadura ([gráfico 1a](#)). No que respeita às medições de U-Cr e U-Ni, foram também obtidos valores médios de SQR>1 para a maioria dos tipos de soldadura, apesar de nalguns casos os valores de QR não excederem o valor de 1, pelo menos para um dos metais ([gráfico 1b](#)). Estes dados mos-

Tabela 1: Valores toleráveis de risco e valores-limite utilizados nos cálculos da avaliação de risco de misturas.

Substâncias	Valores toleráveis no ar ^a (µg/m ³)	Valores-limite na urina	
		µg/g creatinina	µg/L
Cr(VI)	1,0	1,20 ^b	1,63 ^c
Níquel	6,0	2,21 ^c	3,00 ^d
Benzo(a)pireno	0,07	1,03 ^d (para o 1-OHP)	1,40 ^e (para o 1-OHP)

^a *Technical Rules for Hazardous Substances*, AGS, 2021 ⁽²¹⁾.

^b Baseado na equação de regressão apresentada por Viegas, et al. (2022): $y=0.647+0.541x$ ⁽²²⁾.

^c Conversão de µg/g creatinina para µg/L e de µg/L para µg/g creatinina através do valor-padrão da creatinina (~1.36 g/L de urina).

^d Valor recomendado pelo SCOEL como valor biológico de referência (*Biological Guidance Value – BGV*) para o níquel ⁽²³⁾.

^e Calculado a partir da relação dose-resposta entre a concentração de Benzo(a)pireno no ar e o 1-hidroxipireno (1-OHP) na urina; *RAC note*, ECHA, 2018 ⁽²⁴⁾.



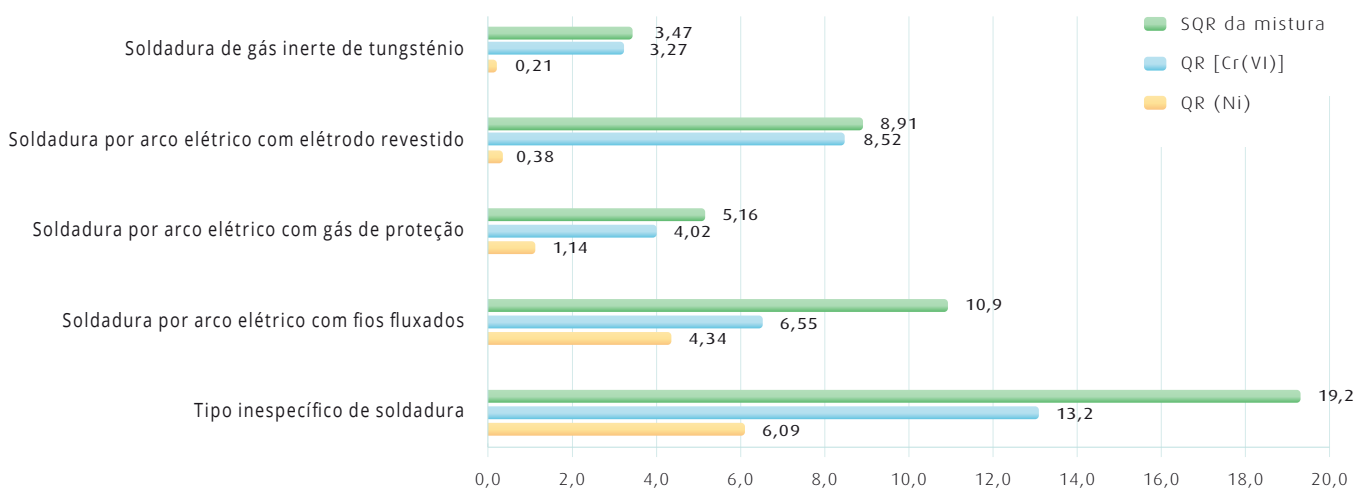
artigos breves_ n. 7

tram que, apenas medindo a exposição a uma das substâncias individualmente, em alguns casos, não teria sido estimado um risco para a saúde humana, o que destaca a importância de considerar todas as substâncias envolvidas na mistura de modo a realizar uma avaliação do risco mais realista.

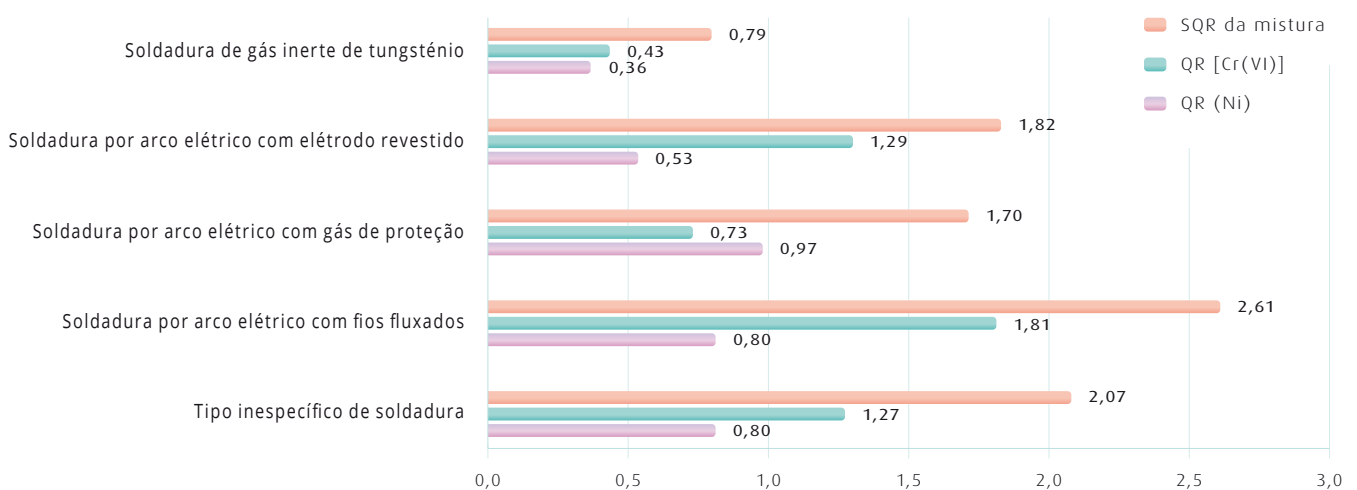
Estes resultados são preocupantes, uma vez que o Cr(VI) e o Ni são cancerígenos e ambos têm o pulmão como órgão alvo (7,18). O facto de possuírem modos de ação semelhantes aumenta ainda a possibilidade de ocorrerem efeitos interativos entre ambas as substâncias ao nível celular. Apesar disso, os seus efeitos combinados não são habi-

Gráfico 1 (a,b) Avaliação de risco em misturas por tipo de soldadura, baseados nos níveis de Cr e Ni: medidos no ar (exposição externa) e medidos na urina (exposição interna).

A – Exposição externa



B – Exposição interna



Um QR ou SQR > 1 indica risco de efeitos na saúde.



tualmente considerados em atividades de rotina de avaliação do risco ocupacional.

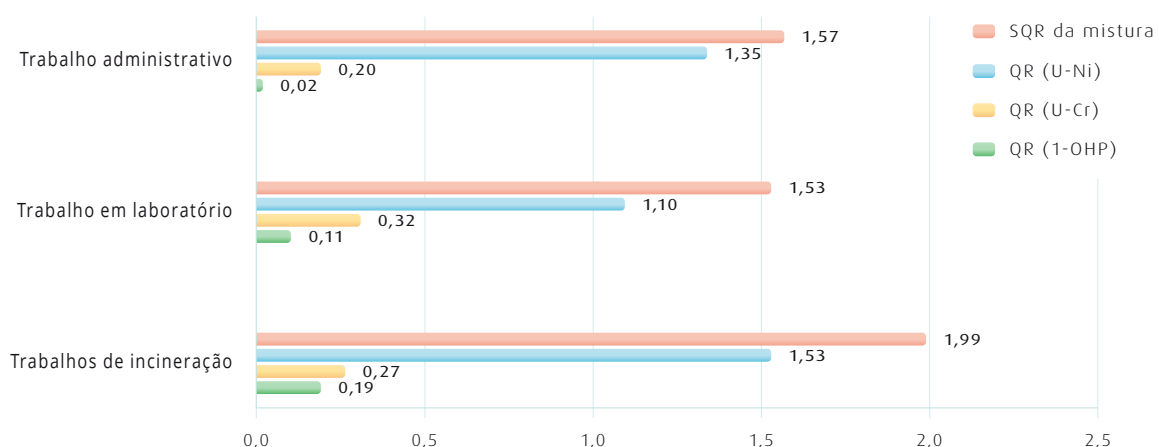
Comparando o **gráfico 1a** e **1b** podemos observar que os valores de SQR foram mais elevados quando calculados a partir das medições no ar do que a partir de medições na urina (**gráfico 1**). Este facto pode dever-se ao uso de equipamento de proteção individual por parte dos trabalhadores, levando a uma menor exposição interna a estas substâncias, relativamente ao esperado a partir dos dados de exposição externa. Contudo, é também importante salientar que a avaliação da exposição baseada unicamente na exposição externa poderá ser insuficiente para detetar potenciais riscos para a saúde. Considerar a BMH na avaliação de risco é vantajoso uma vez que a mesma é representativa de todas as vias de exposição, traduzindo-se numa fiável avaliação do nível de exposição atingindo no organismo.

De entre os estudos analisados apenas dois reportaram valores de exposição na urina para as três substâncias em estudo: Cr, Ni e HAPs (medidos através do metabólito urinário do pireno, o 1-OHP), ambos realizados em incineradoras de resíduos perigosos. No entanto, já tem sido demonstrada a coexposição a estas substâncias em diversos outros contextos ocupacionais, nomeadamen-

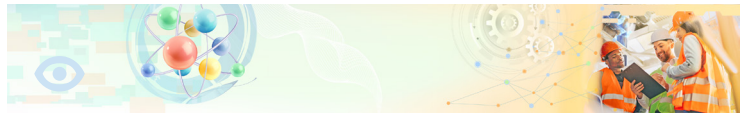
te em centros de reparação e pintura automóvel, laboratórios de análise química, siderurgias, e indústria aeronáutica (**1,2,3,25**). Deste modo, constata-se que são ainda escassos os estudos sobre a exposição ocupacional a misturas de forma geral, e em particular destas substâncias. No **gráfico 2** estão representados os valores médios de QR e SQR obtidos para cada atividade.

Como se pode verificar, obtiveram-se valores de SQR > 1 em todos os cenários de exposição, inclusive em atividades laborais consideradas de baixa exposição (ex.: funções administrativas), apesar dos valores de QR < 1 observados para o Cr e HAPs. O facto destes trabalhadores administrativos apresentarem valores de exposição a estas misturas que se revelaram preocupantes, pode dever-se aos mesmos exercerem as suas funções nas mesmas instalações industriais, embora em espaços diferentes. Os trabalhadores administrativos não utilizam, em geral, qualquer equipamento de proteção individual, contrariamente aos restantes trabalhadores que têm informação sobre a necessidade de se protegerem. Os resultados apresentados evidenciam também o risco acrescido em que incorrem esses trabalhadores nas indústrias visadas bem como a necessidade de os incluir em iniciativas de vigilância e/ou intervenção ao nível da saúde ocupacional.

Gráfico 2 Resultados da avaliação de risco em misturas por tipo de atividade, baseados nos níveis de Cr, Ni e 1-OHP medidos na urina dos trabalhadores (exposição interna).



Um QR ou SQR > 1 indica risco de efeitos na saúde.



Conclusões

Os resultados deste estudo salientam que uma avaliação de risco unicamente baseada na exposição a substâncias individuais e seus efeitos poderá ser insuficiente, por não considerar potenciais interações resultantes da exposição combinada e/ou cumulativa a essas substâncias. A aplicação de uma abordagem de avaliação de risco de misturas a dados de BMH obtidos nestes ou noutros contextos laborais, assim como a colaboração entre diferentes disciplinas – toxicologia, epidemiologia e avaliação de risco, entre outras – permitirão uma melhor caracterização do risco dos trabalhadores. Esta constituirá uma abordagem mais realista do contexto ocupacional, fornecerá evidência científica de suporte à atuação das autoridades competentes e permitirá uma proteção mais eficaz da saúde dos trabalhadores.

Financiamento:

Este estudo recebeu financiamento do programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia, sob o acordo de subvenção n.º 733032 (Projeto HBM4EU) e recebeu cofinanciamento das organizações dos autores.

Referências bibliográficas:

- (1) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chemical agents and related occupations. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100(Pt F). <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100F.pdf>
- (2) Wang T, Feng W, Kuang D, et al. The effects of heavy metals and their interactions with polycyclic aromatic hydrocarbons on the oxidative stress among coke-oven workers. Environ Res. 2015 Jul;140:405-13. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.04.013>
- (3) European Agency for Safety and Health at Work. Exposure to carcinogens and work-related cancer: A review of assessment methods: European Risk Observatory Report. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2014. <https://osha.europa.eu/sites/default/files/616-SoaR-work-related-cancer-with-executive-summary.pdf>
- (4) Pesch B, Lehnert M, Weiss T, et al. Exposure to hexavalent chromium in welders: Results of the WELDOX II field study. Ann Work Expo Heal. 2018;62(3):351-61. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxy004>
- (5) Weiss T, Pesch B, Lotz A, et al. Levels and predictors of airborne and internal exposure to chromium and nickel among welders-Results of the WELDOX study. Int J Hyg Environ Health. 2013;216(2):175-83. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.07.003>
- (6) Annangi B, Bonassi S, Marcos R, et al. Biomonitoring of humans exposed to arsenic, chromium, nickel, vanadium, and complex mixtures of metals by using the micronucleus test in lymphocytes. Mutat Res Rev Mutat Res. 2016 Oct-Dec;770(Pt A):140-61. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.03.003>
- (7) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts: Nickel and Nickel Compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100 (Pt C):169-218. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>
- (8) Kim KH, Jahan SA, Kabir E, et al. A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. Environ Int. 2013 Oct;60:71-80. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2013.07.019>
- (9) U.S. National Institute for Occupational Safety and Health. Criteria for a Recommended Standard. Occupational exposure to hexavalent chromium. Washington, 2013. https://www.cdc.gov/niosh/docs/2013-128/pdfs/2013_128.pdf?id=10.26616/NIOSHPUB2013128
- (10) Barchowsky A, O'Hara KA. Metal-induced cell signaling and gene activation in lung diseases. Free Radic Biol Med. 2003;34(9):1130-5. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00059-5](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00059-5)
- (11) Grimsrud TK, Berge SR, Haldorsen T, et al. Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. Am J Epidemiol. 2002;156(12):1123-32. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf165>
- (12) European Commission. Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. SCOEL/REC/404 Polycyclic Aromatic Hydrocarbon mixtures containing benzo[a]pyrene (PAH): Recommendation. Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2016. <https://op.europa.eu/pt/publication-detail/-/publication/cfde0907-c67f-11e6-a6db-01aa75ed71a1>
- (13) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Benzo[a]pyrene. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2014;100 (Pt F):111-144. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100F-14.pdf>
- (14) Feng Z, Hu W, Rom WN, et al. Chromium(VI) exposure enhances polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA binding at the p53 gene in human lung cells. Carcinogenesis. 2003;24(4):771-8. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg012>
- (15) Peng C, Muthusamy S, Xia Q, et al. Micronucleus formation by single and mixed heavy metals/loids and PAH compounds in HepG2 cells. Mutagenesis. 2015;30(5):593-602. <https://doi.org/10.1093/mutage/gev021>
- (16) Sánchez-Martín FJ, Fan Y, Carreira V, Ovesen JL, et al. Long-term coexposure to hexavalent chromium and B[a]P causes tissue-specific differential biological effects in liver and gastrointestinal tract of mice. Toxicol Sci. 2015;146(1):52-64. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv070>
- (17) Das KK, Reddy RC, Bagoji IB, et al. Primary concept of nickel toxicity – An overview. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2019;30(2):141-52. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0171>
- (18) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Arsenic, Metals, Fibres and Dusts: Chromium (VI) compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012;100 (Pt C):147-67. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100C-9.pdf>
- (19) Kortenkamp A, Faust M. Regulate to reduce chemical mixture risk. Science. 2018 Jul 20;361(6399):224-6. <https://doi.org/10.1126/science.aat9219>
- (20) Rotter S, Beronius A, Boobis AR, et al. Overview on legislation and scientific approaches for risk assessment of combined exposure to multiple chemicals: the potential EuroMix contribution. Crit Rev Toxicol. 2018;48(9):796-814. <https://doi.org/10.1080/10408444.2018.1541964>
- (21) Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Ausschuss für Gefahrstoffe. Technische Regeln für Gefahrstoffe: Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen (TRGS 910, Fassung 1.7.2022). https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-910.pdf?__blob=publicationFile&v=17
- (22) Viegas S, Martins C, Bocca B, et al. HBM4EU Chromates Study: Determinants of Exposure to Hexavalent Chromium in Plating, Welding and Other Occupational Settings. Int J Environ Res Public Health. 2022 Mar 19;19(6):3683. <https://doi.org/10.3390/ijerph19063683>
- (23) ECHA Committee for Risk Assessment RAC. Opinion on scientific evaluation of occupational exposure limits for Nickel and its compounds. Helsinki: European Chemicals Agency. 2018. <https://echa.europa.eu/documents/10162/9e050da5-b45c-c8e5-9e5e-ata2ce908335>



artigos breves_ n. 7

- (24) ECHA Committee for Risk Assessment RAC. Note on reference dose-response relationship for the carcinogenicity of pitch, coal tar, high temperature and on PBT and vPvB properties. Helsinki: European Chemicals Agency. 2018.
https://echa.europa.eu/documents/10162/17229/ctpht_rac_note_en.pdf
- (25) Colman Lerner JE, Elordi ML, Orte MA, et al. Exposure and risk analysis to particulate matter, metals, and polycyclic aromatic hydrocarbon at different workplaces in Argentina. *Environ Sci Pollut Res.* 2018;25(9):8487-96.
<https://doi.org/10.1007/s11356-017-1101-0>