



ESCOLA SUPERIOR DE
TECNOLOGIA DA SAÚDE
DE LISBOA



INSTITUTO
POLITÉCNICO
DE LISBOA

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL A NANOPARTÍCULAS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA - ESTUDO EXPLORATÓRIO**

AVELINA MARIA DA CRUZ PEREIRA BETTENCOURT MONIZ

ORIENTADOR: MESTRE PAULA ALBUQUERQUE - Professora Coordenadora da
área científica de Saúde Ambiental da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de
Lisboa

Mestrado em Segurança e Higiene no Trabalho

Lisboa, 2013

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**EXPOSIÇÃO PROFISSIONAL A NANOPARTÍCULAS NA INDÚSTRIA
FARMACÊUTICA - ESTUDO EXPLORATÓRIO**

AVELINA MARIA DA CRUZ PEREIRA BETTENCOURT MONIZ

ORIENTADOR: MESTRE PAULA ALBUQUERQUE - Professora Coordenadora da área científica de Saúde Ambiental da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

JÚRI:

Presidente: Professora Doutora Susana Viegas – Prof. Adjunta da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa;

Arguente: Professor Doutor João Gomes – Prof. Coordenador com Agregação do Instituto Superior de Engenharia de Lisboa;

Mestrado em Segurança e Higiene no Trabalho

(esta versão incluiu as críticas e sugestões feitas pelo júri)

Lisboa, 2013

“Nanomaterial” means a natural incidental or manufactured material containing particles, in an unbound state or as an aggregate or as an agglomerate and where, for 50% or more of the particles in the number size distribution, one or more external dimension is in the size range 1nm-100 nm”

The Commission Communication of 7 June 2005 “Nanosciences and nanotechnologies: action plan for Europe 2005-2009”

...the definition will be reviewed by December 2014, in the light of experience and of scientific and technological developments...

" O futuro não é pré-determinado. É pelo menos em parte sujeito à nossa influência. O nosso interesse deve ser, pois, focalizar futuros previsíveis tanto quanto os que são possíveis e prováveis. "

Alvin Toffler

A autora deste trabalho não aderiu por vontade própria ao recente acordo ortográfico, motivo porque a escrita segue a convenção anterior.

AGRADECIMENTOS

Quero dedicar algumas palavras de agradecimento a todos os que me apoiaram e motivaram ao longo deste trabalho.

Ao meu marido, Luís Bettencourt Moniz, e ao nosso filho, José Miguel Moniz, pelo tempo que lhes neguei e pelo seu incentivo permanente. Aos meus pais e irmã pela confiança que me transmitem.

Presto o meu reconhecimento à Professora Paula Albuquerque, orientadora desta dissertação, e à Professora Doutora Carla Viegas, coordenadora do Mestrado de Higiene e Segurança do Trabalho, por me terem estimulado a aprofundar os riscos profissionais, neste caso, o risco químico, em geral, e as nanopartículas, em particular.

À minha amiga Ana Rocha, Mestra em Psicologia, que me acompanhou na definição e no controlo das tarefas e das metodologias aplicadas.

Um agradecimento particular à minha amiga Leonor Figueiredo que reviu o texto final.

O meu último agradecimento, não menos importante, vai para o universo da empresa que me acolheu, empresa que trilha, há 52 anos, os princípios éticos da orientação para o cliente, do rigor científico, do trabalho em equipa e a constante procura na resolução de problemas difíceis, com soluções valorizadas pelos clientes.

Um obrigado a todos os trabalhadores, com quem tenho o prazer de trabalhar e, em particular, aos que foram seleccionados para este estudo. São eles que me fazem sentir paixão pelo trabalho que ali desenvolvo, como médica focada nas pessoas e na prevenção dos eventuais riscos para a sua saúde. Só assim me sinto viva e empenhada em saber sempre mais, atenta aos riscos emergentes ou às causas não explicadas dos problemas do dia-a-dia. Alguns dos trabalhadores constituem a amostra deste estudo, outros serão os beneficiários do desenvolvimento deste projecto. Uma empresa com riscos acautelados tem melhor saúde e melhor futuro, cumprindo uma importante responsabilidade social.

RESUMO

As Nanopartículas têm uma quota de produção crescente na indústria farmacêutica. Após a revisão bibliográfica das publicações mais significativas sobre este tema emergente, procedeu-se à sua análise crítica, para a elaboração deste projecto.

Pretendemos estudar uma população de 40 trabalhadores do sexo masculino, numa linha de produção farmacêutica com eventual exposição profissional. As variáveis estudadas foram a idade, data de admissão, experiência na função, nível socio-económico, actividades extra-laborais, posto de trabalho, escolaridade, antiguidade, tempo de exposição, hábitos tabágicos e estado de saúde.

Para caracterização das variáveis recorreu-se a um inquérito sócio-demográfico com consentimento informado dos trabalhadores. Foi feita uma avaliação das condições de trabalho e a avaliação do estado subjectivo de saúde com recurso a um instrumento- Inquérito de Avaliação do Estado de Saúde-SF36.

Foi efectuada avaliação de risco qualitativa utilizando a metodologia de Control Banding.

Os resultados confirmam uma elevada pontuação nas 8 subdimensões da avaliação subjectiva de saúde SF36, quando comparados com valores da população portuguesa. A avaliação de risco mostra que os meios de confinamento actualmente em uso são superiores aos recomendados pela ferramenta CB Nanotool.

Propõe-se ainda algumas Recomendações com destaque para um Plano de vigilância ocupacional. Mais estudos devem ser efectuados, nesta área, e mais partilha de informação sobre este tema entre os técnicos de Higiene Segurança do Trabalho e Médicos do Trabalho

Palavras-chave: Nanopartículas, Indústria farmacêutica, Risco ocupacional; Saúde Ocupacional; Boas práticas em Higiene e Segurança do trabalho

ABSTRACT

Nanoparticles have an increasing share of production in the pharmaceutical industry. After the bibliographic review of the most significant publications about this emergent theme, we proceeded to the critical analysis and we elaborated the current project.

We intend to study a population of 40 male workers of a pharmaceutical industry's company with occupational exposure to nanoparticles. The variables analyzed were age, date of admission, experience in the work area, socio-economic level, extra-labor activities and hobbies, job, schooling, level of seniority, exposure to nanoparticles, smoking habits and subjective health condition.

To characterize these variables, we used a socio-demographic survey in accordance with the worker's written informed consent. Health condition was determined using a short form health survey instrument - SF36 (with a validated version for the Portuguese language).

A qualitative risk evaluation was made (Control Banding methodology)

The results confirm a high score in the 8 health scales of the subjective health evaluation (SF36), when compared to the standard results of the Portuguese population. The risk evaluation shows the current means of confinement are superior to the ones recommended by the CB nanotool instrument. Recommendations and a plan of occupational surveillance are proposed to the affected workers. More studies and more information share should be conducted in this emergent area

Key words: Nanoparticles; Pharmaceuticals; Occupational Risk; Occupational Health; Good Practices in Workplace Health and Safety

ABREVIATURAS E SIGLAS

ACGIH	American Conference of Industrial Hygienists
APA	American Psychological Association
ACT	Agência para as Condições de Trabalho
APIs	Active Pharmaceutical Ingredient
Aux	Auxiliar
AVAC	Aquecimento, ventilação e ar condicionado
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
CCOSH	Canadian Centre for Occupational, Safety and Health
CEE	Comunidade Económica Europeia
CMT	Curso de Medicina do Trabalho
CNPCR	Centro Nacional de Protecção Contra Riscos Profissionais
CT	Ciclo de trabalho
DGS	Direcção Geral da Saúde
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EASHW	European Agency for Safety and Health at Work
EN	European Norm
EPA	Environment Protection Agency (United States)
EU	European Union
EUA	Estados Unidos da América
HEPA	High-efficiency particulate air
Hicoflex®	Material handling for flexible containers – tipo de saco ou adaptador que permite minimizar a exposição
HSE	Health and Safety Executive
I&D	Investigação e Desenvolvimento
IARC	International Agency for Research on Cancer

IBC	Intermediate Bulk container
ICCT	International Chemical Control Toolkit
ICOH	International Commission of Occupational Health
IOHA	International Occupational Hygiene Association
IOP	Internal Operating Process
INRS	Institut National de Recherche et de Sécurité
IRL	Irlanda
JMP	Statistical Discovery Trade Mark from SAS
Lab	Laboratório
LC	Laboração Contínua
LT	Local de Trabalho
MAK	Maximale Arbeitsplatz Konsentration
MDHS	Methods for the Determination of Hazardous Substances
MT	Medicina do Trabalho/médico do Trabalho
mT	médico do Trabalho
n.s.	Não significativa
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
NM	Não medido
NOAEL	No Observed Effect Level
NP	Nanopartícula
NRC/IOM	National Research Council / Institute of Occupational Medicine
NTC	Nanotubos de carbon
NTP	United States National Toxicology Program
OAEL	Observed Effect Level
OEL	Occupational Exposure Limits
OIT	Organização Internacional do Trabalho
OM	Ordem dos Médicos

OMS	Organização Mundial da Saúde
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
p.	Página
pp.	Páginas
ppm	Partes por milhão
PUF	Partículas ultra-finas
PT	Posto de trabalho
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
SAS	SAS software
SHST	Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho
SWCNTs	Single Wall Carbon Nanotubes, Nanotubos de carbono de parede única
SO	Saúde Ocupacional
Tacki-Mat®	Marca registado de tapete adesivo que agarra partículas
TAM	Tanque armazenagem Médio (IBC em inglês)
TAM	Tanque de Armazenagem Médio
TLV	Threshold Limit Value
UE	União Europeia
UF	Ultra-finas
UK	United Kingdom
USA	United States of America
VLE	Valor limite de exposição
VM>0,3	Valor médio das concentrações superiores a 0,3 ppm por laboratório
WHO	World Health Organization

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vii
ÍNDICE	x
FIGURAS E TABELAS	xii
1 Introdução	1
2 Nanopartículas e nanotecnologia	5
2.1 Breve resenha histórica.....	5
2.2 Definições	10
2.3 Fontes de emissão.....	11
2.4 Natureza química	11
2.5 Nanopartículas vs. Partículas Ultra Finas.....	12
2.6 Nanopartículas e Ambiente	12
2.7 Tratamento da superfície	12
2.8 Determinantes dos efeitos tóxicos das Nanopartículas na saúde.....	13
2.9 Nanotubos de Carbono	13
2.10 TOXICOLOGIA	18
2.11 Vigilância Ocupacional.....	24
2.12 Avaliação da Exposição	29
2.13 Monitorização Ambiental	30
2.14 Monitorização Biológica	32
2.15 Aspectos éticos a considerar em ambientes expostos a Nanopartículas.....	33
2.16 A saúde ocupacional na indústria farmacêutica.....	33
2.17 NanoMedicina	36
2.18 Avaliação de risco na Indústria farmacêutica.....	39
2.19 Prevenção pelo Design	40
2.20 <i>Control Banding Nanotool</i>	41
3 Metodologia.....	47
3.1 Amostra.....	47
3.2 Instrumentos utilizados.....	47

3.2.1	Inquérito de Avaliação do estado de Saúde (SF-36)	48
3.3	Procedimento	52
3.4	Ensaio Piloto	52
3.5	Recolha de dados	53
4	Apresentação dos Resultados.....	55
4.1	Caracterização da zona de produção.....	55
4.2	Avaliação de riscos e impactes	58
4.3	Inquérito SF36.....	59
4.4	<i>Control Banding Nanotool</i>	63
5	Discussão dos Resultados	65
5.1	Discussão dos dados da revisão bibliográfica	65
5.2	Justificação das opções metodológicas.....	75
5.3	Limitações e dificuldades no estudo.....	75
6	Conclusão	77
7	Recomendações	79
7.1	Plano de vigilância ocupacional dos trabalhadores	80
8	Referências Bibliográficas	83
8.1	Publicações.....	83
8.2	Livros, Opiniões e Boletins.....	96
8.3	Standards e Referências.....	97
8.4	Legislação e Regulações	97
8.5	Websites	97
8.6	Links e referências electrónicas	97
8.7	Bibliografia	99
9	Apêndices	101
9.1	Protocolo apresentado	101
9.2	Cronograma	104
9.3	Pedido de autorização do SF36	105
9.4	Consentimento informado	106
9.5	Inquérito Baua.....	107
9.6	Tabelas Informáticas.....	108
9.7	Avaliação de Riscos e Impactes.....	131
9.7.1	Riscos e impactes	131
9.7.2	Visitas	132

9.8	Recomendações da AECOM	134
	Índice de Anexos.....	135
	Anexo I Organigrama da Linha <i>Pharm Ops</i>	136
	Anexo II Escala de rotação das 4 equipas.....	137
	Anexo III Riscos e impactos (metodologia).....	138
	Anexo IV Resultados de avaliação de CB Nanotools	140
	Anexo V Inquérito SF36v2 (versão Portuguesa).....	141
	Anexo VI SF36	143
	Anexo VII SOP – Adaptada de Duke University	144
	Anexo VIII Avaliação do Risco Psicossocial	148

EQUAÇÕES

	Equação 1 – Estimativa do OEL.....	31
	Equação 2 - Cálculo do Risco	44
	Equação 3 -fórmula teórica para VLE NP	70

FIGURAS E TABELAS

	Figura 1 - Taça de Licurgo	5
	Figura 2 - Escala dos NM - Fonte: (Yokel, 2006).....	9
	Figura 3 - 10 Áreas críticas Soluções de Continuidade no Conhecimento Sobre NM.....	10
	Figura 4 - Crescimento dos produtos comercializados com incorporação de NP ou NT	10
	Figura 5 - Relação Estrutura Física Composição e Impacto da Saúde	13
	Figura 6 - Nanotubo de carbono de parede múltipla.....	15
	Figura 7 - Vias de exposição - Fonte: (Stern, 2008)	18
	Figura 8 - Vias respiratórias - Fonte: ICRP (1995).....	19
	Figura 9 - Toxicologia - dose interna	21
	Figura 10 - potencial cancerígeno das HARN (High aspect ratio nanoparticles).....	22
	Figura 11 - Toxicidade das NPde acordo com a sua classificação	23
	Figura 12 - Diferentes ambientes de Trabalho com exposição a NP	25
	Figura 13 - Modelo para utilização na avaliação de exposição e matriz de registo que documenta as actividades diárias e as características da exposição para cada trabalhador.....	29
	Figura 14 - Distribuição das doenças ocupacionais UK 2002	35

Figura 15 - Factores que influenciam o risco de exposição profissional na indústria farmacêutica.....	36
Figura 16 - Liderança/acção/desempenho.....	38
Figura 17 - Avaliação de risco na indústria.....	39
Figura 18 - estratégia para a avaliação CB nanotools	43
Figura 19 - Algoritmo CB Nanotools	44
Figura 20 - Cinco fases do spray-drying	56
Figura 21- Estratégia Prevenção vs. Certezas	74
Tabela 1 - Quadro comparativo NP / partículas ultra-finas (PUF) 12	
Tabela 2- nº de partículas existente numa superfície de 10 pc/cm ³ de material particulado no ar.....	12
Tabela 3-Indicadores de Toxicidade ambiental	12
Tabela 4 - relação efeito/NP	21
Tabela 5 - Estudos de toxicidade animal	21
Tabela 6 - Estado da arte	30
Tabela 7 - Aspectos éticos relacionados com a exposição a Np e vigilância da saúde	33
Tabela 8 - Control Banding - Atribuição de Banda.....	42
Tabela 9 - Frequencia e percentagem das variáveis	47
Tabela 10 – Conteúdo abreviado dos itens e pontuações das escalas do SF36	51
Tabela 11 - metodologia MOT para cotação do SF36	52
Tabela 12 - Resultados das oito subdimensões do SF 36 por grupo etário	59
Tabela 13 - Resultados – C.S.Figueiró dos Vinhos - 2008	59
Tabela 14 - Comparação resultados CS figueiró dos vinhos vs população rural	60
Tabela 15 – Comparação dos Resultados cs Figueiró dos Vinhos vs População geral	60
Tabela 16 - Ranking de Scores	61

1 Introdução

“There are many people, including myself, who are quite queasy about consequences of this technology in the future”

K. Eric Drexler, 1992

Ao iniciar a lista das possíveis áreas de realização deste trabalho dois livros distintos e aparentemente não conciliáveis emergiram da minha caótica biblioteca – O cisne Negro – o impacto do altamente improvável de *Nassim Nicholas Taleb*, que numa lógica provocadora dá muito mais importância aquilo que não sabemos do que aquilo que conhecemos e à necessidade de, de alguma forma, aprender a prever o não esperado e me dizia que apenas tinha sentido identificar-me com uma área emergente e inovadora; outro livro do meu autor preferido de ficção e aventura: Michael Crichton, *Prey* (relata o suspense e o horror de uma nuvem de nanopartículas libertadas acidentalmente no deserto do Nevada) lembrou-me que o progresso não é sempre sinónimo de ausência de risco.

As duas realidades - a alegria e partilha da descoberta, e os perigos e risco que qualquer inovação sempre origina, como as duas faces de Janus, formaram uma amálgama impulsionadora que me tem acompanhado durante os meses de realização deste trabalho.

A figura de Feynman e a sua visão premonitória na palestra “ There’s plenty of room at the bottom” que data de 29 de Dezembro de 1959 [1] mostra-nos a importância da visão na realização de qualquer tarefa. É um texto premonitório - a cristalização de que tudo é possível e que o homem realizará todos os seus sonhos e a tecnologia apenas lhes dá a oportunidade de os materializar. A ideia visionária, lança a semente para um novo tilintar de ideias e associações que no momento certo originam marcos de descoberta. A tecnologia de nanopartículas está próxima do sonho alquímico - transformar metais em ouro e permitir mudar as propriedades dos materiais, pela organização nano, ao nível quase atómico.

Neste início de século colhemos os frutos de um passado marcado por inúmeras descobertas e criações. A emergência de novas formas de organização do trabalho e a procura de novas fibras e materiais é uma constante. Os cientistas e académicos não podem esquecer os valores éticos; a indústria deve seguir rigorosas boas práticas para lidar com este futuro promissor conquanto ainda confuso e desconhecido.

A Nanotecnologia (NT) estuda a manipulação da matéria à escala atómica e molecular. Geralmente lida com estruturas de 1 a 10 nanómetros, com uma das suas dimensões de pelo menos essa escala, e envolve o desenvolvimento de materiais ou dispositivos desta dimensão (Royal Society & Royal Academy of Engineering, 2004).

Há um enorme potencial da NT para a resolução de problemas, a melhoria da qualidade de vida em Saúde e o avanço da luta ancestral contra a doença - a utilização desta tecnologia não se encontra limitada ao diagnóstico, tratamento e gestão das patologias habituais. Perspectivam-se avanços de gigante na infecciologia, oncologia, erros genéticos e na distribuição de medicação ou intervenção orientada – *targeted drug-delivery systems* (Maynard,2007)

Neste momento a utilização da NT, para além da Medicina e Indústria farmacêutica tomou conta do quotidiano (Willems & van den Wildenberg, 2005), em áreas, como por exemplo: Agricultura (pesticidas e fertilizantes); Indústria automóvel (revestimentos, cablagens, epóxi); Química (polímeros, revestimento, tipo de processo); Electrónica (fibra óptica, e o mesmo tipo de aplicações da química); Energia (baterias de lítio, aditivos para os combustíveis); Ambiente (sensores anti-microbianos/desinfetantes); Alimentação (aditivos, distribuição e embalagem anti-microbiana); Doméstico (detergentes, produtos para desinfeção e revestimento); Auto-cuidado (shampoos, cosméticos, protectores solares); Desporto e *fitness* (compósitos ultra-leves (tacos e raquetes, sapatos); Têxteis (tecidos resistentes à água e às manchas, anti-rugas, resistentes ao fogo, etc.

A globalização da economia e a expansão a nível mundial das cadeias de aprovisionamento e as mudanças tecnológicas têm impacto tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em vias de desenvolvimento. Fala-se de uma forma pouco rigorosa de riscos emergentes que englobam: as inovações tecnológicas (Biotecnologia/Nanopartículas); Mudanças sociais ou organizacionais; Novas condições de trabalho; Carga de trabalho elevada e a aumentar; Intensificação das tarefas por diminuição do efectivo (restrições orçamentais e de investimento/demografia); Más condições de trabalho e migrações laborais; Empregos em economia informal (European Agency for Safety and Health at Work, 2012).

A NT faz parte de uma revolução tecnológica que, por certo, se irá impor mais rapidamente do que qualquer outra evolução precedente, devido a ser disruptiva e aplicável a qualquer ramo de actividade(Maynard, Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing, 2007)

A Nanotecnologia é diversa, global e poderosa (Maynard, 2007). Diversa, porque não é facilmente definida ou confinada, mas fornece um novo arsenal e uma nova maneira de reengenharia mundial para conseguir com maior facilidade os sempre perseguidos objectivos humanos. Global, numa presença que ultrapassa fronteiras e níveis de desenvolvimento; os impactos da NT serão sentidos em todo o mundo. Existem cada vez mais produtos diferentes a nível mundial e novos produtos e processos vão surgindo

(Savolainen, 2011). Os novos materiais são leves como plástico mas duros como aço. A metodologia de tratamento de água permite água potável em qualquer momento e em qualquer lado. No tocante à Energia, a *Powerplastic*TM converte luz em energia em qualquer lugar (*KonarKa*). A utilização da NT em Medicina (Kim B, 2010) não pára de crescer: “drogas inteligentes que matam a doença e não a pessoa”. A NT é Poderosa porque irá mudar o nosso Mundo. Contudo o poder que fornece deverá ser utilizado com responsabilidade se quisermos obter os benefícios que ansiamos (Maynard, 2007).

O avanço da ciência e o crescente interesse no desenvolvimento de tecidos, químicos e alimentos mais complexos levou a um investimento exponencial nesta área, incrementando a investigação e a utilização de nanopartículas (NP) e nanotecnologias (NT) (Maynard & alli, *Safe handling of nanotechnology*, 2006). A NT já revolucionou as comunicações, engenharia de materiais, produção de energia e é já um recurso na resolução de questões ambientais (Willems & van den Wildenberg, 2005).

Está de tal maneira presente nas nossas vidas que faz sentido dedicar-lhe atenção e estudo.

O projecto de estudo (trabalho de campo) será realizado numa empresa de produção de APIs (produtos activos farmacêuticos), numa unidade de produção industrial da área de Lisboa. Para a realização deste estudo, selecciona-se um grupo de trabalhadores da *Pharm Ops* com contacto potencial com nanopartículas em actividades de *spraydrying*.

Opta-se por um estudo de caso - descritivo de nível 2 segundo Fortin (2003). O estudo terá características exploratórias porque, embora exista uma literatura extensa sobre o tema, é escassa sobre a metodologia do estudo e sobre a avaliação da exposição ocupacional a trabalhadores deste tipo de indústria.

A revisão da literatura científica incide nos NM (Nanomateriais) e NP (Nanopartículas), efeitos para a saúde, vigilância da saúde e avaliação de riscos laborais neste grupo de trabalhadores.

A Segurança, Higiene e Saúde no Trabalho constitui uma área de conhecimento ímpar e de primordial importância para o sucesso de qualquer organização. De facto identificar os perigos e divulgar essa informação, comunicar e dar formação a empregadores e funcionários é a base do lançamento de qualquer programa desenvolvido no âmbito de HST. Como corolário da formação deste curso de Mestrado é importante alargar os conceitos aprendidos e perspectivar avanços futuros relativamente às áreas de desenvolvimento nas empresas onde trabalhamos. Esse foi o motor principal para este trabalho.

Realizou-se uma compilação, síntese e avaliação da literatura publicada e estruturada em áreas chave para a avaliação de trabalhadores expostos a NP - biotoxicidade, metodologias de avaliação de risco, guias de Boas Práticas de Processo (s) de produção, ferramentas de avaliação de risco, avaliação e utilização de meios de “*containment*” e recomendações.

Os resultados desta revisão deram origem a figuras e tabelas /resumo que servem de base à elaboração de recomendações gerais relativas à vigilância futura da saúde dos trabalhadores e outros actores envolvidos no sector das NP e NT. É meu propósito lançar as bases para a futura caracterização dos níveis de exposição, deste LT.

O objectivo deste estudo é conhecer as dimensões a estudar e os registos pertinentes a efectuar no âmbito de HST em particular da Saúde Ocupacional. A metodologia adoptada está descrita mais adiante. Os dados serão tratados com apoio de ferramentas informáticas JMP da SAS Software.

Este trabalho encontra-se organizado em sete capítulos, desde o enquadramento teórico, no qual são desenvolvidos conceitos, perspectivas e teorias ligadas às NP, a sua evolução e os autores mais importantes, que contribuíram para o crescimento e aperfeiçoamento dos conceitos sobre este tema. São também referidos os conhecimentos mais actualizados em relação à Nanotoxicologia e referenciam-se os estudos mais relevantes. Falamos da importância da vigilância ocupacional na Indústria Farmacêutica e o papel crescente das NP nessa indústria, o estado da arte relativo às Boas Práticas e métodos de avaliação de risco. Reforçam-se o papel da protecção colectiva complementada pela utilização pontual de medidas de protecção individual e procedimentos organizacionais. No capítulo da metodologia adoptada definimos a amostra, os instrumentos utilizados e todo o procedimento efectuado. Os resultados obtidos, provenientes da análise estatística, são apresentados, acompanhados por uma tentativa de interpretação dos resultados. Por último, encerramos este trabalho com uma breve conclusão e com a proposta de protocolo de vigilância a seguir em estudos prospectivos de maior fôlego. Pode recorrer-se aos apêndices e anexos indicados ao longo do texto para maior clareza dos factos em estudo.

Foram consideradas e adoptadas na realização deste trabalho as normas da sexta versão da *American Psychological Association* (APA).

2 Nanopartículas e nanotecnologia

2.1 Breve resenha histórica

A História das NP é mais antiga do que a Nanotecnologia. O termo *nano* é representado pela notação 10^{-9} m ou pelo símbolo nm (nanometro).

A primeira utilização de NP remonta aos artesãos da Mesopotâmia (IX séc. A.C.) que usavam estas partículas para criar o efeito de brilho nos vidrados das suas cerâmicas. A tinta-da-china, desenvolvida há mais de dois mil anos é constituída por NP de carvão suspensas numa solução aquosa; contrariando o esperado – agregação das NP formando micro e macropartículas os chineses antigos descobriram ser possível a estabilização da mistura pela adição de goma-arábica – a cola impede a agregação do pó de carvão e consequente separação das partículas no seio do líquido.

As taças romanas também tinham fragmentos de ouro incorporados no seu interior. A famosa Taça de Licurgo (ver Figura 1) do século IV, parece verde quando vista com luz reflectida e vermelha quando vista por luz transmitida. Foi fabricada com nanopartículas de ouro de 70 nm, que, dispersas numa matriz de vidro reflectem no verde, e transmitem no vermelho.

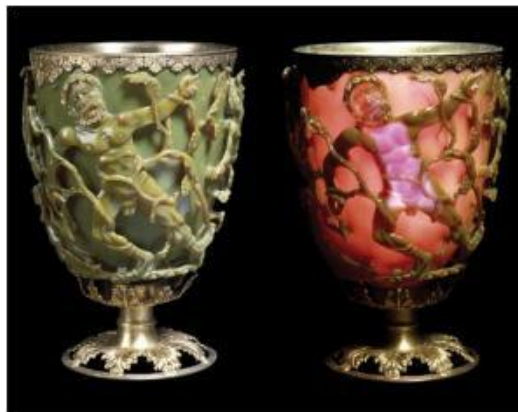


Figura 1 - Taça de Licurgo

Fonte:http://www.britishmuseum.org/explore/highlights/highlight_objects/pe_mla/t/the_lycurgus_cup.aspx

Na Idade Média e Renascença a loiça decorativa era vidrada com partículas coloridas de ouro e cobre. O método para criar o vidrado consistia na aplicação de um revestimento metálico sob um vidrado transparente. Apesar da oxidação e de outros efeitos meteorológicos, que ocorriam na superfície vidrada, a decoração permanecia visível. Os artesãos criavam NP adicionando sais de cobre e prata e procediam à sua oxidação com gesso; esta manufactura foi influenciada pela arte islâmica já que os muçulmanos não tinham permissão para usar ouro nos seus trabalhos.

A ideia de que os átomos podem ser manipulados foi lançada por H. Feynman (1959). O ilustre físico sugeriu escrever os 24 volumes da Enciclopédia Britânica na cabeça de um alfinete. Em 1981, Erick Dressler publica “Molecular engineering: an approach to the development of general capabilities for molecular manipulation”, estabelecendo as bases para a engenharia molecular e dos nano sistemas que os podem produzir. Em 1996, Kroto, Curl and Smalley receberam o Prémio Nobel da Química pela sua contribuição na descoberta da extraordinária classe de compostos, que, pela adição de átomos ou pela sua manipulação, se podem transformar em microtubos únicos, duplos ou triplos – os nanotubos. Estas estruturas – nanotubos de grafeno (alótropo de carbono-carbono) assemelham-se a um rolo de rede de capoeira, mas ao invés de uma estrutura metálica, estes nanotubos são compostos de átomos de carbono, dispendo-se numa trama hexagonal. A sua dimensão vai desde 0.4 nanómetros de diâmetro até à gama milimétrica. A *Nanocomp Technologies*, Inc.15 (por exemplo) produz grandes nanotubos que são mais leves que o alumínio.

Estudar as NP pressupõe um desafio. Por um lado, a sua definição é ainda bastante discutível, por outro lado, a sua complexidade é inquestionável.

O desenvolvimento das NT levou a um enorme investimento nesta área, com um número significativo de empresas activas no sector e um crescente risco de exposição profissional dos trabalhadores envolvidos, quer no processo de inovação e desenvolvimento, quer no processo de produção à escala industrial. Pelas suas características únicas, as NP e os NM são deliberadamente adicionados a outros produtos químicos ou naturais (Monteiro-Riviere & Tran, 2007).

As NP de síntese ou de engenharia ultrapassam as NP naturais, que são devidas, em larga medida, a erupções vulcânicas ou a incêndios florestais. Também as emissões do tráfego e dos produtos e fumos de exaustão (EPA, 2007) são exemplos de NP existentes no ar, não obtidas por síntese através dos processos de engenharia.

Existem NP naturais orgânicas (substâncias húmicas, carvão, bactérias e fungos) e inorgânicas (silicatos, óxidos, carbonatos e sulfitos metálicos) ou NP derivadas de actividades humanas - antropogénicas (Thieme,2010). Nas orgânicas destacam-se os nanotubos de carvão, as partículas de combustão incompletas de hidrocarbonetos, e as emissões resultantes da combustão de partículas finas (cinzas voláteis); as NP inorgânicas mais estudadas são o Dióxido de Titânio, Dióxido de Sílica e Óxido de Zinco

À semelhança do que acontece com a poluição atmosférica particulada, as vias de exposição humana a NM poderão incluir a inalação, o contacto dérmico e a ingestão, ou

combinações destas vias. As NP são capazes de atravessar a barreira protectora da epiderme, podendo penetrar para além da derme, não sendo despreciable a exposição por contacto dérmico. No entanto, é muito provável (e há já alguma evidência científica que o demonstra) que a via mais importante de exposição humana às NP seja a inalatória (Albuquerque, 2012). Por esta via, e devido ao seu tamanho e características, é altamente plausível a hipótese das NP poderem atingir a região alveolar. Aí, adoptam um comportamento semelhante ao das partículas finas, com processos inflamatórios nos pulmões e subsequente morbi-mortalidade cardiovascular. É muito provável, uma vez que existem indicações nesse sentido, que as NP possam deslocar-se do sistema respiratório para outros órgãos, provocando efeitos específicos na saúde, ainda por esclarecer.

As NP são consideradas Riscos Emergentes pela OSHA – EUROPA (European Risk Observatory Report -3 e Workplace exposure to nanoparticles – 2009) HSE (nanoparticles – an occupational hygiene review -2004) e NIOSH (Approaches to Safe Nanotechnology: Managing the Health and Safety Concerns Associated with Engineered Nanomaterials). Segundo o *Interim Guidance for Medical Screening and Hazard Surveillance for Workers Potentially Exposed to Engineered Nanoparticles*, apesar de alguma preocupação levantada pelo eventual risco elevado de efeitos adversos e, em particular, na saúde dos trabalhadores expostos a nanopartículas de síntese, a evidência clínica actual é escassa (CDC/NIOSH, 2009).

É importante recordar que estão descritas na literatura inúmeros casos de impacto negativo de tecnologias consideradas seguras na Saúde dos trabalhadores expostos. O 1º caso de cancro profissional foi descrito entre os limpa-chaminés de Londres, por *Sir Percival Pott* [1713-1788], ao encontrar a correlação entre uma patologia (cancro do escroto) e a sua causa ambiental (exposição prolongada e habitual à fuligem das chaminés). Esta foi a descrição da primeira doença profissional. Medidas simples como a introdução da higiene e banho, após o trabalho fizeram baixar drasticamente a incidência da doença. Outro caso detectado de doença profissional, a asbestose, resultante da exposição ao amianto, que pelas suas características e facilidade de utilização foi amplamente utilizada na construção civil. Em 1898, Lucy Deane, uma inspectora fabril no Reino Unido, referiu: "*The evil effects of asbestos dust have also instigated a microscopic examination of the mineral dust by HM Medical Inspector. Clearly revealed was the sharp glass-like jagged nature of the particles, and where they are allowed to rise and to remain suspended in the air of the room in any quantity, the effects have been found to be injurious as might have been expected.*" (Deane, 1898) citado em www.eea.europa.eu/publications/environmental_issue_report_20.

Passado um século, o Governo Inglês decidiu abolir as fibras de asbestos. A UE partilhou essa decisão. A taxa de mortalidade comnexo causal face à exposição a asbestos é de 3000 casos/ano e são esperados na Europa Ocidental, durante os próximos 35 anos, de 250 a 400 mil cancros relacionados com asbestos (Peto, 1999).

Outro caso, o formaldeído: apesar da primeira avaliação pela IARC datar de 1981 (com actualizações posteriores em 1982,1987,1995 e 2004, como agente cancerígeno do grupo 2A apenas em 2006 foi reconhecido como agente carcinogénico. A base para esta decisão foi a evidência de que a exposição a este agente é susceptível de causar cancro nasofaríngeo em humanos (Viegas, 2010). No entanto, este químico ainda hoje mantém uma grande penetração na indústria da saúde e da preservação funerária.

É Bernardino Ramazini [1633-1714] médico e professor de Medicina de Pádua, que de uma forma sistemática e metodológica lançou as bases para o estudo da Saúde Ocupacional, sendo por isso considerado «o pai» da Medicina do Trabalho. O seu livro *De Morbis Artificum Diatriba* (doenças dos trabalhadores) compreende o estudo sistemático e a investigação de doenças profissionais complementadas por propostas e correcções das condições de trabalho de 52 diferentes profissões (Santos, 2004). O autor descreve os efeitos para a saúde de químicos, metais e outros agentes tóxicos em trabalhadores expostos, onde são investigadas as relações entre o trabalho e a doença.

Relativamente à toxicologia já estão publicados estudos a nível celular e dados de toxicologia animal que alertam para a actividade inflamatória, biológica e potencialmente tóxica de NP e NM. (Nikula,1995);(Oberdörster,2004);(Geiser,2005) (Oberdörster,2000) (Shedova,2009).

Em estudos humanos a investigação é contraditória e não há dados que permitam com absoluta segurança estabelecer o nexo de causalidade entre a exposição humana e a exposição prévia ou concomitante a NP e a NM, à excepção dos trabalhos de Song Y. em 2009 (ERJ September 1, 2009 vol. 34 no. 3 559-567). De facto, é descrita a formação de granulomas e derrame pleural em 7 trabalhadoras expostas a condições de trabalho deploráveis. Este artigo suscitou uma grande agitação entre os peritos que seguem este risco emergente (Maynard A, 2009).

Daqui decorre que, a par da enorme janela de oportunidades aberta pela utilização tendencialmente exponencial das NT, podem ser de igual ou ainda de maior dimensão os riscos para a saúde (Schulte, 2008) (Albuquerque, Gomes & Bordado, 2012). Estes riscos resultam do aumento das emissões e da potencialmente crescente exposição humana a

NM, em particular em ambiente ocupacional, sendo de particular importância a avaliação das práticas laborais e das condições de trabalho, utilizando medidas, ditas de precaução.

A nanoescala (Fig 2) refere-se à matéria que ocupa um espaço igual a dez bilhões do metro. Um glóbulo vermelho tem aproximadamente 7000 nm (nanômetros) em diâmetro e um cabelo humano 50 a 80 000 nm. Um nm é equivalente ao diâmetro de 3 a 4 átomos.

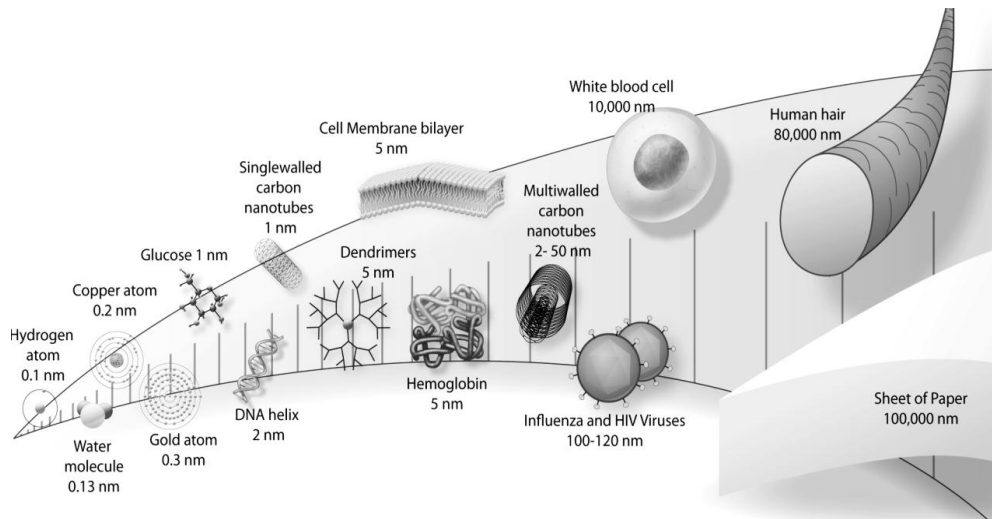


Figura 2 - Escala dos NM - Fonte: (Yokel, 2006)

A deficiente evidência científica sobre os efeitos na saúde humana originados pela exposição a NP tem paralelo na falta de informação sobre os parâmetros adequados para a caracterização dos NM, sobre a exposição a que os trabalhadores estão potencialmente sujeitos, sobre as vias de exposição predominantes ou sobre a toxicidade destes materiais. Por isso, a obtenção de conhecimento em todos estes aspectos constitui um enorme e premente desafio, assiste-se, actualmente, ao emergir de um grande esforço de investigação liderado pelo National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) dos EUA (Schulte et al, 2012) no sentido de se obterem as respostas que também são críticas para a manutenção da competitividade no crescimento e na dinâmica das nanotecnologias.

Esta busca de informação para preencher as lacunas do conhecimento, desenvolvimento de estratégias de intervenção e produção de recomendações é dirigida prioritariamente a 10 áreas específicas, que o NIOSH identificou como as mais críticas (Fig. 3) na gestão dos riscos associados aos NM. (<http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/critical.html>)

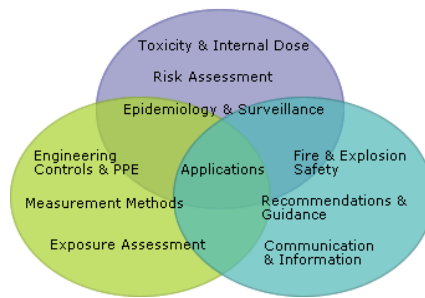


Figura 3 - 10 Áreas críticas | Soluções de Continuidade no Conhecimento Sobre NM

Fonte: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/critical.html>

Em Março de 2011 estavam listados 1317 produtos ou linhas de produção no The Project on Emerging Nanotechnologies – PEN, <http://www.nanotechproject.org/> (Figura 4)

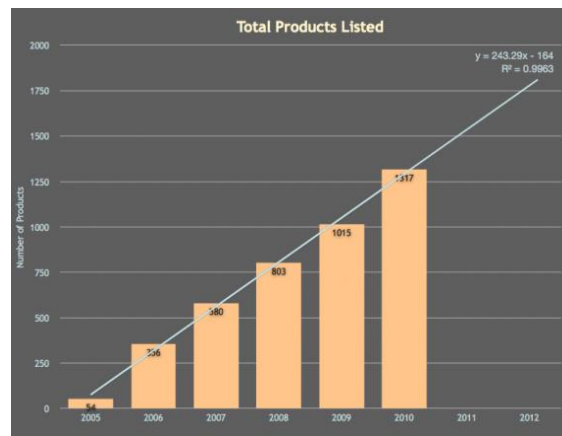


Figura 4 - crescimento dos produtos comercializados com incorporação de NP ou NT

Fonte: http://www.nanotechproject.org/inventories/consumer/analysis_draft/

Pode consultar-se a evolução do crescimento destes produtos por categoria – saúde e fitness (738) dos quais 267 produtos destinam-se aos cuidados pessoais. O material mais utilizado, era nessa data, a Prata (313 produtos) e embora exista informação de 30 países, são os EUA o principal país de origem (587 produtos).

2.2 Definições

A definição de NP não é consensual. Não existe uma definição padrão do que se pode considerar uma NP (Matlin, 2003). Os NM são constituídos por nano-objectos, definidos por possuírem pelo menos uma dimensão nanométrica (1 a 100nm). Consoante o tipo de dimensão assim se definem: nanofolhetos (uma única dimensão nanométrica, exemplo da grafite); nanotubos ou nanofilamentos (estrutura dimensional, sendo os mais conhecidos os nanotubos de carbono descobertos em 1991, com dimensões que variam de alguns nm de

diâmetro a vários micrómetros de comprimento); nanopartículas (estrutura tridimensional em que o conjunto das suas dimensões é nanométrico).

2.3 Fontes de emissão

Existem 2 tipos de fontes de emissão ou de produção de NP: origem natural (erupções vulcânicas, incêndios florestais, poluição marinha) e origem antropogénica não intencional (poluição industrial, emissões diesel, diversas combustões, poluição *indoor* no interior dos edifícios) e outra intencional (NP manufacturadas na escala industrial ou na escala laboratorial relacionada com I&D).

2.4 Natureza química

A natureza química das NP pode ser mais ou menos complexa: de origem mineral (grafite, hematite, sílica); metálica (SiO_2 , TiO_2) ou orgânica - compostos de carbono - fularenos, CNT de parede simples (SWCNT) e parede múltipla (MWCNT); polímeros, nylon, dextrano, poliestireno etc. As NP podem constituir misturas mais ou menos complexas relacionadas com o processo de geração (aquecimento de politetrafluoretileno – PTFE ou teflon), fumos de soldadura, origem na combustão de um hidrocarboneto ou de um polímero). As NP podem ainda ser compostas de um NM que serve de núcleo, ao qual são adsorvidos poluentes (metais de transição, hidrocarbonetos, ou substâncias biológicas) (Maynard, Warheit, & Philbert, *The New Toxicology of Sophisticated Materials: Nanotoxicology and Beyond*, 2011); (Monteiro-Riviere, 2007).

Num estudo recente (Albuquerque, Gomes, & Bordado, 2012) as concentrações medidas no ar ambiente, durante os dias de semana podem ser até vinte vezes mais elevadas do que no interior dos edifícios e comparadas com os níveis das atmosferas de trabalho; são fundamentalmente partículas carbonosas emitidas pelos motores *diesel* com dimensões <20 nm. Alguns processos, nomeadamente processos de soldadura, originam a emissão de partículas UF para as atmosferas de trabalho (Gomes, Albuquerque, Miranda, & Vieira, 2012)

2.5 Nanopartículas vs. Partículas Ultra Finas

Tabela 1 - Quadro comparativo NP / partículas ultra-finas (PUF)

Propriedades das Partículas	Ultra-finas	NP
Fonte	Incidental i.e. Combustão	De engenharia, manufacturadas,
Tamanho	< 100 nm	< 100 nm
Superfície área/volume	Alta	Alta
Uniformidade	Baixa	Alta
Conteúdo Químico Orgânico	Alto	Baixo
Conteúdo Metálico	Alta	Alta a baixa
Capacidade de gerar ROS	Forte	Varia

Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163229/table/T1/>

Por serem tão pequenas as NP têm uma grande relação superfície/volume, e em consequência novas propriedades físicas e químicas. A diminuição do tamanho corresponde a uma maior área superficial ficando as partículas mais reactivas. A maior reactividade associada à maior área superficial e aos efeitos quânticos pode provocar consequências desconhecidas e não pretendidas, quando entram em contacto com o organismo humano e outros sistemas biológicos (Ansary,2008).

Tabela 2- nº de partículas existente numa superfície de 10 pc/ cm³ de material particulado no ar

Diâmetro da Partícula	Nº partículas (N/ cm ³)	Área superficial (µm) ³
5	153 000 000	12000
20	2 400 000	3016
250	1200	240
2000	0.15	12

Fonte: Oberdörster citado por (Simenova, 2006) - Toxicology Issues and Environmental safety: 19

2.6 Nanopartículas e Ambiente

As NP, ditas de origem natural, e as NP manufacturadas, que são o foco do nosso trabalho, podem produzir toxicidade no ambiente: (µm)³

Tabela 3 – Indicadores de Toxicidade ambiental

Indicador Ambiental	Referência
Formação de granulomas	Guzman KAD,2006
Inibição do crescimento de raízes de plantas	Yang L, 2005
Toxicidade de NP TiO ₂ e fularenos C60 em Daphnias	Swedish Chemicals Agency report, 2008
Dano celular em algas (S. agalactiae e S. aureus)	Ju NaM y et al, 2008
Toxicidade de nanopartículas de zinco (Zn=)	Heinlaan M et alli, 2008

Fonte: Julia Soares Henriques (2009)

2.7 Tratamento da superfície

As NP podem sofrer um tratamento para melhorar a sua solubilidade ou capacidade para atravessar membranas; quando isso ocorre diz-se que foram funcionalizadas. Podem ser

revestidas (*coated*) ou conjugadas e formar um núcleo central para fixação de outras NP ou substâncias a transportar partículas de *core* ou concha.

2.8 Determinantes dos efeitos tóxicos das Nanopartículas na saúde

Por analogia com o conhecimento obtido pelo estudo das partículas Ultra Finas (UF) os efeitos sobre a saúde dever-se-ão a vários parâmetros muitas vezes imbrincados (Fig.5): tamanho, número, forma, composição química, tratamento superficial e potencial de aglomeração (Andujar, Lanone, Brochard, & Bockzowski, 2009).

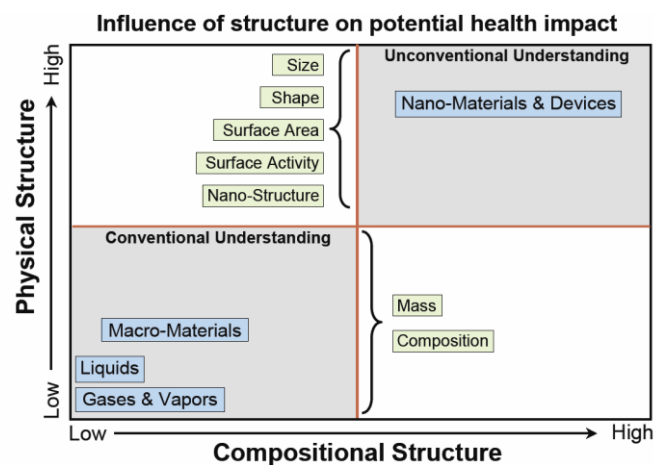


Figura 5 - Relação Estrutura Física | Composição e Impacto da Saúde Fonte: Maynard, 2007

Há poucos estudos publicados sobre a toxicidade humana.

2.9 Nanotubos de Carbono

Os NTC são considerados sistemas unidimensionais formados a partir do enrolamento cilíndrico de folhas de grafeno. Do ponto de vista estrutural, podem apresentar-se como SWCNT's -nanotubos de carbono de parede simples ou MWCNTs -nanotubos de carbono de paredes múltiplas. Diversos estudos toxicológicos têm sido feitos com NTCs (Nava, 2010). Devido às suas propriedades eletrônicas, ópticas, magnéticas e mecânicas, estes materiais incentivam a sua aplicação em diferentes áreas e, em particular, em Medicina e Biologia (Nava, 2010); os NTC possuem uma dimensão semelhante a polímeros, açúcares, lípidos e proteínas humanas sendo um dos nano materiais mais utilizados em aplicações médicas e farmacêuticas (Smart et al., 2006). Este interesse tem motivado estudos de toxicologia e biocompatibilidade (Supronowicz et al., 2001) em particular para aplicações em Neurologia, devido às suas propriedades eletrônicas. (Lovat et al., 2005; Hu et al., 2005; Matsumoto et al., 2007), todos citados por Nava. De acordo com estes estudos, os NTC podem ser biocompatíveis com células neurais e podem servir como uma matriz de suporte

ou como um canal para a entrega de sinais eléctricos (Wang et al., 2006) citados por Nava em 2006. O formato cilíndrico e oco e a possibilidade de penetração celular dos NTC incentivam estudos para a avaliação do seu potencial como dispositivos para a entrega ou protecção de fármacos, visando aumentar a absorção e diminuir os efeitos colaterais. Shaitan et em 2006 (Nava, 2010); estudaram um modelo de nano transportador com NTC encapsulando péptidos bioactivos. Quando transplantados para o interior das células, os nano transportadores libertam o péptido para o citoplasma celular onde desempenham a sua função, aumentando e direccionando a acção farmacológica. Leonardt e colaboradores (2006) propuseram incorporar um material ferromagnético no interior dos NTC, juntamente com um agente terapêutico e um sensor de temperatura. Isso permitiria a manipulação dos NTC, utilizando um campo magnético externo, para destruir células cancerígenas hipertermicamente. Kam e colaboradores (2005) mostraram que os NTC podem potencializar o efeito da quimioterapia. Os NCPS conjugados com paclitaxel (citostático) diminuíram a viabilidade de células tumorais em estudos de cancro da mama, *in vivo*, em relação ao uso de paclitaxel isolado.

A preparação de NTC (funcionalização) é utilizada como uma forma de diminuir a insolubilidade e permitir a ligação de péptidos biologicamente activos ou fármacos nas paredes dos NTC (Luo, 2012). Essa possibilidade tem interesse para a utilização de NTC como veículos para distribuição de fármacos ou aumento da acção de vacinas.

Pantarotto e colaboradores (2003) adicionaram uma pequena sequência de péptidos do vírus da febre-amarela em NCPS, a fim de criar um novo sistema de administração de vacinas. Os resultados demonstraram que a morfologia da sequência do péptido foi mantida e reconhecida por anticorpos monoclonais, e que o complexo NCPS-péptido induziu respostas específicas *in vivo* (CDC/NIOSH, 2010).

Os NTC também são investigados para aplicações em regeneração óssea devido as suas excelentes propriedades mecânicas. Estudos demonstram que NCPS (100 a 300 nm de comprimento e 0,5 a 1,5 nm de diâmetro) possuem um tamanho semelhante ao das fibras colagénicas (300 nm de comprimento e 1,5 nm de diâmetro) (Price et al., 2003; Webster e Ejiófor, 2004). Assim, NCPS são geometricamente adequados para o crescimento da hidroxiapatita, principal componente inorgânico dos ossos, pois imitam o tamanho do colagénio. Para isso precisam de ser conjugados com grupos funcionais capazes de atrair o cálcio (conforme citado por Nava, 2010) pois, isolados, não são capazes de iniciar a cristalização da hidroxiapatita.

Os NTC (ver Fig. 6) apresentam-se como materiais com propriedades químicas e electrónicas excepcionais, contudo, para que possam ser incorporados com sucesso em implantes biomédicos, veículos para entrega de fármacos ou biossensores, é necessário estabelecer qual a sua biocompatibilidade e toxicidade (Smart et al., 2006) – citado por Nava em 2010.



Figura 6 - nanotubo de carbono de parede múltipla

Fonte: Clinical Laboratory Science, Spring 2010, volume 23

Uma das preocupações relativas à utilização de NTC é o impacto sobre a saúde dos trabalhadores eventualmente expostos. Desde 2001 que há evidência científica que estes materiais podem causar dano. Assim, Lam (2004) e Muller (2005) apresentam estudos que mostram evidências histológicas de inflamação e formação de granulomas nos pulmões de roedores. Entre os factores que podem estar relacionados com as potencialidades tóxicas do NTC é referida a relação área/massa - aumentando a área superficial, aumenta a absorção e o transporte de partículas; o tempo de retenção nos tecidos e órgãos, e a reactividade das partículas, quanto menor as partículas, mais reactivas se apresentam (Nava, 2010) que cita (Maynard et al., 2004); e (Donaldson & Trans., 2004) e também (CDC/NIOSH, 2010) (Donaldson & Poland, 2012).

Ainda não é claro o processo como os NTC atravessam as membranas (Nava, 2010). De entre os vários mecanismos de captação celular propostos para os NTC, podem citar-se dois principais: (1) endocitose/fagocitose e (2) nanopenetração.

A endocitose está relacionada com a captura de partículas extracelulares pela célula. Ocorre com partículas menores que 100 nm, por exemplo a captação de vírus pelas células. A fagocitose é semelhante à endocitose, mas geralmente envolve a captação de partículas maiores, tais como bactérias (1 micron), e é característica de um grupo de células imunológicas (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas). Os dois processos são dependentes de energia (Nava, 2010) que cita Cherukuri et al. em 2004.

A nanopenetração (difusão passiva) é independente de energia - os nanotubos difundem-se através da membrana, de uma forma passiva. Os trabalhos de (Yaron,2011) demonstram que a entrada dos NTC é feita por endocitose.

Para avaliar a toxicidade de partículas são realizados estudos de toxicidade *in vitro* e *in vivo*. Os estudos de toxicidade *in vitro* são efectuados para estabelecer as estratégias para os testes de toxicidade *in vivo*, porém, em relação às NP, têm ocorrido em simultâneo (Monteiro-Riviere, 2007)(NIOSH,2012).

Toxicidade dos NTC

O primeiro estudo de citotoxicidade de NTC foi realizado por Schvedova e colaboradores em 2003. Neste estudo, os NTC de parede simples (0,06 e 0,24 mg/mL) foram incubados com queratinócitos da epiderme humana. Após 18 horas de incubação, observaram-se sinais de *stress* oxidativo, diminuição da viabilidade celular e alterações na estrutura celular.

Nos anos seguintes (Bianco, 2005) observa a morte de 50% das células HeLa (células cancerígenas) 6 horas após a exposição a NCPS ou NCPM (nanotubos de carbono de parede múltipla) funcionalizados e em concentrações de 5 ou 10 mg/mL. Enquanto (Bottini, 2006) em estudos de citotoxicidade com NCPM observaram diminuição da viabilidade celular para células T. Também Monteiro-Riviere e colaboradores (2005) e Chlopek e colaboradores (2006) avaliaram a citotoxicidade de NCPM e observaram uma diminuição da viabilidade de osteoblastos e queratinócitos da epiderme humana.

Segundo Nava, num estudo realizado por Lacerda e colaboradores (2008) mostrou-se que os NCPS causam citotoxicidade em células do fígado, rim, baço e pulmão. Foi observado aumento nos níveis de indicadores de *stress* oxidativo nas células expostas aos NTC. No fígado e rim o aumento foi dose dependente. No pulmão e no baço não, demonstrando-se assim que, diferentes linhagens celulares podem reagir de formas diferentes à exposição dos NTC. (Singh, et al., 2006)

Além dos estudos de toxicidade *in vitro*, inúmeros estudos de toxicidade *in vivo* estão em curso a fim de avaliar a absorção, distribuição, acumulação, a eliminação e os possíveis mecanismos de toxicidade de NTC (CDC/NIOSH, 2010).

Relativamente à farmacocinética e à biodistribuição de NCPS (Wang,2004) administrou NCPS por via oral, intraperitoneal (IP) subcutânea (SC) ou por via intravenosa (IV) em ratos (15µg/mL de solução). Estes distribuíram-se por todo o organismo, excepto no cérebro. A distribuição não foi afectada pelas diferentes vias de exposição.

As variáveis relacionadas com a biodistribuição e a toxicidade de NTC também podem estar directamente ligadas a factores extrínsecos, tais como resíduos de catalisadores. Os resíduos encontrados normalmente são metais de transição e relacionam-se com o aparecimento de *stress* oxidativo em células, tecidos e fluidos. Portanto, a resposta

inflamatória causada pela presença de um conjunto de NTC impuros pode ser duplamente prejudicial (Albuquerque, Gomes & Bordado, 2012)(Shedova et al., 2003). (Shedova, et al., 2005) (Shedova & Kagan, 2010)

Alguns estudos mostram que, quando NCPM são injectados por via IV, a toxicidade depende do seu grau de aglomeração. Após a administração, NTCPM com maior grau de aglomeração verificou-se que foram retidos em primeiro lugar pelos pulmões e, posteriormente, pelo fígado, permanecendo aí mais de 28 dias, enquanto NTCPM bem dispersos foram eliminados com mais facilidade. A persistência dos NTC no pulmão pode ter sido responsável pelo aparecimento de reacções inflamatórias (Qu et al., 2009). A funcionalização também pode interferir na toxicidade dos NTC.

Estudos *in vivo* mostram que NTC interagem de maneira diferente, dependendo da molécula conjugada. É importante saber se a toxicidade numa determinada experiência é devida ao grupo funcional ou à combinação do NTC (com proteínas). Nos trabalhos de (Sirdeshmukh et al., 2004), citado por Nava, os NTC não funcionalizados tiveram um comportamento mais tóxico.

Com a possibilidade dos NTC ultrapassarem a barreira placentária ou causarem alterações no organismo materno, prejudicando assim, o organismo embriofetal, o estudo da toxicidade materno fetal assume grande importância. Cheng e colaboradores (2009) observaram um atraso significativo na incubação de embriões de peixe-zebra (*Danio rerio*) após a exposição da blástula a NCPS na concentração de 120-360 mg/L de 4 a 96 horas. O atraso observado para incubação não influenciou a taxa de sucesso de eclosão e sobrevivência dos embriões expostos após a fecundação (Nava, 2010).

Os mecanismos e a quantificação dos efeitos adversos das nanopartículas ainda não estão totalmente elucidados, a diversidade de funcionalização possível de NTC e as diferentes formas de exposição deixam em aberto a magnitude dos seus efeitos, sejam agudos ou crónicos, chamando a atenção para a importância de estudos de exposição durante o período gestacional. Essa preocupação é sobretudo relativa aos NTC, por estarem no auge das pesquisas. Os estudos de toxicidade dos NTC mostram-se fundamentais para avaliação dos riscos ocupacionais e ambientais para a saúde humana. (Monteiro-Riviere, 2007) (CDC/NIOSH, 2010).

Alexandra Nava, em 2010 demonstrou efeitos tóxicos nos fetos de camundongo expostos *in útero*, e indícios de toxicidade materna observados principalmente na dose oral de 1,5 mg de NTCPM/dia, durante o período de organogénese - aparecimento de alterações na

morfologia dos órgãos maternos é directa ou indirectamente causados, pelos efeitos adversos no organismo embriofetal.

Do ponto de vista ocupacional, (CDC/NIOSH, 2010) e devido à dificuldade de medir a concentração de NTC a que os trabalhadores estão expostos, devem as trabalhadoras grávidas com potencial exposição a NTC ser afastadas durante o período gestacional.

2.10 TOXICOLOGIA

“Appropriated physico-chemical characterization of NM used in toxicity screening test is essencial if data are to be interpreted in relation to the material properties; intercomparisons between different studies carried out and conclusion draw regarding hazard”

Oberdörster et al, Particle and Fibre Toxicology (2005) 2:8

A nanotoxicologia é a fundação onde se pode erguer uma nanotecnologia sustentável (Maynard, Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing, 2007).

Vias de Exposição

Para que um NM possa provocar danos necessita penetrar no organismo (Echegaray P. , 2009). Existem 4 vias de exposição:

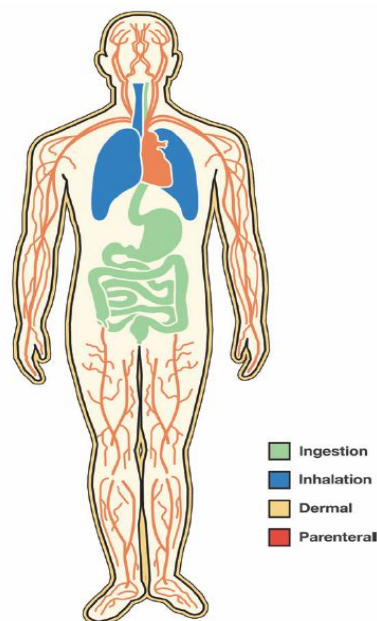


Figura 7 -vias de exposição - Fonte: (Stern, 2008)

2.10.1.1 Via inalatória.

O tracto respiratório é muito relevante em Toxicologia ocupacional. A superfície pulmonar total é de aproximadamente 90 m², a superfície alveolar de 50 a 100m², enquanto a área capilar é de aproximadamente 140 m². Existem cerca de 300 milhões de alvéolos que apresentam 2 tipos de células – os pneumocistos tipo I - aplanados, que constituem 90% da população alveolar e os pneumocistos tipo II, de corpos lamelares – produtores do surfactante. A barreira alveolar tem apenas 2,2 nm de espessura. Em cada ciclo respiratório podem entrar partículas de ar, gases tóxicos, microorganismos e partículas com capacidade para deposição. Como mecanismos de defesa, o pulmão apresenta o surfactante, células do epitélio pulmonar, células dendríticas, macrófagos alveolares e células com capacidade de secreção de imunoglobulinas (Mühlfeld, Rothen-Rutishauser, Blank, Vanheck, & Ochs, 2008)

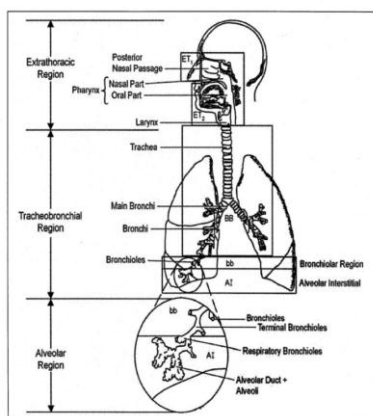


Figura 8 - Vias respiratórias - Fonte: ICRP (1995)¹

A capacidade para que uma partícula se deposite no tracto respiratório depende da sua dimensão. Partículas maiores do que 1 micron (10 mil nm) ficam retidas na orofaringe. Muitas destas partículas se ficam retidas no muco são digeridas contribuindo para a fracção de ingestão. NP de menor dimensão são inaladas até à região alveolar onde ocorrem as trocas gasosas (ICRP,1995) (Mühlfeld, Rothen-Rutishauser, Blank, Vanheck, & Ochs, 2008).Em estudos animais iniciados por Oberdörster em 2000, verificou-se que as NP podem entrar na circulação (Nemmar, 2002) e translocar para outros órgãos (Stratmeyer, 2008) (Elder, et al., 2006) (Mills, et al., 2006). Em muitos estudos as NP inaladas foram

¹). Human respiratory tract model for radiological protection: a report of a task group of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP, 24: 1-482.

modificadas para impedir o bloqueio dos vasos. Foram realizados diversos estudos (Ostiguy,2008) (Nemmar,2002) que demonstram que mais de 50% das NP de 15 a 20 nm se depositam a nível alveolar. Em relação ao TiO₂ foi documentada a migração destas partículas a partir da superfície epitelial pulmonar para o interstício e daí para a circulação e órgãos extra-pulmonares (Takenaka,2006) (Mühlfeld,2008). Permanece desconhecida qual a proporção de partículas depositadas nos pulmões, qual a eliminada pelo sistema macrofágico e qual a que alcança a circulação (Mills NL, 2006) (Nemmar,2002). Observou-se excreção urinária de NT's de carbono radiomarcados e injectados (Singh R,2006)

2.10.1.2 Via dérmica

Esta é provavelmente a segunda via de exposição. É através da pele que as NP de TiO₂ utilizadas como protectores solares podem penetrar no organismo. Em diversos estudos actualmente em curso, demonstra-se que, quando injectadas por via subcutânea, as NP de TiO₂ podem depositar-se nos nódulos linfáticos, fígado e baço (Shedova,2010). Devido ao efeito protector da camada lipídica, foi inicialmente postulada a dificuldade de absorção dérmica das NP mas (Mortensen,2008) e (Ryman-Rasmussen,2006) mostram que, de acordo com o tamanho e composição, esta via de absorção é possível. A exposição dérmica pode condicionar efeitos locais (alergias e dermatites de contacto) ou permitir a absorção sistémica com efeitos em diferentes órgão-alvo. As NP podem atravessar os poros cutâneos dependendo do seu tamanho e composição (Murashov,2007) (Monteiro-Riviere, 2007).

2.10.1.3 Via digestiva

Postula-se a sua absorção após a eliminação de partículas absorvidas pelas vias aéreas eliminadas pelo aparelho mucociliar. Estão em curso utilizações de NP no fabrico de biossensores (segurança alimentar) e como via de acesso para introdução de medicamentos ou meios de contraste (Wang,2010). A possibilidade de translocação de NP's do intestino para a corrente sanguínea permanece promissora para a indústria farmacêutica como forma de administração de medicamentos, por via oral.

Neste esquema (Oberdörster, 2005) estão indicados os processos ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção). A exposição interna é parte da dose externa que atinge a circulação sistémica. As setas, a cheio, representam as vias confirmadas para as NP e as setas tracejadas, as vias hipotéticas. As taxas de transporte e tempos de retenção para os processos referidos permanecem em grande parte desconhecidas (outros órgãos: baço, coração, aparelho reprodutor, etc). Existem estudos *in vitro* e *in vivo*, em várias espécies, a fim de testar efeitos toxicológicos, relacionados com a constituição química das NP (sem relação com características e propriedades da matéria-mãe (Echegaray P. A., 2009)

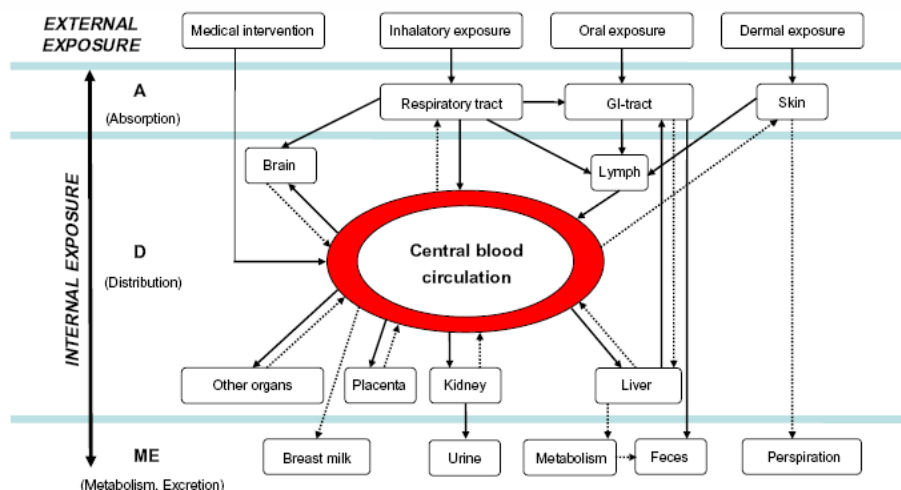


Figura 9 -toxicologia - dose interna Fonte: (Werner I. Hagens, 2007), modificado de Oberdorster et al. (2005) Environmental Health Perspective

Na tabela 4 mostra o efeito detectado em relação a determinada NP e o trabalho que o cita.

Tabela 4 - Relação Efeito/NP

Produz tumores	UF TiO ₂	(Heinrich U, 1995)
Forma granulomas	SWCNT	(Shedova A., 2005)
Entra no sistema circulatório	UF carbono	(Oberdörster G., 2002)
Forma placas nas paredes dos vasos	SWCNT	(Li Zeng, 2007)
Entra e move-se no sistema circulatório	Prata, Iridio, NP de C13 carbono element	(Geiser, 2005)
Entra em vários órgãos	Prata, Iridio, NP de C13 carbono element	(Geiser, 2005)
Entra nos núcleos das células	SWCNT, C60	(Porter A., 2007)
Atravessa o tecto nasal e atinge o cérebro	NP carbono NP óxido Manganésio	(Oberdörster G., 2004) (Elder A, 2006)
Penetra a epiderme	Pontos Quânticos	(Ryman-Rasmussen J, 2006)
Penetra a epiderme, incrementa raios UV	Pontos Quânticos	(Mortensen L, 2008)

Fonte: Schulte, 2010

Tabela 5 - Estudos de toxicidade animal

	Inalação	Oral	Aspiração	Instilação
Reprodução	-	-	-	-
Desenvolvimento	-	-	-	-
Genotoxicidade	-	-	-	+ Y
Carcinogenicidade	-	-	-	-
Cardiovasculares	-	-	-	+
Inflamação/granuloma/fibrose	+	-	+	+
Stress oxidativo	+	≅	+	+
Carcinogenicidade	-	-	+	+ *
Imunidade	+	+	-	-
Mutagenicidade	-	-	+	-
Neurológico	-	-	-	-

Resultado positivo +; resultado não positivo -; defeito CNT Y Sugestivo ≅ asbestos-like

*Fonte: Adaptado de Plens (2012)

2.10.1.4 Dados da experiência com exposição a partículas ultra-finas

A partir dos dados de exposição a Partículas Ultra-finas (PUF) e da experimentação por inalação observa-se que as NP sofrem translocação para outros órgãos, de acordo com a capacidade que as partículas têm em permanecer no pulmão e/ou pleura. Assim nas NP com baixa toxicidade assiste-se a uma rápida *clearance* através dos macrófagos alveolares. Se essa remoção não é efectuada por *stress* das células de defesa, há deposição nas células alveolares com fibrose – (no caso das partículas reactivas; se há libertação localizada de mediadores inflamatórios equivalentes oxidativos com inflamação e genotoxicidade das células mesoteliais (risco de cancro da pleura) (Donaldson K, 2012); ver Fig. 10.

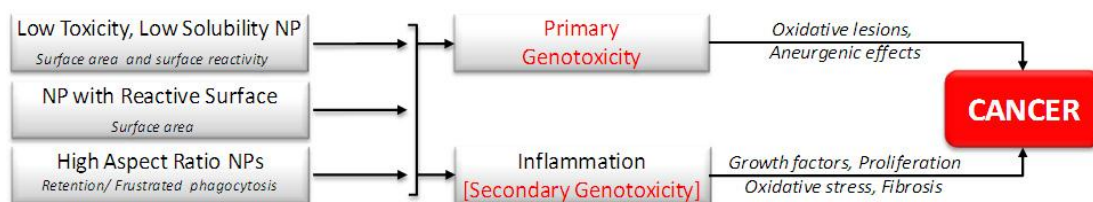


Figura 10 - potencial cancerígeno das HARN (High aspect ratio nanoparticles)

Fonte: Donaldson, 2012

As mesmas propriedades que alteram as características físicas e químicas das nanopartículas, podem também, provocar consequências não pretendidas quando elas entram em contato com o organismo humano. Um material perfeitamente seguro para ser manuseado em tamanho maior, pode facilmente penetrar na pele na forma de nanopartícula e se tornar um aerossol e entrar no organismo via respiratória. A reactividade devido a grande área superficial pode interagir com sistemas biológicos de formas desconhecidas (Kuempel, Castranova, Geraci, & Schulte, 2012).

Por outro lado as NP podem translocar directamente pelo bulbo olfactivo e penetrar no Sistema Nervoso Central, (Oberdörster G., 2004), podem translocar para a circulação (Mills N., 2006) e (Card, Zeldin, Bonner, & Nestmann, 2008).

É importante aprender com a história (Carter, 2008) e prevenir.

2.10.1.5 Factores de Toxicidade

Os principais factores que contribuem para a toxicidade são: Diâmetro <1.000 nm; Comprimento > 5.000 nm; Alta biopersistência; Baixa *clearance* pulmonar (Maynard, 2007).

A Avaliação da toxicidade potencial das nanopartículas manufacturadas está, ainda, numa fase inicial. Esta evidência suscita preocupação e sugere que quer profissionais de saúde

quer de segurança, devem considerar a abordagem do princípio da precaução, como a implementação de um programa de gestão de risco (Schulte, et al., 2010)

O acervo de evidências sobre os possíveis riscos de exposição ocupacional a nanopartículas não é suficiente para apoiar a determinação de *screening* médico específico para identificação de alterações pré-clínicas associadas a esta exposição (NIOSH,2012).

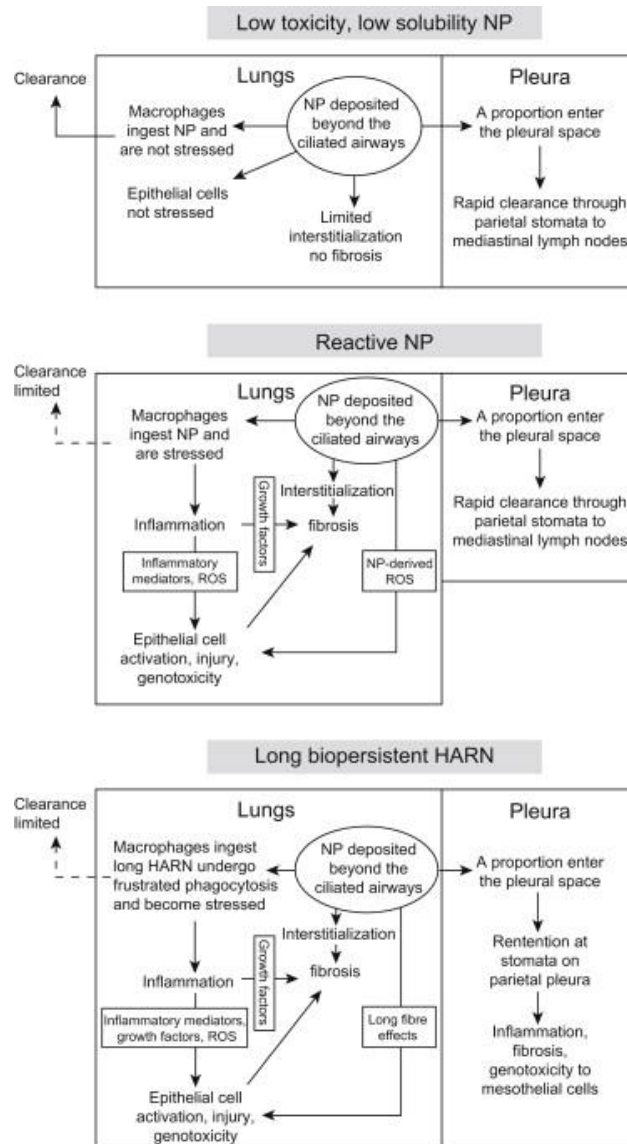


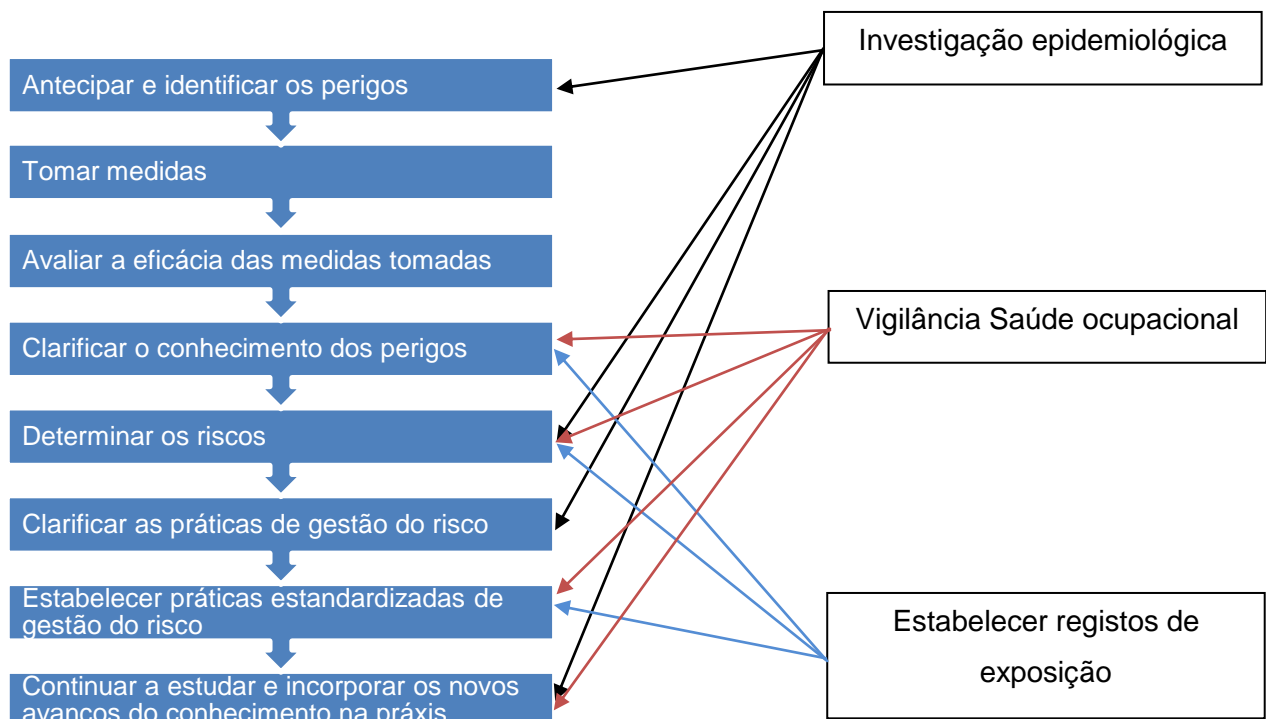
Figura 11 - Toxicidade das NPde acordo com a sua classificação
Fonte: Donaldson K, 2012

Não está determinada a existência de nexo causal entre a exposição vs. efeitos adversos à saúde. Os Testes toxicológicos disponíveis revelaram-se insuficientes, contudo (limites e componentes): composição, tamanho, forma, características da superfície, dose-dependente, grupos funcionais adicionados, estrutura e solubilidade parecem afectar a

toxicidade destes materiais. Os Nanotubos de carbono (CNTs) enquadram-se nessa escala e 80% de nanotubos de carbono (CNT) brutos retidos no pulmão durante 60 dias. A similitude com a fibra de asbestos faz-nos questionar se terão o mesmo efeito deletério. Em estudos animais (Shedova, 2005) (Shedova, 2009). A Sílica cristalina livre é mais tóxica quando <10 Mm por maior deposição alveolar e por provável efeito de superfície (Schulte P, et al., 2010).

2.11 Vigilância Ocupacional

A vigilância médica e os programas de *screening* adequados aos perigos são fundamentais no quotidiano da prática de Saúde Ocupacional e devem ser fundamentados em critérios estabelecidos. Há normativos legais e documentos guia de acordo com cada produto, perigo ou risco.



Fonte: (Trout & Schulte, 2010)

A exposição profissional a NP é difícil de caracterizar e engloba diversas disciplinas científicas e áreas industriais, em parte porque as NP são um elo das actividades que constituem a cadeia de valor da Nanotecnologia. Uma forma de conceptualizar o problema é observando a matriz de LT onde pode ocorrer a exposição a NP (Trout,2010).

A combinação (locais de trabalho) X (sectores) X (tipo de NM) cria uma matriz tridimensional (Schulte, et al., 2010) com lugares de trabalho com diferentes exposições de acordo com funções tarefas e actividade (Schulte, et al., 2008). A diversidade de características dos NM (parâmetros físico-químicos, impurezas e condições de manufactura a par do diferente contexto de laboração cria dificuldades à elaboração de guias e critérios de conduta para actuação do MT e vigilância epidemiológica (Trout & Schulte, 2010).

A diversidade de *settings* profissionais deve constituir um desafio para que o MT e o TSHS possam realizar em pleno a sua tarefa (ver Fig 12).

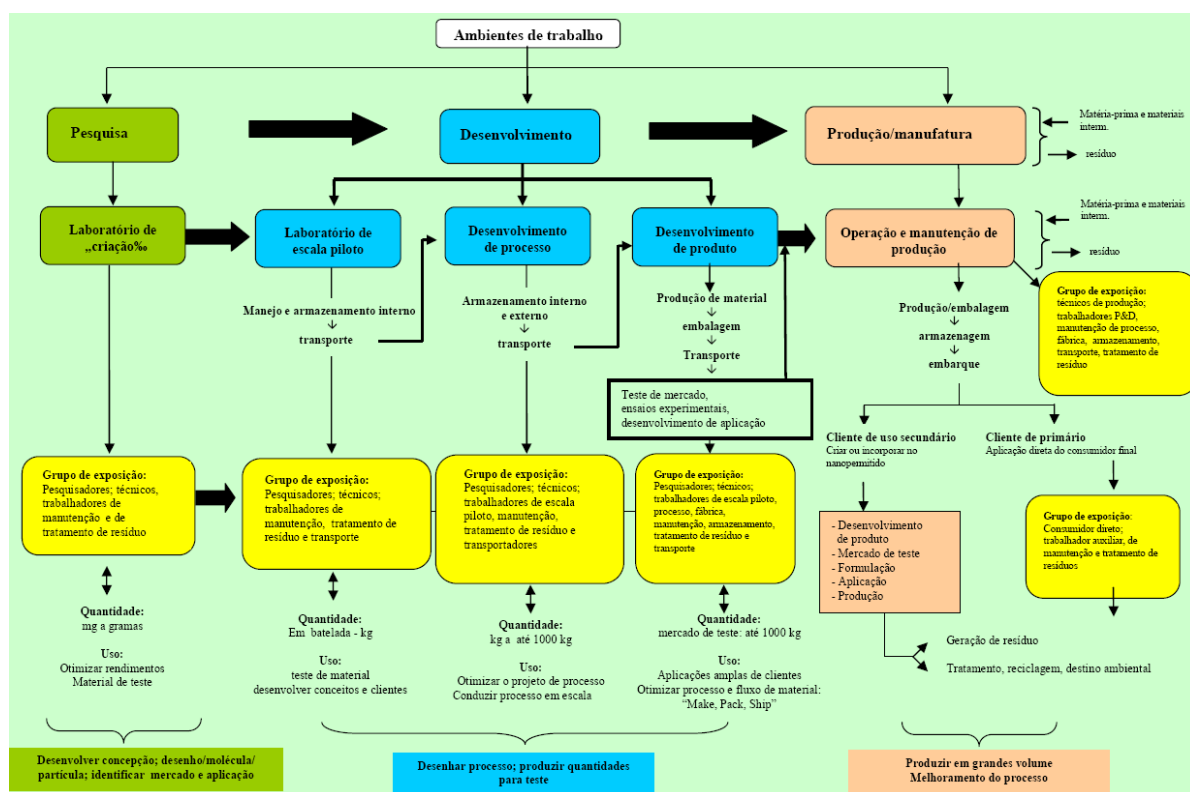


Figura 12 - Diferentes ambientes de Trabalho com exposição a NP

Fonte: Maria Gricia Grossi, 2010 - Adaptado de Schultze et al, 2008

O Colégio Americano de Medicina Ocupacional e Ambiental (ACOEM) define que o primeiro objectivo de qualquer programa de vigilância médica deve ser a detecção de efeitos adversos para a saúde, precocemente na história natural da doença de modo que a intervenção possa levar à reversão ou ao término da progressão da doença.

Os testes utilizados para a vigilância devem ser razoavelmente confiáveis para a detecção precoce das doenças, oferecendo boa sensibilidade e especificidade. Devem ser simples,

económicos de administrar e apresentar pouca inconveniência para os trabalhadores. Como benefícios adicionais de um programa de vigilância incluem-se a oportunidade de educar trabalhadores sobre riscos enfrentados e a oportunidade para pesquisas em estágios iniciais da doença (Lichty,2008).

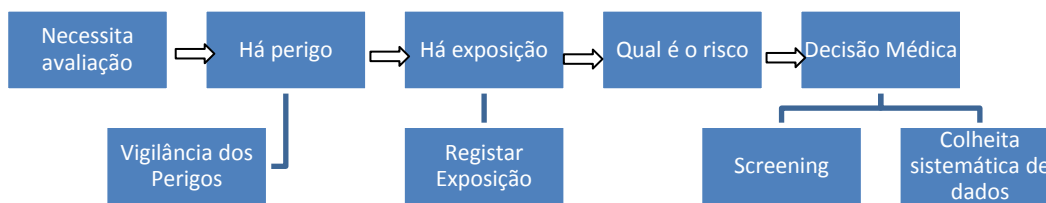
Por fim, um programa de vigilância (Lichty,2008) pode até estimular empregadores a adicionarem medidas administrativas ou de engenharia no ambiente de trabalho (ex.: audiometria em programas de conservação de audição).

O conhecimento actualmente disponível não fornece uma estratégia de vigilância médica baseada em evidências para trabalhadores expostos a nanopartículas de síntese, já que:

- A monitorização geral da saúde pode ou não detectar algum efeito na saúde;
- Análises periódicas com avaliação e monitorização de marcadores inespecíficos de inflamação podem ser realizadas se as exposições forem suficientemente altas;
- Não há razão para concluir que todas as nanopartículas de síntese terão o mesmo efeito sobre a saúde ou a mesma estratégia de vigilância;
- Justificam-se actividades de monitorização minuciosas e estudos sobre a toxicidade de nanopartículas de síntese;

Entretanto, a falta de evidências sobre recomendações para triagem médica específica não exclui a sua consideração pelos empregadores interessados em tomar precauções além das medidas padrão de higiene industrial. A (CDC/NIOSH,2009) refere que “se as nanopartículas são compostas de químicos ou material em grande quantidade para os quais existem recomendações de *screening* médico, estas devem ser também aplicadas às nanopartículas” embora no mesmo guia também afirme “Actualmente não existem comprovações científicas e médicas suficientes para recomendar o *screening* médico específico de trabalhadores potencialmente expostos a nanopartículas de síntese” A NIOSH recomenda a vigilância médica dos trabalhadores quando eles são expostos a materiais perigosos (CDC/NIOSH, 2012).

A cascata da actividade de Saúde ocupacional baseia-se em actividades de promoção da saúde e prevenção e actividades de vigilância (Kuempel, Castranova, Geraci, & Schulte, 2012) Nos ambientes de trabalho com potencial exposição a NMs aplicar a metodologia habitual:



São elementos de um programa de vigilância médica:

1. Exame na admissão ou no início da função - colheita da história clínica e ocupacional;
2. Exames periódicos regulares, incluindo teste (s) de *screening* médico quando justificados;
3. Exames mais frequentes e detalhados, conforme decisão médica com base nas conclusões obtidas a partir dos testes de *screening*;
4. *Screening* médico e Pós-incidente após aumento de exposição não controlada ou não rotineira, como no caso de derrames;
5. Treino dos trabalhadores para reconhecer os sintomas da exposição;
6. Um relatório escrito das conclusões médicas – ficha de aptidão;
7. Acções desenvolvidas pelo (s) empregadore(s) em resposta à identificação de perigo(s) potenciais.

O *Screening* médico, é um termo equivalente a monitorização médica - é uma forma de vigilância médica, e inclui testes médicos para a detecção de mudanças pré-clínicas nas funções de diversos órgãos ou mudanças que ocorrem em estágios muito precoces de doença - antes mesmo de uma pessoa procurar ajuda médica e quando a intervenção ainda é benéfica. O *Screening* médico complementa um programa de saúde e segurança que segue a hierarquia de controlo tradicionalmente utilizada, que não é de mais repetir é: eliminação, substituição, controlo de exposição, monitorização do ambiente, boas práticas no trabalho, e em último lugar a adequada utilização de EPI'S.

Os aspectos críticos de um programa de *screening* médico ocupacional são (NIOSH,2010):

- Avaliação dos riscos do trabalho
- Identificação da toxicidade nos órgãos-alvo para cada perigo
- Selecção de estudo para cada "efeito detectável na saúde"
- Desenvolvimento de critérios de acção

- Padronização de processo de colheita de dados
- Desempenho de/nos testes
- Interpretação dos resultados dos estudos
- Teste de confirmação
- Determinação do *status* laboral - aptidão
- Notificação ao trabalhador, chefias, empresa, autoridades de saúde de suspeita de doença profissional
- Avaliação diagnóstica
- Avaliação e controle da exposição
- Arquivo de dados

O facto de ainda não existirem protocolos consensuais não invalida que devido à massa crítica instalada e ao interesse motivado pelo tema tal não venha a ocorrer muito em breve.

Apesar de a NP/NM ter um comportamento diferente da substância química-mãe, a NIOSH ainda recomenda a utilização dos protocolos de exposição e dos indicadores biológicos dos NM com a mesma composição química da substância-mãe.

Embora os parâmetros de toxicidade sejam diferentes à nanoescala não altera a recomendação da utilização desta medida interna, enquanto se desenvolvem protocolos que evidenciem a segurança adequada de monitorização ocupacional dos trabalhadores.

Devem os serviços de Medicina do Trabalho e TSHT aplicar os princípios de precaução para evitar repetir as experiências decorrentes da exposição profissional a asbestos ou outros cancerígenos e em particular o formaldeído (Viegas, 2010). Parece razoável estabelecer registos de exposição em cada posto de trabalho, referenciar os trabalhadores e manter adequadamente acessíveis os registos que permitam estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos. Futuros estudos epidemiológicos poderão avaliar a exposição e eventos associados entre a exposição e efeitos adversos futuros detectados.

É prudente fazer nova avaliação de risco quando:

- Modificação no processo de fabrico ou introdução de novos materiais no LT.
- Modificações nas escalas, ciclo de trabalho ou rotação horária – exemplo mudança do sistema de turnos LC vs. 8 ou 12 horas.
- Mudança de tarefas para outro tipo de trabalhadores – ex subcontratados
- Desenho ou instalação de novo (s) equipamento (s).
- Alterações no volume de produção, velocidades ou frequência das tarefas
- Duração das mudanças de operações onde foi identificado risco significativo.

- Manipulação de novo nanomaterial.
- Mudanças na forma física (por exemplo, pós substituindo suspensões).
- Obtenção de novos dados Toxicológicos.
- Se a vigilância Médica sugerir efeitos adversos.
- Se é reportada uma doença ocupacional.
- Se muda a força de trabalho.
- Utilização de novos e validados métodos analíticos e/ou de amostragem.
- Quando os indicadores qualitativos (odores, observação visual, reporte de colaboradores) e/ou quantitativos (medições) de exposição sugerirem mudança na efectividade do controlo.

2.11.1.1 Equipamento de Protecção Individual

Nos casos em que a protecção colectiva não é possível, ou em situações excepcionais de hiper-exposição, como derrames ou acidentes, o EPI é imprescindível. As máscaras de protecção respiratória são o equipamento adequado para evitar a inalação de substâncias nocivas para a saúde (Moniz, 2012). A agência NIOSH recomenda máscaras N95 (protecção 95%) e P100 (protecção 99,7%), enquanto a agência europeia tem máscaras certificadas que permitem uma eficácia de filtração de 94% (máscara P2) e 99% (máscara P3). Quando existe risco de aerossóis são exigidas máscaras com protecção MPPS (para NP de 30 a 60 nm) (Rengasamy S, 2009)

2.12 Avaliação da Exposição

A avaliação da exposição profissional a NP assenta na metodologia e pressupostos da avaliação profissional a substâncias químicas no local de trabalho. (Monteiro-Riviere, 2007).

De forma semelhante à preocupação com a formulação química relativa aos riscos potenciais, permanece o desafio de fornecer a protecção adequada aos trabalhadores tendo em conta o tamanho, superfície e propriedades relacionadas com a composição do NM e da sua capacidade de interagir com o sistema biológico do exposto.

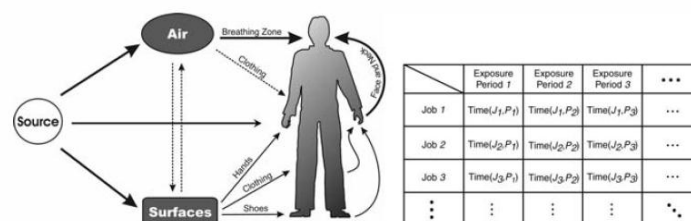


Figura 13 - modelo para utilização na avaliação de exposição e matriz de registo que documenta as actividades diárias e as características da exposição para cada trabalhador – Fonte: (Day, 2007)

Quais as medições e que aspectos da exposição devem ser considerados - permanece uma questão sem resposta para os Higienistas, THST e MT. Por isso, é urgente e necessário que toda a comunidade científica consiga fornecer respostas validadas às seguintes questões: Quais os NM de risco; Quais as taxas de dano; Qual a fracção respirável ou o valor limite de exposição; Que partículas são relevantes para investigação futura; Quais os passos nos processos de I&D e de fabrico, bem como regras claras a seguir no tocante à manipulação, tempo de exposição e potenciais cenários de risco (NIOSH, 2012). Esta informação requer a avaliação de muitos locais e diferentes processos de fabrico. Nem tudo poderá ser medido, nem será possível medir sempre tudo. Uma abordagem inteligente à exposição profissional poderá reduzir riscos futuros dos LT e ambientes e permitir uma rápida aprendizagem e disseminação da informação - agências e autoridades de saúde nacionais com mínimo de riscos para os trabalhadores e população eventualmente exposta.

Tabela 6 - estado da arte

Perigo	Exposição	Risco	Gestão do risco	
Dados de toxicidade	Dados da exposição <ul style="list-style-type: none"> Trabalho/tarefa Sector Tipo de NP Métricas Características dos equipamentos 	Avaliação Quantitativa	Banda de perigos	Control banding Nivelamento de banda
Características das NP		Avaliação Qualitativa	VLE específicos *	VLE categóricos *
Dados da vigilância dos perigos	Matrizes Trabalho/exposição	Características dos modelos animais	Comunicação do risco	Guia do Controlo
			Química verde	
Dados da investigação em segurança		Dados da investigação epidemiológica	Guia de vigilância Médica	Dados de vigilância Médica
<ul style="list-style-type: none"> Explosividade Inflamabilidade 	Dados dos registos de exposição	Dados Incertos	Controlo dos dados de investigação	Compliance com a informação de investigação

Fonte: Schulte, 2011

2.13 Monitorização Ambiental

Para além dos meios de protecção colectiva existem escassas recomendações relativamente a este tema. Para estabelecer valores limite ambientais de exposição é necessário que sejam definidas as relações entre exposição e efeitos para a saúde, motivo por que não existam publicados, ainda, valores limites de exposição ambiental a NP manufacturadas (Echegaray, 2009).

A complexidade especial aliada às diferentes características de tamanho, morfologia e composição química limitam avanços nesta área (Savolainen, Alenius, Norppa, Pylkkänen, Tuomia, & Kasper, 2010), (Nasterlack M, 2008), (Oberdörster, 1994), (Schulte, 2008).

Relativamente à grafite o limite máximo de exposição – TWA – é de 2 miligramas por m³, o que representa a dose de exposição máxima numa jornada de trabalho de 8 horas. Contudo, estudos «in vivo» (Shedova, 2005) (Shedova, 2009) permitem afirmar uma maior capacidade fibrogénica pulmonar das NP de carbono de grafite relativamente às partículas ultra-finas. A agência europeia EU-OSHA, definiu casos pontuais de *benchmarking* recomendando VLE à escala nano bastante inferiores para o mesmo produto CAS de acordo com estudos do British Standards Institut (ver tabela 7).

Tabela 7 - VLE proposto

Material	VLE proposto
Insolúveis	0,066 do material em micro-tamanho 1,5mg/m ³ TiO ₂ ** 0.1mg/m ³ para PUF
Altamente Solúveis	0,5 X VLE ambiental
Derivados de compostos mutagénicos ou carcinogénicos ou que provoquem asma laboral ou alterações na função reprodutiva (CMAR)	0,1 X VLE ocupacional (expresso em concentração de massa)

Fonte: <http://www3.imperial.ac.uk/pls/portallive/docs/1/34683696.PDF>

**Considera-se existir um risco aumentado de tumor e lesão inflamatória pulmonar

No caso de NM fibras é proposto um nível inferior a 0,01 fibras por ml (comprovado por Microscopia electrónica) que era o limite utilizado nas actividades no Reino Unido onde se usava asbesto antes da sua proibição. Relativamente ao CNT a NIOSH com base nos estudos de Ma Hock em 2009 - com ratos Wistar - expostos a 0.1, 0.5, 2.5 mg/m CNT de parede múltipla (6horas/dia, 5dias/semana durante 15 dias) e o risco de fibrose pulmonar, propõe um REL (recommended exposure limite) de 0.7 µg/m³ para CNT e nanofibras de carbono e 0.3 mg/m³ para partículas UF de TiO₂ (CDC/NIOSH, 2012).

Como não existem estudos humanos, existem fórmulas para calcular o OEL a partir dos dados toxicológicos no animal. Esta abordagem permite uma estimativa do OEL ou VLE

Equação 1 – Estimativa do OEL

$$NOEL \frac{mg}{Kg/dia} \times \frac{50 Kg}{empregado} \times \frac{1 dia}{10 m^3} \times \frac{1}{UF} \times \frac{\alpha}{\beta} = OEL mg/m^3$$

Exemplo: Se tem NOEL - 10 mg por Kg/dia no estudo da exposição crónica do rato, obteremos 10 mg/Kg/dia X 50 Kg X 10³X 1/100= 0,5 mg/m³ ou 500 microgramas/m³.

α= biodisponibilidade em testes especiais / β= biodisponibilidade em trabalhadores expostos.

Poderão ainda considerar-se factores de incerteza, que obrigam a utilizar um multiplicador:

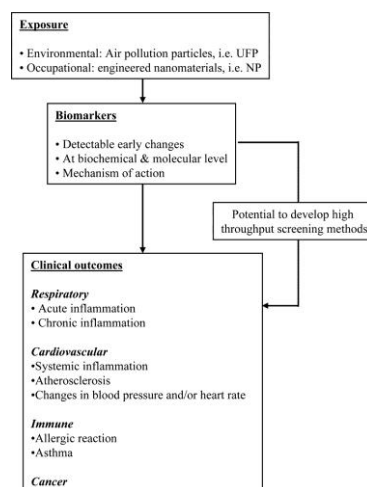
10X nas variações inter-espécies; 10X na variação intra-espécie; 10X na passagem da exposição sub-crónica para crónica; 10X na passagem do LOEL para o NOEL.

2.14 Monitorização Biológica

É considerada muitas vezes como um “*gold standard*” na vigilância dos trabalhadores expostos a substâncias tóxicas (Trout & Schulte, 2010).

Para as NP/NM não há, ainda, descritos indicadores biológicos de exposição (CDC/NIOSH, 2009). Não foram descritas até agora métodos de *screening* que reúnam as condições exigidas e os procedimentos analíticos que permitam a realização de monitorização biológica (Schulte,2008) (Schulte,2011) (NIOSH,2009) (Nasterlack,2008) (Nasterlack,2011). Também não estão descritas recomendações específicas para as NP (CDC/NIOSH, 2009).

A NIOSH (2009) recomenda que no caso de existir indicador biológico de exposição para a substância-mãe. Deve manter-se esse indicador de vigilância nos protocolos de trabalhadores expostos a NP manufacturadas com igual/semelhante composição química. Com base no conhecimento das partículas UF (Li & Nel, 2011) e a partir da utilização das vias relacionadas com o stress oxidativo podem desenvolver-se promissores indicadores biológicos a testar na avaliação da exposição a NP. Assim estes autores propõem a utilização de biomarcadores como forma de melhorar o conhecimento e serem ferramentas para utilização em estudos futuros: os biomarcadores permitirão detectar mudanças precoces a nível bioquímico e molecular, estabelecer mecanismos de acção que permitam explicar os resultados finais da investigação na função respiratória, cardiovascular, resposta imunológica e desenvolvimento de cancros associados à exposição.



Fonte: J Occup Environ Med. 2011, June; 53 (6 Suppl):74–79

2.15 Aspectos éticos a considerar em ambientes expostos a Nanopartículas

Um dos autores mais citados (Schulte & Buentello, 2007) estabelece a matriz de acções a desenvolver com base nos princípios éticos que devem nortear a SHST dos trabalhadores expostos: identificação e comunicação dos perigos e riscos, aceitação informada dos riscos pelos trabalhadores, execução de medidas de controlo colectivas, liberdade de escolha na participação em acções de *screening médico* e um adequado investimento em investigação em nanotoxicologia e controlo da exposição.

Os princípios de *primum non nocere*, autonomia/auto-determinação, justiça na distribuição dos riscos, privacidade (sigilo e manipulação da informação clínica) e respeito pelas pessoas devem ser garantidos, já que as avaliações de risco são parcialmente subjectivas e não é possível estabelecer um único cenário para descrever riscos nem controlos pré-determinados em virtude da natureza heterogénea e em crescimento exponencial da nanotecnologia

Tabela 8 -aspectos éticos relacionados com a exposição a NP e vigilância da saúde

Cenário de trabalho	Princípio ético	Decisões a tomar
Identificação e comunicação dos perigos e dos riscos	Responsabilidade dos cientistas académicos e investigadores Não causar dano Autonomia Respeito	Disseminar informação Discussão das inconsistências Grau de participação Na discussão pública Comunicação rigorosa e atempada
Aceitação dos riscos pelo Trabalhador	Autonomia Respeito pelas pessoas Justiça	Participação dos trabalhadores na tomada de decisão
Seleção/implementação das medidas de controlo no PT	Não fazer mal Beneficência Respeito pelas pessoas	Nível de controlo da(s) tecnologia(s)
<i>Screening</i> médicos dos trabalhadores expostos	Autonomia Privacidade Respeito pelas pessoas	Os exames médicos devem ter por base um <i>rational</i> adequado ao conhecimento existente A participação deve ser voluntária
Investimento em R&D toxicologia e controlo da exposição	Não causar dano Justiça Respeito pelas pessoas	Investimento adequado

Adaptado de: (Schulte & Buentello, 2007)

2.16A saúde ocupacional na indústria farmacêutica

A indústria farmacêutica é considerada como um caso especial da indústria química: produz em larga escala inúmeros agentes naturais e sintéticos que são utilizados para produzir, em doses terapêuticas, efeitos sobre a saúde Humana. Tanto o produto final, quanto o (s)

intermediários são substâncias com efeitos adversos potenciais, nos trabalhadores expostos. Relativamente a estudos consultados, não tem sido possível identificar aumento de mortalidade nos *coortes* deste grupo profissional (Harrington J, 1986). Em termos de morbilidade há diversas doenças e associadas com a manipulação e exposição a medicamentos (Watrous R, 1947), alergias, patologia hepática, supressão adreno-cortical e síndromes de feminização; as drogas citostáticas implicam também um aumento do risco de neoplasia (IARC,1982). Num estudo foi detectado aumento do cancro entre os trabalhadores (Edling, Friis, Mikoczy, Hagmar, & Lindfors, 1995), mas o estudo tinha pouca robustez estatística. Há estudos relativos à população feminina (Wigmore,2009).

As dificuldades dos estudos de seguimento deste grupo são significativas por 2 tipos de viés: estes trabalhadores são monitorizados e afastados precocemente se ocorre patologia; o trabalho é efectuado por campanhas, o que origina múltiplas exposições e diversos ciclos de produção com grande amplitude entre eles. Por outro lado estes trabalhadores têm facilmente acesso a programas de vigilância de Saúde Ocupacional (Watrous,1947).

Num estudo de mortalidade realizado nos EUA (Thomas,1979), relativo a trabalhadores de uma grande farmacêutica falecidos entre 1954 e 1976, foram notadas diferenças estatisticamente significativas na mortalidade por suicídio, e diferenças por cancro do aparelho respiratório nas mulheres e trabalhadores da manutenção. O estudo de Harrington (Harrington & Goldblatt, 1986) revelou um défice de mortalidade entre os trabalhadores da indústria britânica atribuído ao *“healthy work effect”* relacionado com um viés de selecção deste grupo profissional. Num artigo de revisão relacionando dados de morbilidade de trabalhadores da indústria farmacêutica, no Reino Unido (Scott, 2003) de uma população de 65000 empregados foram estimadas, a partir da amostra as patologias mais frequentes (Figura14), que são as patologias musculo-esqueléticas que originam mais queixas, seguido da patologia dérmica e do foro mental, explicável pelas exigências de carga física e mental que este tipo de funções condiciona. As doenças da pele estão em segundo lugar. Muitas dermatites de contacto ocorrem em resposta ao EPI utilizado, e em particular as luvas de latex e neoprene.

As luvas recomendadas para os trabalhadores com exposição a NP são as luvas de nitrilo e latex que devem ser mudadas frequentemente (Ostiguy, Roberge, Ménard, & Endo, 2008).

O fraco peso da patologia inalatória poderá explicar-se com o investimento na fase de concepção e a preocupação de garantir meios de ventilação (que pretendem evitar o contacto humano com o produto final); esta preocupação obriga a medidas de protecção respiratória que protegem os trabalhadores expostos.

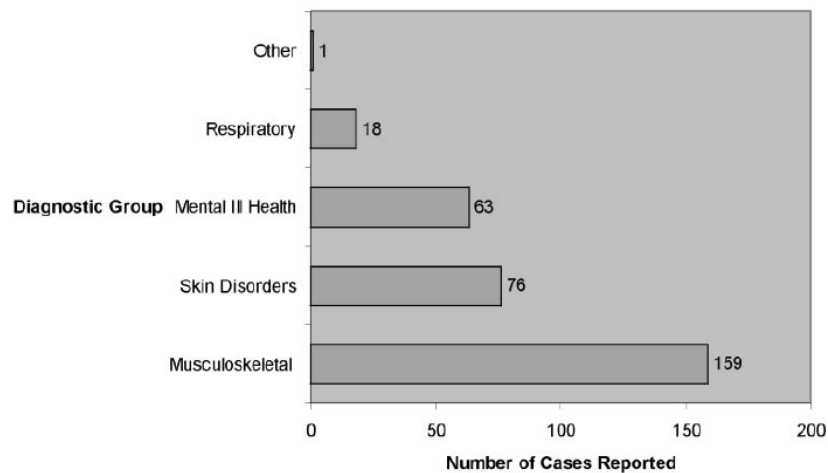


Figura 14 - Distribuição das doenças ocupacionais UK 2002

Fonte: (Scott, 2003) – N° estimado de doenças Profissionais em 2002 (65 000 empregados)

Relativamente à avaliação das nanotecnologias (Seaton, 2006) com base nas recomendações (Royal Society & Royal Academy of Engineering, 2004) afirma que pouco podem fazer os Médicos de Trabalho porque precisam de ter acesso ao conhecimento claro acerca de Nanotoxicologia, métricas quer relativas às exposições consideradas seguras, quer ao ciclo de vida dos nanoproductos a monitorizar.

Não estão disponíveis muitas publicações abordando o tema da saúde ocupacional na Indústria farmacêutica. É nesta indústria que se desenvolvem as medidas de controlo de produtos potentes. É uma indústria com grande investimento em segurança nas suas duas perspectivas – a segurança dos trabalhadores e a segurança do produtos final que vai ser utilizado no tratamento Humano. A concorrência é intensa, mas a partilha de informações é permanente e as empresas são permanentemente auditadas, pelos clientes, fornecedores, consultores de Qualidade, Segurança, Saúde e Ambiente e agências governamentais. Em Portugal o Infarmed, Direcção Geral de Saúde e ACT e a nível internacional Food and Drug Administration – FDA e Agência Europeia do Medicamento – EMEA. Também outras agências e seguradoras podem integrar a cadeia de auditores.

A necessidade de garantir a continuidade do Negócio justifica grandes investimentos em rigorosas medidas de Segurança e treino para eventuais situações de crise com planos de contingência relacionadas com os cenários previstos. É uma exigência de qualidade e de segurança a obrigatoriedade de rigorosos procedimentos escritos e garantia de registos validados por um controlo documental eficaz, com um oleado sistema de rubricas e assinaturas. Também as autorizações de trabalho, funcionam como análises de risco que obrigam à verificação e trabalho de equipa de Manutenção, Garantia de Qualidade,

Processo e Segurança antes de iniciar qualquer Processo de Produção e sempre que há mudanças tecnológicas.

Os meios que garantem contenção com o objectivo de evitar o contacto humano com o produto final, funcionam igualmente como meios de protecção do trabalhador, que também ele não contacta com o produto (ver Fig. 14)


Critérios	Risco de exposição			
				
Apresentação do API	Creme, umguento, cápsulas	suspensão	Sólido granular	Sólido micronizado
Quantidade processada	Pequena (mcg)			Elevada (kg)
processo	Pouca contenção Má ventilação Potencial contacto			Aberta Empoeiramento contacto significativo
procedimentos	Bem controlado	Ventilação bem desenhada e bem mantida	Controlos tradicionais	Mal definido
Medidas de engenharia	Isolamento. Barreiras físicas Globe-box, glovebag Câmaras de fluxo laminar			Apenas EPI
Métodos analíticos Higiene Industrial Monitorização Biológica	Métodos validados Avaliação da exposição regular		Mal caracterizados	Sem qualquer medição

Figura 15 - Factores que influenciam o risco de exposição profissional na indústria farmacêutica
Fonte: Adaptado de Willard, 2009

Especial atenção tem que ser dada à comunicação (European Agency for Safety and Health at Work, 2012), formação para a segurança e ao desenvolvimento pessoal dos colaboradores. Só assim numa forma holística é possível garantir a saúde, dos colaboradores e clientes.

2.17 NanoMedicina

Na área de cuidados à saúde, que tem a montante a indústria farmacêutica, as aplicações biomédicas da nanotecnologia podem ser classificadas em (Garnet & Kallinteri, 2006) sistemas de diagnóstico - Testes laboratoriais que incluem biochips e “kits de diagnóstico” – (nanoarrays) e Testes de imagem (nanorobots, nanopontos); biomateriais, que incluem a produção de tecidos sintéticos; sistemas terapêuticos, que incluem medicamentos que levam o princípio activo directamente ao alvo (cura celular, alterações do DNA, transporte de medicamentos – carriers, absorção de medicamentos, manipulação e alteração das propriedades do medicamento, modificação do tempo de permanência no corpo,

bioactividade, medicamentos menos tóxicos mais efectivos e terapia genética - modificações genéticas).

Os campos actuais de pesquisa incluem: síntese de nanopartículas, nano estruturas bio miméticas (que imitam a matéria viva) baseadas em estruturas biológicas que ocorrem naturalmente, interfaces eletrónicas e biológicas, métodos precoces de detecção de doenças, biotecnologia molecular e precursores para a produção de tecidos (Kim,2010).

As aplicações potenciais da nanotecnologia neste sector incluem: biosensores para diagnóstico e monitorização de doentes, síntese de novos produtos farmacêuticos; desenvolvimento de melhores materiais biocompatíveis para transplantes de durabilidade elevada, regeneração ou substituição de órgãos e tecidos, e métodos diagnósticos e terapêuticos baseados na informação genética (Kim,2010).

Na verdade, toda a farmacologia pode obter avanços revolucionários advindos da Nanociência e da Nanotecnologia: os princípios activos das drogas podem ser agregados à superfície ou encapsulados no interior de macromoléculas projectadas para serem absorvidas por órgãos específicos do corpo, ou por órgãos afectados por determinadas doenças, onde finalmente libertarão o medicamento. Dessa forma, doses muito menores de drogas podem ser mais eficazes, com uma redução drástica dos efeitos colaterais.

Existem propostas para se explorar a capacidade das nanopartículas migrarem ao longo dos axónios nervosos e dendritos e cruzarem a barreira hemato-encefálica com objectivos terapêuticos. Da mesma forma podemos admitir que nanopartículas tóxicas podem seguir vias similares quando penetram no corpo humano (El-Ansary & Daihan, 2009).

Não podemos esquecer algumas questões éticas relevantes. A título de exemplo devem acautelar-se questões como o facto do *screening* genético poder ser utilizado com objectivos discriminatórios por empregadores ou companhias seguradoras. Tem que estreitar-se o balanço entre a prevenção de doenças ocupacionais e a necessidade de preservar a liberdade individual e evitar a discriminação no emprego e no seguro com base na informação genética e seu potencial (Schulte,2012).

O desenvolvimento destas tecnologias arrasta questões éticas, legais e sociais importantes, como já referido, em relação ao direito à privacidade, ao principio da informação consentida e aos impactos sociais e ambientais. Devemos procurar estabelecer amplos bancos de dados genéticos e correlação com a possível toxicidade, e carcinogenicidade das NP, deliberada ou acidentalmente introduzidas no corpo ou libertadas no meio ambiente.

Com a memória de situações passadas (asbestos, latex, etc) deve incrementar-se mais vigilância nas situações identificadas como de maior risco:

- Inalação acidental durante actividades de produção;
- Inalação crónica sobretudo no caso dos soldadores e expostos a fumos de Nanotúbulos de carbono;
- Incêndios ou explosões na Escala Piloto;
- Actividades de limpeza ou manutenção;

Para avaliação de qualquer situação de trabalho não podem esquecer-se o enquadramento psicossocial e o momento da vida da Empresa.

Tendo o Profissional de SHST acções representadas na pirâmide abaixo e que vão desde a fase de concepção e desenvolvimento do trabalho à promoção de saúde , diagnóstico precoce, preferivelmente infra-clínico e reabilitação precoce, não pode esquecer as questões levantadas pela capacidade de trabalho.

A liderança é a base onde assenta toda a hierarquia das condições de trabalho e , também constitui a fundação da pirâmide de saúde - uma liderança efectiva aumenta o moral da organização, a resiliência e a confiança e diminui a frustração e conflito. Boas lideranças melhoram o bem-estar, diminuem o absentismo e as reformas antecipadas. Se o líder é motivado para a promoção da sua própria saúde física e psicológica pode influenciar os colaboradores através do exemplo e tornar-se um modelo a seguir (ver Figura 15)

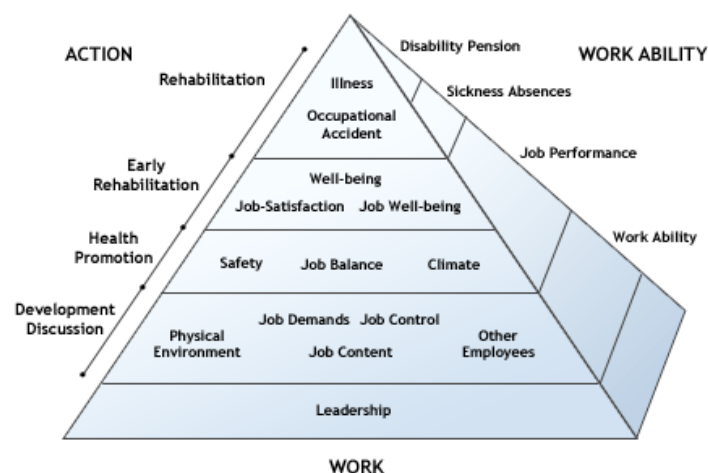


Figura 16 - Liderança/acção/desempenho

Fonte: http://www.guardingmindsatwork.ca/info/risk_factors

O grupo profissional que vamos estudar já foi alvo de um inquérito relativo às queixas psicossociais (Tomaz, 2012).

2.18 Avaliação de risco na Indústria farmacêutica

A ausência de métodos analíticos seguros e aplicáveis em análises de rotina para caracterizar a exposição, detectar e quantificar a concentração de nanopartículas com potencial exposição quer aos trabalhadores quer no meio ambiente, prejudica qualquer avaliação da exposição.

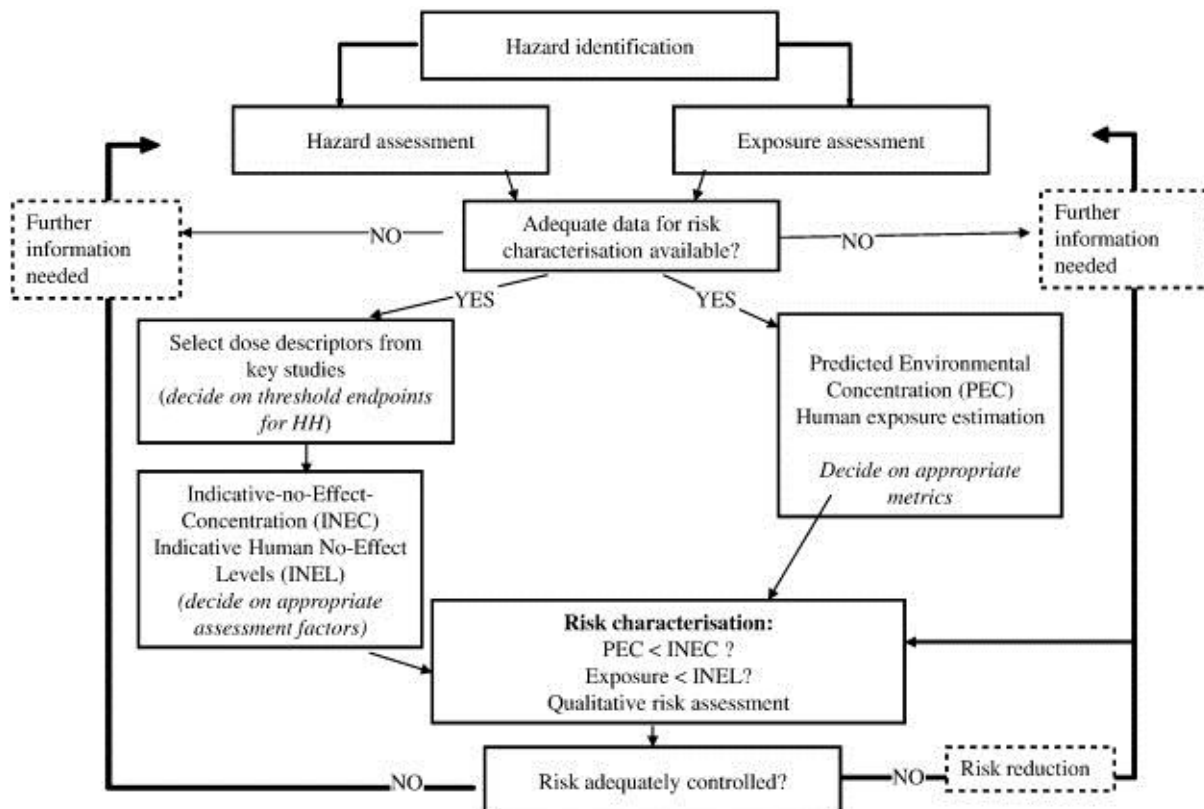


Figura 17 - Avaliação de risco na indústria

Fonte: (Aschberger, Micheletti, Sokull-Klüttgen, & Christensen, 2011) – adaptado de ECHA2008, Guia REACH e documento guia de CEE 2003

De acordo com o normativo - Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals- REACH, os requisitos para as avaliações de segurança são baseados no volume de produção em toneladas por empresa. No momento actual o volume de produção de NP é ainda muito mais baixo para a maioria dos NM se não são atingidos valores superiores a uma tonelada para obrigar ao Registo; por outro lado há uma profunda lacuna de dados toxicológicos e ecotoxicológicos; e nenhum limite de risco e de exposição ocupacional poder ser estabelecido com as metodologias existentes.

As substâncias químicas são identificadas por um número - Chemical Abstract Service (CAS) e se o NM tem composição química semelhante a material em maior escala usam-se os VLE da substância-mãe.

Não existem 2 NM iguais e ainda não foram identificadas quais as características que potenciam a toxicidade dos NM. A abordagem tradicional e avaliação de risco das substâncias químicas parece poder aplicar-se nos materiais a nanoescala, com a excepção das nanofibras, contudo não podemos estimar o perigo associado a uma nova NP pela actuação da substância química que lhe dá origem, porque se detectam diferenças na dose-resposta de alguns NM. Daí que a utilização de medidas de senso comum como a contenção, ventilação e uso de EPI permaneçam válidas para minimizar a exposição até evidência científica que suporte outras medidas, nomeadamente valores limites de exposição (CDC/NIOSH, General Safe Practices for Working with Engineered Nanomaterials in Research Laboratories, 2012).

Tudo é relativo e com a excepção das nanofibras o mais tóxico dos NM perde contra outros agentes tóxicos com que se compara. Nos anos futuros perspectiva-se uma introdução habitual de NP/NM em todos os ramos da Medicina e no quotidiano.

O incremento do investimento e desenvolvimento em NT não parará de crescer. Segundo a Fundação Nacional de Ciências dos USA a NT será em 2015 responsável por metade dos produtos da indústria farmacêutica.

As medidas de protecção colectiva que são muito importantes na fase de implementação dos processos fazem ainda mais sentido na fase de concepção. Para tornar esta abordagem uma prática habitual surgiu a disciplina da:

2.19 Prevenção pelo Design

In many respects, PtD is a transformative concept for the 21st century. It views investments in worker safety and health as an integral part of business efficiency and quality, rather than as a cost. It is also a practical concept that has already been used successfully in several model applications.

John Howard, MD, Director, NIOSH, CDC, November 22, 2010

A prevenção pelo Design (PtD) é uma forma de minimizar os riscos eliminando os perigos na fase da Concepção. Exige uma maior formação de todos os actores e em particular os engenheiros industriais e engenheiros de processo de modo a incorporar conceitos de HSEE em todas as fases do projecto.

Estadio	Actividades
Visão / design conceptual	Estabelecer a segurança ocupacional e quais os objectivos de saúde Identificação dos Perigos ocupacionais
Design Conceptual Preliminar	Eliminar os perigos, se possível, Substituição por agentes /processos menos perigosos, minimizar os riscos
Fase de detalhe e localização dos equipamentos	Revisão dos processos- análise dos perigos Objectivos para o controlo dos perigos identificados. Análise de risco e desenvolvimento das medidas de controlo indicadas
Logística /Compras	Desenvolver pré-requisitos e especificações para incluir nos processos de compra
Construção	Construção da segurança na Empresa e da Segurança nos funcionários da construção civil
Na fase de Comissioning	Desenvolver protocolos para testes de aceitação fabril
Antes do arranque	Revisões de segurança. Desenvolver SOPs Avaliação de risco/exposição

Adaptado de Schulte P, 2011

Fonte: http://www.asse.org/professionalaaffairs_new/PtD/Opening%20Session/Paul%20Schulte.pdf

A nanotecnologia é uma das áreas em que faz todo o sentido a prevenção pelo design, já que toda a fase de concepção e desenvolvimento do Processo pode ser acompanhada de uma minimização dos riscos.

2.20 Control Banding Nanotool

O CB iniciais de *Control banding* que podemos traduzir por nivelamento de controlo é uma abordagem ao risco ocupacional onde os perigos e a exposição à substância são ordenados e combinados em bandas de risco semelhante, a que se associam medidas de controlo previamente estandardizadas (CDC/NIOSH, 2009).

A ferramenta tem por base o modelo do nível de biosegurança «bio safety level- NIOSH/CDC» desenvolvido na indústria farmacêutica nos anos 80. Esta tentativa de abordagem ao risco foi a resposta possível ao desafio levantado pela investigação de novas drogas, com produtos cada vez mais potentes e para os quais não havia valores limites de exposição. Iniciou-se na indústria farmacêutica para dar resposta à protecção e segurança dos colaboradores na manipulação de produtos potentes, ainda não totalmente investigados e para que não existia OEL.

O Control Banding (CB) é uma abordagem administrativa e qualitativa que define risco e estabelece controlos (risco=probabilidade X gravidade).

Foi ampla e rapidamente utilizado pela indústria farmacêutica onde múltiplos químicos são manipulados na fase prévia ao estabelecimento de VLE. Para alocar as bandas são definidos critérios que numa fase inicial eram:

Banda	Banda de concentração de exposição	Grupo de risco	Controlo
1	1 a 10 mg/m ³ (pó)>500 ppm (vapor)	Irritante para a pele ou olhos	Boas práticas, higiene industrial e boa ventilação geral
2	0,1 a 1 mg/m ³ (pó) 5 a 50 ppm (vapor)	Perigo numa única exposição	Ventilação localizada
3	>0.01 a 0.1 mg/m ³ (pó) > 0.5 a 5 ppm (vapor)	Muito irritante e corrosivo	Confinamento do processo
4	0.01mg/m ³ (pó) <0.5 a ppm (vapor)	Muito tóxico numa única exposição. Risco reprodutivo, Sensibilizante	Procura de apoio especializado

Fonte: Evans (2005) 3rd International *Control Banding* Workshop

Esta perspectiva foi posteriormente transformada numa abordagem pragmática do ICCT (International Chemical Control Toolkit), resultante da colaboração entre a OIT a IOHA e o HSE-UK. Esta gestão do risco químico operacional deve ser objecto de um procedimento documentado a que corresponde uma IOP (internal operating process). A tarefa de criar um processo sistemático para a implementação de medidas de controlo dos agentes químicos é uma tarefa imensa e permanentemente inacabada, uma vez que na produção farmacêutica todos os dias dão entrada novos produtos. A cada grau de risco correspondem medidas de controlo com base na classificação de riscos de acordo com critérios internacionais que definem a quantidade de produtos químicos, volatilidade e pulverulência. Assim a metodologia será:

Etapa 1	Determinação da toxicidade
Etapa 2	Determinação da quantidade utilizada
Etapa 3	Determinação da propagação ambiente
Etapa 4	Determinação da medida de controlo adequada
Etapa 5	Implementação das orientações específicas

A primeira fase é determinar a toxicidade. Pode fazer-se a partir das frases de risco - ver <http://www.hse.gov.uk/chip/phrases.htm>) em associação às Quantidades utilizadas

Tabela 9 - *Control Banding* - Atribuição de Banda

Nivelamento de banda	Quantidade (Kgs)	Descrição
1	>1000	Não é perigoso; não é irritante; fraca actividade farmacológica
2	100-1000	Perigoso. Pode ser irritante. Moderada actividade farmacológica
3	10-100	Moderadamente tóxico e/ou alterações da actividade farmacológica
4	1-10	Tóxico. Pode ser corrosivo. Sensibilizante; genotóxico; muito grande actividade farmacológica
5	<1	Muito tóxico; pode ser corrosivo; sensibilizante ou genotóxico; alteração da actividade farmacológica

Fonte: adaptado de David Eherts, Purdue Pharm.

Podemos definir as bandas a partir das frases de risco (podem ser facilmente acedidas na Portaria nº 732 A/ 96 ou no endereço electrónico <http://www.hse.gov.uk/chip/phrases.htm>)

A abordagem por CB pode ser útil para o controlo de risco de NM, embora seja necessário conhecer os perigos e a exposição potencial. (Riediker M, 2012) propõe a seguinte metodologia:

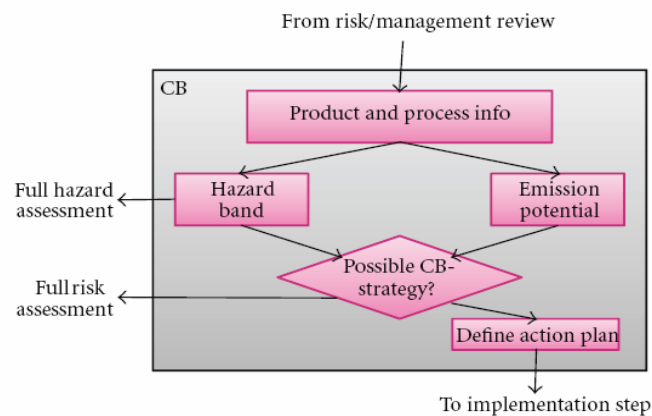


Figura 18 - estratégia para a avaliação CB nanotools

Fonte: (Riediker M, 2012)

Outra sugestão é utilizar a categorização de NM de acordo com vários factores (Paik et al, 2008): superfície química e área; forma da NP; diâmetro da NP; solubilidade; toxicidade reprodutiva, carcinogenicidade; mutagenicidade; toxicidade dérmica e da família-mãe do nanomaterial.

Esta abordagem daria uma resposta elegante aos produtos utilizados porque permite criar bandas de perigo de acordo com um conjunto de características que permitem correlacionar os perigos e os níveis de controlo (bandas).

É também uma abordagem com fácil adesão pelas pequenas ou médias empresas e facilita *ab initio* a construção de medidas de prevenção colectiva na fase inicial de implantação dos processos. Assim:

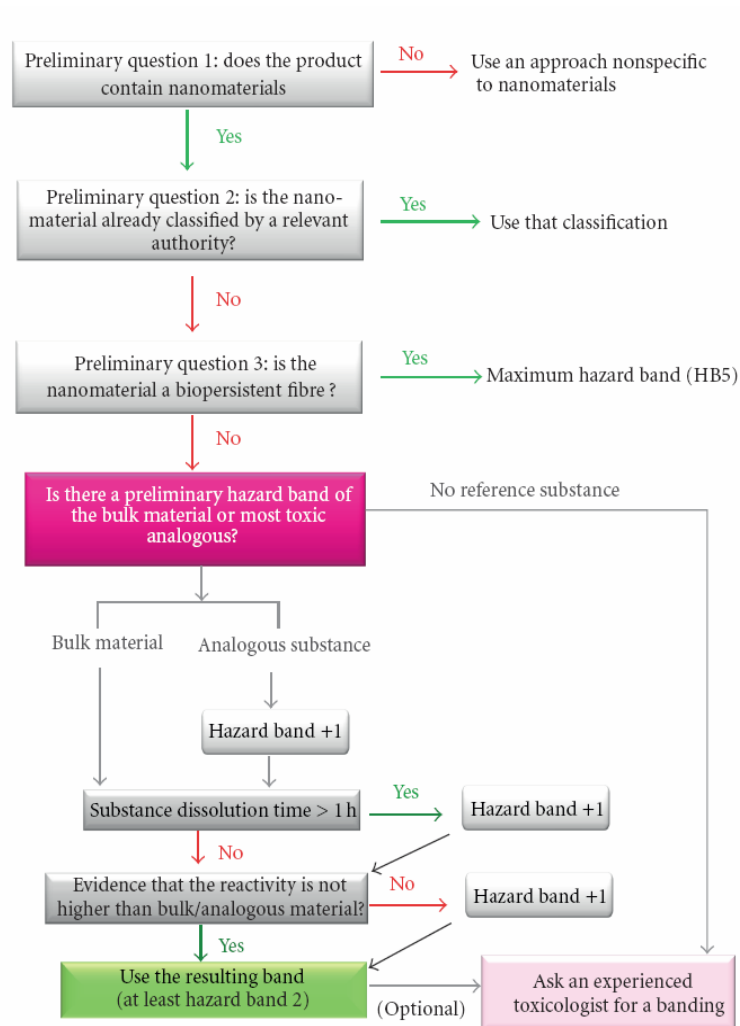


Figura 19 - Algoritmo CB Nanotools | Fonte: (Riediker M, 2012)

Esta é uma abordagem qualitativa que é aceitável enquanto não existem estimativas adequadas aos valores aceitáveis de exposição. As bandas apenas comunicam o perigo inerente à molécula. Para controlar o risco, se aumentam os níveis de perigo, temos de aumentar os níveis de controlo da exposição:

Equação 2 - Cálculo do Risco

$$R(1) = \text{Perigo} (10^3) \times \text{Exposição} (10^{-3})$$

		Emission potential bands			
		EP1	EP2	EP3	EP4
Hazard bands	HB1	CB 1	CB 1	CB 2	CB 3
	HB2	CB 1	CB 1	CB 2	CB 3
	HB3	CB 1	CB 1	CB 3	CB 4
	HB4	CB 2	CB 2	CB 4	CB 5
	HB5	CB 5	CB 5	CB 5	CB 5

CL1- Ventilação natural ou ventilação mecânica geral

CL2 – Ventilação localizada: huta, hotte, aspiração localizada com braço amovível

CL3 – Ventilação enclausurada: hotte, com filtro HEPA, sistemas laminares

CL4 – Confinamento total-sistemas fechados contínuos, glove-box, glove-bag

CL5 – Confinamento total + revisão por especialista – é obrigatório mostrar evidência de recurso a especialista

Para auxiliar à caracterização do Posto de Trabalho e também para acções de informação e Formação para os riscos de Trabalhar com NP, parece-me útil divulgar a SOP da Duke University (Anexo VII). Foi inicialmente desenvolvida para o trabalho de laboratório, mas pode ser facilmente adaptada a escala Piloto ou mesmo para escala Industrial.

3 Metodologia

3.1 Amostra

A amostra deste estudo é constituída por 40 trabalhadores químicos de uma farmacêutica da área de Lisboa. São todos do sexo masculino e coincidem com a população envolvida – operadores de Processo. A amostra foi recolhida durante o mês de Setembro e Outubro.

Abaixo apresentam-se as variáveis e as respectivas frequências para o total da amostra deste estudo.

Tabela 10 - Frequencia e percentagem das variáveis

Variável	Total		
	Frequencia	Percentagem	
Sexo	Masculino	40	100,0%
Ano de Escolaridade	Até 9º ano	17	42,5%
	Secundário	23	57,5%
Nacionalidade	Portuguesa	40	100,0 %
Posto de Trabalho	Auxiliar de produção	17	42,5%
	Semiespecializado	9	22,5%
	Especializado /Especialista	13	32,5%
	Chefia Nível IV	1	2,5%
Tabagismo	Sim	18	45,0%
	Não	22	55,0%
<i>Hobbie preferencial</i>	Ginásio	6	15,0%
	Outro desporto	4	10,0%
<i>Estado civil</i>	Casado	14	35,0%
	Divorciado	2	5,0%
	Solteiro	15	37,5%
	União de facto	9	22,5%

Os valores em determinados grupos das variáveis são baixos, procedeu-se ao agrupamento dos sujeitos nos grupos de algumas variáveis (ex hobbie + exercício físico), mantendo a variável inicial para o posterior tratamento estatístico.

3.2 Instrumentos utilizados

Na recolha dos dados utilizaram-se 2 instrumentos: a informação sócio-demográfico e um Inquérito para medir o estado de saúde – (SF-36).

3.2.1 Inquérito de Avaliação do estado de Saúde (SF-36)

Este teste foi desenvolvido pelo *Medical Outcomes Trust* (MOT), e foi posteriormente comercializado pela RANK (<http://www.sf-36.org/>.)

O Short Form 36 Health Survey Instrument (SF-36), é um instrumento genérico que mede a percepção do estado de saúde e da qualidade de vida através de oito dimensões (Ferreira,2000); pretende ser uma métrica do estado de saúde e é muito utilizado em estudos de economia da saúde, qualidade de vida ajustada aos anos – QALYs e estudos de custo efectividade; também é usado em estudo de avaliação da resposta terapêutica.

Este inquérito está no domínio público podendo ser livremente utilizado contudo, existe uma versão comercial. Em Portugal esta segunda versão foi traduzida e adaptada à população portuguesa (Ferreira, 2000). Apesar de ter solicitado autorização para utilização desta versão (apêndice 9.3) não tive até à data final de apresentação deste trabalho resposta positiva pelo que os dados apresentados referem-se à utilização da versão SF-36 (Anexo VI), (disponível http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item_terms.html) e que tem discretas alterações na forma de cotação de algumas questões. Assim no inquérito por nós utilizado as perguntas 13 a 19 são cotadas numa escala de 1 a 2 posteriormente convertida em valores de 0 e 100 enquanto no SF-36v2 (Anexo V) estas questões são cotadas numa escala de 1 a 5 com 5 classes respectivamente de 0, 25,50,75 e 100. (Estas diferenças na cotação poderá explicar porque os dados relativos à população Americana e os da Empresa em estudo têm um maior valor nos itens que medem o desempenho físico e emocional – ver discussão dos resultados).

O algoritmo de pontuação utilizado por este questionário em cada dimensão é baseado na soma das respostas a todas as perguntas que compõem essa dimensão, seguida de uma transformação linear para uma escala comum de 0 a 100. O SF-36 consiste em 8 escalas que podem ser cotadas de 0 a 100. O resultado de cada escala é o somatório dos itens que a constituem. Cada escala é directamente transformada numa escala de 0 a 100 na assumption de que cada pergunta tem igual peso.

Existem disponíveis dados de populações americanas, que podem ser comparadas com os resultados encontrados - <http://www.sf-36.org/research/sf98norms.pdf>

A tradução e adaptação à população Portuguesa é da autoria de Pedro Ferreira. Em 1999, foi desenvolvida a versão Portuguesa 2, introduzida igualmente por Pedro Ferreira e publicada em 2003. Em 2006 foi realizada uma avaliação do SF-36 (Severo, Santos, Lopes, & Barros, 2006) sendo avaliadas a consistência interna, a fiabilidade e a validade dos conceitos teóricos (validade de constructo) de duas dimensões gerais (física e mental)

usando uma larga amostra de adultos representativa de uma população urbana Portuguesa. Em anexo pode consultar-se a versão disponível no Repositório de Instrumentos-de Medição e Avaliação em saúde (RIMAS) da Universidade de Coimbra (anexo 4).

O questionário contém 36 questões e inclui 8 sub-dimensões que avaliam diferentes áreas do estado de saúde: função física (dez itens) desempenho físico (quatro itens) dor física (dois itens) saúde em geral (cinco itens) saúde mental (cinco itens) desempenho emocional (três itens, função social (dois itens) e vitalidade (quatro itens).

Para além das 8 sub-dimensões existe um item que se refere à avaliação da mudança de saúde, isto é, faz a comparação da percepção da saúde actual em relação à saúde de um ano atrás.

A sub-dimensão função física compreende a avaliação do impacto na qualidade de vida das limitações físicas, *i.e* tomar banho ou vestir-se sozinho, praticar desportos mais exigentes fisicamente, carregar sacos de compras, ajoelhar-se ou andar uma determinada distância.

As sub-dimensões desempenho físico, e desempenho emocional medem o impacto das limitações em saúde devido a problemas físicos ou emocionais, o tipo e quantidade de trabalho realizado, a necessidade de reduzir o trabalho ou a dificuldade em o desempenhar.

A subdimensão dor física representa a intensidade e o desconforto originados pela dor e o grau de interferência desta com o trabalho habitual.

A sub-dimensão saúde em geral mede a percepção holística da saúde - a saúde actual, a resistência à doença e o sentir-se saudável.

A sub-dimensão vitalidade engloba os níveis de energia e de fadiga.

A sub-dimensão função social pretende avaliar a quantidade e a qualidade das actividades sociais e o impacto dos problemas físicos e emocionais nestas actividades.

Quanto à sub-dimensão saúde mental, inclui conceitos de ansiedade, de depressão, de perda de controlo comportamental ou emocional e de bem-estar psicológico.

As 8 sub-dimensões podem agrupar-se em 2 dimensões gerais do estado de saúde: física e mental. A dimensão física compreende a função física, o desempenho físico, a dor física e a saúde em geral, e a dimensão mental é constituída pela saúde mental, desempenho emocional, função social e vitalidade. O resultado de cada sub-dimensão é obtido através da soma dos itens correspondentes, após recodificação dos mesmos. Os resultados assim obtidos são transformados numa escala que varia entre 0 e 100, sendo que quanto maior o

valor, melhor o estado subjectivo de saúde (Ferreira & Ferreira, 2006). A versão portuguesa apresenta elevados valores de α de Cronbach entre 0.60 (função social) a 0.87 (função física e saúde geral). Os testes de consistência interna apresentam taxas de êxito geral entre 90% e 100%) (RIMAS). Considerando que cada sub-dimensão mede aspectos diferentes, deve existir uma correlação moderada entre eles, mas não elevada, o que significava que diferentes sub-dimensões estariam a medir o mesmo aspecto.

Investigações indicam que a dimensão física se apresenta sensível a algumas das principais características relacionadas com a percepção dos indivíduos sobre a sua saúde (género, idade, estado civil, escolaridade, profissão) não se verificando o mesmo para a dimensão mental (Mendes, 2009).

Este instrumento baseia-se na percepção que os indivíduos apresentam sobre a sua própria saúde. Pode ser auto-administrado, recorrendo a entrevistador, pelo telefone ou por correio, entre outros modos de administração, a indivíduos com catorze ou mais anos de idade. O tempo de preenchimento deste difere entre os diferentes modos de administração, sendo em média de 10 minutos (RIMAS).

Num estudo recente (Mendes, 2009) avaliou as diferenças entre os 3 modos de administração do inquérito SF-36 e também de apenas algumas das suas perguntas: Auto-administração; Administração por avaliador e Administração com o modo de expressões faciais. Os resultados deste estudo apresentaram o modo auto-administrado como o melhor na avaliação do estado subjectivo de saúde, recorrendo apenas à primeira questão do SF-36. Esta investigação, permitiu também verificar que a dimensão física do SF-36, comparativamente com a mental, apresenta maior correlação com os modos de administração, aqui em análise. O recurso à primeira questão do SF-36 através do modo auto-administrado, mas também por entrevistador, pode ser uma alternativa credível para avaliar o estado subjectivo de saúde física, mas não da saúde mental.

Ferreira e Santana (2003) referem que os resultados obtidos pelo género feminino, para todas as dimensões, são significativamente mais baixos do que os obtidos pelo género masculino, o mesmo acontecendo com a idade, já que os mais idosos tendem a apresentar valores menores. Os trabalhadores manuais, assim como os indivíduos com menor escolaridade, casados, ou residentes em áreas rurais, tendem a apresentar uma pior percepção do seu estado de saúde. Estes resultados foram também corroborados por outros estudos na área (Antunes, 2008).

Por fim, o SF-36 contempla ainda a escala de transição em saúde, que não sendo considerado um conceito em saúde, pretende medir a quantidade de mudanças em geral,

na saúde de quem responde. O conteúdo abreviado dos itens das escalas do SF-36 e a sua pontuação podem ler-se no quadro abaixo.

Tabela 11 – Conteúdo abreviado dos itens e pontuações das escalas do SF36

Escala	Conteúdo dos itens	Item	Pontuação
FF – Função Física (10 itens) 3,4,5,6,7,8,9,10,11,12	Actividades violentas	3a	1-3
	Actividades moderadas	3b	1-3
	Levantar/pegar compras de mercearia	3c	1-3
	Subir vários lanços de escadas	3d	1-3
	Subir um lanço de escadas	3e	1-3
	Inclinar-se, ajoelhar-se ou baixar-se	3f	1-3
	Andar mais de um km	3g	1-3
	Andar vários quarteirões	3h	1-3
	Andar um quarteirão	3i	1-3
	Tomar banho ou vestir-se sozinho	3j	1-3
	DF –Desempenho Físico (4 itens) 13,14,15,16	Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou noutras actividades	4a
Fez menos do que queria		4b	1-2
Limitado no tipo de trabalho ou outras actividades		4c	1-2
Dificuldade em executar o trabalho ou outras actividades		4d	1-2
D – Dor (2 itens) 21,22	Intensidade das dores	7	1-6
	Interferência da dor no trabalho normal	8	1-6
SG –Saúde Geral (5 itens) 1,33,34,35,36	A sua saúde é:ótima, muito boa, boa, razoável, fraca	1	1-5
	Parece que adoço mais facilmente que os outros	11a	1-5
	Sou tão saudável como qualquer outra pessoa	11b	1-5
	Estou convencido que a minha saúde vai piorar	11c	1-5
	A minha saúde é ótima	11d	1-5
VT - Vitalidade (4 itens) 23,27,29,31	Cheio de vitalidade	9a	1-6
	Com muita energia	9e	1-6
	Sentiu-se estafado	9g	1-6
	Sentiu-se cansado	9i	1-6
FS –Função Social (2 itens) 20,32	Interferência dos problemas de saúde nas actividades sociais	6	1-5
	Nº de casos em que a saúde física interferiu nas actividades sociais	10	1-5
DE –Desempenho Emocional (3 itens) 17,18,19	Diminuiu o tempo gasto a trabalhar ou noutras actividades	5a	1-2
	Fez menos do que queria	5b	1-2
	Não trabalhou tão cuidadosamente como era costume	5c	1-2
SM – Saúde Mental (3 itens) 24,25,26,28,30	Sentiu-se nervoso	9b	1-6
	Sentiu-se deprimido e que nada o animava	9c	1-6
	Sentiu-se calmo e tranquilo	9d	1-6
	Sentiu-se triste e em baixo	9f	1-6
	Sentiu-se feliz	9h	1-6
	Sentiu-se nervoso	9b	1-6
MS – Mudança de Saúde (1 item)	Saúde actual comparada com o que acontecia há um ano	2	1-5

Para uma adequada cotação das questões seguiu-se a metodologia (MOT, 1993) de que se publica um quadro-resumo:

Tabela 12 -metodologia MOT para cotação do SF36

Nº da Pergunta	Resposta original	Valor de registo
1,2,10,22,34,36	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
3,4,5,6,7,8,9,10,11,12	1	0
	2	50
	3	100
13,14,15,16,17,18,19,	1	0
	2	100
21,23,26,27,30	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0
24,25,28,29,31	1	0
	2	20
	3	40
	4	60
	5	80
	6	100
32,33,35	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100

Fonte: [http://www.cacr.ca/information_for_public/archived_issues/2000s/Newsbeat10\(1\)0204Gandek.pdf](http://www.cacr.ca/information_for_public/archived_issues/2000s/Newsbeat10(1)0204Gandek.pdf)

3.3 Procedimento

Toda a população exposta – 4 equipas de 10 elementos cada, foi avaliada. Embora seja nossa intenção estender este inquérito a todos os colaboradores do *Pharm Ops*, incluindo aqueles que têm apenas funções de supervisão, back-office/projecto, apoio técnico, administrativo ou de gestão, por constrangimentos de tempo, foram nesta data seleccionados para responder ao inquérito que como já referido se realizou durante os meses de Setembro e de Outubro

3.4 Ensaio Piloto

Foi feito um ensaio piloto com o objectivo de identificar problemas e dificuldades na recolha e registo de dados, de modo a permitir testar a operacionalidade da investigação, e de

rectificar posteriormente possíveis limitações. Para isso o estudo centrou-se apenas no investigador e no Serviço de Saúde Ocupacional.

3.5 Recolha de dados

A recolha de dados foi realizada num período de tempo compreendido entre Setembro e Outubro de 2012. Por questões operacionais que permitissem não interferir com o ritmo regular laboral da Empresa, optou-se pela aplicação dos inquéritos em contexto de grupo e em momentos oportunos face ao calendário de produção.

O procedimento metodológico escolhido para a recolha dos dados foi uma aplicação colectiva. Em cada grupo de quatro trabalhadores dispensou-se cinco minutos para explicação dos objectivos e do tipo de inquérito seguida de 10 minutos para o preenchimento do SF36 e do consentimento informado (apêndice 9.4) e recolha dos dados.

Em todas as aplicações houve uma explicação prévia sobre o propósito do estudo (tese de mestrado) solicitando-se a colaboração de cada colaborador. Garantiu-se a confidencialidade dos dados e advertiu-se que os resultados só seriam analisados na sua globalidade. Apesar do carácter facultativo não houve nenhum colaborador que se recusasse a participar. Na grande maioria os trabalhadores aderiram com curiosidade e entusiasmo. Primeiro aplicou-se o inquérito, com contabilização do tempo e logo de seguida distribuíram-se os questionários sócio-demográficos.

Todos os trabalhadores foram sujeitos num prazo não superior a 4 semanas a testes médicos. Como os inquéritos foram anónimos trataremos os resultados da aptidão médica estatisticamente e não daremos conta de nenhum caso individual, excepto se o trabalhador assim autorizar, como no caso de ser detectada qualquer alteração que suscite mudança do posto ou horário de trabalho.

4 Apresentação dos Resultados

4.1 Caracterização da zona de produção

A produção efectua-se num Edifício moderno e desenhado para este fim, possuindo já “built-in” muitos dos equipamentos de protecção colectiva - sistema de ventilação e às salas pressurizadas e recurso à utilização de dispositivos para minimizar a exposição a NP.

O sector inicialmente designado por Formulados e actualmente por *Pharm Ops* engloba um edifício dedicado – B7 e parcialmente os edifícios B4 e B15. Nesta empresa os edifícios são designados por ordem numérica precedidos de B inicial de Building. A linha de produção dos formulados é relativamente recente (desde 2004) de elevada exigência em termos de padrões de qualidade e onde são, com frequência, introduzidas novas tecnologias.

Muitas das substâncias activas farmacêuticas apresentam fraca biodisponibilidade, dosagem incorrecta e, é nesse contexto que aparece “o desenho de partículas” (e controlo das suas propriedades) com recurso à tecnologia do “*spray Dryer*”, uma poderosa técnica entre a química e a formulação. No B4 existe um dispositivo “*Spray Dryer*” de escala comercial para produtos “potentes”; o B7 integra 3 “*Spray Dryer*” mais para ensaios clínicos; no B15 existe também um “*spray Dryer*” de escala comercial, é também utilizado para secagem/isolamento de princípios activos ou excipientes. Os edifícios encontram-se informatizados, havendo uma sala de controlo de todo este processo.

Há décadas que a empresa tem vindo a acumular *know-how* sobre a manipulação das características físicas dos seus produtos, ou seja, a conseguir controlar cada vez melhor a morfologia das partículas ou cristais que constituem os APIs. Estes parâmetros físicos são fundamentais para obter uma boa formulação do produto. Esta unidade permite uma produção contínua de uma alargada gama de tamanho de partículas (< 5 até 400 μm) e um elevado grau de precisão para o fabrico de sólidos, sob a forma de pós, granulados ou aglomerados, a partir de soluções, emulsões e suspensões (Moniz, 2012).

O Spray drying é, actualmente, uma das mais fascinantes tecnologias para a indústria farmacêutica, constituindo, assim, um processo ideal para aplicações em que o produto final tem que obedecer a padrões rigorosos de qualidade no que respeita à distribuição do tamanho de partículas, teores residuais de solventes, densidade e morfologia. Estas tecnologias permitem alargar o tipo de serviço prestado a empresas farmacêuticas terceiras, oferecendo formas modificadas do API (pré-formulações), acrescentando, assim, valor à sua área de negócio, tanto nos genéricos como de serviços para terceiros. (Moniz,2012). Esta tecnologia é também desenvolvida no B4 e B15 e na Pharma, contudo apenas o B7 tem

capacidade instaladas para funcionar em qualquer escala. Aqui a produção ocorre por campanhas e durante o mês de Maio assistimos à produção de QB01 e QC. Em Setembro e Outubro VC01.

A produção por atomização é uma tecnologia interessante para a indústria farmacêutica já que permite o controlo e monitorização de qualidade precisa relativa ao tamanho final da partícula, humidade residual, teor de solventes, densidade, grau de cristalinidade e morfologia. Vamos socorrer-nos para a descrição do processo das descrições de (Patel R., 2009). É possível definir 5 etapas:

Concentração – a matéria-prima é concentrada antes da introdução no reactor; (12h)

Atomização – dá-se a transformação da matéria-prima em gotículas – é necessário adicionar um polímero ou um surfactante para impedir a aglutinação das gotículas; (24h)

Contacto com gotículas de gás quente – Na câmara o líquido atomizado é posto em contacto com um gás aquecido (através de reóstato eléctrico, antes da sua entrada na câmara de secagem). Esse gás é o ar (se o solvente utilizado for a água purificada ou o azoto se o solvente utilizado for a acetona ou o diclorometano);

Secagem – evaporação da humidade na superfície da partícula;

Separação e embalagem – As partículas finas são separadas através de ciclones, filtros electrostáticos e precipitadores e finalmente embaladas – ver Figura 20. (24h nestas 3 operações)

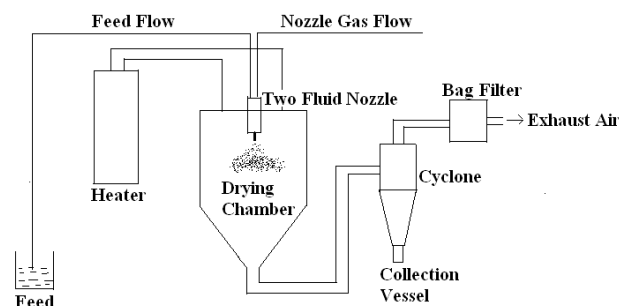


Figura 20 - Cinco fases do spray-drying

Fonte: Patel, 2009

Acima pode observar-se em esquema todo o processo. Esta produção é efectuada em salas qualificadas e o operador encontra-se devidamente equipado e protegido. As salas têm oxímetro de sala e é obrigatório que cada operador tenha o seu próprio oxímetro.

Os operadores têm informação e formação relativa á utilização de inertização e estão formados para abandonarem de imediato a sala se qualquer dos oxímetros sinalizar um ambiente com Oxigénio inferior a 20%. Estas salas também estão em pressão negativa, daí que não é possível que qualquer contaminante accidental origine uma fuga para fora das instalações. As salas estão separadas das áreas de controlo por antecâmaras. Estão equipadas com um sistema de chuveiros que permite uma descontaminação imediata em caso de acidente.

As etapas do processo são em circuito fechado, excepto a carga de sólidos e a descarga e embalagem do produto final que são efectuadas em confinamento: existem medidas de engenharia que minimizam o contacto – glove bags ou glove boxes. Os solventes entram no processo por linha directa.

Como EPI é obrigatório durante a permanência da sala fato de tyvek (não tecido), completo pés e capuz, descartável, máscara P3, óculos, protectores de sapatos, 2 pares de luvas – umas luvas de nitrilo ou latex com protecção química e luvas de butilo ou neoprene com protecção química. No caso de ser utilizada a glove box o par de luvas de neoprene está incluído no EPC.

Neste momento os trabalhadores da linha de produção estão organizados em 4 equipas com 10 elementos cada um (ver anexol). Os 4 equipamentos estão alocados a uma equipa de 1 (SD81; SD361;SD651) ou 2 elementos (SD1251 e Sd 1252) em um é auxiliar e o outro especializado ou especialista. Os restantes elementos estão alocados ao processo e tratam de outras actividades – avaliação na sala de controlo, controlo dos tempos, medições e registos e procedimentos burocrático/administrativos relacionados com requisitos do processo ou da qualidade. O trabalho nas salas limpas é feito de pé e pode em algumas circunstâncias obrigar temporariamente à utilização de EPI. Sempre que forem utilizados solventes a sala é inertizada e é necessário a utilização de oxímetro.

Este processo pode ser feito em qualquer escala, desde a produção de gramas de produto até toneladas. Os edifícios encontram-se informatizados, havendo uma sala de controlo de todo este processo.

Após um ciclo de produção procede-se à lavagem do dispositivo técnico utilizado para iniciar novo ciclo – demora cerca de 12 a 24 horas.

Ao longo deste processo existe um apertado controlo de qualidade. O processo decorre em salas limpas, com ventilação de acordo com a potência dos produtos utilizados e onde são reparadas eventuais anomalias/intercorrências. A produção é programada de acordo com a

capacidade e os pedidos dos clientes. A produção encontra-se estabilizada, não ocorrendo picos de produção que exijam recurso a mais pessoal ou trabalho extraordinário, uma vez que é necessária adaptá-la à capacidade instalada. Os clientes estão fidelizados e a produção não tem oscilado muito ao longo dos diferentes meses (excluindo o mês de Agosto, onde devido a um maior número de colaboradores de férias a produção é menor).

A avaliação de riscos impactos mostra que os edifícios têm condições de temperatura (têm ar condicionado), ruído, exposições a vibrações que não apresentam risco acrescido para a saúde dos trabalhadores; o risco químico é minimizado com a utilização obrigatória de equipamentos de protecção colectiva e EPI sempre que necessário ou de uma forma preventiva por exemplo nas cargas e descargas.

Refira-se que em 2011 e 2012 não se identificaram acidentes de trabalho com ou sem baixa neste sector.

4.2 Avaliação de riscos e impactes

É feita para todas as áreas da Fábrica. Nos Formulados, actualmente PharmaOps foram efectuadas diversas avaliações de risco relacionadas com avaliação de risco profissional ou impacto ambiental (apêndice 9.7) A metodologia obriga a respeitar os requisitos aplicáveis de acordo com o preceituado no SGSSA - Sistema de gestão da SSA em que SSA significam Segurança, saúde e ambiente (Anexo III). Esta avaliação é feita no âmbito HSSE e pretende listar os perigos ou impactos ambientais em diferentes situações: Normal, Anormal (Arranque, Paragem, Periódica) ou Emergência. São também descritas as medidas de controlo implementadas e outras observações. Relativamente à hierarquia das medidas controlo (eliminação > substituição > controlo de engenharia > sinalização/advertência e/ou controlos administrativos > EPI) o EPI é a última opção. Ocorre em diferentes tempos: inicial, antes de implementação, periódica/anual, final. Devem ser sempre referidos os Requisitos aplicáveis - DL, Portarias, Regulamentos, COP, SOP, IOPs, Normas, etc.

A determinação do risco é obtida pela relação entre a probabilidade dos riscos e impactes e a severidade ou gravidade dos mesmos (de acordo com o anexo II).

Os resultados da avaliação dos riscos e impactos e o resultado da check list das visitas de Saúde Ocupacional podem ser consultados em anexo (apêndice 9.7).

4.3 Inquérito SF36

A análise estatística da amostra deste estudo foi realizada por recolha por EXCELL e tratamento por JMP software (SAS Company) procedendo-se primeiramente à análise de estatística descritiva, as tabelas podem ser consultadas no apêndice 9.6.

Em resumo o resultado final dos 40 trabalhadores encontra-se resumido abaixo.

Tabela 13 - Resultados das oito subdimensões do SF 36 por grupo etário

Idades	Função Física	Desempenho Físico	Desempenho Emocional	Vitalidade	Saúde Mental	Função Social	Dor	Saúde Geral
I_18_24	99.29	92.86	85.71	71.43	75.00	73.41	89.29	80.71
I_25_34	96.19	95.24	100.00	70.24	82.14	78.21	82.98	77.86
I_35_44	96.67	100.00	100.00	71.88	81.25	81.41	93.33	69.58

Comparando estes resultados com os obtidos por Elisabete Antunes (Antunes, 2008) com uma amostra de maiores dimensões (n=291) verificamos que a Função Física (média 79,02) e Desempenho Físico (média 74,91) foram as dimensões que mais pontuaram. As que menos pontuaram foram a Vitalidade (média 57,23) e a Saúde em Geral (média 59,28) seguidas da Saúde Mental (média 61,81) e a Dor Física (média 63,55). Contudo os scores da nossa amostra são muito mais elevados já que se trata de um *cluster* jovem e saudável.

Tabela 14 Resultados – C.S.Figueiró dos Vinhos - 2008

Dimensões do SF-36	N	Mínimo	Máximo	Média	Desvio padrão
Função Física	291	0,00	100,00	79,02	22,62
Desempenho Físico	292	0,00	100,00	74,91	34,15
Dor Física	292	0,00	100,00	63,55	23,45
Saúde em Geral	292	0,00	100,00	59,28	18,50
Vitalidade	292	0,00	100,00	57,23	18,72
Função Social	292	0,00	100,00	74,83	22,82
Desempenho Emocional	292	0,00	100,00	73,74	33,66
Saúde Mental	292	0,00	100,00	61,81	20,63

Neste trabalho foi feita a compração dos resultados médios obtidos para cada dimensão do SF-36 com os valores normativos estabelecidos por (Ferreira PL S. P., 2003) para populações rurais. Verificou-se que só existe significância estatística para as dimensões Função Física e Saúde em Geral ($p = 0,00$). Os valores das pontuações das dimensões Função Física, Desempenho Físico, Dor Física, Saúde em Geral e Vitalidade, foram mais elevados na população de Figueiró dos Vinhos.

Tabela 15 -comparação resultados CS Figueiró dos Vinhos vs. população rural

Dimensões do SF-36	Médias das dimensões		P*
	Valores normativos para a população rural	Valores para a amostra	
Função Física	74,35	79,02	0,000
Desempenho Físico	72,27	74,91	0,187
Dor Física	62,92	63,55	0,646
Saúde em Geral	55,27	59,28	0,000
Vitalidade	57,20	57,23	0,981
Função Social	75,55	74,83	0,590
Desempenho Emocional	74,34	73,74	0,763
Saúde Mental	63,21	61,80	0,247

*One sample t-test

Quando foi efectuada comparação dos valores normativos das médias das dimensões do SF36 para a população em geral verificou-se apenas que a Função Física e a Saúde em geral foram as dimensões que mantiveram significância estatística (p entre 0.002 e 0.005). Também aqui as pontuações mais elevadas foram Função Física, Desempenho Físico, Dor Física e Saúde em geral.

Tabela 16 – Comparação dos Resultados cs Figueiró dos Vinhos vs. População geral

Dimensões do SF-36	Médias das dimensões		P*
	Valores normativos para a população em geral	Valores para a amostra	
Função Física	75,27	79,02	0,005
Desempenho Físico	71,21	74,91	0,065
Dor Física	63,34	63,55	0,878
Saúde em Geral	55,83	59,28	0,002
Vitalidade	58,43	57,23	0,273
Função Social	74,95	74,83	0,928
Desempenho Emocional	73,56	73,74	0,925
Saúde Mental	64,04	61,80	0,066

*One sample t-test

Mais interessante é a comparação qualitativa das 8 subdimensões comparando os valores deste grupo e os valores normativas da população portuguesa (Ferreira PL S. P., 2003).

Comparação	Função Física	Desempenho Físico	Desempenho Emocional	Vitalidade	Saúde Mental	Função Social	Dor	Saúde Geral
Empresa em estudo								
Média	96.88	96.25	97.50	70.94	80.63	78.33	87.19	75.88
Desvio-padrão	6.76	13.34	11.66	13.17	12.87	7.65	20.55	13.25
var. face a Portugal	18.06	23.30	22.00	7.13	12.87	1.02	18.87	17.04
Portugal (Homens)								
Média	78.82	72.95	75.50	63.81	67.76	77.31	68.32	58.84
Desvio-padrão	25.24	25.86	24.12	24.63	22.23	21.73	23.72	17.85

Como temos apenas dados finais apresentamos uma análise qualitativa *rankings* da nossa amostra e dos valores de populações Americanas e os já citados da população Portuguesa.

Tabela 17 - Ranking de Scores

Ranking de scores (Do máximo para o mínimo)	Empresa	Portugal	EUA
# 1	Desempenho Emocional	Função Física	Função Física
# 2	Função Física	Função Social	Vitalidade
# 3	Desempenho Físico	Desempenho Emocional	Saúde Mental
# 4	Dor	Desempenho Físico	Desempenho Emocional
# 5	Saúde Mental	Dor	Desempenho Físico
# 6	Função Social	Saúde Mental	Função Social
# 7	Saúde Geral	Vitalidade	Dor
# 8	Vitalidade	Saúde Geral	Saúde Geral

A elevada pontuação nas 3 subdimensões do desempenho contrasta com os valores dos comparadores. Por outro lado deve ser avaliada em estudos futuros a pontuação da dor que é referida embora não constitua constrangimento para o desempenho físico.

Por outro lado irei estar particularmente atenta à subdimensão vitalidade. É a única que apresenta uma distribuição bimodal e está em clara dissonância com os valores da população americana, embora ainda acima da população portuguesa.

Relativamente à questão que mede a diferença subjectiva entre o estado de saúde actual e o estado de saúde à um anos atras 50% responderam aproximadamente igual, 12.5% com algumas melhoras e 12.5% muito melhor.

Não foi possível obter dados estatisticamente significativos de acordo com o subgrupo dos fumadores. A dimensão da amostra está a influenciar o ajustamento.

Para utilizar a regressão logística e estabelecer um modelo robusto há um número mínimo de observações que infelizmente não temos.

Let p be the smallest of the proportions of negative or positive cases in the population and k the number of covariates (the number of independent variables then the minimum number of cases to include is $N = 10 k / p$

Assim no nosso caso com 3 variáveis independentes, exercício físico, escolaridade e tabagismo teríamos um $N = 10 \cdot 3 / 0.45$ – sendo 67 o nº mínimo de observação e por consequência uma amostra mínima de 67 colaboradores.

$k =$ nº de variáveis independentes (aqui podemos não usar todas...)

Se repararmos o p-value das variáveis são todos superiores a 0.05 ($P > \text{ChiSq}$) o que indicia que não sejam significativas (i.e, não existe evidência de que estejam a contribuir para explicar a variável dependente). Para reforçar esta ideia o R^2 também é baixo (6.46%).

Nestas situações, o aconselhado seria retirar as variáveis não significativas do modelo, o que não faz sentido.

Uma sugestão será fazer a matriz de correlações e perceber os que estão mais correlacionadas e experimentar estimar o modelo só com essas. No entanto deparamos com o problema do reduzido número de observações.

Outra sugestão consiste em fazer uma análise crítica aos constrangimentos encontrados. O constrangimento do tempo e as limitações devidas á organização do trabalho e tipo de produções dificultaram a colheita de mais informações e não permitiram um agendamento em tempo das medições. Não podemos inventar dados quando não os temos. Mas é importante reforçar a ideia dos problemas encontrados.

Relativamente aos Objectivos específicos são necessários mais estudos para uma melhor caracterização do risco, contudo quer pela abordagem tradicional do risco químico, quer pela abordagem com o nivelamento de banda da nanotools encontramos valores aceitáveis. As medições de NP irão permitir determinar a exposição eventual a NP e permitiram identificar os locais de maior risco, para desenvolver metodologias para a colheita de amostras e monitorização de estudos posteriores.

Com a informação obtida após este trabalho proponho Recomendações.

4.4 Control Banding Nanotool

Como já referido no Relatório de Estágio (Moniz, 2012) a empresa efectua uma avaliação de risco antes do arranque de um novo projecto (ver anexo III).

Como complemento à avaliação química clássica efectuámos uma avaliação de acordo com o procedimento CB Nanotools. Quanto aos processos de Projecto ou ciclo de produção é efectuado um controlo de exposição de acordo metodologia COSSH e seguindo o procedimento HQ.HSE:IOP008, já amplamente descrito no Relatório de Estágio (Moniz,2012).

Para as duas tarefas em estudo foi calculado um nível de gravidade de 38.5 (média), com uma probabilidade de 62.5 (less likely) e um controle de engenharia LR2 em que é solicitado como requisito mínimo de engenharia uma ventilação localizada (Anexo IV).

		Probability			
		Extremely Unlikely (0-25)	Less Likely (26-50)	Likely (51-75)	Probable (76-100)
Severity	Very High (76-100)	RL 3	RL 3	RL 4	RL 4
	High (51-75)	RL 2	RL 2	RL 3	RL 4
	Medium (26-50)	RL 1	RL 1	RL 2	RL 3
	Low (0-25)	RL 1	RL 1	RL 1	RL 2

RL 1: General Ventilation
RL 2: Fume hoods or local exhaust ventilation
RL 3: Containment
RL 4: Seek specialist advice

Foi utilizada a folha de cálculo CB nanotools 2.0. É possível aceder e carregar este ficheiro desde <http://controlbanding.net/Services.html>

Contudo como já foi referido, todos os processos com manipulação e/ou fabrico de NP ocorrem em salas construídas de raiz para este efeito e desenvolvem-se em salas qualificadas com uma ventilação superior ao solicitado por essa ferramenta.

Os pré-requisitos para a qualificação de salas limpas podem consultar-se no anexo III.

5 Discussão dos Resultados

5.1 Discussão dos dados da revisão bibliográfica

Os compostos de NP têm maior reactividade química e propriedades diferentes por massa, em virtude de apresentarem maior superfície para a mesma massa. Materiais que eram inertes podem apresentar reactividade considerável – os efeitos quânticos podem começar a dominar – muda o comportamento óptico, eléctrico e magnético. Existe uma melhor relação entre a massa/resistência, maior solubilidade. Maior leveza *versus* maior resistência mecânica e térmica. As NP atravessam membranas celulares (menores do que 30 nm) e nucleares (menores do que 70 nm) causando dano mitocondrial e dano no DNA. A maior reactividade condiciona *stress* oxidativo e as características de maior biodisponibilidade, bioreactividade, bioacumulação e biomagnificação na escala alimentar condicionam potenciais riscos ambientais. Estão descritos efeitos histopatológicos: inflamação crónica, necrose, apoptose, fibrose, hipertrofia e mesmo carcinogénese.

Os trabalhadores são habitualmente os primeiros a ser expostos a uma nova tecnologia. A NT não é excepção: há trabalhadores envolvidos no processo de fabrico e na utilização de NM. Relativamente à população em geral, houve um incremento acentuado no comércio de NP estando listados mais de 1000 produtos licenciados e comercializados.

Estamos perante uma amostra de trabalhadores da *Pharm Ops* relativamente jovem com idade média de 31.3 anos (70% com menos de 34 anos), cerca de 35% são casados e 22.5% vive em união de facto; 57.5 % têm formação académica igual ou superior ao 12ºano. Têm em média 3.24 anos na função e 6.04 anos de antiguidade na Empresa, 57.5% têm contrato por tempo indeterminado e a maioria são auxiliares de produção (categoria profissional). Trabalham em regime de laboração contínua (turnos de 12h) com a seguinte rotação (Anexo II) 2 dias de trabalho, 1 noite de descanso 2 noites de trabalho seguidos de dois dias de descanso por cada 4 a 5 dias de trabalho. Trabalham 40 horas por semana. Até Setembro encontravam-se no regime de laboração contínua com 8 horas de trabalho rotativas 5 dias por semana. O trabalho por turnos, que neste momento é praticado por um em cada cinco trabalhadores na UE (Harrington, 2001) leva a uma redução na quantidade e qualidade de sono, queixas de fadiga, irritabilidade e agravamento de queixas de ansiedade e depressão. São apontados aumento de efeitos cardiovasculares e risco agravado de aborto, baixo peso ao nascer e prematuridade (Harrington, 2001). Numa meta-análise recente, (Vyas & Alli, 2012) foi possível associar o trabalho por turnos a eventos vasculares – enfarte agudo de miocárdio e acidente vascular isquémico, contudo uma análise mais fina, relacionando anos de trabalho por turnos e expurgo de variáveis confundentes como

tabagismo e status social, não foi possível realizar-se. Na avaliação do trabalho por turnos surgem problemas metodológicos: nos estudos transversais – a população é seleccionada aleatoriamente para avaliar determinadas variáveis – idade ou a duração do turno; os que se mantêm no estudo são os sobreviventes e não permitem conclusões válidas; nos estudos longitudinais – evitam o viés do abandono, mas prestam-se a alterações da composição da amostra. Exigem uma grande duração já que muitos dos problemas só se tornam visíveis 40 anos após o início do trabalho e é raro a permanência no mesmo turno por períodos tão longos. Finalmente os estudos retrospectivos – são difíceis de realizar (Harrington,1878).

Tanto (Harrington,1878) e Taylor & Peacock (1972) não encontraram aumento da mortalidade nos trabalhadores por turnos, encontram no subgrupo dos trabalhadores que abandonam os turnos. Nesse subgrupo há aumento da mortalidade. Kristensen (1989) parece encontrar um aumento da mortalidade, explicada por aumento da massa corporal, hipertensão e tabagismo. Noutros estudos não foram encontrados aumentos de risco nos trabalhadores por turnos. (Yadegarfar & MacNamee, 2007). O MT e o TSHT devem dar apoio a estes trabalhadores que devem ser regularmente avaliados. O facto de num trabalho em turnos rotativos existir uma maior elasticidade dos horários, menor controlo das chefias, mais camaradagem, melhor remuneração e possibilidade de folgas extra é um forte incentivo ao trabalhador que gosta de os fazer (aproximadamente 10%). Como pontos negativos temos os problemas psicossociais relacionados com o desfazamento horário com a família e amigos e o agravamento de algumas queixas de saúde em particular a dispepsia e a insónia. Cerca de 20% dos trabalhadores não toleram o trabalho por turnos. Devem ser seleccionados com cuidado trabalhadores jovens que vivam sozinhos (<25 anos) e trabalhadores com > 50 anos. Deve ponderar-se a recolocação nos trabalhadores com queixas, acidentes de trabalho, erros frequentes e com patologia gastrointestinal, diabetes ou perturbações graves do sono com cansaço e insónia persistente (LaDou, 1982). Neste grupo há apenas um trabalhador que desencadeou queixas depressivas na sequência de patologia da esposa.

Esta mudança de horário ocorreu a pedido dos trabalhadores que assim se deslocam apenas 3 dias por semana ou 4 alternadamente, o que diminui os custos com as deslocações. Também dá uma maior disponibilidade familiar e embora possa dar alguma fadiga adicional nas jornadas de 2 noites sucessivas, uma vez que o horário de saída está em contra-ciclo com a hora de ponta acabam por ficar em casa muito mais horas, o que é motivador para os trabalhadores. Este é um horário experimental. Deverá ser avaliado semestralmente podendo retornar-se ao horário anterior. Também esta jornada de trabalho

coloca futuros desafios ao investigador conquanto todo histórico de exposições é feito para jornadas de 8 horas, mantem-se no entanto a mesma carga semanal.

Relativamente às questões que o protocolo (ver apêndice 9.1) proponha:

Q1: Quais as condições de trabalho que podem estar associadas à prevalência de dor/desconforto nos trabalhadores eventualmente expostos?

A correlação estatística mostra que, nos trabalhadores alocados ao processo a relação entre a dor e a categoria profissional é inversamente proporcional, isto é, quanto maior a categoria profissional menos referida é a dor. O mesmo padrão se manifesta nos trabalhadores alocados aos equipamentos de spray drying. Há uma associação positiva com a idade e negativa com a senioridade, permitindo pensar que os mais velhos têm mais queixas. De qualquer forma isso não impediu o desempenho. Não houve absentismo ou acidentes de trabalho durante o período do estudo.

Ainda não é possível caracterizar uma NP-tipo que possa ser considerada a referência para estudos experimentais ou de exposição, embora Maynard tenha definido 9 classes de NP manufacturadas. É relativamente pacífico definir quais os parâmetros que podem afectar a toxicidade das NP. Maynard (2006) dizia que os NM têm propriedades únicas, mas o corpo humano responde sempre de uma forma limitada – reconhece a agressão, identifica-a, tenta isolá-la e reage, habitualmente com fibrose. Existem órgãos onde as substâncias agressoras são isoladas e eliminadas – fígado e sistema reticuloendotelial. Os órgãos-alvo estão habitualmente relacionados com as vias de exposição. As NP têm dimensões inferiores às membranas e podem atravessar barreiras circulatórias e a hematoencefálica. Estas dúvidas não conseguem estabelecer certezas.

Q2: Quais os locais com maior risco?

A avaliação de riscos e impactes revelou diversas áreas de risco:

Movimentação de cargas, trabalhos em altura, risco de formação de atmosferas explosivas se libertações de solventes por qualquer interferência no circuito de carga, por exemplo avaria da bomba de carga, risco de sobrepressão no tanque de azoto e a existência de um buraco na zona de passagem com risco de quedas. Os resultados desta avaliação originaram o desencadear de acções e medidas a tomar. Não houve evidência estatística de alterações significativas entre os trabalhadores alocados a equipamento e os trabalhadores alocados ao processo. Provavelmente as medições poderiam esclarecer alguma diferença de exposição

Q3: Existe exposição a NP? Como se caracteriza?

Não foi possível efectuar medições. Existem medições feitas com surrogate nas salas e área respiratória do trabalhador, mas ainda não possuímos medições das áreas de NP.

É importante o aumento de massa crítica de trabalhos de exposição ocupacional de modo a dar resposta às seguintes questões: Como é medida a exposição? Que passos do processo são escolhidos? Que métricas utiliza?

Há pouca literatura sobre este assunto, os cenários de exposição são relativamente novos e a utilização de boas práticas e filtros HEPA e contenção provocam uma (falsa?) sensação de segurança. Há incerteza quanto às métricas a utilizar. Há dificuldades na entrada dos postos de trabalho por questões ligadas à confidencialidade e ao segredo dos processos de trabalho. Muitos dos processos de produção de NP são inovadores e não se encontram totalmente patenteados. Não são avaliadas todas as operações. Há também pouca informação relativamente às condições de utilização a jusante do processo e muitas vezes mesmo a montante. Mesmo entre os peritos, quando questionados acerca do valor das métricas utilizadas, respondem que qualquer uma pode estar certa, ou errada! (Schulte, 2010).

Tantas questões e tão poucas certezas, mas a avaliação sistemática dos riscos, a informação aos trabalhadores e as boas práticas de fabrico, sem esquecer a higiene e as medidas de banho diário após as saídas das salas limpas, a mudança sistemática de luvas e uma adequada manutenção da ventilação são medidas que devem ser para além de implementadas, repetidas e tornadas uma competência inconsciente de todos os colaboradores.

Q4: Caracterizar a população exposta – características sócio-demográficas, saúde e estilos de vida

Podem encontrar-se as respostas no apêndice 9.6 e na Discussão

Q5: Qual a frequência e intensidade de dor/desconforto/alteração do estado de saúde referidas nos últimos 12 meses, potencialmente relacionada com a exposição?

Nenhum trabalhador se sentiu pior do que no ano anterior. Sentiram-se com igual saúde (50%) ou com algumas melhoras (12,5%) ou muito melhor 37.5%). Esta pergunta reflecte a satisfação com a mudança de horário.

Q6: Qual o nível de absentismo ao trabalho associado à dor/desconforto nos trabalhadores eventualmente expostos?

Não se registou absentismo por doença ou AT durante o período em estudo.

Sabemos pouco acerca do impacto das NP sobre a saúde humana, mas não partimos da ignorância total. Temos experiência validada da exposição particulada. Há mais de 100 anos de conhecimento acumulado relativamente à exposição profissional a partículas finas e ultrafinas. Existem estudos de poluição do ar *indoor* e *outdoor*. Há conhecimento da capacidade cancerígena de algumas fibras – asbestos. Está cientificamente validada a relação entre as partículas radioactivas aerotransportadas – radão e a patologia pulmonar. Existe preocupação relativamente aos efeitos em animais – fibrose pulmonar, granulomas, inflamação, cancro, efeitos mesotelioma-like e efeitos cardiovasculares. Os trabalhadores expostos a partículas ultrafinas apresentam alguma desta patologia. Em relação às NP os estudos são sobretudo em animais. No entanto, Sargeant (2010) mostra que os nanotubos de parede única têm capacidade de penetrar no núcleo celular, associar-se aos microtúbulos e centrómeros, fragmentá-los, romper o fuso mitótico e induzir aneuploidia. Ora, os químicos que induzem estas alterações celulares aumentam o risco de cancro ocupacional.

Parece-nos importante estabelecer qual o estado de saúde e qual a percepção do estado de saúde dos nossos colaboradores.

Os resultados encontrados evidenciam que os trabalhadores têm altos valores nas 8 subdimensões consideradas pontuando sempre acima das populações com que possuímos dados para comparação. Excepto na subdimensão Vitalidade – o que poderá ser explicado por ser um grupo com alta rotação horária e os inquéritos terem sido distribuídos num período em que foram anunciadas pelo Governo medidas restritivas, alterações ao código de trabalho com diminuição do pagamento de horas ingratas, perda de feriados e com notícias diárias de austeridade e dificuldades para anos futuros. Apesar de existir garantia dos PT, esta ambiente constituiu um pano de fundo algo desalentador, em particular entre os trabalhadores com cônjuges com situação laboral instável. No entanto, a média dos valores de vitalidade, é 70,94, situando-se ainda assim num nível superior às médias das amostras da população portuguesa com que pudemos comparar. Os trabalhadores afirmam sentir um alto desempenho emocional e físico no entanto, a saúde em geral foi classificada pela maioria como “boa” ou “muito boa”. O conflito trabalho-família assume uma expressão não muito valorizada mantendo a subdimensão função social alta pontuação apesar dos constrangimentos que as exigências quantitativas, a gestão, duração ou alteração da jornada de trabalho com baixo nível de influência sobre este, por exemplo, com horários ou dias de trabalho incompatíveis com a vida social ou familiar apesar de mais de metade (36% casados e 20% em união de facto) terem vidas familiares exigentes. Em relação à avaliação

dos riscos psicossociais, outro estudo realizado na mesma população, nos meses de Maio e Junho de 2012, utilizando um inquérito - Copenhagen Psychosocial Questionnaire (COPSOQ) para avaliar o risco psicossocial (Tomaz, 2012) no âmbito de uma monografia final em MT, sob a minha orientação, mostrou que estes trabalhadores apresentavam como condições favoráveis – satisfação com o trabalho, possibilidades de desenvolvimento, confiança vertical e apoio social do trabalho. Factores de risco de stress forma as elevadas exigências cognitivas e a insegurança laboral. Pode consultar-se o gráfico resumo em - Resultados da Avaliação de Risco Psicossocial (anexo VIII).

É importante o aumento de massa crítica de trabalhos de exposição ocupacional de modo a dar resposta às seguintes questões: Como é medida a exposição? Que passos do processo são escolhidos? Que métricas utiliza?

Há pouca literatura sobre este assunto, os cenários de exposição são relativamente novos e a utilização de boas práticas e filtros HEPA e contenção provocam uma (falsa?) sensação de segurança. Há incerteza quanto às métricas a utilizar. Há dificuldades na entrada dos postos de trabalho por questões ligadas à confidencialidade e ao segredo dos processos de trabalho. Muitos dos processos de produção de NP são inovadores e não se encontram totalmente patenteados. Não são avaliadas todas as operações. Há também pouca informação relativamente às condições de utilização a jusante do processo e muitas vezes mesmo a montante. Mesmo entre os peritos, quando questionados acerca do valor das métricas utilizadas, respondem que qualquer uma pode estar certa, ou errada! (Schulte, 2010).

Por outro lado, toda a praxis de avaliação de riscos assenta em 4 pontos-chave: identificação dos perigos, avaliação da exposição, caracterização do risco e gestão do risco. A ferramenta mais utilizada na gestão de risco químico é o valor limite de exposição (VLE/OEL) mas, para a maior parte das NP estes valores não são conhecidos e o VLE da substância-mãe pode não ser apropriado para avaliar a exposição da forma nano. Apenas são conhecidos alguns valores recomendados de exposição (VRE/REL) fornecidos pela NIOSH:

TiO ₂ -mãe	1,5 mg/m ³	(CDC/NIOSH, 2012)
TiO ₂ -nanopartícula	0,1 mg/ m ³	(CDC/NIOSH, 2012)

Existem neste momento 16 VRE (Schulte et al., 2010) (NIOSH 2012), (Van Broëkhuisen, 2012). São meras recomendações mas são as bases de futuros VLE.

Kuempel (2007) apresenta uma fórmula teórica para obtenção dos valores-limite das NP.

Equação 3 -fórmula teórica para VLE NP

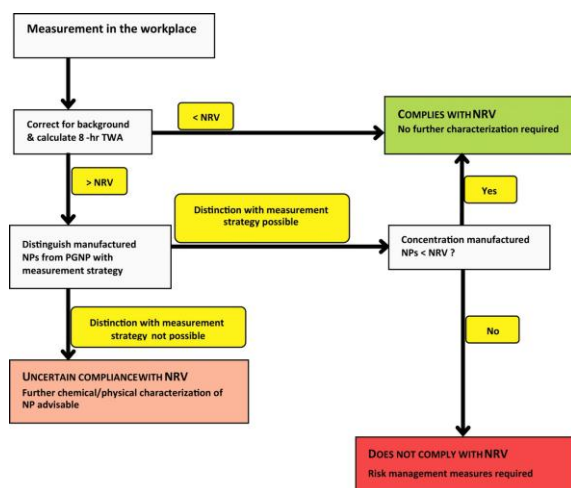
$$VLE_{NP} = \frac{VLE_{PP}}{\left(\frac{AES_{NP}}{AES_{PP}}\right) \times \left(\frac{FD_{NP}}{FD_{PP}}\right) \times \left(\frac{Active\ NP}{Active\ FP}\right) \times FI}$$

VLE_{NP} - este é o valor limite de exposição da nanopartícula; VLE_{PP} - valor limite de exposição da substância-mãe; FD - fracção de deposição; ACTIVE - reactividade da superfície e FI - factor indefinido.

O valor limite recomendado de exposição da NP é muitíssimo inferior ao valor limite de exposição da substância química-mãe. Contudo, há muita incerteza na construção desta fórmula.

Numa reunião recente em Haia sob o patrocínio Do Conselho Económico Social foi considerado pelos peritos presentes que os Valores de Referência para NP relativos a 8h de exposição são instrumentos úteis para gestão do risco e controlo da exposição (Van Broëkhuisen, 2012); foram propostos *nano reference values* (NRV) que poderão ser usados, relativamente a NM dispersíveis, como medida referencial enquanto ainda não estão disponíveis OELs. Contudo não foi possível influenciar as organizações sindicais, patronais e Governo holandês para os esforços necessários à legislação de enquadramento.

Traffic light scheme for characterizing NPs and use of NRVs (in colour in the online edition).



VAN BROEKHUIZEN P et al. Ann Occup Hyg 2012;56:515-524

© The Author 2012. Published by Oxford University Press on behalf of the British Occupational Hygiene Society

The Annals of Occupational Hygiene

Outra das ferramentas habitualmente utilizada é o recurso a biomarcadores, que no tocante às NP ainda não estão definidos. O estudo dos biomarcadores irá fornecer informação valiosa para identificar eventos biológicos precoces causados pela exposição a NP, antes da sua manifestação clínica. Isto é de primordial importância para a vigilância de trabalhadores em risco em contexto ocupacional (Li N, 2011).

A tradução na praxis da investigação relativamente à avaliação de risco, Kuempel et al.,2012) mostra algumas certezas: Os NM podem ser medidos e existem metodologias validadas (massa respirável ou concentração numérica); Existem testes de toxicidade e metodologias de avaliação de risco aplicáveis aos NM. A exposição ocupacional pode reduzir-se com protecção colectiva/c. de engenharia e equipamento de protecção individual; No entanto, a protecção adequada dos trabalhadores expostos necessita de muita informação complementar, métricas sensitivas e quantitativas da exposição individual, a metodologia validada para o controlo da exposição e os critérios estandardizados que permitam a categorização dos dados dos perigos, incluindo uma melhor forma de predizer quais os efeitos da exposição crónica. Em resumo:

O que sabemos	O que necessitamos saber
A(s) resposta(s) biológica(s) pode(m) depender das propriedades das partículas: tamanho, forma, área superficial, química superficial e solubilidade	A diferença entre a influência das propriedades das partículas e o desenho do estudo
	Os resultados da avaliação com materiais estandardizados e as métricas de resposta
Algumas relações entre as respostas «in vitro» e respostas «agudas» no animal «in vivo» foram demonstradas (óxidos metálicos e reacções oxidativas associadas a resposta inflamatória	Como predizer respostas crónicas em humanos e animais
	Uma melhor compreensão do papel das propriedades físico-químicas por categoria de actuação
Onde estamos	Onde necessitamos de estar
Foram feitos avanços nos instrumentos de medição da exposição e nas estratégias de medição	Possuir medidas sensitivas específicas e quantitativas da exposição ocupacional
Temos medidas sensitivas da resposta biológica em sistemas experimentais	Precisamos de ferramentas que permitam interpretar os dados dos perigos e co-relacioná-los com a saúde dos trabalhadores em risco
Temos explicações parciais para o papel das propriedades físico-químicas da NP na toxicidade	Precisamos de modelos predictivos validados que permitam a adequada tomada de decisão na gestão do risco
Desenvolvemos boas práticas de trabalho e publicaram-se documentos-guia	Necessitamos demonstrar a efectividade dos controlos de exposição em cada processo de trabalho.
O que precisamos de fazer	Como atingir os objectivos
Melhorar as ferramentas de comunicação de risco	Desenvolver estratégias focadas nas boas práticas em todos os níveis de contacto com NM - laboratório, escola-piloto e produção
Valorizar a contenção e o controlo	Utilizar as ferramentas de banda de nivelamento e testar a sua eficácia
Comparar a toxicidade dos NM conhecidos	Usar ensaios estandardizados para comparar as propriedades e a bioatividade das NP com partículas-padrão; procurar outros órgãos-alvo ou outros órgãos de efeito
Implementar as ferramentas disponíveis para gestão de risco dos NM	Desenvolver critérios para categorizar o perigo dos NM, o controlo da exposição ocupacional e da segurança e utilização responsável de NM's

Fonte: Kuempel (2012)

À data da conclusão deste trabalho os MT e os TSHT têm poucas ferramentas específicas para a vigilância e seguimento dos trabalhadores expostos a NP. Devem ser garantidas as avaliações de risco disponíveis de acordo com o conhecimento actual, de que se destaca a CB nanotools, complementadas pelas boas práticas de processo fabril e laboratorial.

Sempre que possível, deve recorrer-se na fase de implementação do processo, a medidas de ventilação apropriadas à contenção de todas as fases de fabricação, embalagem, armazenagem e reciclagem. Os médicos de trabalho devem estar particularmente atentos ao evoluir do conhecimento sobre a toxicidade a NM e devem instruir os trabalhadores e as chefias para o cumprimento rigoroso dos procedimentos que visam a minimização da exposição a NP.

Esta vigilância deve ser complementada a nível nacional e internacional por uma perspectiva normativa-regulatória que obrigue à criação de bases de dados nacionais e internacionais das empresas de produção de NT e NM e da listagem dos respectivos trabalhadores, tempo de trabalho e antiguidade nas funções.

As agências nacionais, em particular a ACT devem seguir a avaliação dos locais de trabalho e ambientes circundantes. A nível local devem as empresas e médicos de trabalho constituir coortes de trabalhadores com registos identificados. Os estudos clínicos, fisiológicos e citológicos devem ser encorajados, de modo a conhecer as características das substâncias ao nível nano e as suas diferenças relativamente às substâncias químicas-mãe.

Algumas vozes na comunidade científica (Monteiro-Riviere, 2007) nomeadamente após os trabalhos de Lam (2004) e Warheit (2004) alertam para os perigos potenciais destes novos materiais e tecnologia. O que implicou por parte da EPA e outras agências internacionais o pedido de diversos estudos de toxicidade de NP e nanomateriais. Estes programas precipitaram a formação de uma comunidade de nanotoxicologistas que reflectem sobre as implicações dos seus trabalhos e demonstram que a evolução do conhecimento nesta área deve ser a base para a protecção da saúde humana e do ambiente, uma vez que a pressão da indústria e dos consumidores tornam pouco crível actuações cautelares.

Todavia, o seu rápido desenvolvimento, custos menores e desafios não perspectivam uma diminuição da produção, pelo que o bom senso e a disseminação de informação entre os estudiosos e investigadores, continua a ser a forma mais eficiente de garantir uma adequada protecção, tanto para trabalhadores como para a população em geral. São importantes mais estudos, nomeadamente *coortes* dos trabalhadores e populações e uma grande partilha deste conhecimento nas publicações académicas e técnicas que lhes correspondem.

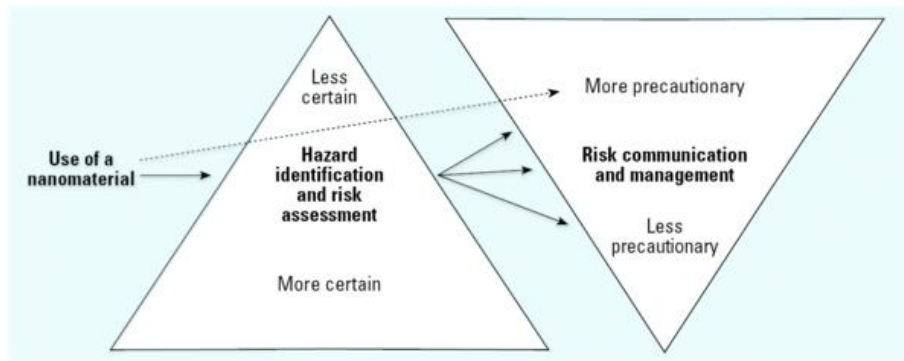


Figura 21- Estratégia Precaução vs. Certezas

Fonte: (Yokel R., 2011)

Outra utilização com potenciais riscos da NP pouco referidos é a nanomedicina onde se tira partido da capacidade de penetração nos poros nucleares (9 nm) de partículas preparadas e introduzidas por via endovenosa com fins terapêuticos. A utilização de NM em ensaios clínicos foi aprovada pela FDA para utilização em humanos (Davis, 2010; Peer, 2007 e McCarty, 2005). Muitos destes NM têm como alvo células tumorais «in vivo» e são utilizados tanto no diagnóstico (agentes de contraste) como no tratamento (agentes de transporte, através de barreiras biológicas que permitem ganhar acesso à célula e fornecer medicação por interação molecular). As NP têm capacidade de percorrer a rede sanguínea e acumularem-se nas células cancerosas, devido à maior permeabilidade e efeito de retenção da vascularização das imaturas células tumorais, permitindo a acumulação na zona alvo. Um artigo de revisão (Kim, 2010) refere a toxicidade dos pontos quânticos de cádmio (verificados em estudos animais) no hepatócito ou a inflamação asbestos-like no pulmão. Esta utilização em investigação básica, permitiu avaliar os receptores das células tumorais da mama e do ovário e interações do receptor, ultrapassando o objectivo do estudo toxicológico, com evidentes repercussões na Clínica e potencial investigação para fármacos que actuem a esse nível.

Mais uma vez a pressão de desenvolvimento de drogas e metodologias promissoras destinadas a grupos de doentes de grande risco é uma forte pressão para o crescimento destes produtos. Por outro lado a investigação básica associada à toxicologia e conhecimento detalhado da forma como actuam estas drogas e a sua via de administração têm permitido aumentar o conhecimento da fisiologia das células cancerosas e documentar alguns processos enzimáticos até agora ainda pouco conhecidos.

A NT, os NM e as NP vão certamente ser mais conhecidas e maior número de produtos de todas as áreas de conhecimento, médico, grande consumo, ambiente e bem-estar vão

inundar o mercado. É importante que cada vez mais peritos e colaboradores da área de SHST alarguem o seu conhecimento nestas matérias.

Q7: A população está adequadamente protegida? Existem meios de contenção (medidas de engenharia), acesso a EPI? Os trabalhadores estão informados e utilizam os EPI's de uma forma adequada?

A população trabalhadora está adequadamente protegida, os meios de contenção são os adequados e o EPI é utilizado de forma adequada. Relativamente à informação ver o Inquérito Baua (apêndice 9.5). Tanto nas visitas às instalações como nas avaliações clínicas os trabalhadores estavam informados dos procedimentos e tinham formação para a utilização do respectivo EPI. A intervenção em Saúde Ocupacional deve ser concretizada com a análise e definição de estratégias preventivas definidas por uma equipa multidisciplinar (representante dos trabalhadores, chefe de produção, THST e Médico T).

5.2 Justificação das opções metodológicas

O tempo disponível (ver cronograma – apêndice 9.2) e as várias tarefas que planeámos (apêndice 9.1), tornou a abordagem da avaliação do estado subjectivo de saúde mediante a utilização de um questionário de auto-preenchimento a opção mais exequível (do ponto de vista da organização e do investigador) e económica. O facto do SF36 se encontrar validado para a população portuguesa e ser mundialmente utilizado facilitou esta opção. O conhecimento da utilização deste questionário na avaliação de estudos de qualidade de vida e economia da saúde e ser utilizado na avaliação pré e pós intervenção contribui para validar nesta população as dimensões subjectivas da saúde e complementar os dados de avaliação clínica do investigador.

5.3 Limitações e dificuldades no estudo

A taxa de resposta aos questionários foi de 100 %. Houve dificuldades na execução da aplicação dos questionários uma vez que aguardámos autorização para usar a versão portuguesa, e tivemos de avançar com a versão Rank e também pelo impacto que as perdas de tempo têm no ciclo de laboração de uma equipa de laboração contínua. O método de selecção dos trabalhadores foi, inicialmente, de conveniência (de acordo com a disponibilidade dos turnos e disponibilidade de libertar trabalhadores); no entanto todos os 40 operários da PharmOPs responderam ao inquérito.

No futuro esta avaliação deverá estender-se a toda a população com eventual contacto com NP, desde a Pharma à Escala Piloto.

6 Conclusão

A pesquisa bibliográfica mostra como há risco potencial na exposição humana a Nanopartículas.

Não foi possível efectuar medições nos locais de trabalho considerados, até à data limite da entrega deste projecto, enquanto a avaliação de risco com recurso a metodologia CB nanotool revelou tratar-se de uma actividade que exige apenas ventilação localizada. Ora os colaboradores deste projecto trabalham em salas limpas, qualificadas e com *containment*.

Os trabalhadores apresentam alta avaliação subjectiva de saúde, o que corrobora as avaliações clínicas e aptidão médica. Os trabalhadores apresentam queixas de dor que não interfere na função física, e desempenhos emocional e físico. Os trabalhadores estão informados acerca dos riscos para o trabalho e têm formação e treino.

Contudo, é importante lembrar que se trata de um estudo realizado com uma pequena amostra e o tamanho da mesma não permite efectuar generalizações para outras populações expostas. O facto de a amostra se restringir somente a trabalhadores de uma única linha de produção, num determinado ano fiscal e de uma determinada empresa, também limita a generalização destes resultados.

Como sugestões para futuras pesquisas, podem ser apontadas: (a) a utilização de trabalhadores de indústrias diferentes, da cerâmica, de outras áreas tecnológicas, da indústria cosmética e alimentar, sociais e das artes com o objectivo de encontrar diferenças entre eles; (b) incluir trabalhadores à escala de investigação e industrial de faculdades, organismos de pesquisa e indústria; (c) acrescentar outro tipo de provas e, no caso de existência de casos com patologia, a realização de estudos de caso-controlo.

Tendo em consideração a carência de investigações no tocante à vigilância epidemiológica de trabalhadores expostos a NP em Portugal, este trabalho apresenta contributos importantes para o estado científico da Saúde Ocupacional e SSHT. Os resultados obtidos poderão ser indicadores relevantes para o trabalho a ser desenvolvido no âmbito da vigilância de trabalhadores expostos na indústria farmacêutica, apontando para novas estratégias de promoção da Segurança e Saúde nestes grupos profissionais.

É proposto um Plano de vigilância ocupacional dos trabalhadores (ver apêndice 9.8).

7 Recomendações

Com base no conhecimento adquirido após a elaboração deste trabalho fazemos as seguintes recomendações

- Tomar medidas prudentes para controlar trabalhadores em risco de exposição a nanopartículas.
- Conduzir medidas de vigilância ao perigo, como base para aplicação de medidas de controlo (engenharia e ventilação).
- Considerar o estabelecimento de abordagens de vigilância médica para ajudar a determinar se as medidas de controlo são eficazes e identificar novos ou não reconhecidos problemas e seus efeitos na saúde.
- Partilhar toda a informação disponível com os trabalhadores e insistir no seguimento rigoroso das Boas Práticas de fabrico.
- Alertar trabalhadores e chefias intermédias para a necessidade de vigilância médica regular e registar todas as sobre-exposições incidentais – sobretudo as que ocorrem na carga ou descarga e também durante a mudança de ciclo de fabrico ou reaproveitamento de NM durante as operações de limpeza do dispositivo técnico.
- Partilhar toda a informação disponível e manter um grau de expectativa e alerta para a informação que vai sendo distribuída por peritos e agências governamentais.
- A saúde e segurança no trabalho devem ter prioridade em qualquer sistema de vigilância de nanomateriais. Há uma grande necessidade de treino, educação e investigação para capacitar especialistas em segurança (p.ex., fiscais de segurança no trabalho, serviços de prevenção, higienistas ocupacionais, médicos do trabalho) na prevenção dos conhecidos e potenciais riscos de exposição aos nanomateriais.

O documento da NIOSH “Strategic Plan for the nanotechnology program” é um manual que que permite a partilha de conhecimento técnico sobre os impactos, implicações e aplicações dos nanomateriais.

- O desafio para os profissionais da saúde ocupacional é o de impedir o desenvolvimento de doença em trabalhadores que manipulem esses nanomateriais apesar da falta de informações toxicológicas, consenso de normas de exposição, metodologias de amostragem do ar e protocolos de monitorização médica. Propomos o seguinte plano (ver também apêndice 9.8 recomendações da AECOM).

7.1 Plano de vigilância ocupacional dos trabalhadores

Todas as salas de descarga devem ser salas qualificadas – vulgo salas limpas providas de filtro HEPA e um número de renovações de ar não inferior a 15/por hora, com fluxos de ar controlados de modo a garantir a protecção do produto e/ou do operador (em função do do design)

Todos os trabalhadores de acordo com a legislação Nacional – Dec Lei 102/2009 deverão ter vigilância da sua saúde (artº 41 e seguintes).

A NIOSH (CDC/NIOSH, Current Intelligence Bulletin 60: Interim Guidance for Medical Screening and Hazard Surveillance for Workers Potentially Exposed to Engineered Nanoparticles, 2009) indica alguns aspectos essenciais em relação à monitorização biológica dos trabalhadores expostos. Da bibliografia consultada propomos:

- 1- Avaliação dos riscos do local de trabalho
- 2- Identificação dos órgãos-alvo de toxicidade para cada perigo
- 3- Selecção de provas para cada um dos efeitos de saúde potenciais
- 4- Desenvolvimento de critérios de actuação
- 5- Normalização dos protocolos e colheita de dados do processo clínico
- 6- Realização de exames complementares de diagnóstico (adequados ao conhecimento existente!)
- 7- Interpretação do resultado dos exames (cut off's)
- 8- Provas de confirmação
- 9- Avaliação da aptidão laboral e critérios para recolocação precoce
- 10- Notificação, no caso português, no CNPDP
- 11- Avaliação diagnóstica e seguimento ulterior dos casos referenciados ou que abandonaram a empresa
- 12- Avaliação e controlo da exposição
- 13- Manutenção e gestão dos registos.

Este grupo com exposição a NP deve ser seguido com particular atenção e os registos clínicos devem ser conservados com cuidado e mantidos durante mais tempo.

Esta vigilância da saúde pressupõe:

Um exame antes da 1ª exposição – admissão e/início da função ou sempre que exista mudança tecnológica ou alteração das condições de trabalho e baseada nas condições de exposição.

Como procedimentos: Registo da história clínica e profissional de cada trabalhador, Entrevista pessoal com o trabalhador, Avaliação individual do seu estado de saúde e Vigilância biológica sempre que necessário. Rastreio de efeitos precoces e reversíveis

Devem ser identificados:

Alterações do comportamento sexual

Redução da fertilidade

Resultados adversos na actividade hormonal

Modificações de outras funções

Como a principal via de exposição neste grupo profissional é a inalatória, deve ser dada especial atenção aos sintomas relacionados com esse órgão.

Propomos uma avaliação semestral e alguns exames complementares:

Rx torax anual

Espirometria anual

Revisão analítica semestral

Hemograma

Função renal

Doseamento do ferro sérico

Marcadores da inflamação – VS, Proteinograma e Proteína C com titulação

Eventual monitorização biológica assim que existirem biomarcadores

Sob o ponto de vista de monitorização ocupacional

Medição de nanopartículas a nível da área respirável do operador

Medição de NP na área de trabalho

Sob o ponto de vista de monitorização ambiental:

Medição de NP à saída dos filtros do edifício

Comparação com medições ambientais de outras áreas do concelho para evitar exposições confundentes

- Neste momento, é pouco provável que a maioria dos empregadores tenha a capacidade ou vontade de criar um programa de vigilância médica abrangente, portanto, na prática, não é provável que a vigilância médica figure nos programas de medicina ocupacional para nanopartículas a curto prazo.”

Se tudo isso falhar e se a doença ocupacional se manifestar, o próximo objetivo da medicina ocupacional é curar os trabalhadores. A solução pode ser a remoção do trabalhador de futuras exposições através de transferência (mas isto pode não limitar a progressão da doença) ou através de algum tipo de tratamento. Devem ser mantidos registros escrupulosos e fidedignos que atestem esta situação e permitam a reparação se danos futuros.

- Para dar resposta ao ritmo em que a descoberta e comercialização de materiais em nanoescala se expande, profissionais da saúde ocupacional, como médicos e higienistas industriais serão obrigados a desenvolver avaliação de risco, controle de exposição e estratégias de monitorização da saúde sem a usual “caixa de ferramentas”.

A revolução tecnológica emergente é outro grande passo na revolução industrial que tem decorrido há mais de 200 anos. Tal como aconteceu em períodos anteriores, existirão consequências provavelmente antecipáveis e também imprevisíveis, tanto boas quanto más, das novas tecnologias. A meta deverá ser antecipar e mitigar consequências adversas antes que pessoas sejam lesadas ou o meio ambiente seja contaminado. Se a história serve de referência, esta será uma tarefa muito difícil. As propriedades de materiais em nanoescala podem ser fundamentalmente diferentes de materiais de massa com a mesma composição; entre as novas propriedades de materiais em nanoescala podem estar novas propriedades toxicológicas ausentes em materiais de massa (bulk).

8 Referências Bibliográficas

8.1 Publicações

- Aitken, R., Creely, K., & Tran, C. (2004). *Nanoparticles: an occupational hygiene Review, Research Report 274*. Edinburgh: Institute of Occupational Medicine.
- Albuquerque, P., Gomes, J., & Bordado, J. (2012). Assessment to airborne ultra-fine particles in the urban environment of Lisbon, Portugal. *Journal of the Air and Management Association 00 (00)*, 1-8.
- Andujar, P., Lanone, S., Brochard, P., & Bockzowski, J. (2009). Effects respiratoires des Nanoparticules manufacturées. *Revue des Maladies Respiratoires, 2009,26(6)*, 625-37.
- ANSES - french agency for food, e. a. (2010). *Development of a sepcific Control Banding Tool for Nanomaterials*. anses.
- Antunes, E. (2008). *prevalência das queixas de insónia nos doentes que recorrem à consulta de Clínica geral do centro de saúde de Figueiró dos Vinhos e sua relação com a qualidade de vida*. Lisboa: Universidade de Lisboa.
- Aschberger, K., Johnston, H., & alli, e. (2010). Review of carbon nanotubes toxicity and exposure-appraisal of human health risk assessment based on open literature - Review. *Crit Rev Toxicology 2010 Oct 40(9)*, 759-90.
- Aschberger, K., Micheletti, C., Sokull-Klüttgen, B., & Christensen, M. (2011). Analysis of currently available data for characterising the risk of engineered nanomaterials to the environment and human health-lessons learned from four case studies. *Environ Int. 2011Aug 37(6)*, 1143-56.
- Beaudrie, C., & Kandlikar, M. (2011). Horses for courses: risk information and decision making. *J Nanopart Res*, DOI 10.1007/s11051-011-0234-1.
- Bocconi, F., Rondine, B., Petyx, C., & Iavicci, S. (2007). Potential occupational exposure to manufactured nanoparticles in Italy. *Journal of Cleaner Production*, 949-956.
- Bradford, H. (1965). The Environment and Disease: Association and Causation. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 295-300.
- Brouwer, D. (2010). Exposure to manufactured nanoparticles in different workplaces, *Toxicology 269*. 120–127.

- Brueske, E., Hohlfel, I., Peters, A., & Wichmann, H. (2005). Do Nanoparticles Interfere with Human Health? *www.oekom.de/gaia | GAIA 14/1*, 21– 23.
- Burkea, A., Singha, R., Carroll, D., Owen, J., Kockd, N., D'Agostino, J., . . . Tortif, S. (2011). Determinants of the thrombogenic potential of multiwalled carbon nanotubes. *Biomaterials, Volume 32, Issue 26, September 2011,,* 5970–5978.
- Caix, C., Viau, C., Gilbert, L., & Roy, D. (2005). *Les aspects éthiques de l'utilisation des bioindicateurs en santé au travail – 2005*. IRSST – R404.
- Calvin, V. (2003). The potential environmental impact of engineered nanomaterials. *Nat Biotechnol. 2003 Oct; 21 (10):*, 1166 - 70.
- Card, J., Zeldin, D., Bonner, J., & Nestmann, E. (2008). Pulmonary applications and toxicity of engineered nanoparticles,. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 295:, 400-411.
- Carter, A. (2008). *Learning from History: understanding the Carcinogenic Risks of Nanotechnology*. Press 2008 DOI: 10.1093/jnci/djn431: Oxford University Press.
- Cattaneo, G. (2010). Nanotechnology and human health: risks and benefits. *Journal of Applied Toxicology 30(8)*.
- CDC/NIOSH. (2009). *Approaches to Safe Nanotechnology Managing the Health and Safety Concerns Associated with Engineered Nanomaterials*. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-125/>.
- CDC/NIOSH. (2009). *Current Intelligence Bulletin 60: Interim Guidance for Medical Screening and Hazard Surveillance for Workers Potentially Exposed to Engineered Nanoparticles*. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-116/>.
- CDC/NIOSH. (2009). *Qualitative Risk Characterization and Management of Occupational Hazards: Control Banding (CB) DHHS (NIOSH) Publication Number 2009-152*. DHHS (NIOSH) Publication Number 2009-152.
- CDC/NIOSH. (2009). *Strategic Plan for NIOSH Nanotechnology Research and Guidance "Filling the knowledge gaps"*. DHHS (NIOSH) Publication N°.2010-105 (Nov.2009).
- CDC/NIOSH. (2010). *Current Intelligence Bulletin - Occupational exposure to carbon nanotubes and nanofibers*. NIOH/CDC -Draft.
- CDC/NIOSH. (2012). *Filling the Knowledge Gaps for Safe Nanotechnology in the Workplace*. CDC/NIOSH.

- CDC/NIOSH. (2012). *General Safe Practices for Working with Engineered Nanomaterials in Research Laboratories*. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-147/pdfs/2012-147.pdf>.
- Cheng, Z., Meng, H., Xing, G., Chen, C., Zhao, Y., Jia, G., . . . Wan, L. (2006). Acute toxicological effects of copper nanoparticles. *Toxicol Lett* 2006 May 25; 163 (2), 109 - 20.
- Cheng-Teng, N., Jasmine, J., Boon-Huat, B., & Lin-Yue. (2010). Current Studies into the Genotoxic Effects of Nanomaterials. *Journal of Nucleic Acids, Volume 2010 (2010)*, Article ID 947859, 12 pages, doi:10.4061/2010/947859.
- Christensen, F., Johnston, H., Stone, V., Aitken, R., Hankin, S., Peters, S., & Aschberger, K. (2010). Nano-silver - feasibility and challenges for human health risk assessment based on open literature. *Nanotoxicology*, 2010 Sep; 4(3), 284-95.
- Crossera, M. (2009). *Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature*. International Archives of Occupational and Environmental Health.
- David, R. (2011). Developing a Registry of Workers Involved in Nanotechnology: BASF Experiences. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 53.
- Day, G., & Dufresne, A. (2007). Exposure pathway assessment at copper-berilium alloy facility. *Ann Occup Hyg*, 2007, 51:67-80.
- Donaldson, K., & Poland, C. (2012). Inhaled nanoparticles and lung cancer – what we can learn from conventional particle toxicology. *Swiss Med Weekly*, 142.
- Dreher, K. (2004). Health and Environmental Impact of Nanotechnology: Toxicological Assessment of Manufactured Nanoparticles. *Toxicological Sciences* 77, 3–5 (2004).
- Echegaray, P. (2009). *El Trabajo con Nanopartículas y los Servicios de Prevencion*. Barcelona: Universidade de Pompeo Fabra.
- Edling, C., Friis, L., Mikoczy, Z., Hagmar, L., & Lindfors, P. (1995). Cancer incidence among pharmaceutical workers. *J Work Environ Health* 1995; 21(2):, 116-123.
- El-Ansary, A., & Daihan, S. (2009). On the Toxicity of Therapeutically Used Nanoparticles: An Overview. *Journal of Toxicology, Volume 2009 (2009)*, Article ID 754810,, 9 pages.
- Elder, A., Gelein, R., Silva, V., Feikert, T., Opanashuk, L., Potte, R., . . . Obersörster, G. (2006). Translocation of Inhaled Ultrafine Manganese Oxide Particles to the Central Nervous System. *Environ Health Perspect*. 2006 August; 114(8), 1172–1178.

- Englert, B. (2007). Nanomaterials and the environment: uses, methods and measurements. *J. Environ Monit* 207 (9), 1154-1161.
- EPA United States Environmental Protection Agency . (2007). *NANOTECHNOLOGY WHITE PAPER*. EPA 100/B-07/001 | February 2007 www.epa.gov/osa.
- European Agency for Safety and Health at Work. (2012). *Risk perception and risk communication with regard to nanomaterials in the workplace*. ISSN: 1831-9343: http://osha.europa.eu/en/publications/literature_reviews/risk-perception-and-risk-communication-with-regard-to-nanomaterials-in-the-workplace.
- European Commission. (2011). *Commission Recommendation of XXX on the definition of nanomaterial*.
- Ferreira, P. (2000). Criação da versão portuguesa da MOS SF36 -Parte I -Adaptação cultural e linguística. *Acta Médica Portuguesa*, 13, 55-66.
- Ferreira, P. L. (2000). Criação da versão portuguesa da MOS SF36 -Parte II - Testes de validação. *Acta Médica Portuguesa*, 119-127.
- Ferreira, P., & Ferreira, L. (2006). A medição de preferências em saúde na população portuguesa. *Revista Portuguesa de Saúde pública*, vol 24 nº2 - Jul/Dez, 5-14.
- Ferreira, P., & Santana, P. (2003). Percepção do estado de saúde e da qualidade de vida da população activa: contributo para a definição de normas Portuguesas. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, vol 21, nº 2 -Jul/Dez 2003, 15-30.
- Gaffet, E. (2011). Nanomatériaux : Une revue des définitions, des applications et des effets sur la santé. Comment implémenter un développement sûr. *Comptes Rendus Physique, Volume 12, Issue 7, September 2011, Pages 648–658*, 648-658.
- Garnet, M., & Kallinteri, P. (2006). Nanomedicines and nanotoxicology: some physiological principles. *Occupational Medicine* 2006; 56, 307–311.
- Geiser, M., Rothen-Rutishauser, B., Kapp, N., Kreyling, W., Schultz, H., Semmler, M., . . . Gehr, P. (2005). Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect* 113,, 1555–60.
- Geraci, C. (2009). Nanomaterial exposure measurements - Challenges and experiences. http://www.nano.gov/sites/default/files/pub_resource/geraci_nanoehs_morning_11.18.09_0.pdf.

- Gibson, R., Adisesh, A., Bergamaschi, E., Berges, M., Bloch, D., Hankin, S., . . . Riediker, M. (2010). *Strategies for Assessing Occupational Health Effects of Engineered Nanomaterials*.
http://www.nanoimpactnet.eu/uploads/file/Reports_Publications/D1.9%20Strategies%20to%20assess%20OH%20effects.pdf: Institute for Work and Health, Lausanne, Switzerland, on behalf of the NanoImpactNet consortium.
- Gomes, J., Albuquerque, P., Miranda, R., & Vieira, M. (2012). Determination of airborne nanoparticles from welding operations. *J. Toxicology Environmental Health-A*, 75, 1-9.
- Grieger, K. (2009). *Redefining risk research priorities for nanomaterials*. Journal of Nanoparticle Research.
- Gulke, E. (2009). *Characterization of engineered nanomaterials for health studie*. University of Kentucky,.
- Gwinn, M., & Vallyathan, V. (2006). Nanoparticles: Health effects - Pros and Cons. *Environ Health Perspect*. 2006 December; 114(12); 1818–1825.
- Hagens, W., Oomen, A., de Jong, W., Cassee, F., & Sips, A. (2007). What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 49, 217–229.
- Hansson, E., Jansa, S., Wande, H., Källén, B., & Östlund, E. (1980). Pregnancy outcome for women working in laboratories in some of the pharmaceutical industries in Sweden,. *Scandinavian Journal of Work, Environ Health*, 1980 6(2); 131-134.
- Harrington, J. (2001). Health effects of shift work and extended hours of work. *Occup Environ Med* 2001;58, 68-72.
- Harrington, J. M., & Goldblatt, P. (1986). Census based mortality study of pharmaceutical industry workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 1986 (43), 206-211.
- Heinrich, U., Fuhst, R., Rittinghausen, S., Creutenberg, O., & Bellmann, B. (1995). Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhal Toxicol*1995;7, 533-56.
- Helland, A., Wick, P., Koehler, A., Schmid, K., & Som, C. (2007). Reviewing the environmental and human health knowledge base of carbon nanotubes. *Environ Health Perspect*. 2007Aug; 115 (8), 1125 - 31.

- Hoet, P., Hohlfeld, I., & Salata, O. (2004). Nanoparticles – known and unknown health effects. *Journal of Nanobiotechnology 2004*, 2:12, doi:10.1186/1477-3155-2-12.
- Holzer, M., Bihari, P., Praetner, M., Fent, J., & Lerchenberg. (2010). Single-walled carbon nanotubes activate platelets and accelerate thrombusformation in the microcirculation. *Toxicology 269 (2010)*, 148–154.
- Howard, K., & Murashov, V. (2009). *National nanotechnology partnership to protect workers*. 1673–1683: *Journal of Nanoparticle Research*, (2009) 11.
- Hubbs, A., Mercer, R., Harkema, J., & alli, e. (2011). Nanotoxicology - A Pathologist's Perspective. *Toxicol Pathol February 2011 39:*, 301-324.
- Hull, M. (2006). *Technology Environmental, Health and Safety - A guide for small businesses*. http://www.goodnanoguide.org/tiki-download_wiki_attachment.php?attId=34.
- Hutchison, G., Johnston, H., Peters, S., & Aschberger, K. (2010). A critical review of the biological mechanisms underlying the in vivo and in vitro toxicity of carbon nanotubes: The contribution of physico-chemical characteristics (Review). *Nanotoxicology Jun 4(2)*, 207-45.
- INRS. (2011). *Fiche pratique de sécurité – Nanomatériaux – Filtration de l'air et protection des salariés*. INRS,ED138 – Avril 2011.
- Kahan, D., Slovic, P., & Braman, D. (2007). *Nanotechnology risk perception: The influence of Affect and Values -Cultural cognition project at Yale Law School*. Yale Law School.
- Karakoti, A., Hench, L., & Seal, S. (2006). The potential toxicity of nanomaterials – the role of surfaces. *JOM. 2006 July; 58 (7)*, 77 – 82.
- Khan, M., & Raza, A. (2007). Occupational Stress and coping mechanism to increase job satisfaction among supervisors at Karachi Pharmaceuticals. *Market Forces 2 (4)*.
- Kim, J., Song, K., Lee, J., & Young, C. (2012). Toxicogenomic comparison of multi-wall carbon nanotubes(MWCNTs) and asbestos. *Arch Toxicol (2012) 86*, 553-562.
- Kim, B., Rutka, J., & Chan, W. (2010). Nanomedicine. *The New England Journal of Medicine 2010*, 363, 2434-43.
- Kisin, E., Murray, A., Sargent, L., Lowry, D., & Chirila, M. (2011). Genotoxicity of carbon nanofibers: Are they potentially more or less dangerous than carbon nanotubes or asbestos? *Toxicology and Applied Pharmacology,252*, 1-10.

- Kuempel, D., Charles, L., Geraci, C., & Schulte, P. (2012). Risk Assessment and Risk Management of Nanomaterials in the Workplace: Translating Research to Practice. *Ann. Occup. Hyg., Vol. 56, No. 5*, 491–505.
- Kuempel, E., Castranova, V., Geraci, C., & Schulte, P. (2012). Development of risk-based nanomaterial groups for occupational exposure control. *J Nanopart Res (2012) 14*, 1029.
- Ladou, J. (1982). Health Effects of Shift Work. *West Journal of Medicine, 1982 December; 137(6)*, 525–530.
- Lam, C., James, J., McCluskey, R., & Hunter, R. (2004). Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci 2004;77*, 126–134.
- Li Zeng, . H., Hulderman, T., Salmen, R., & Chapman, R. (2007). Cardiovascular Effects of Pulmonary Exposure to Single-Wall Carbon Nanotubes. *Environ Health Perspect. 2007 March; 115(3)*, 377–382.
- Li, N., & Nel, A. (2011). Feasibility of biomarker Studies for Engineered Nanoparticles: What Can Be Learned from Air Pollution Research. *J Occup Environ Med. 2011 June ; 53(6 Suppl)*, S74–S79. doi:10.1097/JOM.0b013e31821b1bf2.
- Lopez, G., & Gally, T. (s.d.). Nanotecnología en la currícula de los ingenieros. *working paper Universidade Nacional de Gerardo - Argentina*.
- Madl, A. (2009). Health effects of inhaled engineered and incidental nanoparticles. *Critical Reviews in Toxicology, 2009; 629–658, 39(8);*, 629–658.
- Maynard, A. (2007). Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing. *Ann Occup Hyg 51 (1)*, 1-12.
- Maynard, A., & alli, e. (2006). Safe handling of nanotechnology. *Nature 444, 267-269 (16 November 2006) |*, 267-269.
- Maynard, A., & Kuempel, E. (2005). Airborne nanostructured particles and occupational health. *Journal of Nanoparticle Research 7*, 587-614. [Internet] 7 pp. 587-614 Washington: Springer.
- Maynard, A., Baron, P., Foley, M., Shvedova, A., & Kisin. (2004). Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single wall carbon nanotube material. *J Toxicol Environ Health 2004;67*, 87–107.

- Maynard, A., Warheit, D., & Philbert, M. (2011). The New Toxicology of Sophisticated Materials: Nanotoxicology and Beyond. *Toxicological Sciences*, 120(S1), 109-129.
- Mendes, S. (2009). *Avaliação do estado subjectivo de saúde: utilização de questões singulares por diferentes modos de administração*. Porto: Instituto Abel Salazar - tese de Mestrado em Saúde Pública.
- Mercer, R., Scabilloni, J., Wang, L., Kisin, E., Murray, A., Schwegler-Berry, D., . . . Castranova, V. (2008). Alteration of deposition pattern and pulmonary response as a result of improved dispersion of aspirated single walled carbon nanotubes in a mouse model. *Am J Physiol Lung Cell mol Physiol* 2008; 294, 187-197.
- Mills, N., Amin, N., Robinson, S., Anand, A., Davies, J., & Patel, D. (2006). Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Crit Care Med* 2006;173; 426–431.
- Mohamed Bashir M, V. K.-S.-M., Mohamed Bashir, M., VermaNavin, K., Davies, A., McGowan, A., Crosbie-Staunton, K., . . . Volkov, Y. (2012). Citrullination of proteins: a common post-translational modification pathway induced by different nanoparticles in vitro and in vivo. *Nanomedicine*, August 2012, Vol. 7, No. 8, 1181-1195 , DOI 10.2217/nnm.11.177.
- Moniz, A. (2012). *relatório final de estágio do II Mestrado de higiene e Segurança do Trabalho*. Lisboa: ESTESL.
- Monteiro-Riviere, & Tran, L. (2007). *Nanotoxicology: Characterization, Dosing and Health Effects*. New York: Informa Healthcare USA Inc.
- Mortensen, L., Oberdörster, G., Pentland, A., & Delouise, L. (2008). In vivo skin penetration of quantum dot nanoparticles in the murine model: the effect of UVR. *Nano Letters*. 2008 8(9), 2779-87.
- MOT. (1993). *How to score the SF36 health survey*. Boston : The Health Institute New England Medical Center.
- Mühlfeld, C., Rothen-Rutishauser, B., Blank, F., Vanheck, D., & Ochs, M. (2008). Interactions of nanoparticles with pulmonary structures and cellular responses. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294; 817-829.

- Murashov V [et alli.] -, F. 2.-2. (2009). *Human and Environment Exposure Assessment – report of the National Nanotechnology Initiative Workshop*. Fev 24-25: National Nanotechnology Initiative Workshop .
- Murashov, V. (2009). Occupational exposure to nanomedical applications. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. 2009 Mar/Apr; 1 (2), 203 - 13.
- Murashov, V., & Howard, J. (2007). Biosafety, occupational health and nanotechnology. *ABSA 2007*; 12 (3), 158 – 167.
- Nasterlack, M. (2011). Role of Medical Surveillance in Risk Management. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 53.
- Nasterlack, M., Zober, A., & Oberlinner, C. (2008). Considerations on occupational medical surveillance in employees handling nanoparticles. *Int Arch Occ Environ Health* (2008) 81, 721-6.
- Naumann, B., Sargent, E., Starkman, B., Fraser, W., Becker, G., & Kirk, G. (1996). Performance-based exposure control limits for pharmaceutical active ingredients. *Am Ind Hyg Assoc J* 1996; 9, 57, 33–42.
- Nava, A. (2010). *análise toxicológica de nanotubos de carbono de paredes múltiplas em camundongos prenhes*. Santa Maria: UNIFRA.
- Nemmar, A., Hoet, P., Vanquickenborne, B., Dinsdale, D., Thomeer, M., Hoylaerts, & al. (2002). Passage of Inhaled Particles Into the Blood Circulation in Humans. *Circulation*. 2002;105, 411-414.
- Nikula, K., Snipes, M., Barr, E., Griffith, W., Henderson, R., & Mauderly, J. (1995). Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon-black in F344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol*. 25, 80–94.
- Oberdörster, G., Ferin, J., & Lehnert, B. (1994). Correlation between particle size, in vivo particle persistence and lung injury. *Environ Health Perspect* 1994;102(Suppl. 5), 173–179.
- Oberdörster, G., Finkelstein, J., Jhnston, C., Gelein, R., Cox, C., Bags, R., & Elder, A. (2000). Acute pulmonary effects of ultra-fine particles in rats and mice. *Res Resp Health Eff Inst* 2000 August (96), 5-74.

- Oberdörster, G., Maynard, A., Donaldson, K., & Castranova. (2005). Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Particle and Fibre Toxicology* 2005, 2:8, 35 pgs.
- Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., & Gelei, R. (2002). Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J. Toxicol Environ Health Part A*. 2002;65:1531–43.
- Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelei, R., & Kreyling, W. (2004). Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*. 2004 Jun16;(6-7), 437-445.
- Oberdörster, G., Sharp, Z., & Atudorei, V. (2004). Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 2004;16:, 537–545.
- Ostiguy, C., Lapointe, G., Trottier, M., Ménard, L., Cloutier, Y., Boutin, M., . . . Normand, C. (2006). *Health Effects of Nanoparticles*. IRSST-R-589.
- Ostiguy, C., Roberge B, B., Ménard, L., & Endo, C. (2009). *Best Practices Guide to Synthetic Nanoparticle Risk Management, Studies and Research Projects / Report R-599*,. Montréal: IRSST.
- Ostiguy, C., Roberge, B., Ménard, L., & Endo, C. (2008). *A guide of good practices for working safely with nanoparticles in occupational settings in INNO.08*. (22 avril, 2008 : Montréal, Canada): IRSST.
- Paik, S., Zalk, D., & Swuste, P. (2008). Application of a Pilot Control Banding Tool for Risk Level Assessment and Control of Nanoparticle Exposures. *The Annals of Occupational Hygiene Volume 52, Issue 6*, 419-428.
- Patel, R., Patel, M., & Suthar, A. (2009). Spray drying technology: an overview. *Indian Journal of Science and Technology, Vol.2 No.10 (Oct 2009) ISSN: 0974- 6846*.
- Porter, A., Muller, K., Skepper, J., Midgley, P., & Welland, M. (2007). Uptake of C60 by human monocyte macrophages, its localization and implications for toxicity: studied by highresolution electron microscopy and electron tomography. *Acta Biomaterials* 2006, 2:, 409–419.
- Powel, M. (2006). Nanomaterials Health Effects. *Wisconsin Medical Journal* 2006, vol. 105 – n° 2:, 16-20.

- Powel, M., & Kanarek, M. (2006). Nanomaterial health effects – part 1: background and current knowledge. *WMJ*. 2006; 105 (2), 16-9.
- Prista, J., & Uva, A. (2002). *Aspectos Gerais de Toxicologia para Médicos do Trabalho*. ENSP, Lisboa 2002.
- Royal Society & Royal Academy of Engineering. (2004). *Nanoscience and Nanotechnologies: opportunities and uncertainties*. London: Royal Society & Royal Academy of Engineering.
- Schulte P, M. V., Schulte, P., Murashov, V., Zumwald, R., Kuempel, E., & Geraci, C. (2010). Occupational Exposure Limits for nanomaterials - state of the art. *J. Nanopart Res* (2010),12, 1971-1987.
- Schulte, P., & Buentello, F. (2007). Ethical and scientific issues of nanotechnology in the workplace. *Ciênc. saúde coletiva vol.12 no.5 Rio de Janeiro Sept./Oct. 2007*, <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-81232007000500030>.
- Schulte, P., Geraci, C., Hodson, L., Zumwalde, R., Castranova, V., Kuempel, E., . . . Murashov, V. (2010). Nanotechnologies and nanomaterials in the Occupational Setting. *Ital. J. Occup. Environ. Hygiene* 2010,1(2), 63-68.
- Schulte, P., Geraci, C., Hodson, L., Zumwalde, V., Castranova, V., Kuempell, E., . . . Murashov, V. (2010). Nanotechnologies and Nanomaterials in the Occupational Setting. *Ital J. Occup Environ. Hygi* 2010,1(2), 63-68.
- Schulte, P., Geraci, C., Kuempel, E., Zumwald, R., Hoover, M., Castranova, V., . . . Savolainen, K. (2008). Sharpening the focus on occupational safety and health in nanotechnology. *Scand J Work Environ Health*, 2008;34(6), 471-478.
- Schulte, P., Geraci, C., Zumwalde, R., Hoover, M., & Kuempel, E. (2008). Occupational Risk Management of Engineered nanoparticles – State of the science. *J. Occup. Environ. Hygiene*, 2008, Vol 5, 239-249.
- Schulte, P., Schubauer-Berigan, M., Mayweather, C., Geraci, C., Zumwalde, R., & Mckernan, J. (2009). Issues in Developing worker epidemiological studies related to engineered nanoparticles. *J Occup Environ Med*. 2009 Mar;51(3):, 323-35.
- Schulte, P., Trout, D., Zumwalde, R., Kuempel, E., Geraci, C., Castranova, V., . . . Halperin, W. (2008). *Options for Occupational Health Surveillance of Workers Potentially*

- Exposed to Engineered Nanoparticles: State of the Science.* 517-529: *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 50 (5).
- Scott, A. (2003). Occupational health in the pharmaceutical industry: an overview. *Occupational Medicine*, 2003 (53), 354-6.
- Seaton, A. (2006). Nanotechnology and the Occupational physician. *Occupational Medicine*, 56 (5), 312-316.
- Senjena, R., & Hansen, S. (2011). Towards a nanorisk appraisal framework. *Comptes Rendus Physique*, Volume 12, Issue 7, September, 637–647.
- Severo, M., Santos, A., Lopes, C., & Barros, H. (2006). Fiabilidade e validade dos conceitos teóricos das dimensões de Saúde Física e Mental da versão Portuguesa do MOS SF36. *Acta Médica Portuguesa*, 2006, nº 19, 281-8.
- Shedova, A., & Kagan, V. (2010). The role of nanotoxicology in realizing the 'helping without harm' paradigm of nanomedicine: lessons from studies of pulmonary effects of single-walled carbon nanotubes. *Journal of Internal Medicine*. 2010 Jan; 267(1), 106:18.
- Shedova, A., Kisin, E., Mercer, R., Murray, A., Johnson, V., Potapovich, A., & al. (2005). Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single walled carbon nanotubes in mice. *Am. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;289(5), 698-708.
- Shedova, A., Kisin, E., Porter, D., Schulte, P., Kagand, V., Fadeele, B., & Castranova, V. (2009). Mechanisms of pulmonary toxicity and medical applications of carbon nanotubes: Two faces of Janus? *Pharmacology & Therapeutics* Volume 121, Issue 2, February 2009,, 192-204.
- Simenova, P. (2006). *Toxicology Issues and Environmental safety*. Springer.
- Singh, R., Pantarotto, D., Lacerda, L., Pastorin, G., Klumpp, C., Prato, M., & al. (2006). Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers. *PNAS* February 28, 2006 vol. 103 9, 3357–3362.
- Song, J., & Koh, D. (2008). Nanocommentary: occupational and environmental health and nanotechnology – what's new? *Occup Med (Lond)*. 2008 Oct;58 (7), 454 - 5.
- Song, Y., Li, X., & Du, X. (2009). Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *Eur Respir J*, doi:10.1183/09031936.00178308.

- Stern, S., & Mcneil, S. (2008). Nanotechnology safety concerns revisited. *Toxicol Sci* 2008 June 30; 101 (1), 4 - 21.
- Stone, V. (2009). *ENRHES - engineered nanoparticles:review of health and environmental safety*. UE.
- Stratmeyer, M., Goering, P., Umbreit, T., Hitchins, V., & T., U. (2008). What do we know about the bioeffects of nanoparticles: developing experimental approaches for safety assessment. *Biomedical microdevices* 2008 10,9261-9.
- Swiss RE. (2006). *Nanotechnology - small matter, many unknowns*. Atlanta.
- Takenaka, S., Karg, E., Kreyling, W., Lentner, B., Möller, W., & Behnke-Semmler, M. (2006). Distribution pattern of inhaled ultrafine gold particles in the rat lung. *Inhal Toxicol* 2006;18:733-740.
- Teow, Y., Asharani, P., Hande, M., & Valiyaveetil, S. (2011). Health impact and safety of engineered nanomaterials. *Chem. Commun.*, 2011,47,, 7025-7038.
- Tomaz, J. (2012). *Avaliação de risco psicossocial em trabalhadores da Indústria Farmacêutica*. ENSP.
- Trout, D., & Schulte, P. (2010). Medical surveillance, exposure registries, and epidemiologic research for workers exposed to nanomaterials. *Toxicology* 269, 128–135.
- Tsai, C., Huang, C., Cheng, S., Ho, C., Huang, C., Cheng, C., . . . Ellenbecker, M. (2011). Exposure assessment of nano-sized and respirable particles at different workplaces, 2011 – research paper. *J Nanopart Res DOI 10.1007/s11051-011-0361-8*.
- Valavanidis, A., Fiotakis, K., & Vlachogianni, T. (2008). Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2008 Oct-Dec;26(4):, 339-62.
- Van Broëkhuisen, P., Van-Veelan, W., Schulte, P., & Rei, J. (2012). Exposure Limits for Nanoparticles: Report of an International Workshop on Nano Reference Values. *Thee Annals of Occupational Hygiene: Vol 56(5)*, 515-524.
- Vyas, M., & alli. (2012). Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*,345, e4800.

- Warheit, D. (2008). How Meaningful are the Results of Nanotoxicity Studies in the Absence of Adequate Material Characterization? *Toxicological Sciences*, 101(2), 183–185 (2008) doi:10.1093/toxsci/kfm279.
- Whatmore, R. (2006). Nanotechnology – what is it? Should we be worried? *Occup Med (Lond)*. Aug; 56 (5), 295 – 9.
- Willems & van den Wildenberg . (November 2005). *Roadmap report on nanoparticles*. (W&W) November 2005.
- Woskie, S. (2010). Workplace practices for engineered nanomaterial manufacturers. *WIREs Nanomed Nanobiotechnol* 2010 2, 685–692.
- Xia, T., Li, N., & Nel, A. (2009). Potential Health impact of nanoparticles. *Annu Rev Public Health* 2009 Jan 14; 30:, 137 – 50.
- Yokel, R. (2006). Blood-brain barrier flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metal-induced neurodegeneration. *Journal of Alzheimer's Disease*, 10 (2006, 223–253.
- Yokel, R., & MacPhail, R. (2011). Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2011, 6:, 7.
- Zalk, D. (2009). *Evaluating the Control Banding Nanotool: a qualitative risk assessment method for controlling nanoparticle exposures*. Journal of Nanoparticle Research.
- Zalk, D., & Nelson, D. (2008). History and Evolution of Control Banding: A Review. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 330-346.
- Zalk, D., Kamerzellr, Paik, S., Kapp, J., Harrington, D., & Swuste, P. (2010). Risk Level Based Management System: A ControlBanding Model for Occupational Health and Safety Risk Management in a Highly Regulated Environment. *Industrial Health* 2010, 48, 18–28.

8.2 Livros, Opiniões e Boletins

- Triolet J., Héry M. (2009). Les méthodes d'évaluation des risques chimiques: une analyse critique. INRS, Hygiène et sécurité du travail. *INRS, ND 2312*.
- United Nations (2009). Globally harmonized system of classification and labelling of chemicals (GHS), 3rd revised edition.

Vincent R., Bonthoux F, Mallet G. *et al.* (2005). Méthodologie simplifiée du risqué chimique: un outil d'aide à la decision. *INRS, ND 2233*.

8.3 Standards e Referências

ISO CD TS 80004-1: Nanotechnologies – Vocabulary – Part 1: Core terms

ISO/TR 12885:2008 – Nanotechnologies – Health and safety practices in occupational settings relevant to nanotechnologies

ISO/TS 27687:2008 – Nanotechnologies – Terminology and definitions for nano-objects – nanoparticle, nanofibre and nanoplate

NF/EN 15051 – Workplace atmospheres – Measurement of the dustiness of bulk materials

8.4 Legislação e Regulações

Decree 2001-1016 of 5 November 2001 creating a document on the evaluation of risks to the health and safety of workers, under Article L. 230-2 of the French Labour Code.

European Commission Directive 97/69/EC Adopted in December 1997"

Lei 102/2009 de 10/09 - Regime jurídico da promoção da segurança e saúde no trabalho

Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures.

8.5 Websites

BAuA. (2006) Easy-to-use workplace control scheme for hazardous substances:
http://www.baua.de/nn_37642/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/workplacecontrol-scheme.pdf

COSHH Essentials: www.coshh-essentials.org.uk

<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-105/pdfs/2010-105.pdf>

<http://www.cdc.gov/niosh/review/public/115/>

<http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/safenano/>

Stoffenmanager: <https://www.stoffenmanager.nl/Default.aspx>

www.oecd.org

www.wilsoncenter.org

8.6 Links e referências electrónicas

- [1] Conferência de H. Feynman "There is plenty of room at the bottom" proferida em 29/12/1959 na reunião anual da American Physical Society em Caltech
<http://calteches.library.caltech.edu/47/2/1960Bottom.pdf> (acedido em 2/11/2012)

- [2] BERKELEY - Fact Sheet: Nanotechnology: Guidelines for Safe Research Practices <http://nano.berkeley.edu/research/73nanotech.pdf> (acedido em 20/09/2012)
- [3] Guidance on information requirements and chemical safety assessment-Appendix R14-4 Recommendations for nanomaterials -applicable to Chapter R.14 Occupational exposure estimation -http://echa.europa.eu/documents/10162/13643/appendix_r14_05-2012_en.pdf
- [4] Hoshino A, Fujioka K, Oku T, Suga M, Sasaki Y, Ohta T, et al. Physicochemical properties and cellular toxicity of nanocrystal quantum dots depend on their surface modification. Nano. Lett. 2004 Oct 16; 4(11):2163–2169 - <http://www.jnanobiotechnology.com/content/5/1/1> (acedido em 20/09/2012)
- [5] Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, et al. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. Environ. Health Perspect. -2003 Apr; 111(4):455-460. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241427/> (acedido em 20/09/2012)
- [6] Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schürch S, Kreyling W, Schulz H, et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. Environ. Health Perspect. 2005 Nov;113(11):1555–1560. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1310918/> (acedido em 20/09/2012)
- [7] CDC/NIOSH - Interim Guidance for Medical Screening and Hazard Surveillance for Workers Potentially Exposed to Engineered Nanoparticles – 2009 –
- [8] <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2009-116/pdfs/2009-116.pdf> , acedido em 09/04/2012
- [9] Reis MF., Albuquerque P. – Oportunidades e Desafios, http://www2.seg-social.pt/tpl_intro_destaque.asp?32445 – acedido em 11.04.2012
- [10] Nanotechnology market forecast to 2014 - - acedido em 11.04.2012 http://www.researchandmarkets.com/reports/2081442/nanotechnology_market_forecast_to_2014
- [11] <http://www.azonano.com/news.aspx?newsID=8765> acedido em 11.04.2012
- [12] <http://www.osti.gov/bridge/servlets/purl/979023-To852G/979023.pdf> - acedido em 11.04.2012
- [13] http://www.cxro.lbl.gov/BL612/Workshop2010/Talk_JThieme.pdf - acedido em 11.04.2012
- [14] <http://www.titnt.com/> The International Team in Nanosafety - acedido em 11.04.2012
- [15] http://osha.europa.eu/fop/netherlands/en/nl_developments/onderzoek_nanodelen Consultado em 07.02.2012
- [16] CDC-NIOSH – Control Banding –FAQ <http://www.cdc.gov/niosh/topics/ctrlbanding/ctrlbandingfaq.html>
- [17] Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, et al: Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. Inhal Toxicol. 2004 Jun16;(6- 7):437-445. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15204759>
- [18] Nikula K.J., Snipes MB, Barr EB, Griffith WC , Henderson RF, Mauderly JL. Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. Fundam. Appl. Toxicol. 1995 25(1) 80-94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541380>
- [19] Whatmore Roger W: Nanotechnology-what is it? Should we be worried? Occup. Med 2006. Aug;56 (5):295-299. <http://ocmed.oxfordjournals.org/content/56/5/294.full.pdf+html>
- [20] Nanotechnology now <http://www.nanotech-now.com/Nanotechnology-at-BASF.htm>
- [21] National Science Foundation(NSF) <http://www.nsf.gov/>
- [22] Council of Canadian Academies Conseil des académies canadiennes Small is Different: A Science Perspective on the Regulatory Challenges of the Nanoscale: <http://www.nanolawreport.com/JulyCanadaReport.pdf>
- [23] The National Institute for Occupational Safety and Health Approaches to Safe Technology: An information Exchange with NIOSH <http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/safenano/>
- [24] Occupational Safety and Health Administration <http://www.osha.gov/index.html>
- [25] Institut de reserche Robert-Sauvé en Sané et en Sécurité du travail IRRS Montreal Janeiro 2009 Best Practices guide to Synthetic nanoparticle Risk Management. <http://www.irsst.qc.ca/>
- [26] (Gibson R, 2010) Strategies for Assessing Occupational Health Effects of Engineered Nanomaterials http://www.nanoimpactnet.eu/uploads/file/Reports_Publications/D1.9%20Strategies%20to%20assess%20OH%20effects.pdf (acedido em 20/09/2012)

- [27] Bloch D, Nanoparticles and occupational health. The occupational physician's perspective – apresentação
<http://www.nanoimpactnet.eu/uploads/file/Lausanne%20conference%202009/Bloch.pdf>
 (acedido em 20/09/2012)
- [28] European Commission, Commission Recommendation of XXX on the definition of nanomaterial 2011 (draft)
- [29] European Agency for Safety and Health at Work, Risk perception and risk communication with regard to nanomaterials in the workplace, ISSN: 1831-9343
http://osha.europa.eu/en/publications/literature_reviews/risk-perception-and-risk-communication-with-regard-to-nanomaterials-in-the-workplace
- [30] <http://www.baua.de/en/Topics-from-A-to-Z/Hazardous-Substances/Nanotechnology/Nanotechnology.html>
- [31] <http://www.cdc.gov/niosh/topics/ctrlbanding/> acedido em 20/09/2012 (Boccuni, Rondine, Petyx, & Iavici, 2007)
- [32] Criteria for assessment of the effectiveness of protective measures -Limit values in Germany <http://www.dguv.de/ifa/en/fac/nanopartikel/beurteilungsmassstaebe/index.jsp>
- [33] <http://www.nanotechproject.org/publications> (Maynard, Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing, 2007) (CDC/NIOSH, 2012; Bradford, 1965)(acedido em 20/09/2012)
- [34] <http://ihcp.jrc.ec.europa.eu/whats-new/enhres-final-report> Acedido em 26/01/2011
- [35] <http://www.cdc.gov/niosh/topics/ctrlbanding/ctrlbandingfaq.html> acedido em 20/09/2012

8.7 Bibliografia

COSHH essentials: easy steps to control chemicals (second edition) HSG193 HSE Books 2002 ISBN 0 7176 2737 3 – no longer available in hard copy, web-only version at www.coshh-essentials.org.uk

RESENDE E. (2009) Contributo para o estudo da influência do *stress* na resposta imunitária à vacina contra a gripe em profissionais de saúde - tese de Doutoramento. ENSP, 2009

SANTOS JC. (2004) Desenvolvimento da Saúde Ocupacional em Portugal e a prática profissional dos médicos do trabalho - tese de Doutoramento. ENSP, 2004

VIEGAS S. (2010) Estudo de Exposição Profissional a formaldeído em Laboratórios Hospitalares de Anatomia Patológica – tese de Doutoramento. ENSP, 2010

9 Apêndices

9.1 Protocolo apresentado

Desenho do estudo

O tipo de estudo a realizar será um estudo epidemiológico observacional, retrospectivo, descritivo, mas com uma componente analítica.

Unidade e período de observação

Constituem as unidades de observação os trabalhadores da produção do sector Pharma Ops da empresa Farmacêutica e, o período de observação de Abril a Outubro de 2012.

População alvo

Todos os trabalhadores da produção do sector Pharma Ops.

População em estudo

Todos os trabalhadores da produção do sector Pharma Ops

Definição de caso

Qualquer trabalhador da produção Pharma Ops em funções neste sector há pelo menos 3 meses.

Definição das variáveis em estudo

Atendendo aos objectivos do estudo, foram definidas as seguintes variáveis conceptual e operacionalmente

Variáveis sócio-demográficas:

- a) Sexo
- b) Grupo etário
- c) Estado civil
- d) Habilitações literárias

Variáveis relativas à história ocupacional:

- a) Tempo de trabalho na Empresa
- b) Tempo de trabalho no sector *Pharm Ops*
- c) Categoria Profissional
- d) Jornada semanal
- e) Tabagismo
- f) Existência de hobbies

Variáveis relativas a informação de saúde:

- g) Presença/ausência de problemas de saúde

Questões de partida

Os trabalhadores da Unidade de produção farmacêutica X estarão expostos a NP?

A actividade do trabalhador respeita as Boas Práticas definidas?

Objectivos

Objectivo Geral

Contribuir para o conhecimento da exposição a NP numa unidade de produção farmacêutica

Contribuir para o conhecimento sobre vigilância dos trabalhadores expostos a NP na indústria farmacêutica

Objectivos Específicos

Caracterizar os locais de trabalho onde há produção de nanopartículas

Avaliar e analisar o risco;

Determinar a exposição a NP;

Identificar os locais com maior risco, para desenvolver metodologias para a colheita de amostras e monitorização de estudos posteriores;

Caracterizar a população eventualmente exposta;

Identificar os sintomas e alterações do estado de saúde que possam estar relacionados com as condições de trabalho

Propor recomendações para a vigilância e saúde dos trabalhadores com exposição laboral a NP e outras recomendações de interesse, no âmbito de outras disciplinas relacionadas com a Prevenção e SHT, baseando-me na evidência científica existente;

Questões

No sentido de atingir os objectivos propostos anteriormente, formulo as seguintes questões:

Q1: Quais as condições de trabalho que podem estar associadas à prevalência de dor/desconforto nos trabalhadores eventualmente expostos?

Q2:Quais os locais com maior risco?

Q3: Existe exposição a NP? Como se caracteriza?

Q4: Caracterizar a população exposta – características sócio-demográficas, saúde e estilos de vida

Q5: Qual a frequência e intensidade de dor/desconforto/alteração do estado de saúde referidas nos últimos 12 meses, potencialmente relacionada com a exposição?

Q6: Qual o nível de absentismo ao trabalho associado à dor/desconforto nos trabalhadores eventualmente expostos?

Q7: A população está adequadamente protegida? Existem meios de contenção (medidas de engenharia), acesso a EPI? Os trabalhadores estão informados e utilizam os EPI's de uma forma adequada?

9.2 Cronograma

Tempo \ Tarefas	Abril	Maio	Jun.	Jul.	Ago.	Set.	Out.	Nov.
A								
B								
C								
D								
E								

A – Pesquisa Bibliográfica e escrita da monografia

B – Avaliação das condições de trabalho e dispositivo técnico

C – Avaliação Médica – Marcação de reuniões – Agendar Medições

D – Inquérito SF36

E – Análise e Tratamento Informático dos Dados

9.3 Pedido de autorização do SF36

Avelina Maria da Cruz Pereira Bettencourt Moniz
Escola Superior de Tecnologias de Saúde de Lisboa
Instituto Politécnico de Lisboa
avelinamoniz@gmail.com

Exmo. Senhor

Professor Doutor Pedro Lopes Ferreira

Centro de Estudos e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra

Faculdade de Economia da Universidade Coimbra

Av Dias da Silva 165

3004-512 Coimbra

Lisboa, 1 de Setembro de 2012

Assunto: Pedido de autorização para utilização do “Questionário de Estado de Saúde (SF-36V2)”

Exmo. Senhor Professor Doutor Pedro Lopes Ferreira,

Eu, Avelina Maria da Cruz Pereira Bettencourt Moniz, aluna do II Mestrado de Higiene e Segurança do Trabalho da ESTESL, venho por este meio solicitar a autorização de Vossa Excelência para a utilização do “Questionário de Estado de Saúde (SF-36V2), na elaboração do meu trabalho de investigação, no âmbito do trabalho final de Mestrado de HST, do Instituto Politécnico de Lisboa. Este projecto consiste na avaliação da situação subjectiva do estado de saúde duma população de operadores químicos expostos a riscos químicos e de exposição eventual a Nanopartículas no decurso da produção de APIs farmacêuticos, e, está a ser orientado pela Mestre Paula Albuquerque da ESTESL

Comprometo-me a cumprir todas as normas de utilização dos questionários, e apenas a utilizar os dados recolhidos exclusivamente para o propósito acima mencionado. Agradeço desde já o tempo disponibilizado. Aguardando uma resposta, a este pedido. Sem mais de momento,

Com os melhores cumprimentos

Avelina Moniz

9.4 Consentimento informado

Exposição Profissional a NP

Consentimento Informado

Estamos a solicitar a sua participação na investigação "**Avaliação do Estado de Saúde**" em **Trabalhadores da linha Pharma OPS**".

Com este estudo, desenvolvido pelo Serviço de Saúde Ocupacional e pela Escola Superior de Tecnologias de Saúde de Lisboa, **pretendemos avaliar como se sentiu em relação à sua saúde durante as últimas 4 semanas.**

Este conhecimento permitirá avaliar quais os sintomas e que medidas organizacionais ou de SHST devemos agilizar para garantir a capacidade para o trabalho, a saúde e o bem-estar ocupacional.

A investigação incidirá sobre os trabalhadores do sector da Pharma OPS e consistirá na aplicação de um questionário de auto-preenchimento.

A sua participação é muito importante, para compreendermos qual a percepção do estado de saúde das últimas 4 semanas anteriores à resposta que pode melhorar a capacidade de trabalho dos trabalhadores desta linha e assim melhorar a produtividade e principalmente a **qualidade de vida das pessoas.**

Esta **participação é voluntária**. As suas informações são estritamente confidenciais e os **questionários são anónimos.**

Só os responsáveis pela investigação terão acesso à informação. Não haverá qualquer inconveniência para todos os que participarem nesta investigação. Este estudo está organizado de maneira a que não sejam colocadas em causa as actividades diárias dos participantes assim como o funcionamento interno da empresa/instituição. Não existem respostas certas ou erradas. Seja sincero(a) nas suas respostas. Não deixe, por favor, nenhuma pergunta por responder. Agradecemos a sua colaboração.

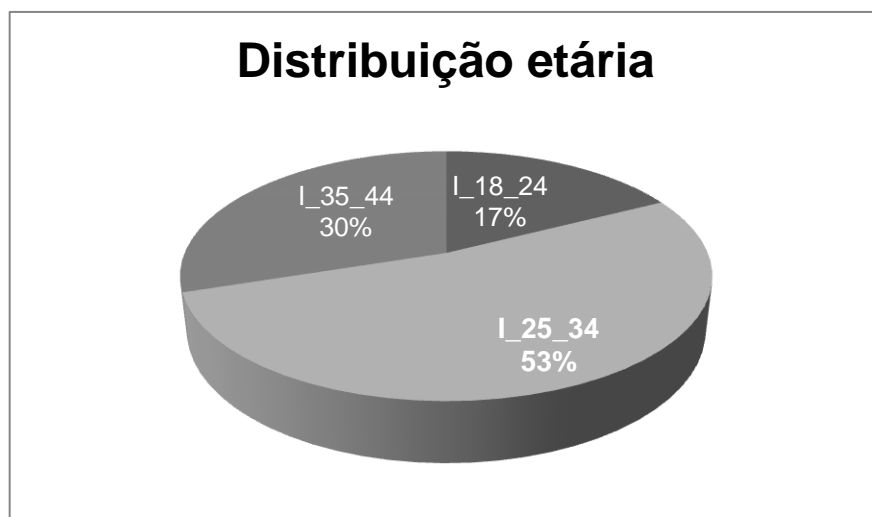
Nome

9.5 Inquérito Bua

Questão	Descrição	Observações
1 - A que nível a empresa se relaciona com as nanomateriais e as nanopartículas?	a. Produção	X
	b. Utilização	
	c. Libertação durante o processo de produção	
	d. Outra	X Investigação e Desenvolvimento
2 - Que quantidade de nanomateriais e nanopartículas são manipuladas na empresa por ano?	a. Matérias-primas	
	b. Produtos intermédios	
	c. Produto final	X Kg
	d. Total	
3 - Quantos trabalhadores estão expostos a nanomateriais e nanopartículas?	50 Trabalhadores	
4 - Quais as medidas de proteção coletiva utilizadas?	a. Ventilação	X
	b. Containment	X
	c. Rotação de trabalhadores por turnos	X
	d. Outras	X EPI
5 - Quais as medidas de proteção individual utilizadas?	a. Luvas	X
	b. Bata	
	c. Óculos	X
	d. Máscara (tipo?)	X P3
	e. Outras (Quais?)	X Fato Tyvek e Fato de pressão positiva
6 - Os trabalhadores têm conhecimentos dos efeitos para a saúde relacionado com o manuseamento de nanomateriais e nanopartículas?	a. Não (Percentagem?)	Todos os trabalhadores têm formação específica e acesso a informação de SHST dos produtos
	b. Sim (Percentagem?)	
7 - Que tipo de vigilância médica é efetuada aos trabalhadores?	a. Vigilância médica periódica	X
	b. Estudos epidemiológicos	
	c. Outros (Quais?)	
8 - Existem queixas dos trabalhadores relacionadas com o trabalho?	a. Sim? (Quais?)	
	b. Não	X
9 - Que tipo de informação sobre nanomateriais e nanopartículas é facultado pelos fornecedores e dado aos clientes?	a. Ficha de dados de segurança	X
	b. Instruções técnicas	
	c. Carta de acompanhamento	
	d. Outros (Quais?)	X Pacote técnico com classificação de potência e caracterização da distribuição do tamanho da partícula

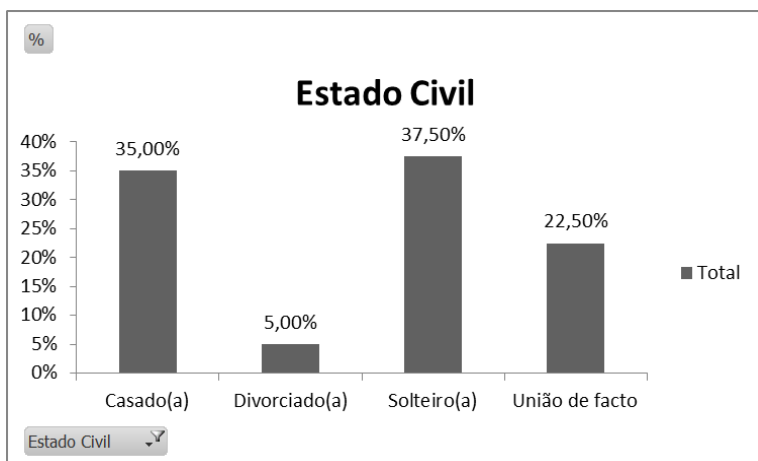
9.6 Tabelas Informáticas

<i>Classes de Idades</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
I_18_24	7	17,50%
I_25_34	21	52,50%
I_35_44	12	30,00%
Total	40	100,00%



Média Anos_Casa	6,035
Média Anos_Função	3,235
Média de Idade	31,3

<i>Estado Civil</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Casado(a)	14	35,00%
Divorciado(a)	2	5,00%
Solteiro(a)	15	37,50%
União de facto	9	22,50%
Grand Total	40	100,00%



Hab. Académicas	n	%
3º Ciclo	17	42,50%
Secundário	23	57,50%
Grand Total	40	100,00%

Categoria Profissional	n	%
Auxiliar de Produção	19	47,50%
Especialista	5	12,50%
Especializado	10	25,00%
Semi-especializado	6	15,00%
Grand Total	40	100,00%

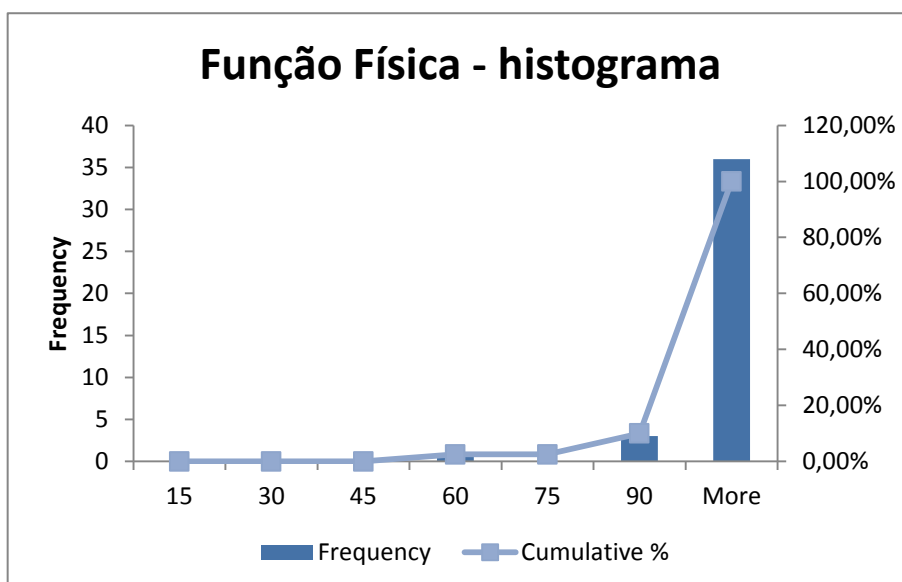


Relação Profissional	n	%
Contrato a termo	17	42,50%
Contrato por tempo indeterminado	23	57,50%
Grand Total	40	100,00%

Função Física

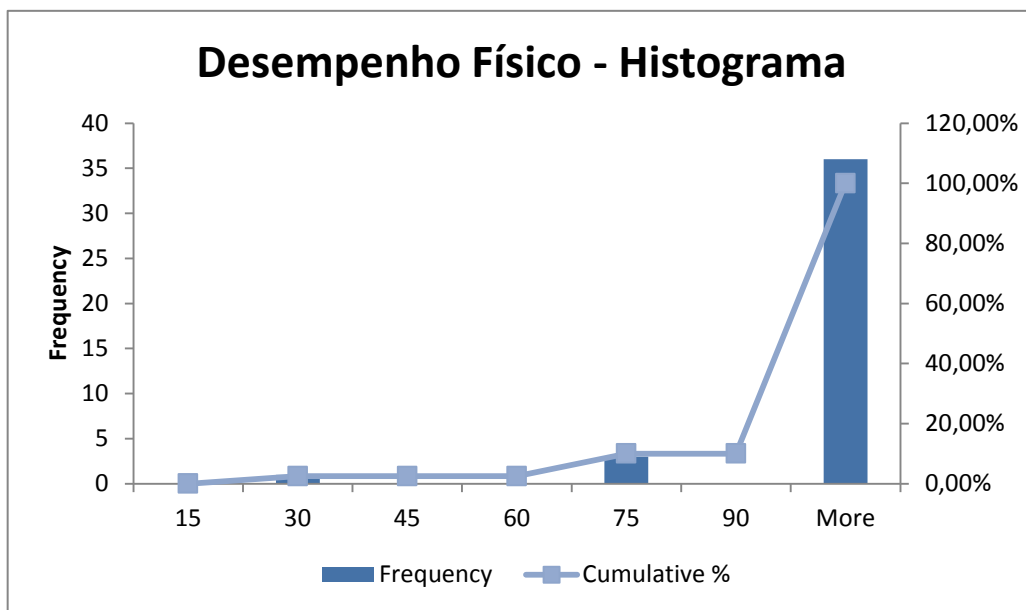
Mean	96,88
Standard Error	1,07
Median	100,00
Mode	100,00
Standard Deviation	6,76
Sample Variance	45,75
Kurtosis	23,30
Skewness	-4,40
Range	40,00
Minimum	60,00
Maximum	100,00
Sum	3875,00
Count	40,00

<i>O</i>	<i>Frequency</i>	<i>Cumulative %</i>
15	0	0,00%
30	0	0,00%
45	0	0,00%
60	1	2,50%
75	0	2,50%
90	3	10,00%
More	36	100,00%



<i>Desempenho Físico</i>	
Mean	96,25
Standard Error	2,11
Median	100,00
Mode	100,00
Standard Deviation	13,34
Sample Variance	177,88
Kurtosis	21,70
Skewness	-4,42
Range	75,00
Minimum	25,00
Maximum	100,00
Sum	3850,00
Count	40,00

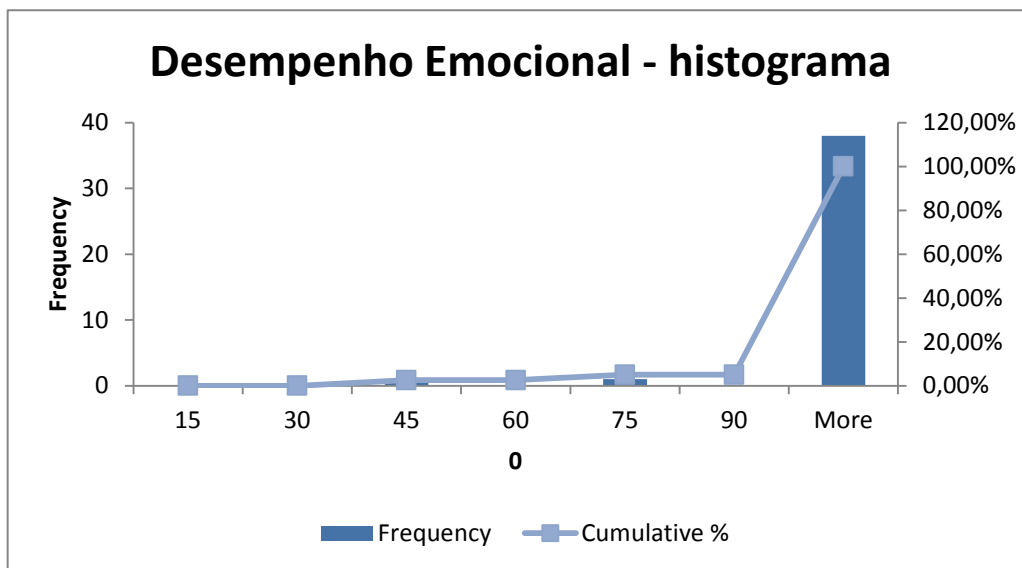
<i>0</i>	<i>Frequency</i>	<i>Cumulative %</i>
15	0	0,00%
30	1	2,50%
45	0	2,50%
60	0	2,50%
75	3	10,00%
90	0	10,00%
More	36	100,00%



Desempenho Emocional

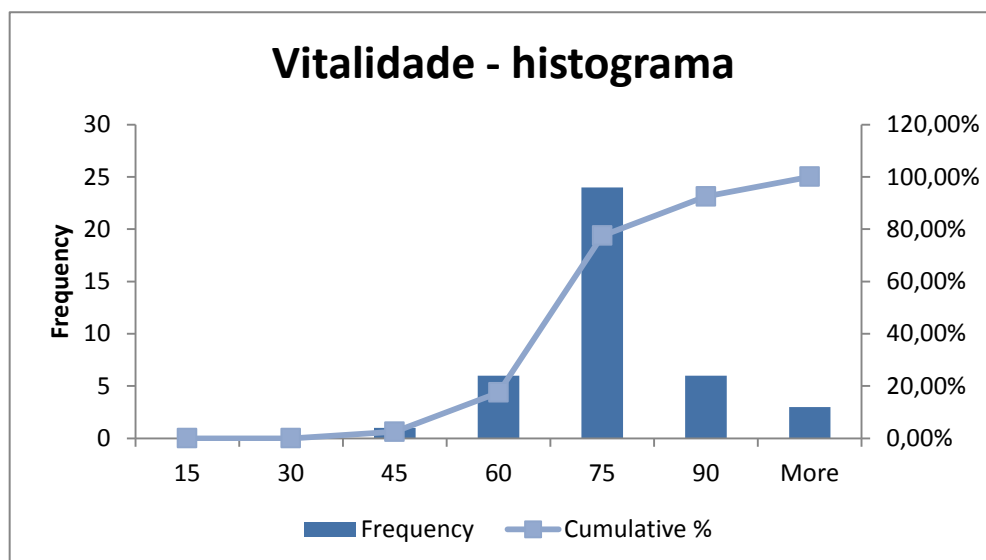
Mean	97,50
Standard Error	1,84
Median	100,00
Mode	100,00
Standard Deviation	11,66
Sample Variance	136,04
Kurtosis	25,61
Skewness	-4,98
Range	66,67
Minimum	33,33
Maximum	100,00
Sum	3900,00
Count	40,00

<i>O</i>	<i>Frequency</i>	<i>Cumulative %</i>
15	0	0,00%
30	0	0,00%
45	1	2,50%
60	0	2,50%
75	1	5,00%
90	0	5,00%
More	38	100,00%



<i>Vitalidade</i>	
Mean	70,94
Standard Error	2,08
Median	75,00
Mode	75,00
Standard Deviation	13,17
Sample Variance	173,38
Kurtosis	-0,37
Skewness	0,08
Range	56,25
Minimum	43,75
Maximum	100,00
Sum	2837,50
Count	40,00

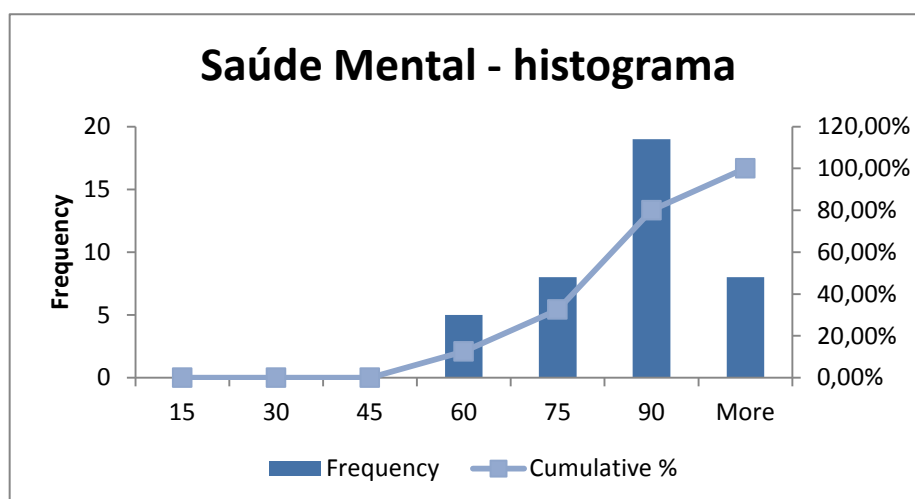
<i>O</i>	<i>Frequency</i>	<i>Cumulative %</i>
15	0	0,00%
30	0	0,00%
45	1	2,50%
60	6	17,50%
75	24	77,50%
90	6	92,50%
More	3	100,00%



Saúde Mental

Mean	80,63
Standard Error	2,03
Median	85,00
Mode	95,00
Standard Deviation	12,87
Sample Variance	165,63
Kurtosis	-0,30
Skewness	-0,80
Range	45,00
Minimum	50,00
Maximum	95,00
Sum	3225,00
Count	40,00

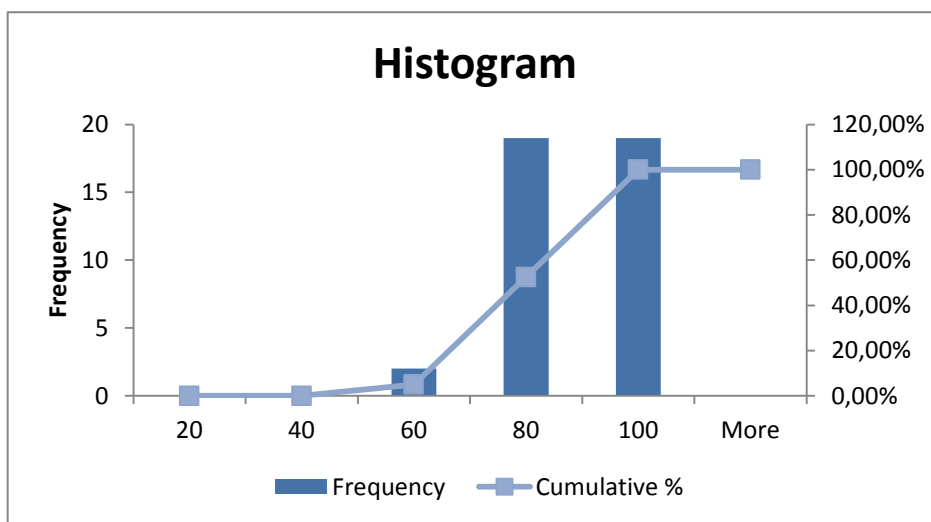
	<i>Frequency</i>	<i>Cumulative %</i>
0		
15	0	0,00%
30	0	0,00%
45	0	0,00%
60	5	12,50%
75	8	32,50%
90	19	80,00%
More	8	100,00%



Função Social

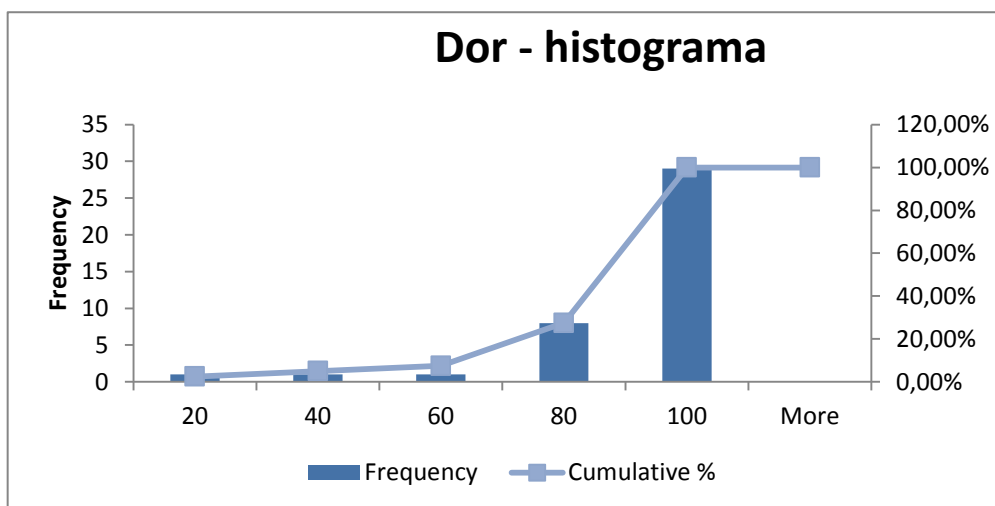
Mean	78,33
Standard Error	1,21
Median	79,58
Mode	86,25
Standard Deviation	7,65
Sample Variance	58,56
Kurtosis	2,42
Skewness	-1,41
Range	34,96
Minimum	55,17
Maximum	90,13
Sum	3133,28
Count	40,00

<i>O</i>	<i>Frequency</i>	<i>Cumulative %</i>
20	0	0,00%
40	0	0,00%
60	2	5,00%
80	19	52,50%
100	19	100,00%
More	0	100,00%



<i>Dor</i>	
Mean	87,19
Standard Error	3,25
Median	95,00
Mode	100,00
Standard Deviation	20,55
Sample Variance	422,18
Kurtosis	8,06
Skewness	-2,57
Range	100,00
Minimum	0,00
Maximum	100,00
Sum	3487,50
Count	40,00

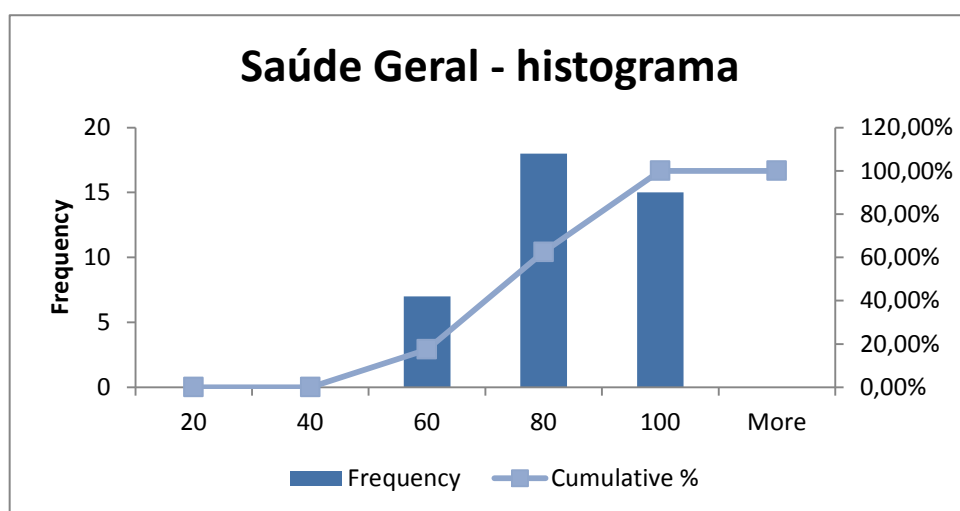
<i>O</i>	<i>Frequency</i>	<i>Cumulative %</i>
20	1	2,50%
40	1	5,00%
60	1	7,50%
80	8	27,50%
100	29	100,00%
More	0	100,00%



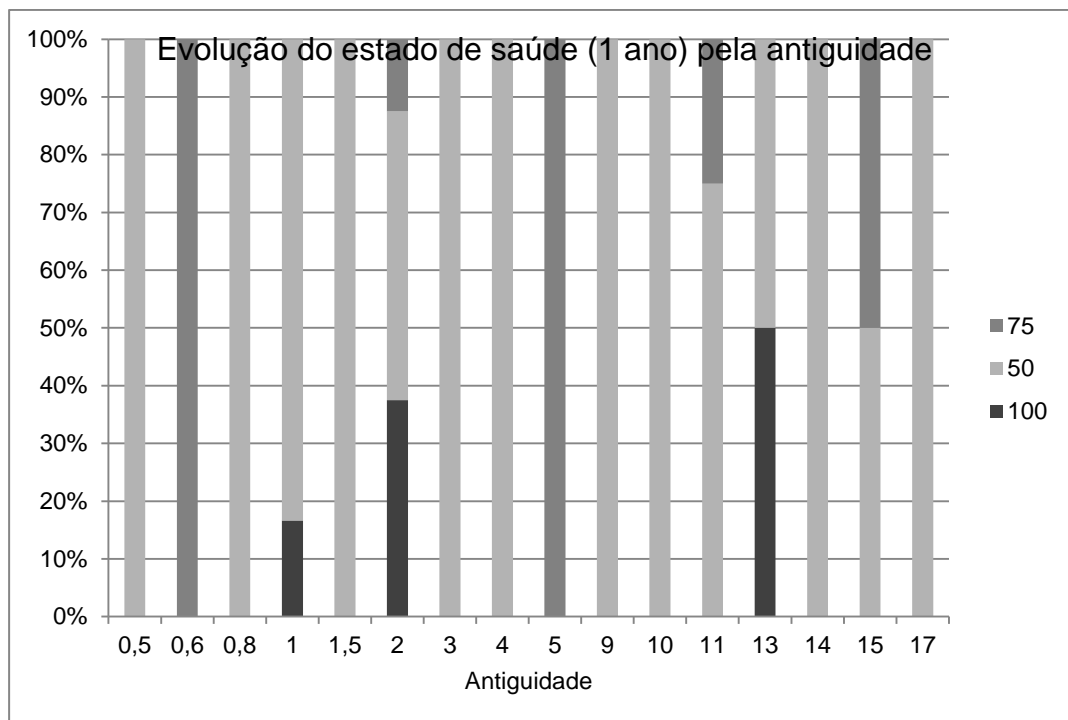
Saúde Geral

Mean	75,88
Standard Error	2,09
Median	77,50
Mode	90,00
Standard Deviation	13,25
Sample Variance	175,50
Kurtosis	-0,81
Skewness	-0,40
Range	45,00
Minimum	50,00
Maximum	95,00
Sum	3035,00
Count	40,00

<i>O</i>	<i>Frequency</i>	<i>Cumulative %</i>
20	0	0,00%
40	0	0,00%
60	7	17,50%
80	18	62,50%
100	15	100,00%
More	0	100,00%



Pergunta 2 – 100 – muito melhor, 75 – com algumas melhoras; 50 – aproximadamente igual



Idades	Função Física	Desempenho Físico	Desempenho Emocional	Vitalidade	Saúde Mental	Função Social	Dor	Saúde Geral
I_18_24	99,29	92,86	85,71	71,43	75,00	73,41	89,29	80,71
I_25_34	96,19	95,24	100,00	70,24	82,14	78,21	82,98	77,86
I_35_44	96,67	100,00	100,00	71,88	81,25	81,41	93,33	69,58

Ranking de scores (Do máximo para o mínimo)	Empresa	Portugal	EUA
# 1	Desempenho Emocional	Função Física	Função Física
# 2	Função Física	Função Social	Vitalidade
# 3	Desempenho Físico	Desempenho Emocional	Saúde Mental
# 4	Dor	Desempenho Físico	Desempenho Emocional
# 5	Saúde Mental	Dor	Desempenho Físico
# 6	Função Social	Saúde Mental	Função Social
# 7	Saúde Geral	Vitalidade	Dor
# 8	Vitalidade	Saúde Geral	Saúde Geral

Comparação	Função Física	Desempenho Físico	Desempenho Emocional	Vitalidade	Saúde Mental	Função Social	Dor	Saúde Geral
Empresa em estudo								
Média	96,88	96,25	97,50	70,94	80,63	78,33	87,19	75,88
Desvio-padrão	6,76	13,34	11,66	13,17	12,87	7,65	20,55	13,25
var. face a Portugal	18,06	23,30	22,00	7,13	12,87	1,02	18,87	17,04
Portugal (Homens)								
Média	78,82	72,95	75,50	63,81	67,76	77,31	68,32	58,84
Desvio-padrão	25,24	25,86	24,12	24,63	22,23	21,73	23,72	17,85

Variable: Função Física

Moments			
N	40	Sum Weights	40
Mean	96.875	Sum Observations	3875
Std Deviation	6.76411155	Variance	45.7532051
Skewness	-4.3977662	Kurtosis	23.3031104
Uncorrected SS	377175	Corrected SS	1784.375
Coeff Variation	6.9823087	Std Error Mean	1.06949994

Basic Statistical Measures			
Location		Variability	
Mean	96.8750	Std Deviation	6.76411
Median	100.0000	Variance	45.75321
Mode	100.0000	Range	40.00000
		Interquartile Range	5.00000

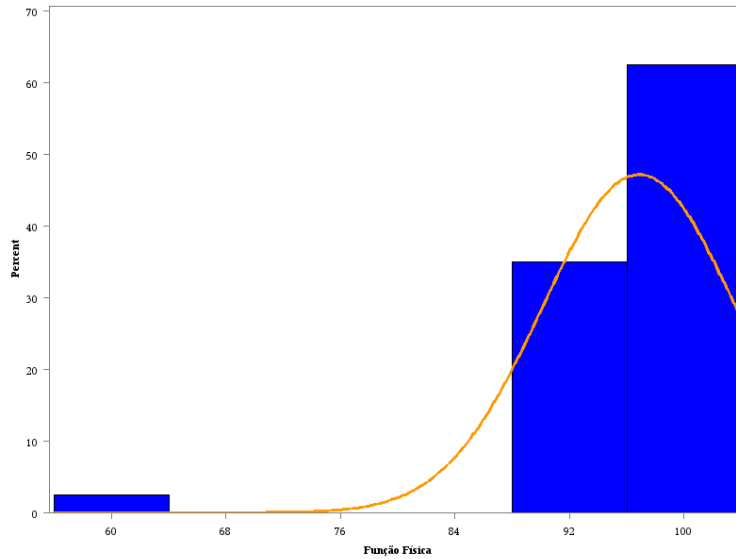
Modes	
Mode	Count
100	25

Basic Confidence Limits Assuming Normality			
Parameter	Estimate	95% Confidence Limits	
Mean	96.87500	94.71173	99.03827
Std Deviation	6.76411	5.54090	8.68536
Variance	45.75321	30.70153	75.43547

Tests for Location: Mu0=0		
Test	Statistic	p Value
Student's t	t 90.57971	Pr > t <.0001
Sign	M 20	Pr >= M <.0001
Signed Rank	S 410	Pr >= S <.0001

Tests for Normality		
Test	Statistic	p Value
Shapiro-Wilk	W 0.468947	Pr < W <0.0001
Kolmogorov-Smirnov	D 0.322042	Pr > D <0.0100
Cramer-von Mises	W-Sq 1.171087	Pr > W-Sq <0.0050
Anderson-Darling	A-Sq 6.370972	Pr > A-Sq <0.0050

Quantiles (Definition 5)	
Quantile	Estimate
100% Max	100.0
99%	100.0
95%	100.0
90%	100.0
75% Q3	100.0
50% Median	100.0
25% Q1	95.0
10%	92.5
5%	90.0
1%	60.0
0% Min	60.0



Fitted Normal Distribution for Função Física

Parameters for Normal Distribution		
Parameter	Symbol	Estimate
Mean	Mu	96.875
Std Dev	Sigma	6.764112

Goodness-of-Fit Tests for Normal Distribution		
Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.32204170	Pr > D <0.010
Cramer-von Mises	W-Sq 1.17108660	Pr > W-Sq <0.005
Anderson-Darling	A-Sq 6.37097230	Pr > A-Sq <0.005

Quantiles for Normal Distribution

Percent	Observed	Estimated
1.0	60.0000	81.1393
5.0	90.0000	85.7490
10.0	92.5000	88.2064
25.0	95.0000	92.3127
50.0	100.0000	96.8750
75.0	100.0000	101.4373
90.0	100.0000	105.5436
95.0	100.0000	108.0010
99.0	100.0000	112.6107

Variable: Desempenho Físico

Moments		
N	40	Sum Weights 40
Mean	96.25	Sum Observations 3850
Std Deviation	13.3373391	Variance 177.884615
Skewness	-4.4207913	Kurtosis 21.6983875
Uncorrected SS	377500	Corrected SS 6937.5
Coeff Variation	13.8569757	Std Error Mean 2.10881848

Basic Statistical Measures		
Location		Variability
Mean	96.2500	Std Deviation 13.33734
Median	100.0000	Variance 177.88462
Mode	100.0000	Range 75.00000
		Interquartile Range 0

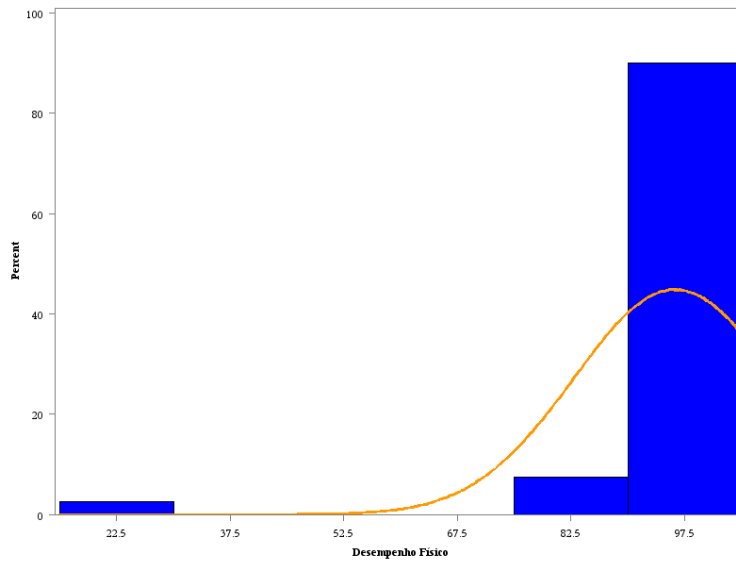
Modes	
Mode	Count
100	36

Basic Confidence Limits Assuming Normality			
Parameter	Estimate	95% Confidence Limits	
Mean	96.25000	91.98451	100.51549
Std Deviation	13.33734	10.92543	17.12562
Variance	177.88462	119.36498	293.28675

Tests for Location: Mu0=0		
Test	Statistic	p Value
Student's t	t 45.64167	Pr > t <.0001
Sign	M 20	Pr >= M <.0001
Signed Rank	S 410	Pr >= S <.0001

Tests for Normality		
Test	Statistic	p Value
Shapiro-Wilk	W 0.315513	Pr < W <0.0001
Kolmogorov-Smirnov	D 0.510708	Pr > D <0.0100
Cramer-von Mises	W-Sq 2.564437	Pr > W-Sq <0.0050
Anderson-Darling	A-Sq 11.92301	Pr > A-Sq <0.0050

Quantiles (Definition 5)	
Quantile	Estimate
100% Max	100.0
99%	100.0
95%	100.0
90%	100.0
75% Q3	100.0
50% Median	100.0
25% Q1	100.0
10%	87.5
5%	75.0
1%	25.0
0% Min	25.0



The UNIVARIATE Procedure

Fitted Normal Distribution for Desempenho Físico

Parameters for Normal Distribution		
Parameter	Symbol	Estimate
Mean	Mu	96.25
Std Dev	Sigma	13.33734

Goodness-of-Fit Tests for Normal Distribution		
Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.5107083	Pr > D <0.010
Cramer-von Mises	W-Sq 2.5644373	Pr > W-Sq <0.005
Anderson-Darling	A-Sq 11.9230086	Pr > A-Sq <0.005

Quantiles for Normal Distribution

Quantile		
Percent	Observed	Estimated
1.0	25.0000	65.2227
5.0	75.0000	74.3120
10.0	87.5000	79.1575
25.0	100.0000	87.2541
50.0	100.0000	96.2500
75.0	100.0000	105.2459
90.0	100.0000	113.3425
95.0	100.0000	118.1880
99.0	100.0000	127.2773

Variable: Desempenho Emocional

Moments			
N	40	Sum Weights	40
Mean	97.5	Sum Observations	3900
Std Deviation	11.6636138	Variance	136.039886
Skewness	-4.9826053	Kurtosis	25.6144294
Uncorrected SS	38555.556	Corrected SS	5305.55556
Coeff Variation	11.9626808	Std Error Mean	1.84417926

Basic Statistical Measures			
Location		Variability	
Mean	97.5000	Std Deviation	11.66361
Median	100.0000	Variance	136.03989
Mode	100.0000	Range	66.66667
		Interquartile Range	0

Modes	
Mode	Count
100	38

Basic Confidence Limits Assuming Normality			
Parameter	Estimate	95% Confidence Limits	
Mean	97.50000	93.76980	101.23020
Std Deviation	11.66361	9.55438	14.97649
Variance	136.03989	91.28613	224.29537

Tests for Location: Mu=0

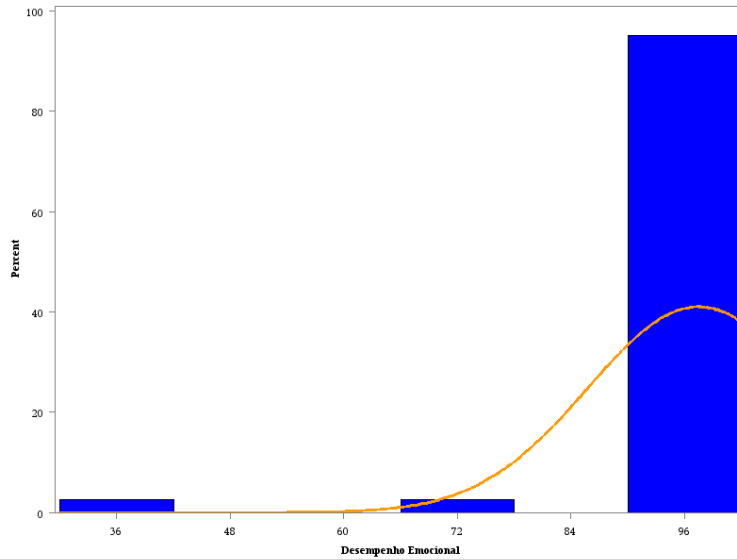
Test	Statistic	p Value
Student's t	t 52.86905	Pr > t <.0001
Sign	M 20	Pr >= M <.0001
Signed Rank	S 410	Pr >= S <.0001

Tests for Normality

Test	Statistic	p Value
Shapiro-Wilk	W 0.226027	Pr < W <0.0001
Kolmogorov-Smirnov	D 0.53486	Pr > D <0.0100
Cramer-von Mises	W-Sq 2.995454	Pr > W-Sq <0.0050
Anderson-Darling	A-Sq 14.00342	Pr > A-Sq <0.0050

Quantiles (Definition 5)

Quantile	Estimate
100% Max	100.0000
99%	100.0000
95%	100.0000
90%	100.0000
75% Q3	100.0000
50% Median	100.0000
25% Q1	100.0000
10%	100.0000
5%	83.3333
1%	33.3333
0% Min	33.3333



Fitted Normal Distribution for Desempenho Emocional

Parameters for Normal Distribution		
Parameter	Symbol	Estimate
Mean	Mu	97.5
Std Dev	Sigma	11.66361

Goodness-of-Fit Tests for Normal Distribution		
Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.5348597	Pr > D <0.010
Cramer-von Mises	W-Sq 2.9954537	Pr > W-Sq <0.005
Anderson-Darling	A-Sq 14.0034233	Pr > A-Sq <0.005

Quantiles for Normal Distribution		
Percent	Observed	Estimated
1.0	33.3333	70.3664
5.0	83.3333	78.3151
10.0	100.0000	82.5525
25.0	100.0000	89.6330
50.0	100.0000	97.5000
75.0	100.0000	105.3670
90.0	100.0000	112.4475
95.0	100.0000	116.6849
99.0	100.0000	124.6336

Variable: Vitalidade

Moments		
N	40	Sum Weights 40
Mean	70.9375	Sum Observations 2837.5
Std Deviation	13.1672854	Variance 173.377404
Skewness	0.08235024	Kurtosis -0.369558
Uncorrected SS	208046.875	Corrected SS 6761.71875
Coeff Variation	18.561812	Std Error Mean 2.08193062

Basic Statistical Measures		
Location		Variability
Mean	70.93750	Std Deviation 13.16729
Median	75.00000	Variance 173.37740
Mode	75.00000	Range 56.25000
		Interquartile Range 12.50000

Modes	
Mode	Count
75	13

Basic Confidence Limits Assuming Normality		
Parameter	Estimate	95% Confidence Limits

Mean	70.93750	66.72640	75.14860
Std Deviation	13.16729	10.78613	16.90726
Variance	173.37740	116.34053	285.85550

Tests for Location: Mu0=0

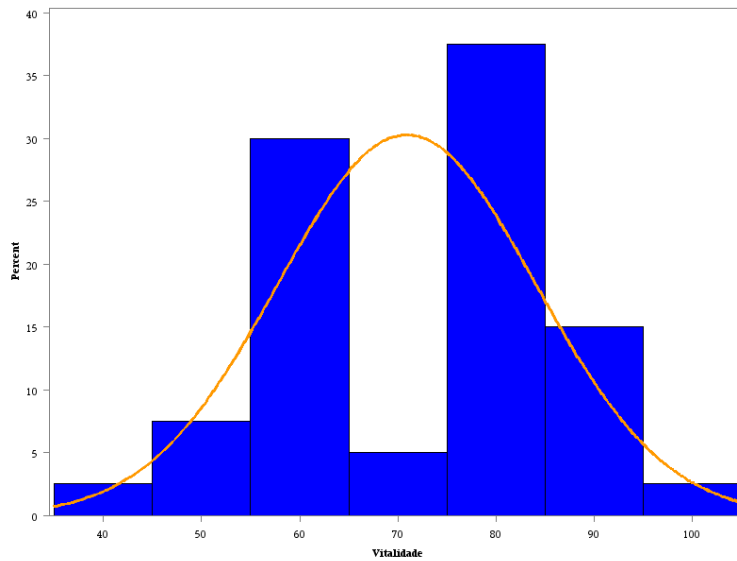
Test	Statistic	p Value
Student's t	t 34.07294	Pr > t <.0001
Sign	M 20	Pr >= M <.0001
Signed Rank	S 410	Pr >= S <.0001

Tests for Normality

Test	Statistic	p Value
Shapiro-Wilk	W 0.959149	Pr < W 0.1566
Kolmogorov-Smirnov	D 0.17116	Pr > D <0.0100
Cramer-von Mises	W-Sq 0.170127	Pr > W-Sq 0.0129
Anderson-Darling	A-Sq 0.835005	Pr > A-Sq 0.0294

Quantiles (Definition 5)

Quantile	Estimate
100% Max	100.000
99%	100.000
95%	93.750
90%	87.500
75% Q3	75.000
50% Median	75.000
25% Q1	62.500
10%	53.125
5%	50.000
1%	43.750
0% Min	43.750



The UNIVARIATE Procedure

Fitted Normal Distribution for Vitalidade

Parameters for Normal Distribution

Parameter	Symbol	Estimate
Mean	Mu	70.9375
Std Dev	Sigma	13.16729

Goodness-of-Fit Tests for Normal Distribution

Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.17116039	Pr > D <0.010
Cramer-von Mises	W-Sq 0.17012659	Pr > W-Sq 0.013
Anderson-Darling	A-Sq 0.83500489	Pr > A-Sq 0.029

Quantiles for Normal Distribution

Percent	Observed	Estimated
1.0	43.7500	40.3058

5.0	50.0000	49.2792
10.0	53.1250	54.0629
25.0	62.5000	62.0563
50.0	75.0000	70.9375
75.0	75.0000	79.8187
90.0	87.5000	87.8121
95.0	93.7500	92.5958
99.0	100.0000	101.5692

Variable: Saúde Mental

Moments		
N	40	Sum Weights 40
Mean	80.6250	Sum Observations 3225
Std Deviation	12.8695377	Variance 165.625
Skewness	-0.8008601	Kurtosis -0.304488
Uncorrected SS	266475	Corrected SS 6459.375
Coeff Variation	15.9622173	Std Error Mean 2.03485257

Basic Statistical Measures		
Location		Variability
Mean	80.62500	Std Deviation 12.86954
Median	85.00000	Variance 165.62500
Mode	95.00000	Range 45.00000
		Interquartile Range 15.00000

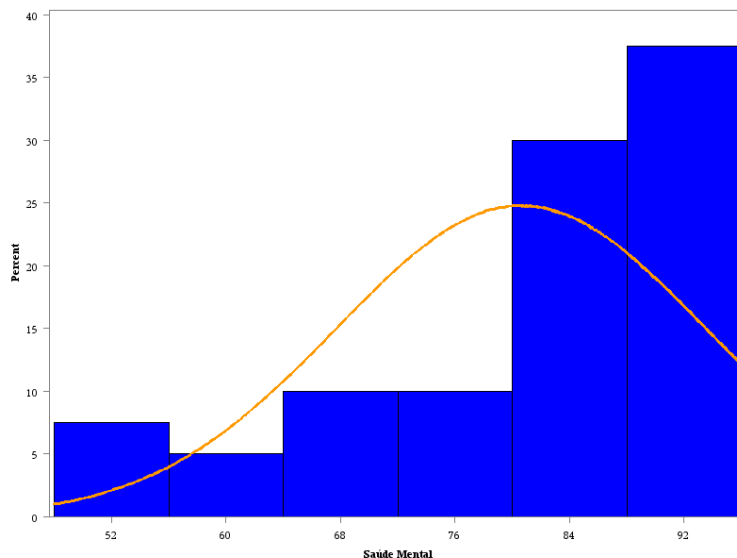
Modes	
Mode	Count
95	8

Basic Confidence Limits Assuming Normality			
Parameter	Estimate	95% Confidence Limits	
Mean	80.62500	76.50912	84.74088
Std Deviation	12.86954	10.54222	16.52494
Variance	165.62500	111.13848	273.07375

Tests for Location: Mu0=0		
Test	Statistic	p Value
Student's t	t 39.62204	Pr > t <.0001
Sign	M 20	Pr >= M <.0001
Signed Rank	S 410	Pr >= S <.0001

Tests for Normality			
Test	Statistic	p Value	
Shapiro-Wilk	W 0.897149	Pr < W	0.0016
Kolmogorov-Smirnov	D 0.158053	Pr > D	0.0129
Cramer-von Mises	W-Sq 0.207715	Pr > W-Sq	<0.0050
Anderson-Darling	A-Sq 1.324405	Pr > A-Sq	<0.0050

Quantiles (Definition 5)	
Quantile	Estimate
100% Max	95
99%	95
95%	95
90%	95
75% Q3	90
50% Median	85
25% Q1	75
10%	60
5%	55
1%	50
0% Min	50



Fitted Normal Distribution for Saúde Mental

Parameters for Normal Distribution		
Parameter	Symbol	Estimate
Mean	Mu	80.625
Std Dev	Sigma	12.86954

Goodness-of-Fit Tests for Normal Distribution

Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.15805293	Pr > D 0.013
Cramer-von Mises	W-Sq 0.20771502	Pr > W-Sq < 0.005
Anderson-Darling	A-Sq 1.32440486	Pr > A-Sq < 0.005

Quantiles for Normal Distribution

Percent	Observed	Estimated
1.0	50.0000	50.6860
5.0	55.0000	59.4565
10.0	60.0000	64.1320
25.0	75.0000	71.9446
50.0	85.0000	80.6250
75.0	90.0000	89.3054
90.0	95.0000	97.1180
95.0	95.0000	101.7935
99.0	95.0000	110.5640

Variable: Função Social

Moments			
N	40	Sum Weights	40
Mean	78.3319196	Sum Observations	3133.27679
Std Deviation	7.65257091	Variance	58.5618415
Skewness	-1.4064782	Kurtosis	2.41735642
Uncorrected SS	247719.497	Corrected SS	2283.91182
Coeff Variation	9.76941576	Std Error Mean	1.2099777

Basic Statistical Measures			
Location		Variability	
Mean	78.33192	Std Deviation	7.65257
Median	79.57813	Variance	58.56184
Mode	86.25000	Range	34.95833
		Interquartile Range	8.07589

Modes

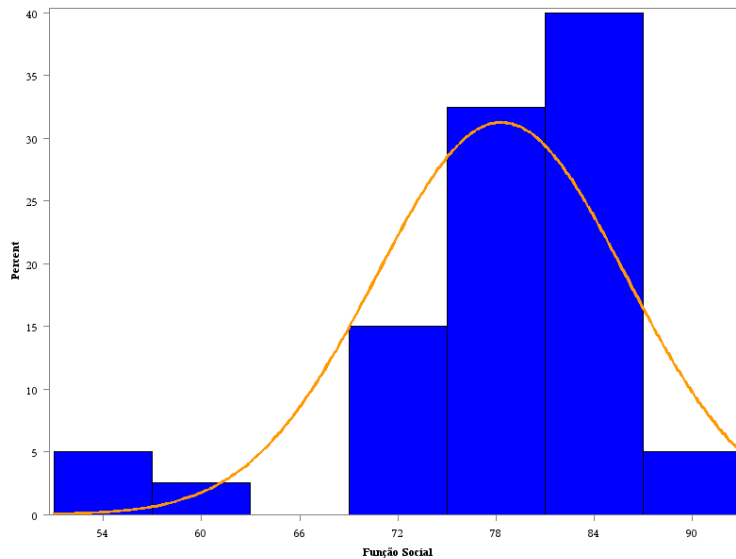
Mode	Count
86.25	2

Basic Confidence Limits Assuming Normality			
Parameter	Estimate	95% Confidence Limits	
Mean	78.33192	75.88451	80.77933
Std Deviation	7.65257	6.26869	9.82617
Variance	58.56184	39.29645	96.55367

Tests for Location: Mu0=0		
Test	Statistic	p Value
Student's t	t 64.73832	Pr > t <.0001
Sign	M 20	Pr >= M <.0001
Signed Rank	S 410	Pr >= S <.0001

Tests for Normality			
Test	Statistic	p Value	
Shapiro-Wilk	W 0.882511	Pr < W	0.0006
Kolmogorov-Smirnov	D 0.127182	Pr > D	0.0992
Cramer-von Mises	W-Sq 0.178745	Pr > W-Sq	0.0094
Anderson-Darling	A-Sq 1.310254	Pr > A-Sq	<0.0050

Quantiles (Definition 5)	
Quantile	Estimate
100% Max	90.1250
99%	90.1250
95%	87.4219
90%	85.5313
75% Q3	83.6696
50% Median	79.5781
25% Q1	75.5938
10%	71.0156
5%	58.8854
1%	55.1667
0% Min	55.1667



The UNIVARIATE Procedure

Fitted Normal Distribution for Função Social

Parameters for Normal Distribution		
Parameter	Symbol	Estimate
Mean	Mu	78.33192
Std Dev	Sigma	7.652571

Goodness-of-Fit Tests for Normal Distribution		
Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.12718178	Pr > D 0.099
Cramer-von Mises	W-Sq 0.17874514	Pr > W-Sq 0.009
Anderson-Darling	A-Sq 1.31025364	Pr > A-Sq <0.005

Quantiles for Normal Distribution

Quantile		
Percent	Observed	Estimated
1.0	55.1667	60.5294
5.0	58.8854	65.7446
10.0	71.0156	68.5248
25.0	75.5938	73.1703
50.0	79.5781	78.3319
75.0	83.6696	83.4935
90.0	85.5313	88.1391
95.0	87.4219	90.9193
99.0	90.1250	96.1345

The UNIVARIATE Procedure**Variable: Dor****Moments**

N	40	Sum Weights	40
Mean	87.1875	Sum Observations	3487.5
Std Deviation	20.5469	Variance	422.175481
Skewness	-2.5717	Kurtosis	8.06084843
Uncorrected SS	320531.25	Corrected SS	16464.8437
Coeff Variation	23.5663	Std Error Mean	3.24875161

Basic Statistical Measures

Location		Variability	
Mean	87.1875	Std Deviation	20.54691
Median	95.0000	Variance	422.17548
Mode	100.0000	Range	100.00000
		Interquartile Range	20.00000

Modes

Mode	Count
100	20

Basic Confidence Limits Assuming Normality

Parameter	Estimate	95% Confidence Limits	
Mean	87.18750	80.61628	93.75872
Std Deviation	20.54691	16.83123	26.38296
Variance	422.17548	283.29021	696.06062

Tests for Location: Mu0=0

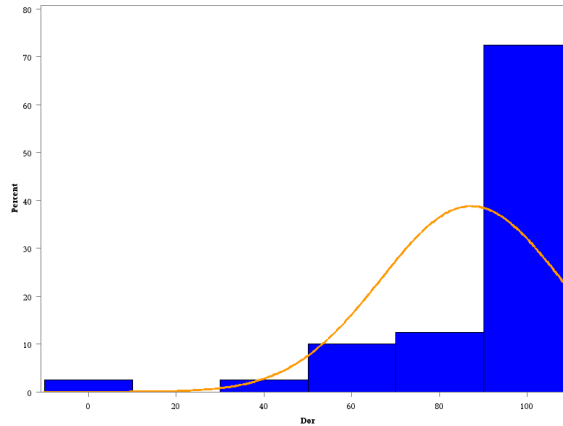
Test	Statistic	p Value
Student's t	t 26.83723	Pr > t <.0001
Sign	M 19.5	Pr >= M <.0001
Signed RankS	390	Pr >= S <.0001

Tests for Normality

Test	Statistic	p Value
Shapiro-Wilk	W 0.666598	Pr < W <0.0001
Kolmogorov-SmirnovD	0.279438	Pr > D <0.0100
Cramer-von Mises	W-Sq 0.779395	Pr > W-Sq <0.0050
Anderson-Darling	A-Sq 4.294594	Pr > A-Sq <0.0050

Quantiles (Definition 5)

Quantile	Estimate
100% Max	100.0
99%	100.0
95%	100.0
90%	100.0
75% Q3	100.0
50% Median	95.0
25% Q1	80.0
10%	67.5
5%	45.0
1%	0.0
0% Min	0.0



Fitted Normal Distribution for Dor

Parameters for Normal Distribution		
Parameter	Symbol	Estimate
Mean	Mu	87.1875
Std Dev	Sigma	20.54691

Goodness-of-Fit Tests for Normal Distribution

Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.27943793	Pr > D <0.010
Cramer-von Mises	W-Sq 0.77939520	Pr > W-Sq <0.005
Anderson-Darling	A-Sq 4.29459371	Pr > A-Sq <0.005

Quantiles for Normal Distribution

Percent	Observed	Estimated
1.0	0.0000	39.3882
5.0	45.0000	53.3908
10.0	67.5000	60.8556
25.0	80.0000	73.3288
50.0	95.0000	87.1875
75.0	100.0000	101.0462
90.0	100.0000	113.5194
95.0	100.0000	120.9842
99.0	100.0000	134.9868

Variable: Saúde Geral

Moments			
N	40	Sum Weights	40
Mean	75.875	Sum Observations	3035
Std Deviation	13.2475203	Variance	175.496795
Skewness	-0.3989935	Kurtosis	-0.8145673
Uncorrected SS	237125	Corrected SS	6844.375
Coeff Variation	17.4596644	Std Error Mean	2.09461688

Basic Statistical Measures			
Location		Variability	
Mean	75.87500	Std Deviation	13.24752
Median	77.50000	Variance	175.49679
Mode	90.00000	Range	45.00000
		Interquartile Range	22.50000

Modes	
Mode	Count
90	7

Basic Confidence Limits Assuming Normality			
Parameter	Estimate	95% Confidence Limits	
Mean	75.87500	71.63824	80.11176
Std Deviation	13.24752	10.85185	17.01029
Variance	175.49679	117.76270	289.34984

Tests for Location: Mu0=0		
Test	Statistic	p Value

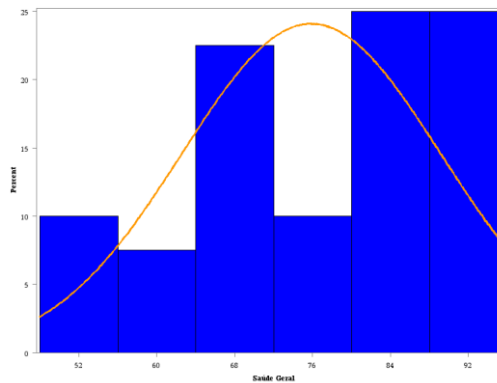
Student's t	t	36.22381	Pr > t	<.0001
Sign	M	20	Pr >= M	<.0001
Signed Rank	S	410	Pr >= S	<.0001

Tests for Normality

Test	Statistic	p Value
Shapiro-Wilk	W 0.939788	Pr < W 0.0340
Kolmogorov-Smirnov	D 0.129528	Pr > D 0.0893
Cramer-von Mises	W-Sq 0.102248	Pr > W-Sq 0.1018
Anderson-Darling	A-Sq 0.700738	Pr > A-Sq 0.0653

Quantiles (Definition 5)

Quantile	Estimate
100% Max	95.0
99%	95.0
95%	95.0
90%	90.0
75% Q3	87.5
50% Median	77.5
25% Q1	65.0
10%	57.5
5%	50.0
1%	50.0
0% Min	50.0



The UNIVARIATE Procedure

Fitted Normal Distribution for Saúde Geral

Parameters for Normal Distribution

Parameter	Symbol	Estimate
Mean	Mu	75.875
Std Dev	Sigma	13.24752

Goodness-of-Fit Tests for Normal Distribution

Test	Statistic	p Value
Kolmogorov-Smirnov	D 0.12952800	Pr > D 0.089
Cramer-von Mises	W-Sq 0.10224828	Pr > W-Sq 0.102
Anderson-Darling	A-Sq 0.70073772	Pr > A-Sq 0.065

Quantiles for Normal Distribution

Percent	Observed	Estimated
1.0	50.0000	45.0567
5.0	50.0000	54.0848
10.0	57.5000	58.8976
25.0	65.0000	66.9397
50.0	77.5000	75.8750
75.0	87.5000	84.8103
90.0	90.0000	92.8524
95.0	95.0000	97.6652
99.0	95.0000	106.6933

Relatório de Visita				Area visitada: <u>B7-SC-0702</u>
				Data: <u>19, 9, 2012</u>
Ref.: HQ.HSE.IOP006				
4. FACTORES ERGONÓMICOS (CONTINUAÇÃO)				
	Sim	Não	NAP	Proposta de acção
4.5 - O posto de trabalho permite uma postura cómoda?		X		
4.6 - As dimensões da superfície de trabalho são suficientes para situar todos os elementos comodamente?	X			
4.7 - A cadeira de trabalho permite uma posição estável (Isenta de deslizamentos, balanços, risco de queda, etc.)?	X			
4.8 - O espaço disponível em torno do posto de trabalho permite mudar de postura?	X			
5. CONTAMINANTES QUÍMICOS				
	Sim	Não	NAP	Proposta de acção
5.1 - As substâncias químicas estão armazenadas em recipientes devidamente rotulados?	X			
5.2 - Existe extracção localizada eficaz nos pontos de emissão de contaminantes?	X			
5.3 - É utilizada protecção individual respiratória quando a exposição aos contaminantes é ocasional e não existe ventilação suficiente?	X			
5.4 - É realizado algum tipo de avaliação/medição de forma a se conhecerem os contaminantes químicos presentes no ambiente de trabalho?			X	
5.5 - São utilizadas luvas com protecção química adequada e roupas impermeáveis sempre que o trabalho com as substâncias químicas implique contacto directo com as mesmas?	X			
5.6 - É tomada alguma precaução especial para além do já mencionado na manipulação de substâncias cancerígenas ou não totalmente testadas?	X			De acordo CP SDS

Registe notas ou observações na última página

HQ.QSD.RF411.0.PO-JAN.2008-JSA/EB

Relatório de Visita		Area visitada: <u>B7-SC-0702</u>
		Data: <u>19, 9, 2012</u>
Ref.: HQ.HSE.IOP006		
Notas/ Observações:		
<div style="position: absolute; top: 50%; left: 50%; transform: translate(-50%, -50%); opacity: 0.2; font-size: 4em;">/</div>		
Equipa	Nome <u>Avelino Pereira</u> <u>Andreia Teixeira</u> <u>Regina Rocha</u>	Rubrica <u>[Assinatura]</u> <u>[Assinatura]</u> <u>[Assinatura]</u>
Responsável de área:	<u>Rui Teixeira</u>	<u>[Assinatura]</u>

Registe notas ou observações na última página

HQ.QSD.RF411.0.PO-JAN.2008-JSA/EB

9.8 Recomendações da AECOM

O Colégio Americano de Medicina Ocupacional e Ambiental AECOM fez uma declaração em que recomenda aos médicos de trabalho (Lichty, 2006) o seguinte programa a aplicar nos trabalhadores expostos:

Componente	Recomendação	Opcional
Exame pré-admissão	História clínica, história ocupacional, Ex. físico, Aptidão para utilizar EPI recomendado. Monitorização laboratorial de base para futuras avaliações específicas	Congelar soro para testes ulteriores no caso de detectada patologia que permita estabelecer nexos de causalidade
Exame médico periódico	Exame anual: história clínica e ocupacional, exame físico, exames complementares baseados em: 1) resultados dos exames, 2) dados de exposição, 3) função e tarefa Exame periódico com frequência mais apertada se existirem exposições específicas	Anual, testando com análises de rotina
Emergência	Primeiros socorros na fábrica Desenvolver referências rápidas (pré-definidas) para hospital local e especialistas (pré-definidos) Protocolos de descontaminação das vítimas Protocolos para transporte das vítimas Protocolos - ficha de referenciação para transmitir rapidamente: detalhes do incidente História clínica Informação relevante para o especialista referenciado	
Tratamento não emergente	Protocolar quais os cuidados de saúde não emergentes	
Registos Revisão contínua	Manter e fornecer acesso aos registos clínicos às autoridades relevantes Registrar as lesões e doenças ocupacionais e reportá-las Rever regularmente o plano de segurança e vigilância da saúde e adicionar testes se necessário Revisão periódica deste programa com foco no conhecimento dos perigos, a exposição e padrões de higiene industrial	

Adaptado: JOEM (Journal of Occupational and Environmental Medicine, 2011, vol. 53)

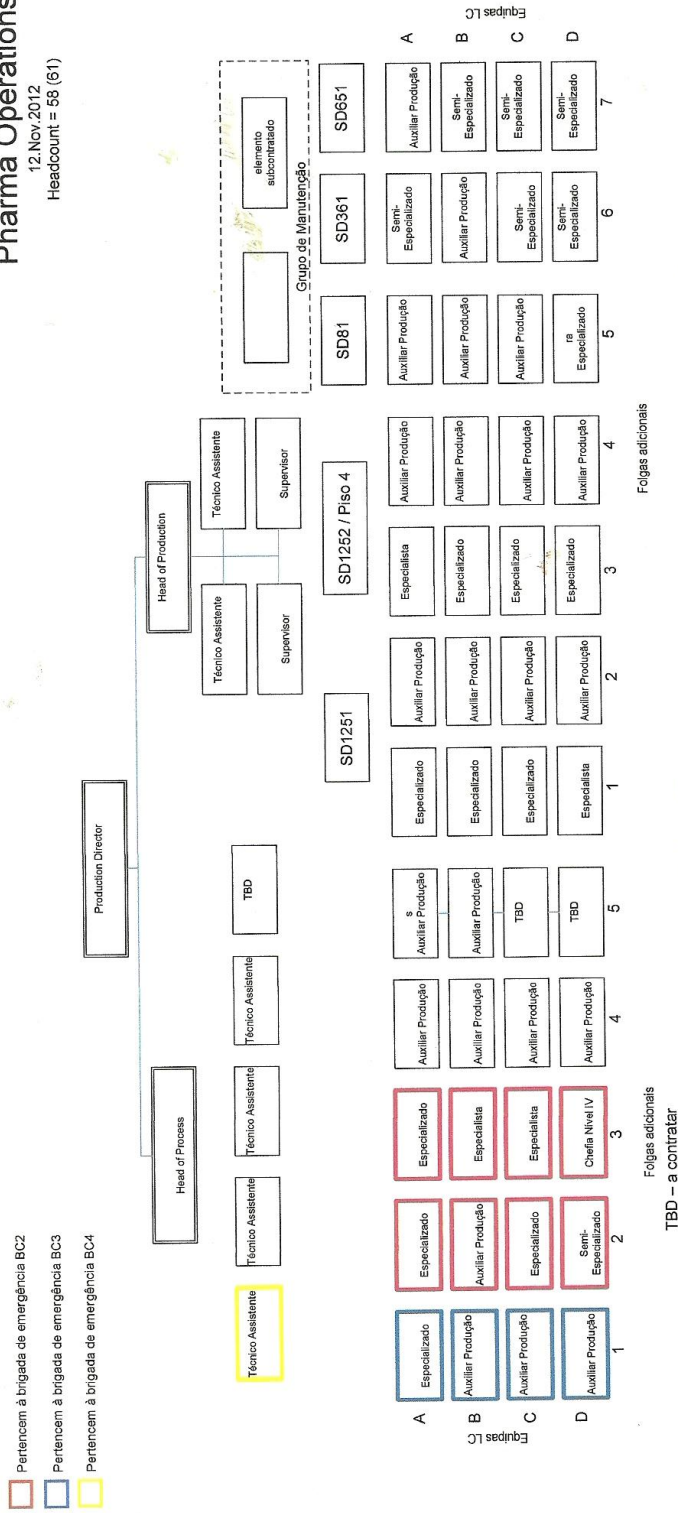
Índice de Anexos

	Anexo	pp
I	Organigrama da linha de produção <i>Pharm Ops</i>	136
II	Escala de rotação das 4 equipas	137
III	Metodologia para avaliação de riscos e impactos	138
IV	Resultados de avaliação de Cb Nanotools	140
V	Inquérito SF36v2 (RIMAS)	141
VI	F36	143
VII	SOP – Duke University	144
VIII	Resultados da Avaliação de Risco Psicossocial	148

Anexo I Organigrama da Linha *Pharm Ops*

Pharma Operations

12.Nov.2012
Headcount = 56 (61)



- Pertencem à brigada de emergência BC2
- Pertencem à brigada de emergência BC3
- Pertencem à brigada de emergência BC4

Anexo III Riscos e impactos (metodologia)

Probabilidade dos riscos/impactes ocorrerem (nas condições actuais)			
P > Escolher o valor mais elevado das avaliações parciais >	1 (Baixa)	3 (Média)	5 (Elevada)
P1 – Frequência	Esporádica. Menos de uma vez por mês.	Maior ou igual a uma vez por mês.	Contínua. Maior ou igual a uma vez por semana.
P2 - Nº de pessoas que realiza a tarefa /expostas	0-5 / N/AP	5-50 / N/AP	>50 / N/AP
P3 - Competência das pessoas	Boa / N/AP	Melhorável / N/AP	Deficiente / N/AP
P4 - Eficácia das medidas de controlo	Eficaz (Não se encontram anomalias)	Melhorável (Existentes e eficazes mas potencialmente melhoráveis. Ex: apenas EPI é considerado).	Não existentes/ineficazes

Severidade			
S > Escolher o valor mais elevado das avaliações parciais >	1 (Baixa)	3 (Média)	10 (Elevada)
S1 - Danos em pessoas / Danos para o Ambiente (se a situação acontece)	Pequenas lesões sem qualquer tipo de incapacidade. / Danos Mínimos	Lesões com incapacidade temporária. / Danos Pontuais e Reversíveis	Lesões graves, incapacidade permanente ou morte. / Danos Graves
S2 - Danos materiais (se a situação acontece)	Reparável sem paragem do processo	Requer paragem do processo para reparação	Perda da instalação ou equipamento. Paragem total>1/semana ou paragem parcial>1/mês
S3 - Aspectos legais	A legislação aplicável é cumprida ou não existe legislação.	A legislação aplicável não é clara e/ou há dúvidas quanto ao cumprimento ou incumprimento.	A legislação aplicável não é cumprida. Reclamação ou infracção. Acção em tribunal.
S4 - Partes interessadas (externas à área/HQ)	Não existem registos de preocupações de partes interessadas. Imagem afectada internamente.	Existem preocupações, injustificadas, de partes interessadas. Publicidade negativa sem exposição mediática.	Existem registos de preocupações de partes interessadas, que são considerados pertinentes e que devem ser observados na análise dos riscos. Publicidade negativa com exposição mediática.

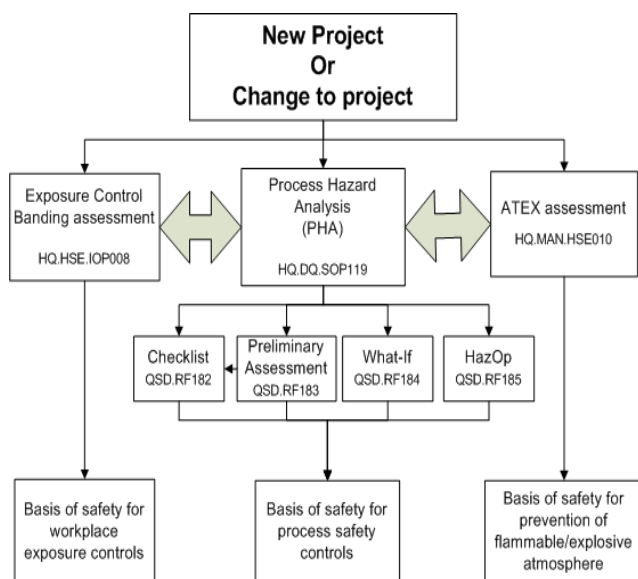
Risco ou impacte significativo (não aceitável)

Condição:

$P \times S \geq 30$ ou $S1=10$ ou $S2=10$

Riscos ou impactes significativos:

- 1- Colocar nos objectivos (Redução dos riscos através de acções de melhoria definidas nos objectivos e metas)
- 2- Implementar acções preventivas/correctivas imediatas. Exemplos:
Formação (Redução dos riscos através da formação, sensibilização e aquisição de competências por parte dos trabalhadores)
Controlo (Redução dos riscos, através de medidas de controlo e prevenção, incluindo as estabelecidas nos procedimentos e instruções de trabalho)
Emergência (Redução dos riscos associados a situações de emergência, através da definição e implementação de procedimentos de emergência)



Requisitos mínimos de funcionamento para cada nível de protecção

Parâmetros de Funcionamento	Níveis de Protecção da Sala				
	Nível 1	Nível 2	Nível 2H	Nível 3	Nível 4
Temperatura [9]	Não aplicável Excepção : Armazém Produto Final ≤25°C	Não aplicável		≤ 25°C	≤25°C
Humidade relativa (HR) [9]	Não aplicável	Não aplicável		40 a 70%	
Classificação de (contagem de partículas) [1]	Não aplicável	Não aplicável	ISO 8	ISO 8	ISO 8 ou classe superior
Filtros de ar – Insuflação [5,9]	Não aplicável	Classe G4	Associação de classe G4+F9+H12	Associação de classe G4+F9+H12	Associação de classe G4+F9+H12
Filtros de ar – Extracção [5,9]	Não aplicável	Classe G4	Classe G4	Classe G4	Classe G4
Renovações de ar [9]	5 renovações/hora (Valor de referência)			Mínimo de 15 renovações/hora	Mínimo de 20 renovações /hora
Pressões [9]	Não aplicável	Fluxos de ar controlados de modo a garantir a protecção do produto e/ou do operador (em função do design) ⁽¹⁾		Fluxos de ar controlados de modo a garantir a protecção do produto e/ou do operador (em função do design) ⁽¹⁾	12 Pa relativamente a salas adjacentes com classificação ISO de contagem de partículas de classe inferior. Fluxo de ar controlado de modo a garantir a protecção do produto e/ou do operador (em função do design) ⁽¹⁾

⁽¹⁾ O design das salas encontra-se documentado através de diagramas de fluxos de pessoas, materiais e ar (documentos com referência genérica ENG.xxx.0903.yyy, onde xxx é o número do edifício e yyy um número sequencial dentro do edifício).

Anexo IV Resultados de avaliação de CB Nanotools

SV01 (19SV01A-50 e 19SV01B-30) :

Surface reactivity (High / Medium / Low / Unknown)

1. S42909: unknown
2. 19SV01B-30: unknown
- 3.1 9SV01A-50: unknown

Particle shape (Tubular or fibrous / Anisotropic / Compact or spherical / *Unknown*)

- 1.S42909: compact
- 2.19SV01B-30: spherical
- 3.19SV01A-50: spherical

Solubility (Insoluble / Soluble / Unknown)

1. S42909: insoluble in water; soluble in DCM and methanol
2. 19SV01B-30: soluble in water at basic pH and DCM/acetone
3. 19SV01A-50: soluble in cold water and methanol

Dimension	Item	19SV01A-50	19SV01B-30	
SEVERITY	1	7.5	7.5	
	2	0	0	
	3	0	0	
	4	5	5	
	5	4.5	4.5	
	6	0	0	
	7	0	0	
	8	.5	.5	
	9	4.5	4.5	
	10	7.5	7.5	
	11	3	3	
	12	0	0	
	13	0	0	
	14	3	3	
	15	3	3	
	TOTAL	38.5	38.5	Medium severity
PROBABILITY	1	5	5	
	2	22.5	22.5	
	3	5	5	
	4	15	15	
	5	15	15	
	TOTAL	62.5	62.5	
	RL	RL 2	RL 2	Containment

Anexo V Inquérito SF36v2 (versão Portuguesa)

<http://www.uc.pt/org/ceisuc/RIMAS/Lista/Instrumentos/SF36>



Título original	MOS Short Form Health Survey – 36 Item (version 2)		
Objectivo	Medir e avaliar o estado de saúde de populações e indivíduos com ou sem doença; monitorizar doentes com múltiplas condições, comparar doentes com condições diversas e comparar o estado de saúde de doentes com o da população em geral		
Palavras-chave	Estado de saúde		
Condição de saúde	Saudáveis ou qualquer condição de saúde		
População	Adolescentes, adultos e idosos		
Tipo de instrumento	Genérico		
Modo de Preenchimento	Preenchido pelo próprio, por entrevista ou por telefone		
Autores da versão original	Jonh Ware Jr, Cathy Sherbourne		
Principais referências bibliográficas da versão original	Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. <i>Medical Care</i> , 1992; 30:473-83. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey: Manual & Interpretation Guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1993. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 physical and mental health summary scales: A user's manual. Boston, MA: The Health Institute, 1994.		
Nome da versão portuguesa	Questionário de estado de saúde (SF-36v2)		
Autores da v. portuguesa	Pedro Lopes Ferreira		
Contacto	ceisuc@fe.uc.pt		
Condições de utilização	A definir		
Número de itens	36		
Janela de medida	Últimas 4 semanas		
Tempo de preenchimento	10 minutos		
	Dimensões	Itens	Pontuação
Descrição	Função física	P3(a-j)	1 a 3
	Desempenho físico	P4(a-d)	1 a 5

Dor	P7; P8	1 a 5
Saúde geral	P1; P11(a-d)	1 a 5
Vitalidade	P9(a,e,g,i)	1 a 5
Função social	P6; P10	1 a 5
Desempenho emocional	P5(a-c)	1 a 5
Saúde mental	P9(b,c,d,f,h)	1 a 5

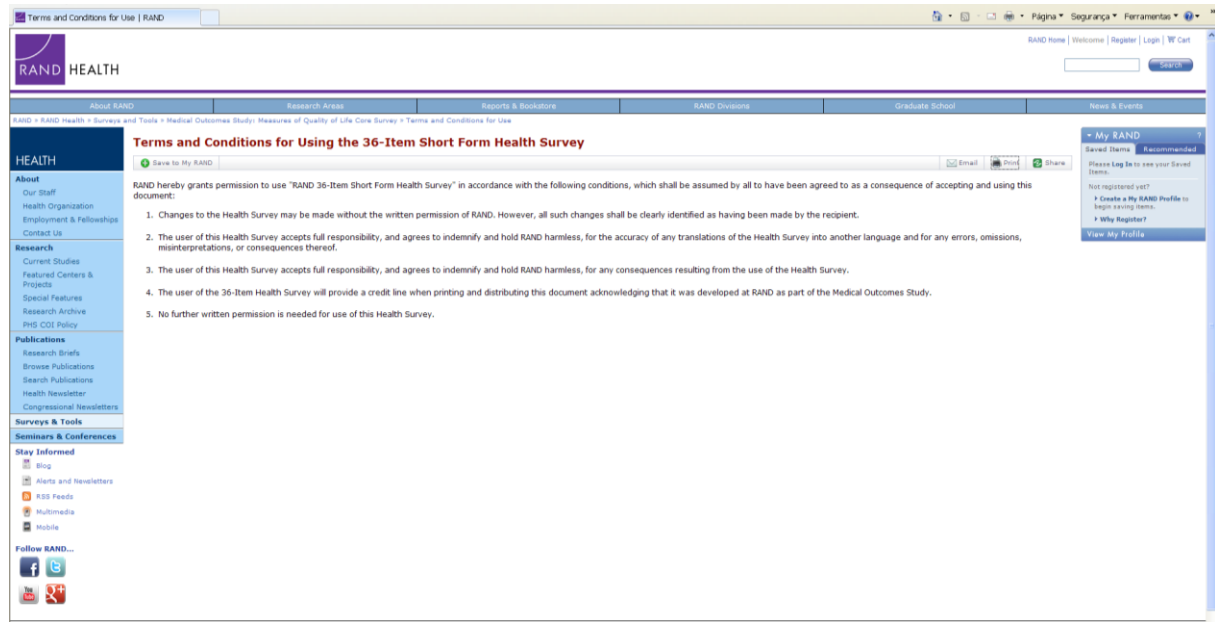
Sistema de pontuação As pontuações por dimensão são apresentadas numa escala de orientação positiva de 0 (pior estado de saúde) a 100 (melhor estado de saúde). As oito dimensões podem ser agrupadas em duas componentes: Saúde física e Saúde mental. O SF-36 contempla ainda uma escala de transição em saúde (P₂) que pretende medir a quantidade de mudança em geral na saúde, pontuada de 1 (muito melhor) a 5 (muito pior)

Propriedades psicométricas **Tradução:** equivalência semântica obtida pela tradução, retroversão, obtenção de uma versão de consenso. **Alfa de Cronbach:** entre 0,60 (função social) e 0,87 (função física e saúde geral). **Reprodutibilidade** (1 semana): r entre 0,45 (dor) e 0,79 (desempenho físico) e coeficiente alfa da divisão em metade entre 0,45 (saúde mental e saúde geral) e 0,84 (dor). **Validade de conteúdo:** análise de compreensão e aceitação por um painel de indivíduos com características sociais e culturais distintas e, posterior envio aos autores do instrumento original para análise. Relações entre cada item com a sua escala com valores de r sempre superiores a 0,4. Testes de consistência interna com taxas de êxito geral entre 90% e 100% (excepção função social); testes de discriminação com taxas de êxito geral de 56% a 100%. **Validade de construção:** Tendo subjacente um estudo longitudinal de acompanhamento de uma amostra de 930 grávidas. A validade é suportada pela lógica da distribuição das principais escalas, pela análise das diferenças das médias das pontuações observadas nos diversos períodos do estudo, bem como, pela lógica das relações observadas com o COOP Grávidas. **Normas:** Estão disponíveis valores normativos para a população em geral, assim como, valores normativos por género, idade, estado marital, nível de instrução e tipo de ocupação.

Principais referências bibliográficas da versão portuguesa Ferreira PL. Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte I – Adaptação cultural e linguística. *Acta Med Port.* 2000 Jan-Abr; 13(1-2): 55-66.
Ferreira PL. Criação da versão portuguesa do MOS SF-36. Parte II – Testes de validação. *Acta Med Port.* 2000 Mai-Jun; 13(3): 119-27.
Ferreira PL, Santana P. Percepção de estado de saúde e de qualidade de vida da população activa: contributo para a definição de normas portuguesas. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 2003; 21(2):15-30.

Anexo VI SF36

http://www.rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item_terms.html



RAND hereby grants permission to use "RAND 36-Item Short Form Health Survey" in accordance with the following conditions, which shall be assumed by all to have been agreed to as a consequence of accepting and using this document:

- 1.Changes to the Health Survey may be made without the written permission of RAND. However, all such changes shall be clearly identified as having been made by the recipient.
- 2.The user of this Health Survey accepts full responsibility, and agrees to indemnify and hold RAND harmless, for the accuracy of any translations of the Health Survey into another language and for any errors, omissions, misinterpretations, or consequences thereof.
- 3.The user of this Health Survey accepts full responsibility, and agrees to indemnify and hold RAND harmless, for any consequences resulting from the use of the Health Survey.
- 4.The user of the 36-Item Health Survey will provide a credit line when printing and distributing this document acknowledging that it was developed at RAND as part of the Medical Outcomes Study.
- 5.No further written permission is needed for use of this Health Survey.

Anexo VII SOP – Adaptada de Duke University

SOP (Procedimento estandardizado de operação)

Nome químico/classe: NM _____ CAS #: _____

PI: _____ Data: _____

Edifício: _____ Sala #: _____

1. Circunstâncias de utilização:

Os NM têm uma ou mais dimensões externas, ou uma estrutura interna de 100 NM ou menos, podem apresentar novas características quando comparados com o mesmo material fora da nanoescala.

Circunstâncias de utilização devem incluir:

Forma _____ Tamanho _____

Composição Química _____ Escala de manipulação _____

Tempo de exposição _____ Frequência _____

Descrição do processo _____ Síntese _____

Peso _____ O material é utilizado em suspensão _____

Seco _____ Pulvurulência _____ Aerossóis _____

2. Riscos potencias:

Vias de exposição (dérmica, inalação, ingestão, injeção) _____

Quando pode ocorrer exposição _____

Como pode ocorrer _____

Agitação dos líquidos _____ Salpicos _____

Limpeza dos salpicos _____

Indicar perigos associados ao material-mãe _____ (SDS)

Frases de risco _____

Outros riscos do material-mãe _____

A toxicidade dos materiais pode ser maior do que o material-mãe; a maior superfície dos materiais torna-os mais inflamáveis, explosivos e reactivos do que as partículas maiores, com a mesma composição.

Os riscos de incêndio/explosão e reacção aumentam com a quantidade de NM manipulada. Esta indicação deve ser levada em conta na escala do processo.

3. Controlos de engenharia:

Se houver produção de aerossóis, NM e qualquer suspensão de NM devem ser manipulados em hotte, hotte com fluxo laminar, com pressão negativa que afaste os aerossóis do operador, ou outras medidas de exaustão e contenção. Se os aerossóis

se produzirem durante a manipulação de pó seco ou durante a abertura ou a manipulação pressurizada das suspensões, esta indicação deverá constar do manual de procedimentos. Ver artigo de Paik, SY, et al. (2008).

4. Boas práticas:

Devem existir boas práticas escritas para o trabalho com NM incluindo procedimentos de limpeza da área de manipulação. Este procedimento de boas práticas pode ser geral ou específico se os NM manipulados tiverem riscos conhecidos e significativos (inflamáveis, pirofóricos, explosivos, reactivos com água, etc.). Os contentores de NM devem ser rotulados com inclusão do tamanho da partícula e qual a área designada para serem manipulados.

Determine formas de descontaminação da área de trabalho (limpeza diária com indicação do solvente adequado). Aspiração com filtro HEPA. O filtro HEPA não é recomendado com materiais reactivos ou se existir reacção previsível com outros conteúdos do aspirador.

A limpeza húmida da aspiração HEPA ou dos sistemas de exaustão é requerida antes de qualquer reparação, destruição ou re-utilização. Se não for possível a pesagem dos filtros utilizados, sem informação acerca do conteúdo de NM que podem possuir, devem ser colocados num contentor ou num dispositivo selado.

A mudança de luvas deve ser regular, pelo menos de 2 em 2 horas, e as mãos devem ser lavadas aquando de cada mudança de luvas.

Se utilizar um aspirador HEPA, a mudança de filtros deve ser feita num ambiente controlado, hotte ou câmara de fluxo laminar. Ter atenção aos procedimentos específicos se risco de contacto com materiais com incompatibilidade. Mantenha os contentores fechados tanto quanto possível. Acabada a manipulação de NM toda a área de trabalho deve ser limpa com água e sabão.

5. Equipamento de protecção individual

Luvas laboratoriais de nitrilo com protecção química. Se houver manipulação de suspensões a luva deve proteger contra o solvente da solução.

Fato de trabalho completo de não tecido (tyvec), com protecção total do corpo.

Se ocorrerem salpicos, devem utilizar os óculos de protecção e máscara facial completa. De qual das maneiras, devem ser sempre utilizados óculos de protecção.

Se houver perigo de contacto com as mãos e dorso, com suspensão de líquidos ou partículas, utilizar protecção adicional de coletes, manguitos, perneiras de não tecido (tyvec).

Em casos especiais pode ser necessário utilizar protecção respiratória.

6. Transporte e armazenagem

Os NM devem ser selados e colocados em contentores ou barricas resistentes ao transporte. Se o contentor não for resistente, utilize dois contentores. Os contentores devem ser rotulados com o nome do nanomaterial e a sua composição e de todos os perigos conhecidos.

Se o material é inflamável, reactivo ou explosivo, deverá ser mantido afastado de fontes de ignição.

Manter os pós afastados de qualquer material incompatível. Devem ser listadas as incompatibilidades.

7. Manipulação de resíduos

Os NM dispensáveis, se não estiverem numa matriz não friável e sólida, devem ser reciclados ou enviados para destruição, de acordo com procedimento escrito que respeite a perigosidade eventual dos NM.

8. Exposições/contactos acidentais

Todos os incidentes e acidentes devem ser reportados e os trabalhadores deverão reavaliados em medicina do trabalho.

Todos os incidentes devem ser registados, e mantidos numa base de dados que englobe toda a informação relevante.

9. Primeiros socorros

Lavagem dos olhos e pele pelo menos durante 15 minutos seguidos de referência médica (Hospital, seguro, médico do trabalho).

Se houver risco de exposição inalatória, remover todos os ocupantes da área de trabalho, e contactar a equipa de Segurança, Saúde, Trabalho e Ambiente (SSTA).

10. Procedimento em caso de derrame

Deverá haver um procedimento escrito para estas ocorrências, contenção de derrame, manipulação do produto derramado e eliminação dos resíduos. Devem existir mantas adesivas para contenção e acesso rápido a um aspirador HEPA. Deve haver um registo de utilização do aspirador e com que material para evitar reacções de incompatibilidade.

Todas as salas onde se manipulam NM deverão possuir um tapete adesivo para reduzir a libertação de NM para fora da sala. Para pequenos derrames, aplicar o absorvente adequado seguido da lavagem da área por 3 vezes. Colocar o material derramado e o equipamento de protecção utilizado num saco, selá-lo e submetê-lo ao procedimento adequado para remoção de NM. Para derrames de material seco,

ou saídas do equipamento de contenção, limpar o pó com um pano embebido no solvente adequado e só depois proceder à limpeza a seco. Recomendam-se panos de limpeza de microfibras electroestáticas especialmente se o NM tiver potencial de carga electroestática. Alternativa ou complementar, aspiração com filtro HEPA, preferível com neutralização de carga electroestática. Minimizar a abertura de hotes ou sistemas de contenção durante este procedimento. Todos estas ocorrências devem ser notificadas.

11. Treino do pessoal

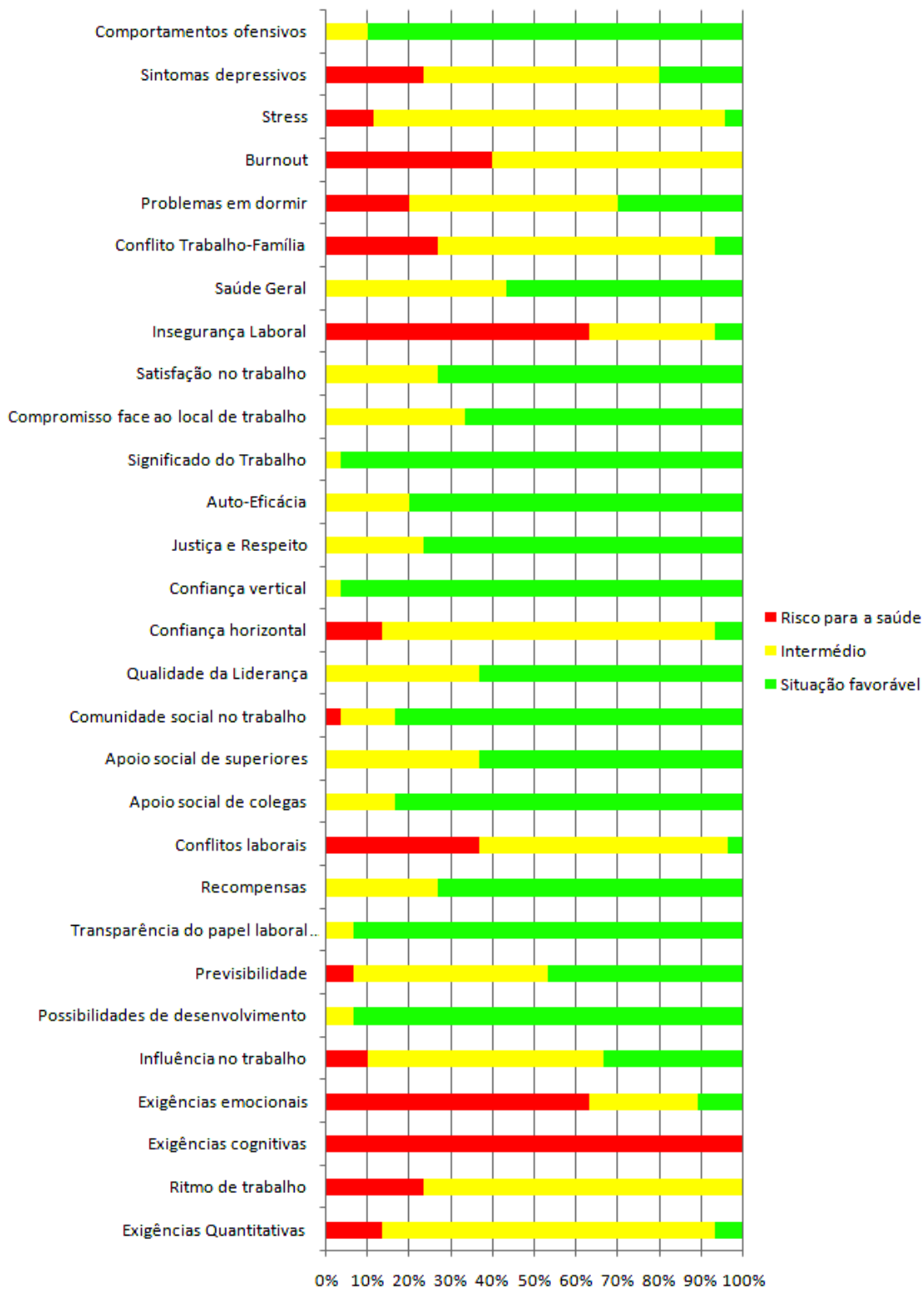
Todos os colaboradores devem ter informação e formação acerca dos procedimentos, boas práticas e riscos para a saúde da manipulação de NM. Deve haver evidência desta formação e reciclagem regular.

Outro pessoal que frequente as áreas de trabalho, porteiros, empregados de limpeza, manutenção e visitas devem ser informados dos procedimentos e boas práticas para a saúde.

Treino de simulacros de derrame e acidente devem ser regularmente efectuados. Todo o pessoal deve ter conhecimento desta SOP e deve firmar a sua assinatura numa folha de registo anexa.

Fonte: www.safety.duke.edu

Anexo VIII Avaliação do Risco Psicossocial



Fonte: Tomaz, 2012