

## **ALTERAÇÃO DE ENZIMAS HEPÁTICAS EM TRABALHADOR DE EMPRESA DE RÓTULOS ADESIVOS: DOENÇA OCUPACIONAL?**

### **LIVER ENZYME ABNORMALITIES IN ADHESIVE LABELS COMPANY WORKER: OCCUPATIONAL DISEASE?**

Laura Queluz Clementino<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Graduada em Medicina na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar); Pós Graduada em Medicina do Trabalho e Perícias Médicas pela Universidade Camilo Castelo Branco (Unicastelo); Médica do Trabalho pela empresa Plan Consult Consultoria.

**Resumo:** Impressor em empresa de rótulos adesivos foi acompanhado em serviço de saúde ocupacional. Apresentou exames de transaminases hepáticas alterados em periódicos. O artigo pretende discutir a existência denexo causal entre os agentes químicos do processo e essas alterações. Devido à exposição ocupacional por quatro anos, o histórico de trabalho e atividade concomitante na marcenaria da família, não foi possível estabelecer com propriedade o nexo ocupacional. Para prevenir novos casos, foram inclusos no PCMSO, na investigação admissional, os exames AST, ALT e  $\gamma$ -GT.

**Palavras-chave:** Enzimas Hepáticas; Exposição Ocupacional; Solventes.

**Abstract:** Printing on adhesive labels company was accompanied in the occupational health service. Presented liver transaminase tests changed in periodic exam. The article discusses the existence of a causal link between the chemical process agents and those changes. Due to occupational exposure for four years, work history and concurrent activity in the family's joinery, could not be established properly the occupational link. To prevent new cases were included in PCMSO, in admission investigation, the AST, ALT and  $\gamma$ -GT tests.

**Keywords:** Liver Enzymes; Exposure Occupational; Solvents.

**Resumen:** Impresión en compañía de etiquetas adhesivas estuvo acompañado en el servicio de salud ocupacional. Pruebas de transaminasas hepáticas presentados cambiaron el examen periódico. El artículo discute la existencia de relación causal entre los agentes de procesos químicos y esos cambios. Debido a la exposición ocupacional durante cuatro años, la historia del trabajo y de la actividad concurrente en la carpintería de la familia, no se pudo establecer enlace correctamente en el trabajo. Para evitar nuevos casos se incluyeron en PCMSO, la investigación de admisión, las pruebas de AST, ALT y  $\gamma$ -GT.

**Palabras clave:** Enzimas El Hígado; La Exposición Ocupacional; Disolventes.

## 1 Introdução

Nos processos de trabalho em que ocorre manipulação de substâncias químicas é fundamental para a saúde dos trabalhadores considerar o risco de intoxicações (MEDEIROS, AMORIM, 2015). A detecção precoce de uma exposição perigosa pode diminuir significativamente a ocorrência de efeitos adversos na saúde dos trabalhadores expostos às substâncias químicas. A monitoração da exposição é um procedimento que consiste em uma rotina de avaliação e interpretação de parâmetros biológicos, com a finalidade de detectar os possíveis riscos à saúde (AMORIM, 2003). A detecção de uma alteração, ainda que reversível, como, por exemplo, o aumento das transaminases hepáticas, pode indicar uma exposição excessiva.

Em uma empresa de rótulos adesivos com impressão em materiais, localizada na cidade de Campinas, São Paulo, são utilizados vernizes e outros compostos químicos para a produção do material. Na composição dos vernizes, são identificados vários solventes como terebintina, resinas e polímeros. Muitos estudos (CHEN et al., 1991; HODGSON et al., 1989; LUNDBERG et al., 1994) associaram alterações de enzimas hepáticas à exposições ocupacionais a diversos solventes (CARVALHO, 2006), já que muitas substâncias são metabolizadas no fígado e a geração de metabólitos tóxicos são a principal causa de dano neste órgão (MALAGUARNERA, 2012).

O desafio para diagnosticar corretamente a etiologia da doença hepática se deve ao fato de haver vários fatores cabíveis de confusão que precisam ser ajustados para se caracterizar onexo causal (etiológico) entre as alterações dos testes enzimáticos e a origem do problema, se ocupacional ou não, ou, então, não ocupacional agravado pelo trabalho (GOMES, 2004).

Os fatores mais importantes que contribuem para a toxicidade do fígado são:

- fluxo sanguíneo hepático;
- estado nutricional;
- fatores genéticos;
- a interação com medicamentos em uso;
- abuso de álcool, e
- idade.

A necessidade da possível caracterização de nexo causal levou à realização deste trabalho, a partir de relato de caso de atendimento médico em serviço especializado de saúde ocupacional registrado em prontuário médico, de colaborador de empresa de rótulo adesivos, o qual

apresentou alterações nas dosagens periódicas de enzimas hepáticas, porém assintomático.

## **2 Objetivos**

O trabalho tem como objetivo identificar elementos técnico-científicos que permitam afirmar se hánexo causal entre os agentes químicos presentes no processo de impressão de materiais e alterações enzimáticas encontradas em prontuário de colaborador, o qual atuou na empresa por quatro anos.

## **3 Métodos**

O presente trabalho foi elaborado a partir de relato de caso de avaliação médica de trabalhador em clínica de saúde ocupacional particular, através da análise de prontuário. Foi realizada revisão de literatura nas bases de dados PubMed, SciELO e livros-texto, utilizando os termos “agentes químicos” (chemical agents), “enzimas hepáticas” (hepatic enzymes), “exposição” (exposure), “hepatite química” (chemical hepatitis), “ocupacional” (occupational), “doença hepática” (liver disease), “solventes” (solvents). Foram selecionados sete artigos a partir da leitura de seus resumos. Os critérios de inclusão se basearam na presença de relações entre agentes químicos com alterações enzimáticas. Foram excluídos artigos que se restringiam à evolução de outros tipos de hepatites e do carcinoma hepatocelular.

## **4 Relato de Caso**

Paciente de 24 anos foi acompanhado em serviço de saúde ocupacional de clínica particular de 28/06/2011, data do seu admissional, até 16/09/2015, data do exame demissional, contratado para exercer a função de impressor no setor de produção de empresa de rótulos adesivos com impressão em materiais, localizada na cidade de Campinas, São Paulo. Esta empresa realiza seus programas de saúde ocupacional, programa de prevenção de riscos ambientais (PPRA) e programa de controle médico de saúde ocupacional (PCMSO), desde 2001 com a citada clínica particular.

O colaborador que atua nesse setor e função está exposto ao ruído, como risco físico; à posturas inadequadas e carregamento de cargas, como risco ergonômico; e a agentes químicos, como hidróxido de amônio, compostos de pigmento, resinas de estireno, glicóis, ésteres acrílicos, verniz, álcool etílico, etoxietanol, dentre outros. A empresa fornecia como

equipamentos de proteção individual contra os agentes químicos: luvas, creme para as mãos e óculos de segurança.

Em exame admissional, colaborador relatou uso de omeprazol para sintomas dispépticos e urticaria alimentar. Em seu histórico ocupacional, já havia trabalhado como metalúrgico montador, como auxiliar de produção em gráfica, relatando contato com solventes e como auxiliar de marceneiro, referindo ser empresa da família. Negou afastamentos e acidentes de trabalho. Referiu ingestão alcoólica controlada. Não apresentou alteração em exame físico ou exames complementares, a saber: audiometria, acuidade visual, espirometria e hemograma.

Nos exames periódicos subsequentes, após um ano e um mês e após dois anos da contratação, continuava em uso de omeprazol, assintomático e sem alterações de exame físico, porém apresentou alteração apenas em mensuração das transaminases hepáticas. A conduta do médico do trabalho responsável foi o afastamento do contato com os produtos químicos, com melhora dos parâmetros, mas ausência de normalização. Foi encaminhado para consulta com especialista.

Após dez meses, retorna à clínica para nova avaliação. Estava assintomático, sem uso de medicação. Foram investigadas demais condições que pudessem causar alterações de transaminases, como:

- hepatites virais;
- auto anticorpos;
- distúrbios hereditários;
- esteatose;
- cirrose hepática;
- necrose, e
- outros.

Foram anexados em prontuário os seguintes exames com seus resultados:

- ultrassom abdominal total sem alterações;
- outras enzimas como fosfatase alcalina (FA);
- albumina e bilirrubinas total e frações sem alterações;
- tempo de protrombina;
- INR;
- Ceruloplasmina;
- alfa 1 anti-tripsina;
- ferritina;
- eletroforese de proteínas sem alterações;
- anticorpos anti musculo liso;
- HBsAg;
- anti HBC IgG;

- anti HBC IgM;
- anti HCV;
- imunofluorescência para esquistossomose;
- anticorpos anti mitocôndria, e
- anticorpos anti LKM não reagentes.

Realizou biopsia hepática revelando cortes histológicos com fragmentos de parênquima hepático apresentando arquitetura lobular preservada, mostrando tríade portal levemente espessada por discreto infiltrado linfocitário, respeitando a placa limitante, sem comprometer os hepatócitos adjacentes; discreta degeneração hidrópica dos hepatócitos, com ausência de atividade parenquimatosa, colestase ou esteatose. A pesquisa de ferro através de coloração especial resultou negativa. Conclusão de fígado reacional.

Ficou afastado de suas atividades laborais por três meses, recebendo auxílio do Instituto Nacional de Seguro Social (INSS), espécie B-31, para investigação das alterações hepáticas de 02/04/2014 a 18/06/2014. Realizou exame ocupacional de retorno ao trabalho, sendo considerado apto ao retorno. Referiu que trabalhou com o pai na marcenaria familiar e não fez uso de bebidas alcoólicas.

Realizou exame demissional em 16/09/2015, devido à mudança de residência para outro país. Não apresentou queixas ao exame, não houve alteração de exame físico e não foi entregue carta de contra referência do médico assistente ou relato da continuidade do acompanhamento.

Seguem as alterações de enzimas hepáticas, alanina aminotransferase (ALT) e a aspartato aminotransferase (AST), e gama-glutamil transferase ( $\gamma$ -GT), com suas respectivas datas e tipo de exame ocupacional realizado, na tabela abaixo:

Tabela 1

Data	Descrição	AST	ALT	$\gamma$ -GT
15/05/2012	Exame Periódico	53	127	
15/05/2013	Exame Periódico	31	90	
06/08/2013	Exame Particular	114	363	75
11/09/2013	Exame Particular	78	164	60
18/09/2013	Exame Particular	51	159	56
01/10/2013	Exame Particular	69	200	55
25/02/2014	Exame Particular	57	157	61
18/06/2014	Ex. de Retorno ao trabalho (após afastamento pelo INSS)	77	204	80
16/09/2015	Exame Demissional	95	230	113

Nota: Valores de referência para AST:5-38 U/L. Valores de referência para ALT:10-40 U/L. valores de referência para  $\gamma$ -GT:7-58 U/L.

## 5 Discussão

A exposição ocupacional a solventes e outros produtos orgânicos, desempenha papel importante na determinação de alterações de enzimas hepáticas, além dos fatores de risco eminentemente biológicos e/ou comportamentais como obesidade e o consumo de álcool (CARVALHO, 2006).

Três condições devem ser cumpridas para o diagnóstico de hepatite tóxica profissional (BENICHOU et al., 1993; MARIA, VICTORINO, 1997):

- 1- Os danos hepáticos devem ocorrer após exposição a uma substância (a história ocupacional do paciente e o local de trabalho em questão são necessários);
- 2- As enzimas hepáticas devem aumentar, pelo menos, o dobro do limite superior dos níveis normais, e
- 3- Outras causas de doença hepática devem ser excluídas.

As possíveis lesões causadas no fígado podem ser de dois tipos: lesão hepatocelular (morte de células), em que a ALT e a AST estão alteradas, e a lesão colestática (estase biliar), com um aumento dos parâmetros da fosfatase alcalina (FA) e  $\gamma$ -GT. Dano hepático tóxico inclui necrose e degeneração gordurosa. A vantagem da utilização dessas enzimas é que esses testes já são bem conhecidos na prática clínica, porém, a desvantagem para o controle médico ocupacional é devido a sua não especificidade, podendo causar problemas diagnósticos (MISSLBECK et al., 1986; TESCHKE et al., 1980).

A alanina aminotransferase é considerada enzima específica do fígado em ratos (BOYD, 1983). A Atividade da AST é elevada no fígado de rato, juntamente com o rim, pâncreas e eritrócitos (TENNANT, 1997), ou seja, sua elevação sérica é indicativa de dano ao tecido celular, mas não é específica de hepatotoxicidade.

Como regra geral, a lesão hepática é muitas vezes definida como clinicamente significativa quando a ALT for três vezes maior que o limite superior da normalidade (WATKINS, SEEFF, 2006). Os níveis séricos de  $\gamma$ -GT foram reconhecidas como um marcador de doença hepatobiliar. Condições que poderiam provocar o aumento dos níveis de  $\gamma$ -GT são diferentes, como agentes hepatotóxicos e outros fatores não-hepáticos, tais como renal, pulmonar e miogênica (incluindo distúrbios cardíacos). De fato,  $\gamma$ -GT não é simplesmente um marcador sensível para o fígado e desordens biliares, mas também pode servir como um marcador de risco para uma multiplicidade de outras doenças crônicas: a síndrome

metabólica, como obesidade, hipertensão, metabolismo lipídico, e, em particular, a diabetes do tipo 2 (WHITFIELD, 2001; LUNDBERG et al., 1994).

A medição de ácidos biliares no soro pode ser um indicador mais sensível da função hepática, e tem a vantagem de ser específico. Medição de ácidos biliares não é padrão na prática clínica. A concentração sanguínea de ácidos biliares é inferior a 10  $\mu\text{mol/L}$  sob condições normais, mas esta aumentada no caso de um distúrbio hepático ou das vias biliares (CHIANG, 1998).

Em análise do presente caso, percebe-se um aumento clinicamente significativo da enzima ALT durante todo o seu acompanhamento, inclusive nos momentos de afastamento das atividades laborais, como no afastamento por 90 dias concedidos pelo INSS. A conclusão diagnóstica foi de fígado reacional, porém sem descoberta da causa, devido a todos os outros exames realizados durante a investigação com especialista não demonstrarem alterações significativas. Devido à ausência de sintomatologia do colaborador, este recebeu alta do acompanhamento especializado.

A discussão sobre a possível relação com a atividade ocupacional tornou-se inconclusiva. A exposição decorrente de sua atividade ocupacional por quatro anos, seu histórico ocupacional com uso de agentes químicos em gráficas, a atividade concomitante na marcenaria da família e a exclusão de outros fatores que poderiam causar tais alterações, não permitiram estabelecer com propriedade o nexo ocupacional.

Na análise dos dados clínicos, exames laboratoriais e história ocupacional pregressa, permaneceu a dúvida se estas alterações das transaminases foram anteriores à admissão ou se o segundo trabalho na marcenaria da família, não interrompido durante o afastamento da empresa de rótulos adesivos, poderia ser o causador das alterações, por possível uso de agentes químicos não identificados pelos médicos assistentes. Devido ao ocorrido, foram inclusos na investigação ocupacional admissional os exames AST, ALT e  $\gamma\text{-GT}$  no PCMSO da empresa, para melhorar a investigação clínica de possíveis casos semelhantes e comprovar doença pregressa.

## **6 Conclusão**

A exposição decorrente de sua atividade ocupacional por quatro anos, seu histórico ocupacional com uso de agentes químicos em gráficas, a atividade concomitante na marcenaria da família e a exclusão de outros



fatores que poderiam causar tais alterações, não permitiram estabelecer com propriedade o nexos ocupacional; ressaltando-se a ausência de melhora dos parâmetros mesmo no afastamento da atividade por 90 dias.

## Referências

AMORIM, L. C. A. O uso dos biomarcadores na avaliação da exposição ocupacional a substâncias químicas. **Rev. Brasileira de Medicina do Trabalho**, v. 1, n. 2, p. 124-32, 2003.

BENICHOU, C.; DANAN, G.; FLAHAULT, A. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge, **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 46, p. 1331-1336, 1993.

BOYD, J. W. The mechanisms relating to increases in plasma enzymes and isoenzymes in diseases of animals. **Veterinary Clinical Pathology**, v. 12, p. 9-24, 1983.

CARVALHO, F. M. Enzimas hepáticas e refino de petróleo. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n.1, p. 92-8, 2006.

CHEN, J. D.; WANG, J. D.; JANG J. P.; CHEN, Y. Y. Exposure to mixtures of solvents among paint workers and biochemical alteration of liver function. **Brasil Journal Industrial Medicine**, v. 48, n. 10, p. 696-701, 1991.

CHIANG, J. Y. Regulation of bile acid synthesis. **Frontiers in Bioscience**, v. 3, p. d176-d193, 1998.

GOMES. A. Testes enzimáticos hepáticos na prática da medicina do trabalho. **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, v. 2, n. 1, p. 30-35, 2004.

HODGSON, M. J.; HEYL, A. E.; VAN THIEL, D. H. Liver disease associated with exposure to 1,1,1-trichloroethane. **Archives of Internal Medicine**, v. 149, n. 8, p. 1793-1798, 1989.

LUNDBERG, I.; NISE, G.; HEDENBORG, G.; HOGBERG, M.; VESTERBERG, O. Liver function test and urinary albumin in house painters with previous heavy exposure to organic solvents. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 51, n. 5, p. 347-53, 1994.

MALAGUARNERA, G.; CATAUDELLA, E.; GIORDANO, M.; NUNNARI, G.; CHISARI, G.; MALAGUARNERA, M. Toxic hepatitis in occupational exposure to solvents. **World Journal of Gastroenterol**, v. 18, n. 22, p. 2756-2766, 2012.

MARIA, V. A.; VICTORINO, R. M. Development and validation of a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. **Hepatology** 1997; v. 26, p. 664-669, 1997.

MEDEIROS. C. M.; AMORIM, L. C. A. Deposição óssea por fluoreto de alumínio: Intoxicação ocupacional? **Revista Brasileira de Medicina do Trabalho**, v. 1, n.1, p. 13-6, 2015.

CLEMENTINO, L. Q. *Alteração de enzimas hepáticas em trabalhador de empresa de rótulos adesivos: doença ocupacional?* R. Laborativa, v. 5, n. 2, p. 03-12, out./2016. <http://ojs.unesp.br/index.php/rlaborativa>

MISSLBECK, N. G.; CAMPBELL, T. C.; ROE, D. A. Increase in hepatic gamma-glutamyltransferase (GGT) activity following chronic ethanol intake in combination with a high fat diet. **Biochemical Pharmacology**, v. 35, p.399-404, 1986.

TENNANT, B. Hepatic function. In: Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML. Clinical Biochemistry of Domestic Animals. **Academic Press**, Toronto, p. 327-352, 1997.

TESCHKE, R.; RAUEN, J.; NEUEFEIND, M.; PETRIDES, A. S.; STROHMEYER, G. Alcoholic liver disease associated with increased gammaglutamyltransferase activities in serum and liver. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 132, p. 647-654, 1980.

WATKINS, P. B.; SEEFF, L. B. Drug-induced liver injury: summary of a single topic clinical research conference. **Hepatology**, v. 43, p. 618-631, 2006.

WHITFIELD, J. B. Gamma glutamyl transferase. **Critical Reviews n Clinical Laboratory Sciences**, v. 38, p. 263-355, 2001.

Artigo apresentado em: 20/05/2016

Aprovado em: 01/06/2016

Versão final apresentada em: 10/06/2016