



André Amaral Bravin^a
 <https://orcid.org/0000-0002-5910-3050>

Lucas Codina de Souza^b
 <https://orcid.org/0000-0002-4245-1622>

David Alan Eckerman^c
 <https://orcid.org/0000-0003-1144-4240>

Diane Schertler Rohlman^d
 <https://orcid.org/0000-0002-6697-1577>

^a Universidade Federal de Jataí (UFJ),
Curso de Psicologia, Laboratório
de Processos Psicológicos Básicos.
Jataí, GO, Brasil.

^b Universidade Federal de São Carlos
(UFSCar), Departamento de Psicologia,
Programa de pós-graduação em
Psicologia. São Carlos, SP, Brasil.

^c University of North Carolina, College
of Arts and Sciences, Department
of Psychology and Neuroscience.
Chapel Hill, NC, USA.

^d University of Iowa, College of Public
Health, Department of Occupational &
Environmental Health. Iowa City, IA, USA.

Contato:
André Amaral Bravin
E-mail:
bravin@ufj.edu.br

Este ensaio é baseado na tese
de doutorado de André Amaral
Bravin intitulada "Avaliação
neurocomportamental da exposição
ao n-hexano em trabalhadores de
indústrias de extração de óleo vegetal",
apresentada em 2014 ao Programa
de Pós-Graduação em Ciências do
Comportamento, da Universidade de
Brasília (UnB).

Os autores declaram que este
trabalho foi realizado com apoio da
Coordenação de Aperfeiçoamento
de Pessoal de Nível Superior –
Brasil (CAPES) – Código de
Financiamento 001, e que não há
conflitos de interesses.

Os autores informam que este trabalho
não foi apresentado em evento científico.

Recebido: 09/06/2020

Revisado: 13/01/2021

Aprovado: 16/04/2021

O monitoramento comportamental como medida de exposição ocupacional e ambiental de agentes tóxicos

*Behavioral monitoring as a measure of occupational and
environmental exposure to toxic agents*

Resumo

Introdução: o comportamento, como uma função biológica do organismo, pode ser tomado como objeto de estudo da neuropsicologia, já que parte do propósito dessa ciência é identificar, caracterizar e compreender as variáveis que o afetam, como a exposição crônica a agentes tóxicos. **Objetivo:** sustentar a ideia de que o comportamento humano pode ser utilizado como medida de identificação e avaliação da exposição ambiental e ocupacional de toxicantes. **Métodos:** este ensaio se apoia em revisão assistemática de literatura da área de toxicologia comportamental. **Resultados:** buscou-se caracterizar a abordagem comportamental como uma alternativa de mensuração em estudos epidemiológicos e apresentar algumas medidas e técnicas de avaliação neurocomportamentais. Discute-se a importância da padronização das baterias neurocomportamentais e suas limitações, além de exemplificar o seu uso potencial na triagem toxicológica com solventes (hexano). **Conclusão:** argumentou-se em favor da importância da toxicologia comportamental como área de interesse da saúde ocupacional, assim como da utilização de avaliações comportamentais na detecção precoce e prevenção de agravos à saúde dos trabalhadores, de modo a oferecer subsídios para o desenvolvimento de processos de produção mais seguros.

Palavras-chave: toxicologia; toxicologia comportamental; hexano; testes neuropsicológicos; saúde do trabalhador.

Abstract

Introduction: behavior, as a biological function of the organism, can be studied by neuropsychology, as this science seeks to identify, characterize, and understand the variables that affect it, such as exposure to toxic agents. **Objective:** to support the idea that human behavior can be used as a measure to identify and evaluate environmental and occupational exposure to toxic agents. **Methods:** based on a non-systematic literature review in the field of behavioral toxicology. **Results:** we sought to characterize the behavioral approach as a measurement alternative for epidemiological studies and presented some neurobehavioral measures and evaluation techniques. We discussed the importance and limitations of standardizing neurobehavioral test batteries and exemplified their potential use in toxicological screening with solvents (hexane). **Conclusion:** behavioral toxicology is an important field of study for occupational health. Behavioral evaluations can be used for early detection and prevention of occupational injuries, in order to offer subsidies for safer production processes development.

Keywords: toxicology; behavioral toxicology; hexane; neuropsychological screening; occupational health.

Introdução

Dificuldades metodológicas e éticas são impostas nas pesquisas cujo objetivo é a avaliação ocupacional ou ambiental do efeito de agentes tóxicos em participantes humanos. Pesquisas experimentais encontram óbvias barreiras éticas, pois, tecnicamente, consistem em expor uma pessoa ao toxicante. Estudos observacionais, por seu turno, envolvem limitações, como o conflito de interesse das indústrias quanto a avaliação de seus empregados, e, caso esse ponto seja superado, a disponibilidade de tempo dos participantes emerge. Outra dificuldade das pesquisas é a caracterização da exposição às substâncias químicas, já que a sua composição, pureza e duração podem não ser precisamente identificadas. E no que tange às avaliações neurocomportamentais, muitas são suscetíveis a confundidores ambientais e/ou pessoais, bem como à dificuldade de estimar exposições ocupacionais passadas¹⁻⁴.

Apesar das limitações, a maioria dessas investigações fundamenta-se em estudos observacionais. Diferentes abordagens epidemiológicas fornecem vantagens e desvantagens, de modo que essa escolha deve estar alinhada tanto aos objetivos da pesquisa, quanto às condições físicas, materiais e operacionais da investigação. Esse alinhamento deve considerar ainda as situações de exposições ambiental, quer sejam agudas em altas doses, ou crônicas em baixas doses. Nesse sentido, Eckerman et al.⁵ descrevem quatro abordagens utilizadas em estudos observacionais para estimar a exposição humana a agentes tóxicos: (a) comparações de grupos; (b) caracterização da exposição individual por meio de autorrelatos ou registros de arquivos; (c) avaliação biológica ou ambiental de exposição e (d) observação direta e repetida do comportamento. A última dessas quatro alternativas talvez seja a mais recente e controversa. Pois poderia o comportamento, em sua complexidade neurológica e psicológica, ser uma medida (síntese funcional) dos sistemas fisiológicos?

O que se busca defender e exemplificar neste texto é que a observação direta e o registro de comportamentos previamente determinados, são uma alternativa que permite estimar o grau de exposição ambiental a toxicantes, com moderado a alto grau de confiabilidade⁵. Embora a observação direta e repetida do comportamento possa apresentar vantagens frente às demais abordagens epidemiológicas (por exemplo a identificação precoce do efeito de toxicantes sobre o organismo), também possuiu limitações (como os resultados de testes que dependem do esforço do indivíduo testado), o que levanta novamente a questão do alinhamento desse delineamento frente aos objetivos e condições da investigação.

A necessidade de triagens dos efeitos tóxicos de substâncias é imperativa, e decorre do fato de que novos agentes químicos e contextos de uso se ampliam anualmente⁶. Assim, a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos da América (EPA) propôs uma bateria de testes comportamentais com roedores a título de “triagem” toxicológica. Os testes que compõem essa Bateria de Observação Funcional avaliam aspectos sensoriais, motores e autonômicos, cujas mudanças indicam exposição tóxica⁶⁻⁷. Essa necessidade também existe na avaliação com humanos, se fazendo necessário o desenvolvimento e padronização de baterias de triagem que possam identificar precocemente suas alterações comportamentais. Assim, o objetivo deste ensaio é sustentar a ideia de que o comportamento humano pode ser utilizado como medida de identificação e avaliação da exposição ambiental e ocupacional a agentes tóxicos. Argumentar-se-á que uma abordagem epidemiológica composta pela observação direta e repetida do comportamento apresenta diferenciais frente às demais abordagens, mas também limitações, o que pode torná-la necessária, porém não suficiente, nas triagens toxicológico-comportamentais em humanos.

Medidas e técnicas (neuro) comportamentais de avaliação em humanos

Medidas neurocomportamentais, que operam como uma medida secundária da integridade do sistema nervoso, podem ser influenciadas por agentes tóxicos. Mas deve-se atentar ao fato de que também podem ser influenciadas por outras variáveis que devem ser devidamente registradas, por exemplo: sexo, idade, escolaridade e contexto sociocultural-religioso do indivíduo. Se não controlados, esses fatores podem representar vieses nos resultados. Portanto, a aplicação de métodos neurocomportamentais deve contar com o controle e análise de variáveis confundidoras, via delineamentos de pesquisas e/ou testes estatísticos^{3,8-10}. As funções neurocomportamentais são brevemente caracterizadas a seguir, bem como possíveis meios para sua triagem.

Funções Cognitivas

Os testes cognitivos exigem desempenhos que requerem velocidade e precisão em curtos intervalos de tempo, quer sejam testes papel-lápis (analógicos), quer sejam mediados por computador (digitais). Dentro das funções cognitivas, encontram-se os testes de aprendizagem (que avaliam o “armazenamento” da informação) e memória (que avaliam a “evocação” da informação aprendida); testes de

pensamento (que avaliam a “organização mental” e a “reorganização da informação”); da função expressiva, no qual o nível de consciência é expresso (que avalia a maneira como uma informação atua sobre alguma operação cognitiva); e da função receptiva, que mensuram a seleção, aquisição, classificação e integração dessa informação^{3,11,12}.

Dentre esses, talvez os mais conhecidos sejam os testes de tempo de reação simples ou de escolha. Esses são tidos como testes de atenção com baixa demanda cognitiva, cujo propósito é mensurar o tempo de reação de uma resposta (latência de resposta) simples (por exemplo apertar um botão) e da percepção de um estímulo (visual ou auditivo). O tempo de reação simples cobre o processamento da informação desde a aparição do estímulo até o início da resposta (um análogo para atenção sustentada). Já o tempo de reação de escolha (que envolve dois ou mais estímulos e respostas correspondentes fixas), também cobre o processamento da informação anterior à emissão da resposta (um análogo para atenção seletiva)^{3,10}.

Outro exemplo típico, derivado da escala Wechsler de inteligência, é o *Digit Span Test* (um análogo para teste de memória). Na versão analógica, uma série de números padronizados é apresentada verbalmente e a resposta a ser dada é a repetição dos números da mesma maneira que foram emitidos. A maior sequência correta de dígitos, oralmente reproduzida – tanto na ordem direta quanto inversa – gera o escore para o *Digit Span Test*³. Outro teste de memória, neste caso baseado em processamento viso-espacial, é o Teste de Benton (analógico ou digital), nesse figuras mais ou menos complexas são apresentadas a quem é testado, que deve reproduzi-las desenhando-as ou identificando-as, entre outras opções disponíveis^{3,12}.

Funções Executivas

As funções executivas relacionam-se às habilidades de manejo e, se estão prejudicadas, o indivíduo apresenta dificuldade em gerenciar atividades paralelas, por exemplo. Esse déficit afeta diferentes aspectos do comportamento, como: a capacidade de autocontrole e autodirecionamento; impulsividade, irritabilidade, excitabilidade e rigidez; dificuldade na mudança da atenção; prejuízo na capacidade de iniciar atividades, na motivação, no planejamento e na realização de atividades em sequência^{3,12}.

Funções Psicomotoras

As funções psicomotoras representam a interface entre o comportamento e o ambiente. As dimensões quantificáveis das respostas motoras

incluem tempo, força, velocidade e limites espaciais do movimento. Prejuízos nas funções psicomotoras podem derivar de alterações em estruturas centrais ou periféricas específicas, e podem incluir tremores, postura distônica, alterações em taxas de piscar de olhos (relacionadas com prejuízos nos núcleos da base), nistagmo, perda de reflexos posturais e prejuízo na coordenação motora (relacionados com danos no cerebelo); diminuição na força de apreensão, mudanças na orientação das pernas e alterações de marcha (relacionados com nervos periféricos e junção neuromuscular)^{3,12}.

Em humanos, os testes mais comuns avaliam destreza manual, dentre os quais estão: (a) estabilidade (por exemplo segurar uma caneta sem deixar que ela toque as bordas de um quadro); (b) desenho de linha (como mover uma caneta em uma linha sem deixar tocar nas bordas); (c) precisão (por exemplo direcionar uma caneta em contato com um plano); (d) batidas (por exemplo tocar um plano suavemente em um tempo constante); (e) *Peg Board* (como manipular pregos em pequenos buracos). Nessas avaliações, velocidade e precisão são medidas e o teste é realizado sequencialmente com as duas mãos^{3,12}.

Personalidade, Humor e Emoção

A desregulação emocional é um sinal típico decorrente da exposição a agentes tóxicos. Em geral, é aferida por testes que avaliam tolerância à frustração, perda de sensibilidade emocional, capacidade de modulação de comportamento emocional e episódios de mudanças afetivas^{3,12}.

A maioria dos testes utilizados para esse tipo de avaliação são inventários de autoaplicação padronizados, os quais avaliam efeitos neurotóxicos crônicos ou agudos. Um exemplo é o EUROQUEST, amplamente empregado para avaliar efeito de solventes. O inventário aborda problemas neurológicos, de memória, concentração e de sono; sintomas psicossomáticos; labilidade de humor; cansaço; irritação; e características de personalidade como ansiedade-traço^{3,12}.

Funções Sensoriais

A avaliação de funções sensoriais, especialmente a discriminação de cores, tem sido comum principalmente ao se avaliar o efeito crônico de exposição aos solventes. O teste de saturação de Lanthony Panel D-15, por exemplo, identifica prejuízo na discriminação de cores do espectro azul-amarelo, classificada como discromatopsia adquirida. Nesse teste, o participante recebe 15 tampas removíveis (que representam passos perceptivos idênticos), as quais deve ordenar de acordo com a cor, a fim de formar

um círculo de matiz natural. O escore (baseando-se no Índice de Confusão de Cores) indica a distância que o indivíduo colocou a tampa de seu local adequado. A intoxicação por solventes (como a causada por tolueno, estireno e misturas), gera um aumento desse índice^{3,12}.

A avaliação do limiar auditivo também pode ser realizada em contextos de exposição aos solventes, especialmente ao tolueno, tendo como decorrência principal a perda de audição para altas frequências. Ademais, a função olfativa e a estabilidade em pé também têm sido alvo de pesquisas^{3,12}.

Tomando em conjunto essas descrições, observa-se que: (1) os comportamentos não são tidos como objeto de estudo em si mesmos, sendo evidências de alguma estrutura subjacente (como o sistema nervoso ou a personalidade), e (2) as “funções psicológicas” supramencionadas devem ser compreendidas como uma taxonomia comportamental, isto é, rótulos para padrões de respostas esperados frente a determinados tipos de estimulação. Assim, as funções psicológicas não deveriam ser tidas como “entidades independentemente”. Do contrário, além de confirmar o comportamento como manifestação de algo subjacente, abrir-se-ia a discussão sobre o seu uso explicativo, sua tautologia e eventuais erros de categoria¹³⁻¹⁴. Ademais, é imperativo considerar outra questão: a necessidade de padronização dessas avaliações, posto que a carência do controle de fatores confundidores externos (ambientais) ou internos (pessoais)³ poderiam afetar a acurácia, fidedignidade e validade das medidas comportamentais, limitando seu emprego em investigações epidemiológicas.

A padronização de avaliações (neuro) comportamentais para triagem toxicológica

Geralmente, a exposição ocupacional acidental provê os primeiros indícios do potencial neurotóxico de algum agente químico. A fim de caracterizar esse possível efeito, estudos de caso são realizados, acompanhados de avaliação da história médica, exames clínicos, neurológicos, testagem psicológica e/ou psiquiátrica. Testes sensorio-motores (marcha, coordenação, tônus muscular, sensibilidade ao toque e reflexos) podem ser aplicados e, por vezes, avaliações comportamentais, neurofisiológicas e técnicas de neuroimagem são incluídas para aprofundar a investigação ou caracterizar diagnósticos⁶. A diversidade de instrumentos e procedimentos de avaliação dificulta a comparação dos resultados. Diferentes baterias ou versões de um mesmo teste (analógico ou virtual), além de delineamentos de testagem, podem

gerar resultados conflitantes. É neste cenário que se encontram as pesquisas dos impactos dos toxicantes sobre as funções neurocomportamentais^{3,12}.

Assim, pesquisas observacionais têm se voltado ao desenvolvimento de testes padronizados, particularmente baterias de triagem para a identificação de efeitos precoces das exposições químicas. Para além da possibilidade das avaliações biológicas, avaliar as funções neurocomportamentais é uma alternativa para pesquisas com humanos, pois provê medidas quantitativas que podem ser empregadas em investigações epidemiológicas⁴. Essas baterias são compostas por diferentes testes, que fornecem uma avaliação não invasiva da integridade funcional do sistema nervoso, sendo sensíveis nas condições em que os déficits ainda não caracterizam uma patologia orgânica propriamente dita (níveis subclínicos). Evidenciar déficits subclínicos seria um indicador precoce de neurotoxicidade de um determinado agente químico¹⁵. Alguns autores^{3,6,16} listam como exemplos mais comuns dessas baterias a: *Neurobehavioral Core Test Battery* – NCTB, da Organização Mundial da Saúde, a *National Institute for Occupational Safety and Health*, a *Adult Environmental Neurobehavioral Test Battery* – AENTB, a *Swedish Performance Evaluation System* – SPES, o *Behavioral Assessment and Research System* – BARS, o *Neurobehavioral Evaluation System 2* – NES2 e a *Pediatric Environmental Neurobehavioral Test Battery* – PENTB, essa última desenvolvida especificamente para testagem em crianças^{6,12}. É importante frisar que esses testes se prestam a triagens iniciais e que alterações em suas medidas não devem ser consideradas isoladamente, devendo ser interpretadas à luz de dados mais específicos posteriormente¹².

Um ponto negativo é a maioria dessas baterias não ser computadorizada (por exemplo NCTB e SPES), e, quando o são, utilizam o hardware padrão – teclado e mouse (como o NES2). Em geral, os testes são comparáveis entre suas versões computadorizadas e analógicas. Mas, para que a comparabilidade dos testes se mantenha, a versão computadorizada deve considerar³: “(a) procedimentos padronizados de treino a fim de compensar a falta de experiência com computadores, (b) comunicação baseada em computador adaptada à fala, (c) dificuldades adaptáveis nas tarefas otimizadas para um ajuste de nível individualizado” (p. 275). Essas características prejudicam a aplicação em populações que carecem de instrução formal e/ou que não possuem domínio do computador¹².

Assim, Anger, Rohlman e outros colaboradores da *Oregon Health & Science University* alteraram os aspectos problemáticos de engenharia que compunham as baterias neurocomportamentais tradicionalmente utilizadas^{3,10,12,15,17} e, após adaptação

de testes derivados da literatura humana e animal, desenvolveram o *Behavioral Assessment and Research System* (BARS). Essa bateria já foi empregada a uma ampla variedade de populações, com diferentes níveis culturais e educacionais, garantindo maior precisão em medidas neurocomportamentais (ver Gimenes et al.¹⁵).

O BARS foi projetado para ser um sistema computadorizado que ensina o desempenho exigido no teste com o mínimo de suporte humano^{8-10,16,18,19}. A instrução da tarefa é dividida em pequenos passos e falada na língua nativa do participante. Além disso, estabelece um pequeno objetivo a ser alcançado e, uma vez atingido, segue-se para a próxima meta (caso contrário, repete-se a etapa)^{8,12,16,19,20}. O ensino para o cumprimento das tarefas que serão solicitadas pelo próprio teste deriva das técnicas de modelagem e instrução programada^{15,18,19} e, no caso do BARS, contam com três elementos básicos: instruções passo a passo; instruções gravadas vocalmente e apresentadas digitalmente; e um teclado deliberadamente simplificado e criado para esse propósito^{8,10,12,15,16,18}. As características de precisão na linguagem, o foco na atenção e as instruções interativas com *feedbacks* promovem o desempenho desejado nas tarefas^{8,19}. Portanto, o BARS é uma bateria neurocomportamental com administração padronizada, que pode ser mais facilmente utilizada, apesar da falta de familiaridade dos participantes com computadores^{8,10,12,20}.

A utilização do BARS se dá com a apresentação ininterrupta de uma série de testes controlados pelo computador. Embora as instruções sejam fornecidas pelo próprio sistema, é comum um pesquisador permanecer no local para tirar eventuais dúvidas, mesmo que garantindo o mínimo de interação possível¹⁰. Os testes que compõem o BARS são¹²: *Continuous Performance Test*; *Digit Span Test*; *Match to Sample Test*; *Progressive Ratio Test*; *Reversal Learning Test*; *Selective Attention Test*; *Serial Digit Learning*; *Simple Reaction Time*; *Symbol Digit Test* e *Finger Tapping Test*.

Muitos testes delineados no BARS foram retirados da neuropsicologia, incluindo aqueles com ampla história de uso em pesquisas transculturais. Outros têm como origem a psicologia cognitiva, que utiliza como modelos o desempenho cognitivo de animais para avaliar atenção, memória, aprendizagem, motivação, respostas psicomotoras, velocidade e coordenação motora. Outros testes (*match-to-sample*, *reversal learning*, *progressive ratio*, *selective attention*), por sua vez, possuem pouca história de uso em pesquisas de neurotoxicologia com humanos^{8,18}. O BARS tem apresentado boa acurácia, confiabilidade, validade e sensibilidade¹⁸, em geral, em todos os testes. A bateria já foi empregada no Brasil e tem provado ser sensível a variáveis que afetam

o desempenho neurocomportamental. Desta forma, supõe-se que pode ser útil na avaliação de pessoas expostas a agentes físico-químicos, por meio da comparação com pessoas não expostas, ou medidas antes-depois¹².

Nessa perspectiva, o comportamento é assumido como uma função biológica do organismo, como o são outras funções biológicas (por exemplo, a resposta inflamatória). A resposta inflamatória é uma medida direta de análise, um objeto de estudo legítimo em si mesmo, de forma tal que permite observá-la, analisá-la, e compreender quais variáveis a afetam (como os toxicantes)^{13,14}. Assim, o comportamento humano pode ser medido (variável dependente) para a identificação da exposição ambiental e ocupacional de agentes tóxicos (variáveis independentes). Para tanto, esse comportamento deve ser (1) caracterizado e observado repetida e diretamente, e, ao fazê-lo, (2) têm-se a possibilidade da identificação precoce do risco de intoxicação, mesmo em condições *sub-Threshold Limit Values* (sub-TLVs). Essa característica diferencia a abordagem comportamental das que são organicamente orientadas (por exemplo a eletrofisiologia), e, embora num primeiro momento possa parecer que as funções psicológicas não são válidas para caracterizar a exposição à toxicantes, justamente pela carência do correlato orgânico, esse é seu diferencial. O limite do aceite da evidência comportamental como um “índice” de toxicidade avança na mesma medida das evidências empíricas dessa relação.

A observação direta, repetida e sistemática do comportamento, pode ser suficiente para prover evidências da exposição aos toxicantes. Além disso, os comportamentos passíveis de observação não precisam ser as “funções psicológicas” supramencionadas, podendo ser comportamentos de exposição e prevenção de risco, conforme demonstrado por Eckerman e colaboradores⁵. Neste estudo, os autores objetivaram estimar a exposição de trabalhadores de lavouras de tomates à pesticidas. Uma série de comportamentos da rotina de trabalho dos colaboradores foi descrita (atividades como fazer a mistura do pesticida; utilizar máscara etc.) e, posteriormente, classificada em comportamentos de exposição ao risco (fazer a mistura) ou prevenção de risco (usar máscara). A observação direta, repetida e sistemática do comportamento desses colaboradores gerou escores de exposição e prevenção de risco, além de um escore total para cada um. Esse valor era fácil e intuitivamente interpretado: valores negativos representam pouca exposição; zero, a exposição “basal” (algo como o “trabalho prescrito”); e valores positivos representavam aumento da exposição (maiores valores, maior exposição).

O diferencial da utilização de baterias neurocomportamentais capazes de detectar alterações subclínicas^{3,4,6,15,16} seria possibilitar o aprimoramento de práticas de higiene industrial para trabalhadores em condição de insalubridade. A detecção de prejuízos motores ou neurais por testagens que residem unicamente no nível orgânico pode ser tardia e, quando confirmada, traz prejuízos trabalhistas à indústria e pode acometer maiores períodos de afastamento do empregado de seu posto de trabalho.

As limitações nas avaliações exclusivamente orgânicas não podem ou não devem desencorajar seu uso, antes disso, compreende-se que as avaliações comportamentais podem ser complementares em um cenário no qual a antecipação de uma intoxicação ocupacional, conforme estabelecido nas Normas Regulamentadoras do Ministério do Trabalho, pode prevenir maiores danos à saúde do trabalhador, além de reduzir o impacto trabalhista e orçamentário nas indústrias. A defesa é pela complementariedade das medidas, visto que todas possuem suas limitações e podem ser mais ou menos adequadas, a depender de seus objetivos ou contexto de avaliação. Cada medida provê uma dimensão da realidade, e sua utilização conjunta (mais do que isoladamente), é o que se defende neste estudo. Por fim, a detecção precoce da exposição a toxicantes pode ainda prover uma revisão dos protocolos de segurança ocupacional e/ou equipamentos da indústria, favorecendo, assim, a prevenção de problemas futuros. Supõe-se, então, que a agilidade no processo de detecção é uma variável crítica para a segurança ocupacional e higiene industrial, evitando ainda conflitos trabalhistas ou maiores gastos com medidas remediativas¹².

Exemplificando a avaliação (neuro) comportamental do n-Hexano

O n-hexano (normal-hexano), também conhecido como hexano, é amplamente utilizado como solvente, dispersante ou diluente, em diferentes produtos e processos de trabalho. É o hidrocarboneto alifático mais tóxico da classe dos alcanos e seu principal contexto de exposição é o ocupacional^{2,21-24}. A substância é naturalmente encontrada no gás natural e no petróleo bruto, e é refinada para uso isolado (solvente único) ou como componente em outras substâncias^{21,22,25-27}. Um dos usos industriais do hexano é no processamento de alimentos^{2,22,24}, principalmente na extração de óleo vegetal^{1,12} (soja, azeitona, girassol, algodão, entre outros). Esse agente é potencialmente nocivo à saúde, causando efeitos neurotóxicos, entre outras reações, e podendo ocasionar alterações comportamentais^{2,11,21-25,28}. A exposição ocupacional pode gerar sintomas como

a sonolência, tontura, fraqueza muscular, parestesia, prejuízo sensorial, visão turva, frieza nas extremidades, diminuição dos reflexos dos tendões, alteração em parâmetros eletrofisiológicos ou mesmo o quadro clínico de polineuropatia^{2,11,23-25,29-31}.

A partir da compreensão dos riscos no ambiente das indústrias, medidas de segurança no trabalho, como o uso de equipamentos de proteção individual (EPI), passaram a ser tomadas. Como a principal via de exposição é a inalação, estabeleceu-se o uso de respiradores com filtro químico para vapores orgânicos em baixas concentrações (até 1.760,00 mg/m³); e, em altas concentrações, equipamento de respiração autônoma ou conjunto de ar mandado. Ademais, não se deve comer, beber ou fumar nas áreas de manuseio ou estocagem do produto^{2,11,21-25,28}.

Assim posto, observa-se que o hexano afeta funções comportamentais cujos decrementos podem ser detectados precocemente em humanos por meio das baterias neurocomportamentais^{11,21,25-29,32}. Mas pesquisas com humanos dificilmente têm sido documentadas, quer seja pela carência de informações adequadas sobre os níveis de exposição, ou por sua exposição isolada dificilmente ocorrer. Ademais, diferentes delineamentos, métodos e contextos de investigação dificultam a interpretações dos dados. Alguns trabalhos mostram que, após exposição variando entre 10 e 60 minutos ao hexano comercial, em concentrações entre 3.520 e 17.600 mg/m³, manifestam-se sinais de intoxicação caracterizados por sonolência, tontura e depressão do Sistema Nervoso Central²⁵. A ocorrência de neuropatia sensório-motora periférica foi documentada em exposições variando entre 106 e 8.800 mg/m³, em trabalhadores que fabricavam sandálias ou impermeabilizadores expostos por períodos que excediam 8 horas por dia²⁵.

Como dito anteriormente, a avaliação neurocomportamental pode ser empregada em delineamentos de estudos observacionais, buscando identificar diferenças entre grupos de pessoas expostas a um determinado toxicante. Entretanto, a caracterização das alterações neurocomportamentais específicas do hexano é difícil, e um pequeno número de publicações com distintas baterias neurocomportamentais para caracterizar estas diferenças dificulta a generalização das relações funcionais obtidas¹². Os trabalhos mais recentes encontrados mantêm o foco de investigação em aspectos eletrofisiológicos. As avaliações comportamentais ainda são relativamente pouco realizadas^{1,2,12,23,24}.

Armstrong³³ apresenta um estudo de caso que investiga aspectos neuropsicológicos em uma técnica de laboratório de uma indústria petroquímica, sendo que parte de seu trabalho consistia em lavar os tubos

com hexano. A trabalhadora passou a apresentar sinais agudos de intoxicação e buscou auxílio médico 10 dias após a exposição. As avaliações mostraram lentificação cognitiva e motora, disgnosia visual e tátil e prejuízo na evocação de informações. Uma bateria neuropsicológica foi aplicada 10 semanas e 18 meses após a exposição. Os resultados demonstraram que a paciente apresentou supressão bilateral na percepção tátil, que perdurou por 18 meses, porém melhorou gradualmente com o passar do tempo. A velocidade no *Finger Tapping* não foi anormal, embora a coordenação motora fina tenha diminuído significativamente. Alterações de memória não foram notavelmente prejudicadas, embora o *Digit Span Test* tenha mostrado melhora na avaliação de 18 meses. A memória visual também apresentou prejuízo na primeira avaliação, melhorando nos 18 meses seguintes. A pesquisa conclui que as queixas sensoriais e motoras, somadas aos efeitos fisiológicos tardiamente desenvolvidos, são consistentes com uma neuropatia “branda”, não confirmada em testes neurológicos. Portanto, os efeitos do hexano podem resultar em neuropatia periférica subclínica, tendo dados cognitivos como os primeiros preditores dessa patologia, visto que funções cognitivas tendem a ser mais facilmente perturbadas do que as anormalidades motoras ou sensoriais¹².

Ainda buscando caracterizar o efeito isolado do hexano, recentemente Bravin^{1,12} realizou uma investigação da exposição ocupacional crônica de trabalhadores em duas indústrias de óleo vegetal no Brasil. Visto que a exposição a baixas doses do hexano já pode induzir alterações eletrofisiológicas^{2,24}, pesquisadores buscaram avaliar se a exposição crônica a baixas doses também poderia afetar o comportamento. As medidas comportamentais foram tomadas com o BARS e o teste de Romberg. A avaliação inicial, comparativa entre o grupo exposto e o controle, apontou uma diferença estatisticamente significativa no teste de Romberg e no percentual de acertos do último bloco do *Simple Reaction Time* (embora essa diferença não tenha ocorrido para a média geral do percentual de acertos, ou para os 4 blocos anteriores). Apesar dessas diferenças serem insuficientes e inconclusivas para a caracterização de um efeito toxicológico da exposição crônica dos trabalhadores ao hexano, o estudo^{1,12} demonstrou a viabilidade de aplicação do BARS nessa situação ocupacional.

A literatura que engloba “solventes” também tem sido eficaz em reportar déficits comportamentais, muito embora esses sejam influenciados simultaneamente por substâncias como o benzeno, tolueno, xileno, MBK, acetona, entre outros. Tsai et al.³⁴ realizaram uma investigação com trabalhadores de uma fábrica de tinta, em condições que controlavam efeito de exposição aguda e horário de aplicação

de testes neurocomportamentais do *Neurobehavior Evaluation System 2* (NES2). Entre os testes do NES2, listam-se: *Finger Tapping*, *Continuous Performance Test*, *Symbol-Digit Test*, *Pattern Memory*, *Visual Digit Span* e *Attention Switching*. Os trabalhadores foram divididos em grupos baseados em seus índices de exposição e suas atribuições (administrativo ou técnicos) na indústria. Uma regressão múltipla – controlada para os confundidores: sexo, idade, educação e consumo de álcool –, para técnicos, identificou diferenças estatisticamente significativas no *Continuous Performance Test*, *Pattern Comparison* (latência) e *Pattern Memory* (latência). No grupo administrativo, a regressão múltipla mostrou diferenças apenas no *Continuous Performance Test*. Concluiu-se novamente que a atenção e memória são as funções cognitivas afetadas antes do estabelecimento de uma neuropatia induzida por solventes em condições ocupacionais. Kang et al.⁹, que também avaliaram o desempenho neurocomportamental em trabalhadores expostos ao tolueno, obtiveram resultados onde o grupo com maior exposição apresentou maiores prejuízos nas medidas neurocomportamentais do que os grupos com exposição média ou baixa, para os testes *Digit Spam*, Tempo de Reação, *Finger Tapping*, *Symbol-Digit* e *Selective Attention*¹².

Por “subclínico”, a literatura trata tanto contextos cuja exposição esteja abaixo dos níveis de segurança estabelecidos para cada país (sub-TLVs – *Threshold Limit Values*), quanto manifestação de queixas precoces à detecção de alterações fisiopatológicas que as comprovem^{2,10,24,33,34}. Em conjunto, esses trabalhos sugerem que funções cognitivas podem ser afetadas em condições subclínicas de exposição a solventes, e que esses prejuízos comportamentais podem anteceder uma neuropatia também induzida por eles, citando como exemplo o hexano. Dentre as principais funções afetadas estão a coordenação motora, memória e atenção^{10,34}. Baterias neurocomportamentais podem prover um *screening* toxicológico dessas funções e identificar seu decremento antes do estabelecimento de uma neuropatia periférica.

Conclusão

Este ensaio apresentou a Toxicologia Comportamental como um possível campo de interesse da saúde ocupacional. Em um primeiro momento, buscou-se caracterizar a abordagem comportamental como uma alternativa viável de mensuração em estudos epidemiológicos⁵, em seguida, familiarizar o leitor com algumas medidas e técnicas de avaliação (neuro) comportamentais, culminando na exemplificação dessa triagem toxicológica com os solventes, mais especificamente, o hexano.

Em conclusão, argumenta-se que os métodos, protocolos e tecnologias derivadas da Toxicologia Comportamental podem fornecer importantes subsídios para o desenvolvimento de práticas industriais mais seguras. O comportamento como função biológica do organismo e foco de análise pode representar um diferencial inovador para a indústria; e a antecipação de problemas de saúde

de seus funcionários e da adoção de medidas preventivas, um diferencial competitivo. Tomar o comportamento humano como um índice de avaliação toxicológica e monitoramento da segurança e saúde ocupacional é uma forma de articular ciência básica, aplicada; desenvolvimento tecnológico e inovação em prol da saúde; além de um responsável desenvolvimento social¹².

Contribuições de autoria

Bravin AA e Eckerman DA contribuíram na elaboração e delineamento do projeto, no levantamento e na interpretação dos dados, na redação e revisão do artigo. Souza LC contribuiu na redação e revisão do artigo. Rohlman DS contribuiu na análise e interpretação dos dados. Todos os autores aprovaram a versão final publicada e assumem integral responsabilidade pelo trabalho realizado e o conteúdo publicado.

Agradecimento

Os autores agradecem especialmente ao Prof. Dr. Lincoln da Silva Gimenes (*in memoriam*), então membro do Departamento de Processos Psicológicos Básicos do Instituto de Psicologia da Universidade de Brasília, por sua participação como orientador do projeto de doutorado que deu origem a este trabalho.

Referências

1. Bravin AA, Souza LC, Oliveira RMM, Cardoso RM, Rohlman DS, Eckerman DA, Gimenes LS. Avaliação neurocomportamental da exposição crônica ao n-hexano em trabalhadores de indústrias de extração de óleo vegetal. In: da Cruz GG, organizador. JACs do Brasil. Temas em Análise do Comportamento. Brasília, DF: Instituto Walden4; 2019. p. 85-104.
2. Neghab, M, Soleimani, E, Khamoushian, K. Electrophysiological studies of shoemakers exposed to sub-TLV levels of n-hexane. J Occup Health. 2012;54(5):376-82.
3. Seeber A. Behavioral neurotoxicology. In: Greim H, Snyder R, editores. Toxicology and Risk Assessment: A Comprehensive Introduction. West Sussex: John Wiley & Sons; 2008. p. 265-79.
4. Anger WK. Assessment of neurotoxicity in humans. In: Tilson H, Mitchell C, editores. Neurotoxicology. New York: Raven Press; 1995. p. 363-86.
5. Eckerman DA, Coelho C, Gimenes LS, Huber ER, Rohlman DS, Anger WK. Behavioral observation used to estimate pesticide exposure for farm workers in Brazil. Psychol Neurosci. 2009;2(1):43-50.
6. Blake BL. Toxicology of nervous system. In: Hodgson EE, editor. A Textbook of Modern Toxicology. 3rd ed. Hoboken: John Wiley & Sons; 2004. p. 279-97.
7. Shell L, Rozum M, Jortner BS, Ehrich M. Neurotoxicity of acrylamide and 2,5-Hexanedione in rats evaluated using a functional observational battery and pathological examination. Neurotoxicol Teratol. 1992;14(4):273-83.
8. Anger WK, Rohlman DS, Sizemore OJ, Kovera CA, Gibertini M, Ger J. Human behavioral assessment in neurotoxicology: producing appropriate test performance with written and shaping instructions. Neurotoxicol Teratol. 1996;18(4):371-9.
9. Kang SK, Rohlman DS, Lee MY, Lee, HS, Chung SY, Anger WK. Neurobehavioral performance in workers exposed to toluene. Environ Toxicol Pharmacol. 2005;19(3):645-50.
10. Rohlman DS, Lasarev M, Anger WK, Scherer J, Stupfel J, McCauley L. Neurobehavioral performance of adult and adolescent agricultural workers. Neurotoxicology. 2007;28(2):374-80.
11. Sanagi S, Seki Y, Sugimoto K, Hirata M. Peripheral nervous system functions of workers exposed to n-hexane at a low level. Int Arch Occup Environ Health. 1980;47(1):69-79.
12. Bravin, AA. Avaliação neurocomportamental da exposição ao n-hexano em trabalhadores de indústrias de extração de óleo vegetal [tese]. Brasília, DF: Universidade de Brasília; 2014.
13. Latta KA, Chase PN. Behavior theory and philosophy. New York: Springer; 2003.
14. Baum WM. Understanding behaviorism: behavior, culture, and evolution. 3rd ed. New York: Wiley-Blackwell; 2017.

15. Gimenes LS, Eckerman DA, Vasconcelos LA. Toxicologia comportamental e comportamento de segurança: contribuições da análise do comportamento. In: Tourinho EZ, Luna SV, editores. *Análise do comportamento. investigações históricas, conceituais e aplicadas*. São Paulo: Roca; 2010. p. 219-38.
16. Rohlman DS, Gimenes LS, Ebbert C, Anger WK, Bailey SR, McCauley L. Smiling faces and other rewards: using the Behavioral Assessment and Research System (BARS) with unique populations. *Neurotoxicol*. 2000;21(6):973-8.
17. Anger WK. Neurobehavioural tests and systems to assess neurotoxic exposures in the workplace and community. *Occup Environ Med*. 2003;60(7):531-8.
18. Rohlman DS, Gimenes LS, Eckerman DA, Kang SK, Farahat FM, Anger WK. Development of the Behavioral Assessment and Research System (BARS) to detect and characterize neurotoxicity in humans. *Neurotoxicol*. 2003;24(4-5):523-31.
19. Rohlman DS, Sizemore OJ, Anger WK, Kovera CA. Computerized neurobehavioral testing: techniques for improving test instructions. *Neurotoxicol Teratol*. 1996;18(4):407-12.
20. Eckerman DA, Anger WK, Gimenes LS, Angerami JGTM. Avaliação neurocomportamental dos efeitos de agentes tóxicos. In: Brandão MZS, Conte FCS, Brandão FS, Ingberman YK, Moura CB, Silva VM, Oliane SM, editores. *Sobre comportamento e cognição (vol. 14). estendendo a psicologia comportamental e cognitiva aos contextos da saúde, das organizações, das relações pais e filhos e das escolas*. Santo André: ESETEC; 2004. p. 190-200.
21. Leite EMA. Solventes orgânicos. In: Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo JAO, editores. *Fundamentos de toxicologia (3rd ed.)*. São Paulo: Atheneu Editora; 2008. p. 275-324.
22. Joshi DR, Adhikari N. An overview on common organic solvents and their toxicity. *J Pharm Res Int*. 2019;28(3):1-18.
23. Pan JH, Peng CY, Lo CT, Dai CY, Wang CL, Chuang HY. n-Hexane intoxication in a Chinese medicine pharmaceutical plant: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):1-7.
24. Wang C, Chen S, Wang Z. Electrophysiological follow-up of patients with chronic peripheral neuropathy induced by occupational intoxication with n-Hexane. *Cell Biochem Biophys* 2014;70(1):579-85.
25. World Health Organization. Environmental health criteria 122: n-Hexane [internet]. Vammala: WHO; 1991 [acesso em 22 jun 2022]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/41283/9241571225-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
26. Dekant W, Anders MW. Toxicology of solvents. In: Grein H, Snyder R, editores. *Toxicology and risk assessment: a comprehensive introduction*. West Sussex: John Wiley & Sons, Ltd; 2008. p. 604-20.
27. National Institute of Occupational Safety and Health (EUA). Health Hazard Evaluation Report (HETA 80-256-1386) [internet]. Washington, DC: NIOSH; 1983 [acesso em 22 jun 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/80-256-1386.pdf>
28. DeCaprio AP. n-Hexane, metabolites, and derivatives. In: Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC, editores. *Experimental and clinical neurotoxicology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2000. p. 633-48.
29. Allen N, Mendell JR, Billmaier DJ, Fontaine RE, O'Neill J. Toxic polyneuropathy due to methyl n-butyl ketone. *Arch Neurol*. 1975;32(4):209-18.
30. Abbritti G, Siracusa A, Cianchetti C, Coli CA, Curradi F, Perticoni GF, De Rosa F. Shoe-makers polyneuropathy in Italy: the aetiological problem. *Br J Ind Med*. 1976;33(2):92-9.
31. Mutti A, Ferri F, Lommi G, Lotta S, Lucertini S, Franchini I. n-Hexane-induced changes in nerve conduction velocities and somatosensory evoked potentials. *Int Arch Occup Environ Health*. 1982;51(1):45-54.
32. Bus JS, Deyo D, Cox M. Dose-dependent disposition of n-hexane in F-344 rats after inhalation exposure. *Fundam Appl Toxicol*. 1982;2(5):226-9.
33. Armstrong C. Longitudinal neuropsychological effects of n-Hexane exposure: neurotoxic effects versus depression. *Arch Clin Neuropsychol*. 1995;10(1):1-19.
34. Tsai SY, Chen JD, Chao WY, Wang JD. Neurobehavioral effects of occupational exposure to low-level organic solvents among Taiwanese workers in paint factories. *Environ Res*. 1997;73(1-2):146-55.