

Genética, biologia molecular e ética: as relações trabalho e saúde*

Genetics, molecular biology and ethics:
work and health connections

Gilka Jorge Figaro Gattás¹

Marco Segre¹

Victor Wünsch Filho²

Abstract *This paper provides a discussion about the increasing development of genetics and molecular biomarkers technologies and consequent impact on practices of occupational health. Genetic analysis could be in specific populations at occupational, pharmacological or environmental exposures. Current knowledge of human genome open up the possibility of individual genetic screening of disease susceptibility among those exposed in workplaces to chemical or physical hazards, or for late onset hereditary disease. Epidemiological studies including genetic and molecular biology approaches have been designed to evaluate the interaction of genetically determined metabolic variants with different environmental exposures on the risk of diseases. The strategy for worker's health promotion must be maintained on the surveillance of hazardous exposure risks in occupational settings and not in worker's genetic screening. Ethical behavior in occupational health can vary from country to country and even between occupational health practitioners and researchers. To discuss the need for a social responsibility context in the use of genetic information in which ethical actions in occupational health could be conducted is the main purpose of this paper.*

Key words *Molecular genetics, Workers health, Ethics, Genetic screening, Genetic epidemiology*

Resumo *O artigo discute o impacto dos avanços da genética e da biologia molecular sobre a prática em saúde ocupacional. O conhecimento atual sobre o genoma humano permite, em certas circunstâncias, identificar fatores individuais de suscetibilidade a doenças em situações de exposição a substâncias químicas ou físicas, ou ainda, a doenças genéticas de manifestação tardia. Estudos epidemiológicos incorporando elementos da genética e da biologia molecular têm sido desenhados para avaliar a interação de variantes metabólicas e exposições ambientais no risco de ocorrência de diferentes doenças. Apesar desta perspectiva, considera-se que as pesquisas nesta área são ainda incipientes. A estratégia para a redução dos danos causados à saúde do trabalhador deve continuar a ter como base, prioritariamente, a modificação e a adequação dos ambientes de trabalho e não a especificação genética da força de trabalho. Introduzir a discussão sobre a necessidade de definir princípios de responsabilidade social no uso de informações genéticas e que possam reger ações éticas em saúde do trabalhador é uma das propostas principais deste artigo.*

Palavras-chave *Genética molecular, Saúde do trabalhador, Ética, Rastreamento genético, Epidemiologia genética*

* Este trabalho foi conduzido dentro do escopo de suporte financeiro da USP/Fapesp/FMUSP.

¹ Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Rua Teodoro Sampaio, 115, 05405-000 São Paulo SP. gfgattas@usp.br

² Departamento de Epidemiologia, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. wunsch@usp.br

Introdução

De acordo com a legislação trabalhista, empregadores podem selecionar seus empregados com base no grau de instrução e na experiência profissional anterior, mas não podem usar como critério de seleção condições específicas como idade, sexo, cor de pele e origem étnica. Atualmente, informações sobre o perfil genético de candidatos a emprego têm sido incluídas em processos seletivos. Nos Estados Unidos, estudos recentes estimaram que cerca de 7% das empresas americanas já fazem uso do *screening* genético na seleção de seus trabalhadores (Austin *et al.*, 2000). O número de informações genéticas tende a aumentar constantemente e, entre as numerosas razões apontadas para o uso destas informações como critério para seleção de trabalhadores, destaca-se a possibilidade de identificar indivíduos suscetíveis de virem a apresentar determinadas doenças como decorrência da interação entre a especificidade de um genótipo particular e a exposição a substâncias tóxicas presentes no ambiente de trabalho.

A discriminação genética no trabalho, apesar das novas tecnologias da biologia molecular, não é um fato novo. Na década de 1970, bem antes do início do Projeto Genoma Humano, os negros americanos que possuíam traços genéticos para anemia falciforme eram impedidos de contratação em determinadas ocupações, embora apresentassem condições adequadas de saúde e ausência de riscos de virem a desenvolver a doença (Rothenberg *et al.*, 1997). A primeira legislação proibindo esse tipo de intervenção segregacionista ocorreu na Carolina do Norte, em 1975, estendendo-se posteriormente para os demais estados americanos.

A biologia molecular tem fornecido as ferramentas básicas para geneticistas e epidemiologistas aprofundarem-se nos mecanismos moleculares que influem na variação da distribuição de doenças nas famílias e nas populações. A divulgação da seqüência do genoma humano em fevereiro de 2001 (Venter *et al.*, 2001) abriu uma nova era para a biologia, a medicina e a saúde pública. O Projeto Genoma Humano gerou uma imensa base de dados de seqüências genômicas e número crescente de genes é descrito. Atualizações permanentes estão disponíveis no endereço eletrônico do National Center for Biotechnology Information (NCBI) dos Estados Unidos ([www.ncbi.nlm.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

[nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). A velocidade com que esse conhecimento vem sendo disseminado traz, ao lado da esperança de cura para certas doenças, o receio das conseqüências adversas que possam vir a sofrer indivíduos saudáveis, porém portadores de determinadas alterações genéticas (Ellsworth & Manolio, 1997).

As informações e as tecnologias disponibilizadas com o desenvolvimento do Projeto Genoma Humano têm potencial para modificar gradativamente a compreensão e os conceitos atuais sobre os mecanismos de prevenção, diagnóstico e tratamento de inúmeras doenças crônicas bastante comuns como câncer, demência, doença de Alzheimer, Mal de Huntington, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença coronariana, asma e outras alergias, bem como outras doenças com expressão epidemiológica em saúde pública. Por meio de técnicas de biologia molecular é possível não apenas identificar precocemente determinadas doenças, mas também detectar indivíduos suscetíveis e, ainda, avaliar no meio interno do organismo o grau de exposição a agentes exógenos (Wünsch Filho & Gattás, 2001). Fatores ambientais, tanto os ligados ao estilo de vida quanto os decorrentes de exposições nos locais de trabalho ou no ambiente geral, têm influência distinta sobre os indivíduos com relação ao risco de determinadas doenças. As diferenças interindividuais parecem estar associadas à capacidade de ligação de substâncias exógenas ao DNA e à variabilidade na capacidade de reparo dos danos causados no material biológico das células, e também à herança genética, fatos que, isoladamente ou em conjunto, aumentariam o risco individual para a ocorrência de doenças na dependência de interação com fatores ambientais (Khoury, 1998; Taningher *et al.*, 1999).

Considerando-se que grande parte da exposição a agentes tóxicos ocorre em ambientes ocupacionais, muitos estudos têm sido realizados nas últimas décadas nos países desenvolvidos com o objetivo de identificar indivíduos portadores de genes responsáveis pela maior ou menor susceptibilidade a esses agentes. Isto deverá modificar e ampliar substancialmente o espectro de ações a serem aplicadas na saúde ocupacional. Nas próximas décadas, a identificação de danos não perceptíveis (diagnóstico preditivo), com possíveis efeitos num futuro mais distante sobre a qualidade de vida dos indivíduos, será objeto privilegiado de interesse em saúde do trabalhador.

Também deverá se tornar tema central de pesquisas, e conseqüentemente de preocupação para a intervenção pelos serviços de saúde, a compreensão dos mecanismos de interação entre genes e exposições ambientais e seus efeitos na reprodução, com potencial interferência na saúde da progênie dos trabalhadores expostos.

Não apenas em pesquisas, mas também no acompanhamento clínico, visando ao diagnóstico precoce de indivíduos com potencial suscetibilidade genética em populações específicas expostas a situações de risco, o uso de técnicas de biologia molecular envolve a coleta e o armazenamento de amostras biológicas, a análise e a interpretação dos resultados obtidos. Então, a discussão dos potenciais riscos destes procedimentos, tanto para o indivíduo como para a comunidade, é sempre fonte de preocupações e conflitos éticos (Ellsworth & Manolio, 1997; Holtzman & Andrews, 1997; Wicks *et al.*, 1999).

O objetivo deste artigo é discutir aspectos relacionados à evolução da genética e da biologia molecular, procurando identificar as influências deste novo conhecimento para a pesquisa epidemiológica das relações trabalho-saúde e para as ações em saúde do trabalhador; examinar as inter-relações e interfaces destes campos e as implicações éticas deste processo.

Aplicações e limites da genética e da biologia molecular

O campo da genética molecular expande-se muito rapidamente para além da abrangência tradicional da genética médica, como a identificação de erros inatos do metabolismo e de defeitos congênitos (Khoury *et al.*, 1993). Deve-se considerar, entretanto, que muito ainda deverá ser estudado antes de se obter o mapeamento e a seqüência completa de genes relacionados a diferentes doenças. Mas, sem dúvida, os dados acumulados pelo Projeto Genoma Humano, com um sistema integrado de informações, deverá influenciar gradativamente a prática da medicina e da saúde pública no decorrer do século 21, modificando de forma profunda a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de doenças (Collins, 1999). Há estudos apontando genes que seriam potencialmente responsáveis, por exemplo, pelo alcoolismo, tabagismo e distúrbios comportamentais (Plot-sky & Nemerof, 1998; Bergen & Caporaso,

1999; Collins & Mckusick, 2001). Este tipo de informação genética, potencialmente, apresenta riscos de usos inadequados nos locais de trabalho e por companhias seguradoras. Os efeitos de tudo isso sobre a práxis em saúde do trabalhador são evidentes, embora não possam ainda ser completamente dimensionados.

Exposições ambientais e biomarcadores moleculares

Os avanços da genética molecular ampliaram o espectro das abordagens epidemiológicas e novos sub-ramos foram propostos e desenvolvidos, como a epidemiologia genética (Khoury *et al.*, 1993; Khoury, 1998) e a epidemiologia molecular (Hulka *et al.*, 1990; Schulte & Perera, 1993). Essas abordagens permitiram uma melhor compreensão da interação entre fatores ambientais e genéticos na causalidade de doenças, aspecto central na epidemiologia moderna (Wünsch Filho, 2000).

Em geral, as avaliações de exposições nos locais de trabalho têm sido conduzidas pela mensuração de substâncias químicas ou agentes físicos presentes num determinado ambiente confinado. Apesar das inúmeras críticas sobre os limites destes procedimentos analíticos, este tipo de avaliação tem sido a rotina empregada pela área de higiene industrial, que pouco mudou suas práticas nas últimas décadas (Armstrong *et al.*, 1992). Entretanto, é crescente, por exemplo, o número de processos produtivos que são considerados cancerígenos, ou seja, atividades nas quais se observa excesso de câncer entre os trabalhadores que as exercem (IARC, 1987; 1999a; 1999b; 1999c). Nestas situações, o trabalhador está exposto a um perfil de misturas complexas de químicos com potencial deletério sobre a sua saúde (Vainio *et al.*, 1990). Este fato é particularmente verdadeiro na indústria da borracha. A ausência de estudos epidemiológicos com detalhes sobre diferentes exposições dificulta estabelecer a associação entre substâncias químicas específicas utilizadas no processo industrial da borracha e localizações particulares de câncer. A razão fundamental desta deficiência é a considerável quantidade de aditivos químicos (várias centenas) utilizados neste processo produtivo. Além disso, a necessidade de altas pressões e temperaturas na fase de vulcanização produz muitas outras substâncias químicas desconhecidas que são continuamente liberadas no ambiente. Esta condição de exposição

complexa apresenta diferenças entre fábricas, tipo de produção e controle tecnológico, e variações na prática de trabalho.

Os contínuos avanços da biologia molecular têm potencial para auxiliar na distinção de substâncias presentes nos ambientes de trabalho e caracterizar exposições específicas (Perera & Dickey, 1997). Se a composição química de uma mistura complexa é bem caracterizada e detalhada do ponto de vista toxicológico e epidemiológico, então indicadores de exposição específicos de dose externa, interna e biologicamente efetiva, podem ser obtidos. Em particular, na avaliação das doses biológicas efetivas os biomarcadores moleculares podem ser úteis. Entretanto, a seleção de um biomarcador apropriado como índice de exposição a determinado cancerígeno é bastante difícil. As concentrações de substâncias nas misturas complexas variam nos ambientes de trabalho e no tempo. Uma estratégia para identificar as frações atribuíveis a componentes específicos na mistura seria utilizar uma avaliação por etapas (Perera *et al.*, 1990; Vermeulen, 2001). Inicialmente, a exposição ambiental é caracterizada da forma mais completa possível. Isto provê uma estimativa do padrão de exposição para a mistura química e, se possível, para seus constituintes individuais. Esta etapa tem sido o limite convencional da higiene industrial. A segunda etapa seria analisar a relação entre exposição ambiental e biomarcadores de exposição de relevância. A identificação e a quantificação de efeitos genotóxicos precoces no meio interno dos indivíduos desdobram-se desde biomarcadores inespecíficos (aberrações cromossômicas, trocas de cromátides irmãs, mutações gênicas, ativação de oncogenes) a biomarcadores específicos de exposição a um tipo de classe química (por exemplo, adutos de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos-DNA), e, posteriormente, biomarcadores de exposição a um químico específico (por exemplo, adutos de benzopireno-DNA). Nesta última etapa, identificam-se as contribuições da biologia molecular que poderão ser incluídas nos procedimentos de rotina de avaliação ambiental num futuro próximo.

Os estudos epidemiológicos com marcadores moleculares, como os adutos de DNA no pulmão e as aberrações cromossômicas nos linfócitos, podem sugerir um risco potencial precoce. Entretanto, deve-se ressaltar que a mensuração direta deste potencial mutagênico por meio destes biomarcadores nunca de-

teceu um cancerígeno importante e, mesmo atualmente, não pode prover estimativas de risco confiáveis (Peto, 2001).

Suscetibilidade individual e biomarcadores moleculares

As exposições ocupacionais podem atuar como agentes silenciosos na indução de danos no DNA. Os estudos desenvolvidos para a compreensão da carcinogênese constituem-se nos mais avançados modelos construídos para a compreensão das relações entre exposições ambientais e suscetibilidade individual. O câncer é atualmente considerado uma doença genética que se manifesta pelo acúmulo de mutações no DNA no decorrer de um espaço de tempo quase sempre longo (para uma revisão de biomarcadores em câncer ver referência Wunsch Filho & Gattás, 2001). O acúmulo de alterações no material genético da célula depende de vários fatores endógenos como sexo, idade e constituição genética, e exógenos como hábitos de consumo, alimentação, uso de medicamentos, exposição a químicos, etc. A análise da combinação destes fatores endógenos e exógenos pela epidemiologia visa inferir o risco individual de um trabalhador vir a desenvolver câncer, frente a uma determinada ocupação. Existe grande variabilidade, de indivíduo para indivíduo, quanto à capacidade de biotransformação e eliminação de substâncias químicas estranhas ao organismo também denominadas xenobióticos.

Dois tipos principais de enzimas estão envolvidas no metabolismo de xenobióticos: as enzimas da família do citocromo P450 (enzimas da fase I de metabolização), responsáveis por reações de oxidação de substâncias exógenas em compostos eletrofilicos, e enzimas da fase II, as quais atuam geralmente como enzimas de inativação de compostos e incluem as da família da glutathione-S-transferase (GSTs) e N-acetil-transferase (NATs) (Parkinson, 1996). Essas enzimas, geneticamente determinadas, regulam a intensidade e duração dos efeitos de xenobióticos no organismo e desempenham papel principal na toxicidade e carcinogenicidade de substâncias químicas. Associações entre determinados genótipos destas enzimas e incidência de neoplasias vêm sendo descritas na literatura (Caporaso *et al.*, 1992; Smith *et al.*, 1995; Raunio *et al.*, 1995).

Após extração do DNA, a identificação dos diferentes genótipos enzimáticos é possível

através da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR – polymerase chain reaction), seguida de tratamento com enzimas de restrição específicas. Os genótipos são classificados de acordo com a presença ou ausência do gene em estudo (*null genotype*) ou de sítios de restrição específicos os quais permitem revelar mutações na seqüência gênica (Figura 1).

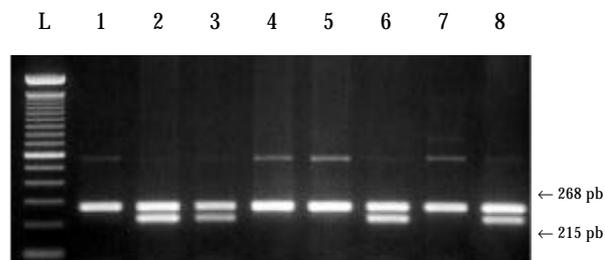
Portanto, de forma análoga, por meio de técnicas relativamente simples de biologia molecular é possível caracterizar o genótipo de um indivíduo quanto a determinados genes de suscetibilidade, logo após o nascimento e antes de quaisquer exposições ou manifestações clínicas de distintas doenças. Estes testes possibilitam monitorar o trabalhador exposto, promovendo uma ação primária de prevenção, mas também permitem classificar indivíduos “mais ou menos” resistentes à determinada exposição. Apesar dos evidentes aspectos benéficos, este conhecimento apresenta potencial para gerar discriminação genética. A utilização desta informação na prática da medicina do trabalho suscita questionamentos ainda sem resposta, mas que necessitam discussões urgentes pela comunidade científica e sociedade civil: é lícito realizar o *screening* genético para estas enzimas, visando a uma maior proteção no futuro para os indivíduos portadores de genes desfavoráveis? Como poderá ser usada esta informação quando a ocupação exercida, ou a ser exercida, representar um risco potencial ou iminente? Qual tipo de ocupação será selecionada para um trabalhador que apresentar constituição genética “favorável” à exposição? Poderão esses testes constar entre os solicitados no exame pré-admissional? Poderão esses resultados constituir a “identidade genética” de indivíduos e impedir ou mesmo prejudicar contratações? Serão os homens no futuro prisioneiros da genética?

Considerações éticas no uso de marcadores genéticos

O Projeto Genoma Humano inovou neste tipo de pesquisa básica e destinou 3-5% dos recursos para pesquisas sobre aspectos éticos, legais e sociais decorrentes da manipulação de material genético. O grupo ELSI (Ethical, Legal, and Social Issues Research), integrante do corpo do projeto, e composto por cientistas sociais, advogados, teólogos, entre outros, foi criado com o objetivo de promover discussões

Figura 1

Representação dos produtos de amplificação por PCR do gene da família da glutathione-S-transferase (GSTM1) e da β -globina (268 pb) que serviu de controle positivo da reação.



A identificação do genótipo nulo (ausência do gene GSTM1) é feita em gel de agarose (2%) corado com brometo de etídeo. Os indivíduos nas colunas 2, 3, 6 e 8 são classificados como GSTM1 positivos por apresentarem um fragmento de DNA de 215 pb. Os demais são classificados como genótipo nulo por não apresentarem a fração de DNA correspondente (Gattás & Soares-Vieira, 2000).

e estabelecer orientações sobre os dilemas advindos com a melhor compreensão do genoma, principalmente os relacionados à segregação e ao determinismo genético (<http://www.orln.gov/hqmis/elsi/elsi.html>).

A pesquisa de marcadores genéticos promove o reconhecimento de elementos de extrema importância para a prevenção de doenças, mas é um assunto que requer reflexão no âmbito legal, ético e social, com amplo leque de responsabilidades, para impedir que seu uso, de forma não orientada, possa vir a acarretar danos profundos na sociedade. De fato, a identificação de conflitos éticos, ou seja, a não observância dos princípios básicos de beneficência, respeito e justiça ao indivíduo, nem sempre é fácil de ser definida e delimitada, e requer o envolvimento no debate de ampla gama de setores da sociedade (Goodman & Prineas, 1996).

Conhecimento genético e discriminação

Todo avanço científico traz expectativas, esperanças e, também, medo. Assim foi com a descoberta da fissão nuclear e a criação de uma nova fonte de energia capaz de produzir progresso na qualidade de vida, mas podendo também ser utilizada destrutivamente, aniquilando povos com bombas ou pela poluição radioativa, inviabilizando a vida na Terra. Assim é, já no plano dos costumes, quando se aperfeiçoam os métodos de reprodução assistida, dan-

do a possibilidade a casais inférteis de terem prole, mas se teme a desestruturação da família tradicional e “a invasão pelo homem de um setor considerado privativo de Deus”. Na verdade, o que assusta são as formas de utilização dos novos conhecimentos e das novas técnicas, e não as descobertas em si. Não parece razoável que se possa reprovar a descoberta da energia nuclear, embora seja cabível, mormente face aos desastres nucleares já ocorridos, temerem-se as conseqüências de sua utilização imprópria ou sem as devidas cautelas.

Todos esses temores são freqüentemente exagerados e infundados, pois desconsideram que a subjugação, a discriminação, o genocídio, e todas as formas de injustiça existem e prosperam desde sempre, mesmo sem qualquer impulso científico. Ademais, toda postura inquisitorial, obstaculizando o desenvolvimento técnico-científico, só produz estagnação sem qualquer avanço moral. O processo de mudanças da moralidade está condicionado ao necessário ajuste, contínuo, dos valores tradicionais às novas situações que se apresentam como decorrência do desenvolvimento da humanidade.

Em tempos em que se realiza, com aceleração constante, o seqüenciamento do DNA, em que se vão descobrindo os elementos genéticos que influem na qualidade de vida, e, ainda mais, quando já se vislumbra a intervenção do homem no gene, alterando suas próprias características e mesmo de gerações futuras, é compreensível que se temam as conseqüências desse progresso, e que se afirme, com certo pavor: o Homem não pode querer brincar de Deus! (Como se esse procedimento lúdico não tivesse sempre acompanhado a evolução da espécie, incluindo-se aí a descoberta de medicamentos que extinguíram doenças e alongaram a vida... o que também poderia ser considerado um atentado contra os desígnios divinos!).

É perfeitamente compreensível que haja esperanças e receios decorrentes da conclusão do Projeto Genoma Humano. A ciência progride descortinando os determinantes da vida, particularmente na presciência de doenças, e interfere assim no comportamento e nas escolhas a serem feitas. Com base nessas premissas, talvez, erroneamente, pudesse ser depreendido que o homem é tão somente o resultado de um projeto de informática transcendental.

Ainda que se tragam as especificidades da

biologia molecular para dentro de seus limites, isto é, não atribuindo ao DNA o papel de determinante que às vezes se lhe confere, resta considerar que se trata de um conjunto de informações extremamente importante para a previsão de múltiplas situações vinculadas à saúde. Assim, suscitam-se variados dilemas éticos inerentes tão apenas ao fato de se empreender um estudo desse tipo em voluntários, ou referentes à utilização por terceiros (agentes de seguros, serviços de saúde ocupacional, o próprio estado) dos dados obtidos.

Toda pesquisa de marcadores genéticos a partir de amostras biológicas de voluntários deve caminhar necessariamente em parceria com eles. Não se restringe essa participação ao consentimento informado, mas também à comunicação a cada sujeito, durante a condução da pesquisa, de tudo o que estiver sendo observado, tendo ele o direito a qualquer momento de pedir a suspensão de sua participação. Será, portanto, extremamente importante a essa altura que a informação seja precisa, consentânea com o mais atualizado pensamento científico, sem minimizar nem superdimensionar a possível influência que o achado de um marcador genético específico poderá ter. Quanto à adesão não há por que hesitar, nesses casos, ao princípio da autonomia. Um voluntário, devidamente informado quanto ao alcance que a detecção de determinadas alterações poderá ter sobre sua vida e de seus descendentes, tendo uma opção plena de participação no projeto, assumirá conseqüentemente o ônus de administrar as tensões que esse conhecimento lhe propiciará. Não tem grande peso, neste instante, o registro do fato de que o estudo de seus marcadores genéticos lhe dará algumas condições de atenuar, na medida do possível, os aspectos deletérios de seu genoma. Trata-se apenas de assumir, ou não, conscientemente, algum papel na administração de seu futuro. Há que se levantar, nesta ocasião, a possibilidade de um voluntário dispor-se a participar de uma pesquisa, e, ele mesmo, passar a recusar as informações referentes aos achados que forem sendo feitos. Poderá um pesquisador aceitar o prosseguimento do estudo, estando ele impedido, nessa situação, de indicar medidas para a prevenção ou atenuação de algum futuro malefício que possa advir da herança genética detectada naquele indivíduo?

As questões assim postuladas sequer consideram um outro aspecto importante, as repercussões da informação da bagagem gené-

tica individual dentro das famílias. No estudo das características genéticas está implícito que as mesmas são herdadas e, em conseqüência, os genes sadios, potencialmente defeituosos ou certamente mutados, se encontram dispersos dentro daquela família modificando de forma substancial o valor de um resultado individual. Como se sentiriam irmãos e demais familiares de um jovem que tivesse sido rejeitado no emprego por apresentar genes desfavoráveis quanto ao risco de exposição a substâncias químicas?

Marcadores genéticos e saúde do trabalhador

O seqüenciamento do genoma humano torna-se gradativamente um elo importante entre indivíduos e instituições. As relações entre indivíduos e empregadores, escolas, seguros de saúde, são todas potencialmente influenciadas e modificadas pelo conhecimento do DNA. A genética hoje, além de cuidar do patrimônio genético e da conservação das espécies, emprega tecnologias que permitem identificar mutações no DNA responsáveis pela formação de produtos gênicos não eficazes. É possível, desta forma, identificar não só fatores individuais de suscetibilidade como também doenças genéticas monogênicas ou multifatoriais de manifestação tardia. O *screening* genético de doenças monogênicas, como Huntington e Alzheimer, com sérias repercussões potenciais na saúde do indivíduo e na sua performance no trabalho, não garante a manifestação da doença no futuro, pois depende também da expressividade e penetrância do gene identificado. Assim sendo, portadores de genes mutados podem nunca vir a apresentar doença. Trabalhadores geneticamente suscetíveis podem nunca manifestar uma determinada doença, simplesmente por exercerem atividades em ambientes de trabalho adequados, onde os riscos potenciais de exposição estão controlados (Rawbone, 1999). Outro fator relevante diz respeito à variabilidade genética desses marcadores em diferentes grupos étnicos. Embora importante do ponto de vista evolutivo, essa variabilidade genética pode levar também à segregação ocupacional de minorias étnicas (Soskolne, 1997).

Ainda importante a considerar no *screening* genético é a confiabilidade dos métodos utilizados para identificar a presença do gene mutado e o risco inerente aos portadores. Mes-

mo com testes genéticos com especificidade e sensibilidade acima de 90%, deve-se considerar a freqüência da manifestação da doença na população em estudo. A baixa prevalência da doença na população indica que somente uma fração mínima de indivíduos identificados como positivos realmente terá a doença. Assim, aceitando-se os resultados de *screening* genéticos, todos demais poderão ser, erroneamente, desclassificados para uma determinada função (Van Damme *et al.*, 1995).

As metodologias utilizadas são cada vez mais eficazes para identificar um número crescente de marcadores genéticos em uma única reação, por meio de uma só gota de sangue, que pode ser armazenada e estocada infinitamente em um suporte de papel. A tecnologia dos *DNA chips* ou *microarrays* permite a identificação de mais de 1.000 genes em uma única reação e possibilita o *screening* rápido de um grande número de indivíduos clinicamente saudáveis (Henn, 1999). Em um futuro bastante próximo, os profissionais de saúde ocupacional deverão estar habilitados para entender e interpretar os resultados provenientes deste tipo de análise para melhor adequar trabalhadores em diferentes funções.

Os benefícios sociais identificados com a aplicação destes testes ainda são poucos, embora exista uma tendência em considerar que o uso de resultados provenientes destes testes é parte da responsabilidade da sociedade sobre o futuro relativo à saúde nas coletividades. Hoje já se discute o direito que teria a sociedade de impedir, por exemplo, os portadores do gene para doença de Huntington de admissão como pilotos de avião ou maquinistas de trem, situações que poderiam colocar em risco a vida de muitas outras pessoas (Rawbone, 1999).

A coleta de material biológico para qualquer tipo de rastreamento ou teste genético sempre levanta dúvidas quanto à privacidade dos resultados, perigos de sua utilização, e impacto psicossocial desses resultados. Os riscos da análise genética devem ser explicitados, da forma mais clara possível, principalmente levando-se em consideração que as pesquisas nessa área são incipientes e que a importância e aplicação dos resultados obtidos ainda requerem maior discussão. Nesse tipo de pesquisa, embora os resultados obtidos sejam individuais, seu significado faz parte de um contexto global onde grupos ou comunidades são avaliados.

O mundo do trabalho e das relações tra-

balhistas é uma das áreas com grande potencial para o uso não ético dos marcadores biológicos moleculares (Omenn, 1982; Vineis & Schulte, 1995). Os testes genéticos podem acarretar “riscos individuais” na sua interpretação e ter efeito devastador na capacidade de indivíduos em conseguir ou manter seus empregos, bem como num futuro próximo, em obter seguro saúde. Por essa razão, alguns autores têm sugerido a utilização do termo “análise genética” no lugar de “testes genéticos” com intuito de minimizar os efeitos discriminatórios (Hainaut & Vähäkangas, 1999). Por outro lado, a ênfase na identificação da variabilidade individual pode levar a uma falsa sensação de segurança, que privilegiaria a seleção de certos trabalhadores para determinadas funções e com o possível comprometimento do rigor no controle de condições de segurança do ambiente de trabalho.

Direitos conflitantes sempre levantam questões éticas delicadas como, por exemplo, direito de proteção ao emprego *versus* direito de proteção à saúde; direito à informação *versus* direito à privacidade; direito individual *versus* direito da coletividade. Neste sentido, algumas normas de conduta devem ser asseguradas ao profissional de saúde ocupacional para garantir a execução de suas funções com independência em relação a empregadores e trabalhadores. Deve-se também ressaltar o direito do trabalhador em recusar sua participação desses rastreamentos, uma vez que os resultados poderão vir a configurar algum tipo de segregação subsequente. Serão necessários programas de esclarecimento envolvendo empregados e empregadores, para que os benefícios oriundos do mapeamento genético sejam utilizados tendo como prioridade absoluta a saúde.

Conclusões

As ações em saúde do trabalhador têm como objetivo maior proteger a saúde e promover a manutenção de um ambiente saudável e seguro para o trabalhador, bem como adaptar sua capacidade física e psicológica à sua ocupação.

A suscetibilidade individual à exposição a substâncias químicas, por exemplo, pode configurar uma situação de risco importante, principalmente para trabalhadores com baixos níveis de exposição e assim considerados como operando em condições seguras. A pesquisa da presença de marcadores genéticos na população e sua interação com exposições am-

bientais sobre o risco de doenças é uma área de estudo relativamente recente. Princípios éticos devem nortear a aplicação de testes genéticos em estudos epidemiológicos ocupacionais, pois para os cientistas os resultados obtidos podem apenas fazer parte de um grande quebra-cabeça, enquanto para os demais segmentos da sociedade podem ser usados e interpretados de formas diferentes, algumas certamente equivocadas, com implícitos desdobramentos legais. A estratégia para reduzir os danos causados à saúde do trabalhador deve continuar a ter como base, prioritariamente, a modificação e a adequação dos ambientes de trabalho e não a especificação genética da força de trabalho.

Referências bibliográficas

- Armstrong BK, White E, Saracci R 1992. *Principles of exposure measurement in epidemiology*. Oxford University Press, Oxford.
- Austin MA, Peysers PA, Khoury MJ 2000. The interface of genetics and public health: research and educational challenges. *Annual Review of Public Health* 21:81-99.
- Bergen AW, Caporaso N 1999. Cigarette smoking. *Journal of National Cancer Institute* 91:1.365-1.375.
- Caporaso N, Landi MT, Vineis P 1992. Relevance of metabolic polymorphism to human carcinogenesis: evaluation of epidemiologic evidence. *Pharmacogenetics* 2:4-19.

- Collins FS 1999. Shattuck Lecture: medical and societal consequences of the Human Genome Project. *New England Journal Medicine* 341:28-37.
- Collins FS, McKusick VA 2001. Implications of the Human Genome Project for medical science. *Journal of the American Medical Association* 285:540-544.
- Ellsworth DL, Manolio TA 1997. The emerging importance of genetics in epidemiologic research. I. Basic concepts in human genetics and laboratory technology. *Annals of Epidemiology* 9:1-16.
- Gattás GJF, Soares-Vieira JA 2000. Cytochrome P450-2E1 and glutathione S-transferase mu polymorphisms among Caucasians and mulattoes from Brazil. *Occupational Medicine* 50:508-511.
- Goodman KW, Prineas RJ 1996. Towards and ethics curriculum in epidemiology, pp. 290-303. In SS Coughlin & TL Beauchamp (eds.). *Ethics and Epidemiology*. Oxford University Press, Nova York.
- Hainaut P, Vähäkangas K 1999. Genetic analysis of metabolic polymorphisms in molecular epidemiological studies: social and ethical implications, pp. 395-402. In P Vineis *et al.* (eds.). *Metabolic Polymorphism and Susceptibility to Cancer*. (IARC Scientific Publications No 148). IARC Press, Lyon.
- Henn W 1999. Genetic screening with the DNA chip: a new Pandora's box? *Journal Medical Ethics* 25:200-203.
- Holtzman NA, Andrews LB 1997. Ethical and legal issues in genetic epidemiology. *Epidemiology Review* 19:163-174.
- Hulka BS, Griffith JD, Wilcosky TC 1990. *Biologic markers in epidemiology*. Oxford University Press, Nova York.
- IARC 1987. International Agency for Research on Cancer. *Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42*. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Supplement 7. IARC, Lyon.
- IARC 1999a. International Agency for Research on Cancer. *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide* (part one). IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, vol. 71. IARC, Lyon.
- IARC 1999b. International Agency for Research on Cancer. *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide* (part two). IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, vol. 71. IARC, Lyon.
- IARC 1999c. International Agency for Research on Cancer. *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide* (part three). IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, vol 71. IARC, Lyon.
- Khoury MJ, Beaty TH, Cohen BH 1993. *Fundamentals of genetic epidemiology*. Oxford University Press, Nova York.
- Khoury MJ 1998. Genetic epidemiology, pp. 609-621. In KJ Rothman, S Greenland. *Modern epidemiology* (2a ed.). Lippincott, Williams and Wilkins, Filadélfia.
- Omenn GS 1982. Predictive identification of hypersusceptible individuals. *Journal Occupational Medicine* 24:369-374.
- Parkinson A 1996. Biotransformation of xenobiotics, pp.113-86. In Klassen CD (ed.). *Casarett & Doull's Toxicology: The basic science of poisons*. McGraw-Hill, Nova York.
- Perera FP *et al.* 1990. Molecular epidemiology and cancer prevention. *Cancer Detection and Prevention* 14:639-45.
- Perera FP, Dickey C 1997. Molecular epidemiology and occupational health. *Annals New York Academy of Sciences* 837:353-359.
- Peto J 2001. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 411:390-395.
- Plotsky PM, Nemeroff CB 1998. Molecular mechanisms and regulating behavior, pp. 979-988. In *Principles of Molecular Medicine*. Jameson JL (ed.). Humana Press, Totowa, Nova Jersey.
- Rothenberg K *et al.* 1997. Genetic information and the workplace: legislative approaches and policy challenges. *Science* 275:1.755-1.757.
- Raunio H *et al.* 1995. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility: a review. *Gene* 159:113-121.
- Rawbone RG 1999. Future impact of genetic screening in occupational and environmental medicine. *Occupational Environmental Health* 56:721-724.
- Schulte PA, Perera FP 1993. *Molecular epidemiology: principles and practices*. Academic Press, Nova York.
- Smith G, Stanley LA, Sim E, Strange RC, Wolf CR 1995. Metabolic polymorphism and cancer susceptibility. *Cancer Survey* 25:27-65.
- Soskolne CL 1997. Ethical, social, and legal issues surrounding studies of susceptible populations and individuals. *Environmental Health Perspectives* 105: 837-841.
- Taninger M, Malacarne D, Izzoti A, Ugolini D, Parodi S 1999. Drug metabolism polymorphism as modulators of cancer susceptibility. *Mutation Research* 436:227-261.
- Vainio H, Sorsa M, McMichael AJ 1990. *Complex mixtures and cancer risk*. (IARC Scientific Publication N° 104). IARC, Lyon.
- Van Damme K *et al.* 1995. Individual susceptibility and prevention of occupational diseases: scientific and ethical issues. *Journal Occupational and Environmental Medicine* 37:91-99.
- Venter JC *et al.* 2001. The sequence of the Human Genome. *Science* 291:1.304-1.351.
- Vermeulen R 2001. *Genotoxic exposure and biologic effects in the rubber manufacturing industry. Relevance of the dermal route*. Doctoral Thesis. Utrecht University, Utrecht.
- Vineis P, Schulte PA 1995. Scientific and ethical aspects of genetic screening of workers for cancer risk: the case of N-acetyltransferase phenotype. *Journal Clinical Epidemiology* 48:89-197.
- Wicks AC, Sever LE, Harty R, Gajewski SW, Marcus-Smith M 1999. Screening workers for genetic hypersusceptibility: potential ethical, legal, and social implications from the Human Genome Project. *Journal of Health and Human Service Administration* 22:116-132.
- Wünsch Filho V, Gattás GJF 2001. Biomarcadores moleculares em câncer. *Cadernos de Saúde Pública* 17: 467-480.
- Wünsch Filho V 2000. *Interação dos efeitos de consumo de tabaco e câncer na família no risco de câncer de pulmão*. Tese de Livre-Docência. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo.