

Doença Isquêmica do Coração e Exposição Ocupacional a Substâncias Químicas. Revisão da Literatura

William Waissmann, Luiz Antonio dos Anjos

Rio de Janeiro, RJ

A doença isquêmica do coração (DIC) constitui uma das principais causas de morte no Brasil e sua associação com o trabalho tem sido objeto de interesse na literatura. Um dos aspectos desta associação é o potencial efeito de substâncias químicas, a que trabalhadores se expõem nos ambientes de trabalho, na geração de DIC. A importância da DIC e a possibilidade de se revelarem fatores para prevenção de sua gênese, torna crítica a necessidade de se implementarem estudos nesta área.

Aterogênese induzida por agentes químicos

A principal causa de DIC é a aterosclerose coronária^{2,3}. Várias teorias têm tentado descrever processos fundamentais (não excludentes entre si) que levariam à formação da placa de ateroma. Dentre elas, destacam-se as duas hipóteses mais aceitas na atualidade: a da resposta à injúria e a monoclonal.

Ross e Glomset⁴⁻⁶ descreveram a hipótese da resposta à injúria, onde o evento chave seria a presença de injúria inicial ao endotélio vascular. Estando lesado, haveria exposição da íntima, com agregação de plaquetas, deposição de fibrina e liberação de agentes quimiotáticos e fatores de crescimento, ocorrendo, em seguida, incorporação de monócitos ao espaço subendotelial e a proliferação e migração de células musculares lisas da camada média para a íntima. A lesão endotelial não necessitaria, entretanto, redundar em alterações estruturais com exposição da íntima, para que ocorressem os eventos descritos. A injúria endotelial poderia determinar aumento no *turnover* de células endoteliais, motivo suficiente para que a quimiotaxia ocorra.

Essa hipótese possibilita a explicação para possível associação entre vários agentes de risco potencial ou definido e aterogênese e, como consequência, com a DIC. Assim, elementos do tabaco presentes no sangue circulante, homocisteína, vírus, deposição de complexos imunes nas paredes vasculares, hipertensão arterial (HA) e outros agentes tóxicos, poderiam induzir injúria inicial no endotélio vascular, desencadeando fenômenos que

levam à aterogênese. Do mesmo modo, hipercolesterolemia com elevação de níveis séricos das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) também seguiria esta lógica fisiopatológica pois, tanto a injúria endotelial facilitaria maior passagem de LDL para a íntima, como a oxidação das LDL, por si, aumentaria a lesão das células endoteliais, contribuindo para maior adesividade de plaquetas e leucócitos circulantes, com migração de monócitos para a íntima e conseqüente formação de células espumosas, ricas em LDL modificada.

Bendit e Bendit⁷ demonstraram o que se denomina hipótese monoclonal ou monotípica. Aqui, supõe-se que o evento crítico à gênese da aterosclerose seja a proliferação e migração para a íntima das células musculares lisas. Essa lesão proliferativa seria constituída por um clone celular oriundo de uma única célula mãe que, sofrendo transformações induzidas pela ação de mutagênicos químicos ou virais, proliferaria, migraria e levaria à formação da placa de ateroma.

A origem monoclonal tem sido revelada por estudos citogenéticos e enzimáticos das placas de ateroma. Outras investigações têm demonstrado geração dose-dependente de aterosclerose por exposição a cancerígenos como benzo(a)pireno e 7,12-dimetilbenz(a)antraceno, assim como por ação de oncogênicos virais⁸.

Independente do modelo teórico explicativo, vários agentes químicos presentes nos ambientes de trabalho podem estar associados à DIC, tanto por estarem envolvidos na gênese dos fatores de risco clássicos, como HA e alterações dos lipídeos sanguíneos, como por sua ação direta sobre o endotélio vascular.

Agentes químicos com provável ação direta na gênese de DIC

Dentre os agentes categorizados como químicos, com ação direta provável e a cuja exposição laboral associam-se doenças cardiovasculares (DCV) e DIC, o dissulfeto de carbono (CS₂) é, sem dúvida, um dos mais estudados. Este composto é utilizado, principalmente, na indústria de fabricação de viscose-rayon (onde oferece maior risco), cujas fibras são usadas na produção de fios têxteis e filmes de celulose. É também consumido na fabricação de tetracloreto de carbono, no processo de cura a frio da borracha, como solvente no refino da parafina, petróleo e em laboratórios químicos e, mais recentemente, na produção de agentes de flutuação e herbicidas^{9,10}.

Relação entre CS₂, DCV e DIC é observada na

Escola Nacional de Saúde Pública - Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro
Correspondência: William Waissmann - Fundação Oswaldo Cruz
Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - CEP 21041-210 - Rio de Janeiro, RJ
Recebido para publicação em 19/9/94
Aceito em 16/11/94

literatura em estudos clínicos, epidemiológicos e fisiopatológicos. Pesquisas em vários países demonstraram associação entre exposição ocupacional ao CS₂ e morbi-mortalidade aumentada por DCV e DIC. Apesar de se conhecer a relação entre exposição ao CS₂ e angina do peito há mais de meio século¹¹, parece que a primeira comprovação da associação dessa exposição com DIC foi realizada por Tiller e col¹² que demonstraram mortalidade 2,5 vezes maior entre indivíduos expostos por 10 anos ou mais, quando comparados a não expostos, fato este também encontrado entre trabalhadores italianos, expostos ao CS₂, em fábrica industrial produtora de viscose-rayon¹³ e em estudo, realizado na Finlândia, também com trabalhadores envolvidos na produção de viscose-rayon¹⁴⁻¹⁶. Nesse estudo, em que a amostra exposta foi devidamente pareada e exerceu-se controle quanto aos fatores de risco clássicos de DIC, encontrou-se, entre os expostos, maior incidência de história de angina do peito, de DIC e de morte por DIC. Adicionalmente, análise retrospectiva da mortalidade por DIC indicou forte associação dose-dependente com CS₂, uma vez que essa mortalidade e as concentrações ambientais do agente caíram em paralelo desde a década de 40 (concentrações muito elevadas) até meados da década de 70¹⁶. Achados similares foram encontrados no Japão^{17,13}, nos Estados Unidos da América (EUA)¹⁹ e em exposição motivada por outros processos produtivos, como a fabricação da borracha²⁰.

Os mecanismos fisiopatológicos pelos quais o CS₂ exerceria seus efeitos, dar-se-iam, dentre outros, por ação sobre os denominados fatores de risco clássicos de DIC, como HA e alterações do perfil lipídico^{9,10,21-25}, assim como interferência nos mecanismos de coagulação sanguínea^{9,10,25} e diretamente sobre o coração e artérias. Essa ação direta, tóxica, causaria dano à parede vascular e endocárdica e aterogênese consequente, e/ou interferência no metabolismo lipídico da parede arterial^{10,21,26}.

Outro grupo de compostos estudado quanto à gênese de DCV e DIC é o dos nitro-alifáticos, com destaque para o trinitrato de glicerol (nitroglicerina), dinitrato de etilenoglicol (nitroglicol) e outros alquil-nitratos. A nitroglicerina é utilizada na produção de dinamite, explosivos, propelentes de foguetes e medicamentos. O nitroglicol, por sua vez, relaciona-se fundamentalmente à produção de dinamite quando, adicionado à nitroglicerina, aumenta a estabilidade da mistura^{9,21-27}. Potentes vasodilatadores, absorvíveis pela pele e pulmões^{28,29}, estes compostos são associados a alterações vasculares mediadas por exposição ocupacional há décadas.

Ebright³⁰, em 1914, relatou presença de cefaléia, vertigens e tonteados após exposição ocupacional de trabalhadores envolvidos na produção de explosivos. Os sintomas ocorriam principalmente após contato inicial. Com o tempo, e mantida a exposição, ocorria tolerância e desaparecimento dos sintomas. Entretanto, dois dias sem contato eram suficientes, em alguns casos, para que

os sintomas retornassem. Observou que, para evitar o retorno dos sintomas, os trabalhadores mantinham-se expostos mesmo fora do trabalho. Para tanto, estes trabalhadores alocavam algum material contendo nitroglicerina embaixo das fitas de seus chapéus. Schwartz³¹, em 1946, descreveu serem esses sintomas resultantes de vasodilatação e que a tolerância era alcançada através de vasoconstricção reflexa, sendo este o mesmo processo capaz de explicar um dos efeitos desses compostos, ao nível coronariano, que é aquele tido como de abstinência à nitroglicerina, após exposição crônica industrial de trabalhadores a este composto. O efeito provável, não ateromatoso em sua origem, seria o de uma insuficiência coronária aguda, espástica, após afastamento dos trabalhadores do contato laboral com o composto nitrogenado. Este promoveria vasodilatação coronária crônica com compensação vasoconstrictora homeostática. Na ausência do composto, ocorreria espasmo coronário^{21,27,29-32}.

Ao lado desses efeitos agudos é sugerido também efeito crônico aterogênico sobre as coronárias em função de: a) pretensa maior prevalência de DIC entre expostos³³, o que é, ainda, contestado na literatura⁹ e b) seus efeitos crônicos sobre o tônus arterial, associados inclusive à isquemia de membros inferiores e fenômeno de Raynaud²⁸.

O composto químico a que trabalhadores mais se expõem laboralmente nas sociedades contemporâneas é o monóxido de carbono (CO)³⁴, que se constitui em carga laboral comum, principalmente quando o trabalho é desenvolvido próximo a motores de combustão (garagistas, mecânicos, coletores de lixo e policiais), fornos (em fundições, siderúrgicas) ou em qualquer processo em que haja combustão incompleta de material carbonáceo, como no caso dos bombeiros⁹.

Existem evidências de sobremortalidade por DIC em algumas dessas ocupações. Mastromatteo³⁵, Barnard e col³⁶ e Guidotti³⁷ hipotetizaram que a maior mortalidade por DIC em bombeiros é devida a grande exposição ocupacional ao CO. Mesma possibilidade que Stern e col³⁴ aventam para o excesso de mortes por DIC em inspetores de veículos a motor.

O CO liga-se à hemoglobina de modo mais estável que a ligação desta com o oxigênio (O₂). Ocorre, portanto, em caso de excesso de CO, diminuição da capacidade sanguínea de carrear e tecidual de captar O₂^{21,38,39}. Esse é considerado o motivo principal para agravamento de DIC, com precipitação de quadro isquêmico, quando seus portadores se expõem ao CO. Outro efeito importante ao nível agudo é a diminuição do limiar para fibrilação ventricular, tornando mais provável o surgimento desta arritmia, com morte súbita²¹. Admite-se, também, efeito a longo prazo do CO quanto a aterogênese e DIC consequentes. Em estudos que reforçam essa possibilidade, é descrito, como consequente à exposição laboral ao CO, um aumento da permeabilidade vascular a lipídeos que talvez justifique o efeito aditivo aterogênico do CO às dietas hiperlipêmicas, em animais^{9,23,29,40-42}. Para alguns,

esse efeito seria fruto não propriamente do CO mas, da hipóxia tissular conseqüente^{21,29,39}, enquanto outros admitem que é dependente de efeito direto do CO^{38,41}.

Chumbo e cádmio são dois elementos que também causam importantes efeitos cardiovasculares. Dados experimentais sugerem que estes elementos poderiam atuar em múltiplos locais do sistema cardiovascular. Além daqueles efeitos mediados por meio dos fatores de risco clássicos, considera-se que o chumbo teria efeito direto na excitabilidade e contratilidade miocárdica, sendo arritmogênico^{43,44}; em altas doses poderia, por efeito tóxico local coronariano, induzir vasoconstricção e isquemia aguda⁴⁵ e teria efeito aterogênico direto por facilitar incorporação de lipídeos na parede arterial normal^{29,44-46} e em placas de ateroma⁴⁴. Já o cádmio induziria arritmias e alterações na contratilidade miocárdica⁴³; levando à hipertrofia ou atrofia miocárdicas na dependência da dose e induzindo ao aumento no número e tamanho das placas de ateroma^{29,43}, com efeito sinérgico e potenciador ao do chumbo⁴⁷. Esses dados justificam o excesso de mortalidade por DIC encontrado em trabalhadores expostos a chumbo e cádmio, em especial, na produção de baterias⁴⁸⁻⁵¹.

Outras substâncias químicas a que trabalhadores se expõem laboralmente, também têm sido relacionadas como possivelmente geradoras, por si, de DIC. Implicação direta na gênese de aterosclerose tem sido creditada a efeito tóxico direto ou mutagênico, induzido por alilamina, arsênico, cobre, benzopireno, b-amino propionitrila, dimetilbenzantraceno e outros hidrocarbonetos policíclicos aromáticos²⁹. Relata-se, ainda, associação positiva entre morbi-mortalidade por DIC e exposição a alguns compostos, como: berílio, benzeno, trissulfeto de antimônio⁴³, dióxido de enxofre⁵², arsênico^{23,53-55}, etanol e fenol⁵⁶.

Substâncias químicas e fatores de risco de doenças cardiovasculares

Dislipidemias - Além dos efeitos já descritos do chumbo e do cádmio no metabolismo e incorporação de lipídios à parede arterial, alguns pesquisadores ressaltam a importância de suas relações com as lipoproteínas circulantes. Kirkby e col⁵⁷ demonstraram que exposição a longo prazo ao chumbo pode determinar queda nos níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL), o que também é mostrado em associação ao cádmio. O chumbo também associa-se com aumento das LDL e de deposição do colesterol sérico em tecidos periféricos⁴⁶.

A exposição ao CS₂, além de seus efeitos diretos sobre a íntima arterial, também é relacionada a alterações de lipídios séricos caracterizadas por elevação dos triglicéridios⁵⁸ e do colesterol e LDL séricos, seja por ação direta sobre o metabolismo hepático, pela inibição na atividade da enzima dopamina β-hidroxilase e conseqüentes alterações no metabolismo das catecolaminas

ou, ainda, por determinar hipotireoidismo subclínico, aparentemente causado pela tiouréia, metabólito do CS₂ com reconhecida ação anti-tireoidiana^{10,25,26}.

Pesticidas também são associados a variações lipídicas. Hidrocarbonetos clorados como o lindano (gama-hexacloro-ciclo-hexano) e o DDT (dicloro-difenil-tricloro-etano) causam elevação de HDL em animais de experimentação⁶⁰, enquanto a dioxina relaciona-se à elevação das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de LDL^{61,62}.

A oxidação das LDL parece ser mecanismo básico na gênese de placas de ateroma, cuja oxidação pode ser estimulada pela presença de radicais livres^{63,66}, produtos potenciais da intoxicação por solventes, pesticidas ou metais. Adicionalmente, como citam Parthasarathy e col⁶⁶ e Retsky e col⁶⁷, a peroxidação lipídica pode ser dependente da presença de metais de transição, como cobre e ferro, e sistemas enzimáticos anti-oxidantes podem ser inibidos, por exemplo, pelo níquel, o que leva a que se especule quanto a efeito aumentado de oxidação das LDL em trabalhadores cronicamente expostos a esses elementos.

Hipertensão arterial - Vale destacar, inicialmente, os possíveis efeitos do chumbo e do cádmio. Ao lado de suas já discutidas associações com a doença cardiovascular, os efeitos destes compostos sobre a pressão arterial (PA) são observados, tanto em estudos epidemiológicos como clínicos, tanto na população geral como em coortes ocupacionais⁶⁸. A partir de investigação em amostra populacional norte-americana (*National Health and Nutrition Examination Survey II* - NHANES II), vários autores confirmam a correlação direta entre níveis sanguíneos de chumbo e a PA. Harlan⁶⁹ evidenciou correlação significativa entre níveis de chumbo sanguíneo e a gravidade de HA, chegando a sugerir que mesmo concentrações baixas de chumbo sérico, como as encontradas em estudos populacionais, possam se relacionar à HA. Schwartz⁷⁰ confirmou os dados de Harlan⁶⁹ e acrescentou que a correlação com HA permanece mesmo após se considerar a possível interferência de variáveis sócio-demográficas, antropométricas, dietéticas e terapêuticas sobre a HA.

Esses dados populacionais não se configuram apenas para os EUA. Na Holanda, Kromhout⁷¹ demonstrou relação entre chumbo sanguíneo e HA, mesmo quando respeitados os possíveis efeitos do fumo, dos níveis de colesterol sanguíneo e da massa corporal. No Canadá, verificou-se em amostra populacional que valores de chumbo sanguíneo maiores do que 10mg.dl⁻¹ são preditores potentes de HA⁷². Nesse mesmo estudo também foi notado que as concentrações de cádmio urinário possuíam, de modo similar, correlação direta e capacidade preditiva quanto ao desenvolvimento de HA, resultado semelhante ao relatado em outra pesquisa que avaliava exposição populacional a baixas concentrações de cádmio⁷³. Todos esses dados são concordantes com os estudos relativos à

associação entre grau de dureza e teor de metais da água consumida com distúrbios cardiovasculares. A maiores teores de chumbo e cádmio associaram-se níveis médios populacionais mais elevados de PA^{23,24}.

Alguns estudos focalizados na exposição laboral têm reafirmado e outros questionado os dados obtidos a partir de amostras populacionais. Assim é que para alguns grupos expostos encontra-se forte relação entre HA e exposição ao cádmio, inclusive relação direta entre diagnóstico de HA e tempo de exposição⁷⁴. Para outros, essa associação não se mantém após ajuste para outras variáveis de risco à hipertensão⁷⁵ ou mesmo tem sua existência questionada²².

Quanto à exposição ocupacional ao chumbo, revelou-se uma clara sobremortalidade por doença hipertensiva para algumas amostras de trabalhadores⁴⁸, fato não observado em outras amostras⁵¹. Apesar de Millar⁷⁶ considerar HA como um dos efeitos cardiovasculares do chumbo menos relacionados à exposição ocupacional, várias investigações parecem contradizê-lo. Foram demonstradas correlações não só entre HA e níveis de chumbo sanguíneo^{23,57,75,77} mas, entre estes e os níveis pressóricos, mesmo em baixos teores de exposição, como visto em policiais⁷⁸ e motoristas de ônibus⁷⁹.

Apesar de se optar pelo não aprofundamento das questões fisiopatológicas, cabe destaque a existência de grande número de pesquisas direcionadas à compreensão dos efeitos do cádmio e do chumbo sobre o sistema cardiovascular e a HA em particular. De algumas destas, pode-se depreender que o efeito hipertensor do chumbo seria dependente de seus efeitos renais⁸⁰, enquanto para outras, seu(s) modo(s) de ação seriam outros⁸¹, dose-dependentes e com resposta variável e bifásica. Baixas doses relacionando-se à HA e altas doses determinando respostas variáveis^{82,83}. De um modo geral, sugere-se que esses efeitos do chumbo possam ser devidos a sua interferência com: resposta contrátil da vasculatura arterial a vários estímulos; metabolismo do cálcio, aumentando o *pool* intracelular de cálcio que estimula maior contratilidade da musculatura arterial; mecanismos reguladores da PA no sistema nervoso central e periférico; enzima Na⁺-K⁺-ATPase e o sistema transmembrana de transporte de cátions; e o sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando os níveis de renina plasmática^{44,45,82,84-86}.

Mesmo tendo sua capacidade de gerar hipertensão questionada²¹, o cádmio também encontra explicações, ao nível fisiopatológico, para ser tido como agente hipertensor. Incluem-se, entre seus mecanismos de ação possíveis, efeito anti-natriurético e de aumento da atividade da renina plasmática⁷⁴. Tais mecanismos causais são negados, entretanto, por outros autores, que entendem ser a elevação dos níveis pressóricos dependente do aumento da disponibilidade de catecolaminas plasmáticas. De qualquer forma, ocorre possível resposta bifásica, em que doses baixas associariam-se a aumento da contratilidade

muscular arterial e elevação pressórica, enquanto doses elevadas teriam o efeito oposto⁴³.

Outros agentes químicos também têm sido implicados na gênese laboral de HA. Dentre eles, têm-se a classe genérica dos solventes, diretamente relacionada em uma investigação⁸⁷ a risco aumentado de desenvolvimento de eclâmpsia durante a gestação ou de HA isolada em gestantes laboralmente expostas. Nesse estudo, os solventes foram pesquisados enquanto grupo de matiz variado (hidrocarbonetos aromáticos, cetonas, aldeídos, etc.) e as trabalhadoras estudadas pertenciam a várias profissões, como artistas plásticas, funcionárias de laboratórios, de limpeza e químicas, entre outras.

Herbicidas e o próprio CS₂ parecem também poder determinar HA. Se o efeito de clorofenoxi-herbicidas é pouco explorado na literatura²⁹, ao CS₂ tem sido dada maior atenção. Tal ação potencial sobre a PA é observada em estudos realizados desde 1938¹¹, em vários países^{10,17,18,58,59}. Como explicação a esse efeito hipertensor foi relatado alterações ateroscleróticas de artérias renais e ação inibitória à enzima dopamina b-hidroxilase e conseqüente elevação das concentrações plasmáticas de catecolaminas.

Conclusão - A possibilidade de que substâncias químicas a que trabalhadores expõem-se em seus trabalhos possam concorrer para a gênese de DIC, representa não apenas o acréscimo de mais fatores à tentativa de compreensão de sua fisiopatologia e distribuição, mas também aponta para a possibilidade de intervenção eficaz na geração de riscos estabelecidos ou potenciais. Questionamentos sistematizados quanto ao contato com agentes químicos devem ser incorporados sempre que se avalie risco cardiovascular. Por outro lado, na prática da medicina do trabalho, torna-se fundamental a investigação rigorosa do sistema cardiovascular sempre que houver exposição laboral a substâncias que representem risco definido ou potencial ao sistema.

A medicina exercida junto a locais de trabalho traz o sentido da prevenção tradicionalmente incorporado à sua prática. A necessária periodicidade com que se realizam exames nos trabalhadores e a presença do médico junto a eles permitem que se possa estabelecer, com rara oportunidade, possíveis associações causais entre fatores de risco e geração de doenças, e que se elaborem e executem programas de prevenção e controle voltados às mais diversas doenças, sejam enquanto ações direcionadas aos estilos de vida e terapêutica individuais, ou pela tentativa de modificações, junto a outros setores da empresa, de processos laborais geradores de riscos.

Essas potencialidades da medicina do trabalho e o pensar no risco químico quando da avaliação de risco cardiovascular podem e devem resultar na necessária construção de investigações, de modo a aprimorar-se o conhecimento da associação entre DIC e exposição laboral a substâncias químicas.

Referências

1. Ministério da Saúde do Brasil. Coordenação de Doenças Cardiovasculares. Doenças Cardiovasculares no Brasil. Brasília 1993; 10-11.
2. Ross R - Atherosclerosis. In: Wyngaarden JB, Smith Jr, LH - Textbook of Medicine. 18th ed. Philadelphia, Saunders 1988; 318.
3. Rudherford JD, Braunwald E, Cohn PF - Chronic ischemic heart disease In: Braunwald E, ed. Heart Disease - A Textbook of Cardiovascular Medicine. 3rd ed. Philadelphia, Saunders 1988; 1314.
4. Ross R, Glomset JA - Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. Science 1973;180: 1332-9.
5. Ross R, Glomset JA - The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976; 295: 420-5.
6. Ross R - Pathogenesis of atherosclerosis. An update. N Engl J Med 1986; 314: 450-88
7. Benditt EP, Benditt JM - Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. Proc Natl Acad Sci 1973; 70: 1753-6.
8. Penn A - Molecular alterations critical to the development of arteriosclerotic plaques: a role of environment agents. Environ Health Perspect 1989; 81:189-92.
9. Rosenman KD - Cardiovascular disorders. In: Levy BS, Weeman DH, eds -Occupational Health. Recognizing and Preventing Work Related Disease. Boston, Little Brown 1984; 331-40.
10. World Health Organization. Carbon Disulfide. Environmental Health Criteria. Geneva 1979;10: 39,71.
11. Lewey FH - Neurological, medical and biochemical signs and symptoms indicating chronic industrial carbon disulfide absorption. Ann Intern Med 1940;15: 869-83.
12. Tiller JR, Schilling RSF, Morris JN - Occupational toxic factor in mortality from coronary heart disease. Br Med J 1968; 4: 407-11.
13. Tomasini M, Chiappino G, Spotti D - Indagine sull'incidenza di coronaropatia in pensionati ex-lavoratori di una industria di viscosa-rayon esposti a solfuro di sodio. Med Lav 1974; 65: 368-78.
14. Tolonen M, Hernberg S, Nurminen M, Tiitola K - A follow-up study of coronary heart disease in viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. Br J Ind Med 1975; 32: 1-10.
15. Tolonen M, Nurminen M, Hernberg S - Ten year mortality of workers exposed to carbon disulfide. Scand J Work Environ Health 1979; 5: 109-14.
16. Hernberg S, Partanen T, Nordman CH, Sumari P - Coronary heart disease among workers exposed to carbon disulfide. Br J Ind Med 1970; 27: 313-25.
17. Sakurai H - A morbidity study of viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. Br J Ind Med 1982; 39: 39-44.
18. Hernberg S, Nordman CH, Goto S, Sugimoto K, Baba T - Angina pectoris, electrocardiographic findings and blood pressure in Finnish and Japanese workers exposed to carbon disulfide. Int Arch Occup Environ Health 1976; 37: 249-54.
19. Macmahon B, Monson RR - Mortality in the US Rayon Industry. J Occup Med 1988; 30: 698-705.
20. Oliver LC, Weber RP - Chest pain in rubber chemical workers exposed to carbon disulfide and methaemoglobin formers. Br J Ind Med 1984; 41: 296-304.
21. Detry JM, Lavenne F - Cardiovascular diseases. In: Parmeggiani L, ed -Encyclopaedia of Occupational Health and Safety. 3rd ed. Geneva, International Labour Office 1983: 408-9.
22. Kristensen TS - Cardiovascular diseases and the work environment: a critical review of the epidemiologic literature on chemical factors. Scand J Work Environ Health 1989;15: 245-64.
23. Kurppa K, Hietanen E, Klockars M et al - Chemical exposures at work and cardiovascular morbidity, atherosclerosis, ischaemic heart disease, hypertension, cardiomyopathy and arrhythmias. Scand J Work Environ Health 1984;10: 381-8.
24. Rosenman KD - Cardiovascular disease and work place exposure. Arch Environ Health 1984; 39: 218-24.
25. Tolonen M - Vascular effects of carbon disulfide: a review. Scand J Work Environ Health 1975;1: 63-77.
26. Wrónska-Nofer T, Szendzikowski S, Obreska-Parke M - Influence of chronic carbon disulfide intoxication on the development of experimental atherosclerosis in rats. Br J Ind Med 1980; 37: 387-93.
27. US Department of Health, Education and Welfare. Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to nitroglycerin and ethylene glycol dinitrate. Washington, DC, US Government 1978; 21-22.
28. Bartalini E, Cavagna G, Foa V - Epidemiological and clinical features of occupational nitroglycerol poisoning in Italy. Med Lav 1957; 58: 618-23.
29. Hanig JP, Herman EH - Toxic responses of the heart and vascular system. In: Amdur MO, Doull J, Klassen CD, eds - Toxicology - The Basic Science of Poisons. 4th ed. New York, McGraw-Hill 1993.
30. Ebricht GE - The effects of nitroglycerin on those engaged in its manufacture. JAMA 1914; 62: 201-4.
31. Schwartz AM - Cause, relief and prevention of headaches arising from contact with dynamite. N Engl J Med 1946; 235: 541-4.
32. Lange R, Reid MS, Tresch DD, Keelan MH, Bernhard VM, Coolidge BS - Non atheromatous ischaemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerine exposure. Circulation 1972; 46: 666-78.
33. Stayner LT, Dannenberg AL, Thun M et al - Cardio-vascular mortality among munition workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluen. Scand J Work Environ Health 1992;18: 34-43.
34. Stern FB, Lemen RA, Curtis RA - Exposure of motor vehicle examiners to carbon monoxide: a historical prospective mortality study. Arch Environ Health 1981; 36: 59-65.
35. Mastromatteo E - Mortality in city firemen. A study of mortality in firemen of a city fire department. Arch Ind Health 1959; 20: 227-33.
36. Banard RJ, Weber JS - Carbon monoxide: a hazard to firefighters. Arch Environ Health 1979; 4: 255-7.
37. Guidotti TL - Human factors in firefighting: ergonomic, cardiopulmonary and psychogenic stress-related issues. Int Arch Occup Environ Health 1992; 64: 1-2.
38. Rylander R, Vesterlund J - Carbon monoxide criteria. with reference to effects on the heart, central nervous system and fetus. Scand J Work Environ Health 1981; 7(suppl 1): 39.
39. Weir FW, Fabiano WL - Re-evaluation of the role of carbon monoxide in production or aggravation of cardiovascular disease processes. J Occup Med 1982; 24: 519-25.
40. Atkins E, Baker EL - Exacerbation of coronary artery disease by occupational carbon monoxide exposure: a Report of two fatalities and a review of the literature. Am J Ind Med 1985; 7: 73-9.41.
41. Kuller LH, Radford EP, Swift D, Perper JA, Fisher R - Carbon monoxide and heart attacks. Arch Environ Health 1975; 30: 477-82.
- Wald N, Howard S - Smoking, carbon monoxide and arterial disease. Ann Occup Hyg 1975;18: 1-14.
43. Revis NW - Relationship of vanadium, cadmium, lead, nickel, cobalt and softwater to myocardial and vascular toxicity and vascular disease. In: Van Stee EW, ed - Cardiovascular Toxicology (Target Organ Toxicologic Series). New York, Raven 1982; 368-9.
44. Kopp SJ, Barson JT, Tow JP - Cardiovascular action of lead and relationship to hypertension. Environ Health Perspect 1988; 78: 91-9.
45. Chai S, Webb RC - Effects of lead on vascular reactivity. Environ Health Perspect 1988; 78: 85-9.
46. Organización Mundial de la Salud. Plomo. México: Organización Mundial de la Salud 1979.
47. Voors AW, Johnson WD, Shuman MS - Addictive statistical effects of cadmium and lead on heart-related disease in a North Carolina Autopsy Series. Arch Environ Health 1982; 37: 98-102.
48. Cooper C, Wong O, Kheifets L - Mortality among employees of lead battery plants and lead producing plants, 1947-1980. Scand J Work Environ Health 1985; 11: 331-45.
49. Fanning D - A mortality study of lead workers, 1926-1985. Arch Environ Health 1988; 43: 247-51.
50. Kazantzis G, Lam T, Sullivan, KR - Mortality of cadmium-exposed workers. a five year update. Scand J Work Environ Health 1988; 14: 220-3.
51. Malcom D, Bannett, HAR - A mortality study of lead workers, 1925-1976. Br J Ind Med 1982; 39: 404-10.
52. Englander V, Sjoberg A, Hagmar L et al - Mortality and cancer morbidity in workers exposed to sulphur dioxide in a sulphuric acid plant. Int Arch Occup Environ Health 1988; 61:157-62.
53. Axelson O, Dahlgreen E, Jansson C-D, Rehnlund SO - Arsenic exposure and mortality: a case-referent study from a Swedish cooper smelter. Br J Ind Med 1978; 35: 8-15.
54. Lee AM, Fravmeni JF Jr - Arsenic and respiratory cancer in man: an occupational study. J Natl Oncol Inst 1969; 42: 1045-52.
55. Wingren G, Axelson O - Mortality pattern in a glass producing area in SE Sweden. Br J Ind Med 1985; 42: 411-14.
56. Wilcosky TC, Tyroler HA - Mortality from heart disease among workers exposed to solvents. J Occup Med 1983; 25: 879-85.
57. Kirkby H, Gyntelberg F - Blood pressure and other cardiovascular risk factors of long-term exposure to lead. Scand J Work Environ Health 1985;11: 15-19.
58. Vanhoorne, M - Preliminary study on toxicity of carbon disulfide and hydrogen disulfide in the Belgian viscose industry. G Ital Med Lav 1981; 3:

- 57-68.
59. Hernberg S, Tolonen M - Epidemiology of coronary heart disease among viscose rayon workers. *G Ital Med Lav* 1981; 3: 49-52.
60. Carlson LA, Kolmodin-Hedman B - Hyper-alfa lipoproteinemia in men exposed to chlorinated hydrocarbon pesticides. *Acta Med Scand* 1972;192:29-32.
61. Walker AE, Martin JV - Lipid profiles in dioxin-exposed workers. *Lancet* 1979; 1: 446-7.
62. Zinkl JG, Vos JG, Moore JA, Gupta BN - Hematologic and clinical chemistry effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals. *Environ Health Perspect* 1973; 5:111-8.
63. Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stähelin HB, Eichholzer M, Lüdin E - Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentration of essential antioxidant: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(suppl): 787S-97S.
64. Halliwell B, Chirico S - Lipid peroxidation: its mechanism, measurement, and significance. *Am J Clin Nutr* 1993; 57(suppl): 715S-25S.
65. Heinecke JW - Free radical modification of low-density lipoprotein: mechanisms and biological consequences. *Free Radic Biol Med* 1987; 3: 65-73.
66. Parthasarathy S, Steinberg D, Witztum JL - The role of oxidized low-density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ann Rev Med* 1992; 43: 219-25.
67. Retsky KL, Freeman MW, Frei B - Ascorbic acid oxidation product(s) protect low density lipoprotein against atherogenic modification. Anti- rather than prooxidant activity of vitamin C in the presence of transition metal ions. *J Biol Chem* 1993; 268: 1304-9.
68. Tyroler HA - Epidemiology of hypertension as a public health problem: an overview as background for evaluation of blood lead-blood pressure relationship. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 3-7.
69. Harlan WR - The relationship of blood lead levels to blood pressure in the US population. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 8-13.
70. Schwartz J - The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANES II Survey. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 15-22.
71. Kromhout D - Blood lead and coronary heart disease risk among elderly men in Zutphen, The Netherlands. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 43-6.
72. Neri LC, Hewitt D, Orser B - Blood lead and blood pressure: analyses of cross sectional and longitudinal data from Canada. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 123-6.
73. Staessen J, Bulpitt CJ, Roels H et al - Urinary cadmium, lead concentration and their relation to blood pressure in a population with low exposure. *Br J Ind Med* 1984; 41: 241-8.
74. Engvall J, Perk J - Prevalence of hypertension among cadmium exposed workers. *Arch Environ Health* 1985; 40: 185-90.
75. de Kort WLAM, Veschoor MA, Wibowo AAE, van Hemmen JJ - Occupational exposure to lead and blood: a study in 105 workers. *Am J Ind Med* 1987; 11: 145-56.
76. Millar JD - Summary of proposed national strategies for the prevention of leading work-related diseases and injuries. Part 1. *Am J Ind Med* 1988;13: 223-40.
77. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM - Serum cholesterol, lipoproteins and risk of coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971; 74:1-12.
78. Weiss ST, Munoz A, Stein A, Sparrow D, Speizer FE - The relationship of blood lead to systolic blood pressure in a longitudinal study of policemen. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 53-6.
79. Sharp DS, Osterloh J, Becker CE et al - Blood pressure and blood lead concentration in bus drivers. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 131-7.
80. Lilis R, Valciukas JA, Kon S, Sarkosi L, Campbell C, Selikoff IJ - Assessment of lead health hazards in a body shop of an automobile assembly plant. *Am J Ind Med* 1982; 3: 33-51.
81. Wedeen RP - Bone lead, hypertension, and lead nephropathy. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 57-60.
82. Vander AJ - Chronic effects of lead on the renin-angiotensin-system. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 77-83.
83. Victory W - Evidence for effects of chronic lead exposure on blood pressure in experimental animals: an overview. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 71-6.
84. Boscolo P, Carmignani M - Neurohumoral blood pressure regulation in lead exposure. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 101-6.
85. Moreau T, Hannaert P, Orssand G et al - Influence of membrane sodium transport upon the relation between blood lead and blood pressure in a general male population. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 47-51.
86. Weisler E, Khalil-Manesh F, Gonick H - Effects of lead and natriuretic hormone on kinetics of sodium-potassium-activated adenosine triphosphatase: possible relevance to hypertension. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 113-15.
87. Eskenazi B, Bracken MB, Hodford TR, Grady J - Exposure to organic solvents and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Ind Med* 1988;14: 177-88.