

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO  
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS  
EM SAÚDE

Beatriz Marinho Silva Romão

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO FORMALDEÍDO E O SURGIMENTO DE  
NEOPLASIAS

Rio de Janeiro

2012

Beatriz Marinho Silva Romão

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO FORMALDEÍDO E O SURGIMENTO DE  
NEOPLASIAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
à Escola Politécnica de Saúde Joaquim  
Venâncio como requisito parcial para  
aprovação no curso técnico de nível médio  
em saúde com habilitação em Análises  
Clínicas.

Orientador: Daniel Santos Souza

Co-orientadoras: Beatriz Cyranka e Simone  
Ribeiro

Rio de Janeiro

2012

Beatriz Marinho Silva Romão

EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO FORMALDEÍDO E O SURGIMENTO DE  
NEOPLASIAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
à Escola Politécnica de Saúde Joaquim  
Venâncio como requisito parcial para  
aprovação no curso técnico de nível médio  
em saúde com habilitação em Análises  
Clínicas.

Aprovado em: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Mestre Daniel Santos Souza – EPSJV/Fiocruz

---

Mestra Beatriz Cyranka – Biomanguinhos/ Fiocruz

---

Mestre Leandro Medrado – EPSJV/ Fiocruz

*Dedico este Trabalho a  
todos os trabalhadores que lidaram e lidam com o formaldeído,  
arriscando sua saúde sem saberem dos malefícios dessa substância.*

## **AGRADECIMENTOS:**

Primeiramente, agradeço à minha mãe, Diná Meireles da Silva, por ser minha indescritível companheira, apoiando-me a todo o momento, aconselhando-me e me dando sustentação para concluir esse trabalho.

Um especial agradecimento aos amigos Helver Gonçalves Dias e Hugo Rodrigues Marins por toda ajuda e boa vontade de me auxiliar a aperfeiçoar minha monografia e aos meus orientadores Daniel Souza, Beatriz Cyranka e Simone Goulart que foram muito dedicados, pacientes e atenciosos. Sem a ajuda deles, esse trabalho jamais seria realizado como o foi.

Por fim, fico grata a todos os professores da Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio e profissionais de saúde com os quais conversei para pedir opiniões e esclarecimentos específicos, que me ouviram e tão prontamente me ajudaram.

*“Com um suspiro isto direi  
Em algum ponto, há muito tempo distante  
Duas estradas num bosque se bifurcavam, e eu  
A menos percorrida trilhei,  
E isto fez toda a diferença.”*

*(Robert Lee Frost)*

## **RESUMO:**

Faz uma revisão bibliográfica acerca do formaldeído como agente químico, detalhando os motivos das ações irritantes desse composto ao organismo humano e a interação do mesmo a nível celular. Em seguida, explicita como se dá o processo de formação tumoral e a influência que o formaldeído pode ter para desencadear a mesma. Por fim, aborda a exposição ocupacional, citando que profissionais estão sujeitos aos malefícios causados pelo formaldeído, incluindo o câncer, e as alternativas que estão sendo estudadas para diminuir ou erradicar o uso deste composto em algumas áreas.

### **LISTA DE FIGURAS:**

Figura 1 - Formato ou Metanoato.....	19
Figura 2 - Reação de oxidação do Formaldeído a Ácido Fórmico.....	20
Figura 3 - Oxidação do Ácido Fórmico, originando Dióxido de Carbono e Água.....	20
Figura 4 - Representação da fórmula molecular e estrutural do Formaldeído.....	20
Figura 5 - Reação do Formaldeído com Ácido Clorídrico, formando o Bis (clorometílico) éter.....	21

### **LISTA DE QUADROS:**

Quadro 1 - Classificação de Carcinogenicidade pela IARC.....	15
Quadro 2 - Dose-resposta do Formaldeído no organismo.....	23
Quadro 3 - Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil e de número de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo a região.....	26
Quadro 4 - Reação ou não de profissionais expostos a produtos químicos.....	32

## LISTA DE SIGLAS E CÓDIGOS:

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists / Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais

ADH3: Aldeído Desidrogenase 3

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry / Agência de Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças

CDC: [Centers for Disease Control and Prevention](http://www.cdc.gov) / Centros para Controle e Prevenção de Doenças

EPA: Environmental Protection Agency/ Agência de Proteção Ambiental

IARC: International Agency for Research on Cancer / Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer

INCA: Instituto Nacional do Câncer

KPa: Unidade de Pressão Kilo Pascal

NIOSH: [National Institute for Occupational Safety and Health](http://www.cdc.gov/niosh) / Instituto Nacional para a Segurança e Saúde Ocupacional

NP: Norma Portuguesa

NR: Normas Regulamentadoras

WHO: World Health Organization/ Organização Mundial de Saúde

OSHA: [Occupational Safety and Health Administration](http://www.osha-slc.gov) / Segurança e Saúde Ocupacional

Ppm: Parte por milhão

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

?: Percentagem

h: Hora

## SUMÁRIO

<b>1 - INTRODUÇÃO</b> .....	14
1.1 – APRESENTAÇÃO.....	14
1.2 – JUSTIFICATIVA.....	16
1.3 –OBJETIVOS.....	17
1.3.1 – Objetivo Geral.....	17
1.3.2 – Objetivos Específicos.....	17
1.4 – METODOLOGIA DE PESQUISA.....	18
<b>2 – O AGENTE QUIMICO</b> .....	19
2.1 – FORMALDEÍDO.....	19
2.2 – CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS.....	20
2.3 – TOXICOCINÉTICA.....	21
2.4 – TOXICODINÂMICA.....	22
2.5 – MORBIDADES RELACIONADAS.....	23
2.6 – CARCINOGENESE.....	24
<b>3 –NEOPLASIAS</b> .....	26
3.1 – PANORAMA GERAL.....	26
3.2 –. MODIFICAÇÕES GENÉTICAS POR AGENTES QUÍMICOS.....	28
3.3 – ALTERAÇÕES MOLECULARES.....	29

<b>4 – EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL.....</b>	<b>30</b>
4.1 – ATIVIDADES PROFISSIONAIS.....	30
4.2 – LIMITES DE EXPOSIÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO.....	33
4.3 – SUBSTITUTOS DO FORMOL EM AMBIENTE OCUPACIONAL.....	34
<b>5 – DISCUSSÃO E RESULTADOS.....</b>	<b>36</b>
<b>6 – CONCLUSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>39</b>

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 APRESENTAÇÃO:

A primeira observação da relação entre a ocupação profissional, agentes ambientais e o surgimento de câncer foi feita pelo médico britânico Percival Pott, em 1775 (FRIAS JUNIOR, 1999). Ele notou que havia um alto índice de câncer na cavidade nasal e na pele do saco escrotal de limpadores de chaminés por conta da inalação e do contato direto com a fuligem (NAOUM, 2008).

Tal como os limpadores de chaminés da época, muitos profissionais estão sujeitos ao desenvolvimento de neoplasias por conta de seu ambiente de trabalho. Dentre eles, as pessoas que lidam diretamente com o formaldeído.

O formol (solução composta por água e 37% de formaldeído), nome comercial da solução de metanal ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), é um composto amplamente utilizado em limpeza e cuidado de produtos, conservantes, fotoquímicos, cosméticos, entre outros. Quando inalado, pode causar irritação nos olhos, nariz, mucosas e trato respiratório superior e, ainda, bronquite, pneumonia ou laringite quando em altas concentrações (BRASIL, 2012 A).

O vapor do composto pode irritar todas as partes do sistema respiratório superior e os olhos. O formol pode ser detectado pelas pessoas mesmo em concentrações tão baixas como 0.5 ppm (partes por milhão). Os efeitos nocivos são diretamente proporcionais a concentração (BRASIL, 2012 A).

No Brasil, o limite de exposição máxima é de 1,6 ppm durante 48 horas de trabalho semanais (BRASIL, 1978).

Os efeitos nocivos à saúde estão mais associados com os níveis máximos de concentração do que com o tempo de exposição. Estudos indicam que durante o preparo de peças anatômicas para fins laboratoriais o nível de vapor de formol no ambiente pode ser de 3,19 ppm (VIEGAS & PRISTA, 2009). Tal valor é elevadíssimo, tomando como referência o limite de irritação mínima (0,03 – 0,05) – que é a menor concentração em que o formaldeído começa a causar irritação (BRASIL, 2012 A).

A discussão deste composto como um possível fator cancerígeno se iniciou em 1980, após experiências de exposição prolongada por inalação do formaldeído em ratos e camundongos. Somente em 2004, a IARC (International Agency for Research on Cancer) o classificou como carcinógeno para os humanos (categoria 1), baseado em informações sobre a exposição e posterior surgimento de leucemia (SALTHAMMER, 2008).

A mudança na classificação desse composto para a categoria 1 é importante como um alerta e maior vigilância.

Quadro 1: Classificação de Carcinogenicidade pela IARC:

Grupo 1	Carcinógenos para humanos
Grupo 2A	Provável carcinógeno para humanos
Grupo 2B	Possível carcinógeno para humanos
Grupo 3	Não classificado como carcinógeno para humanos
Grupo 4	Provável não carcinógeno para humanos

Fonte: IARC, 2012

Independente do local em que se desenvolva, o câncer é basicamente a mudança no comportamento da célula, que cresce descontroladamente de forma a comprometer toda a sociedade celular, podendo até invadir outros órgãos (BRASIL, 2012 B).

Cada célula atua de acordo com os estímulos que lhes são enviados, repousando, dividindo-se, diferenciando-se e morrendo, para manter o bem estar do organismo. Quando há alguma mutação que comprometa o comportamento normal das células, de modo que

ofereça vantagem seletiva, estas células mutantes se multiplicam e vivem às custas das outras, gerando a destruição daquele complexo harmônico (ALBERTS *et al*, 2009).

Essa vantagem seletiva significa que a célula terá um desenvolvimento melhor – para a célula, não para o organismo – um crescimento vigoroso e mais chances de sobreviver do que as demais, justamente por conta da(s) mutação(s) que sofreu (ALBERTS *et al*, 2009).

Estas mutações podem ser ocasionadas por diversos fatores, entre eles substâncias químicas carcinógenas, tal como o formaldeído, que podem induzir alterações bioquímicas de proteínas e metabólitos e em genes importantes para a conservação da integridade celular (CANDURI, 2009).

Por essas razões, o formol é um dos motivos de preocupação em hospitais, sobretudo em salas de cirurgia, de terapia intensiva e emergência, bem como em laboratórios de anatomia, onde o formaldeído é utilizado para preservar tecidos e preservar cadáveres. Portanto, médicos, enfermeiros e outros profissionais fazem parte do grupo de risco, já que, muitas vezes, o limite de concentração não é obedecido (VERONEZ, 2006).

Logo, é necessário que haja uma maior divulgação dos efeitos nocivos do formaldeído e do limite de exposição máxima, criação de normas mais rígidas quanto a exposição ao produto e, principalmente, uma fiscalização maior que garanta o bem estar de todos os profissionais envolvidos cotidianamente com essa substância.

## 1.2 - JUSTIFICATIVA

De acordo com o INCA (Instituto Nacional do Câncer), o câncer é a segunda maior causa de mortes por doença no Brasil nos dias de hoje (BRASIL, 2012 C). Portanto, estudar sobre uma causa desta doença é de extrema importância, já que ajudaria a entender a dação do processo neoplásico e serviria de base para alertar a sociedade sobre os riscos de exposição a um agente carcinógeno.

O formaldeído foi a substância química escolhida por ser um composto frequentemente inalado por profissionais da área biomédica em geral que o usam, por exemplo, no preparo de cortes histológicos (SALTHAMMER, 2008).

Por esses motivos, é necessária a pesquisa sobre os efeitos nocivos ao organismo à longa exposição ao composto bem como potenciais substitutos do formol das práticas laboratoriais.

### 1.3 - OBJETIVOS

#### 1.3.1. OBJETIVO GERAL

Abordar as mudanças celulares características de células cancerígenas provocadas pela exposição ocupacional ao formaldeído.

#### 1.3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1- Avaliar se o formol pode ser considerado um dos agentes causadores de câncer quando há exposição prolongada e acima dos níveis permitidos, tomando como base as pesquisas anteriormente produzidas.

2- Abordar os mecanismos de desenvolvimento da neoplasia maligna e das propriedades químicas do formaldeído, justificando como esse poderia interferir no curso normal das células e em quais tecidos e/ou órgãos isto seria mais provável de ocorrer.

3- Discutir qual é a real situação dos profissionais que lidam com o formaldeído e a quais perigos estão sujeitos.

#### 1.4 - METODOLOGIA DE PESQUISA

O trabalho será embasado em revisão bibliográfica de livros, artigos e quaisquer outros materiais pertinentes que estejam disponíveis sobre o tema, muito embora haja informações conflitantes entre os mesmos.

Assim sendo, as principais referências serão os livros de biológica celular e molecular, publicações de órgãos de saúde, como o INCA e a IARC, e de segurança do trabalho, como a NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) e OSHA ([Occupational Safety and Health Administration](#)).

## 2. O AGENTE QUÍMICO:

### 2.1. O FORMALDEÍDO

Também conhecido como formalina (solução à 37%), o formol é um composto amplamente utilizado como desinfetante, antisséptico e conservante, além de ser usado na fabricação de diversos produtos, como drogas, pesticidas, cosméticos, cigarros etc. É comercializado também em sua fase sólida (polimerizada), chamada de paraformaldeído (VIEGAS, 2010). Esse produto também é muito usado para preservar tecidos e preservar cadáveres em hospitais e laboratórios (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999; INCA, 2012 A).

Ele está entre as 25 substâncias químicas mais produzidas no mundo, devido a sua elevada reatividade, baixo custo e pureza no formato comercial (VIEGAS & PRISTA, 2009). A população tem contato regular com essa substância por ser abundante na atmosfera, já que é liberada no ar por tinta látex, esmaltes, escape de automóveis sem catalisador, entre outros (ATSDR, 1999).

O formaldeído é também produzido pelo corpo humano, em quantidades muito pequenas, durante o processo metabólico de alguns aminoácidos. O percentual exógeno é geralmente adquirido por inalação, podendo entrar em contato com o organismo através de via cutânea e por ingestão. Quando inalado, é rapidamente absorvido pelo trato respiratório superior e pela parte superior do pulmão, devido à sua solubilidade em água. (ATSDR, 1999; IARC, 2006)

Independente da via de entrada ou da origem (endógena ou exógena), esse composto é logo metabolizado por quase qualquer tecido, oxidado a ácido fórmico e majoritariamente eliminado na urina como formato (um sal derivado do formaldeído), representado pela figura 1, ou, depois de nova oxidação, como dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), como mostram as figuras 2 e 3 (ATSDR, 1999; IARC, 2006).

Figura 1: Formato ou Metanoato:

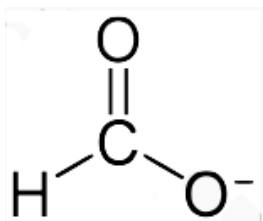


Figura 2: Reação de oxidação do Formaldeído a Ácido Fórmico.



Figura 3: Oxidação do Ácido Fórmico, originando Dióxido de Carbono e Água:

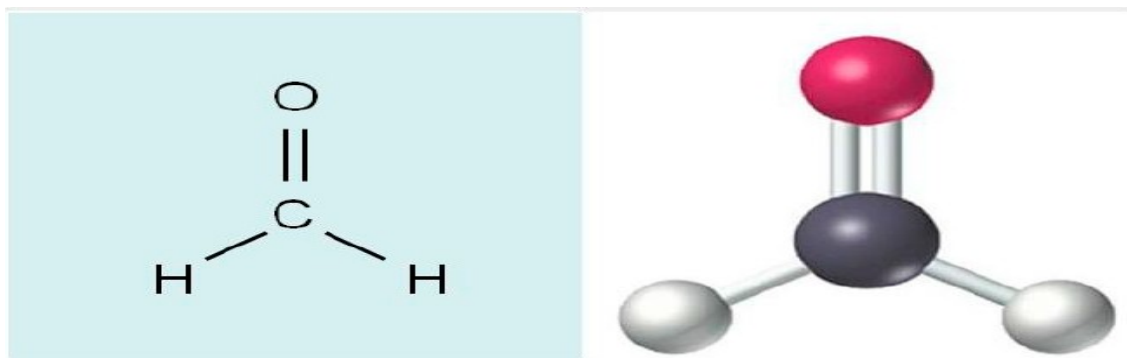


## 2.2. CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS

O formol (Figura 4) pertence à família química dos aldeídos, sendo constituído por um carbono com ligação dupla polarizada com 1 átomo de oxigênio e duas ligações simples com 2 átomos de hidrogênio (SOMOLONS & FRYHLE, 2001).

Essa ligação dupla é a responsável pela sua alta reatividade. Já sua volatilidade é causada por sua alta pressão de vapor, que é de 516 KPa (unidade de pressão kilo pascal) (Naya & Nakanishi, 2005).

Figura 4: representação da fórmula molecular e estrutural do Formaldeído



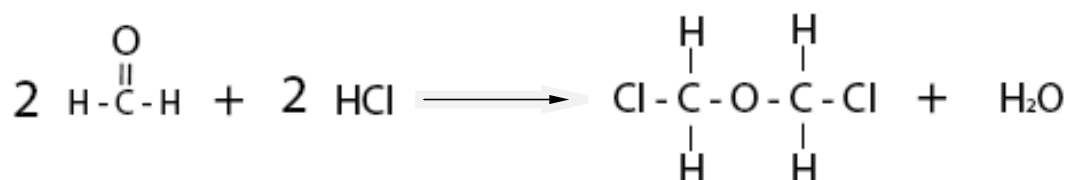
Fonte: PINA, 2010.

Em temperatura ambiente, é encontrado em sua forma gasosa (ATSDR, 1999; IARC, 2006). É, portanto, um gás incolor que apresenta odor pungente, sufocante e característico (International Programme on Chemical Safety INCHEM, 1991). Esse gás é inflamável e pode se tornar explosivo quando se mistura com o ar (Naya & Nakanishi, 2005).

Essa substância é muito solúvel em água e outros solventes, possuindo também grande capacidade de redução, principalmente na presença de álcalis. É altamente reativa com óxidos, nitrometano, e peróxidos. Está suscetível à oxidação na presença de ar e luz, logo, deve ser armazenada em frascos escuros e herméticos (BRASIL, 2012 A).

Entre as várias substâncias com que pode reagir, está uma de grande relevância, que é o ácido clorídrico. Tanto com esse ácido, como com e outros cloretos inorgânicos, o formaldeído reage e produz o bis (clorometílico) éter – composto com propriedades carcinógenas para humanos (ATSDR, 1999; IARC, 2006).

Figura 5: Reação do Formaldeído com Ácido Clorídrico, formando o Bis (clorometílico) éter.



### 2.3. TOXICOCINÉTICA:

O formaldeído é uma substância tóxica, uma vez que possui resultado maléfico à saúde do organismo (RODRIGUES, 2005). É majoritariamente excretado pela urina, independente de sua origem. Entretanto, há uma parte que não é excretada, e sim absorvida. A mesma reage instantaneamente com aminas (primária e secundárias), tióis, hidroxilos e amidas, formando derivados de metanotiol ( $\text{CSH}_4$ ). Pode também reagir com macromoléculas, como o DNA, RNA e proteínas, de maneira reversível ou irreversível – denominadas ligações cruzadas (IARC, 2006).

Por ser altamente volátil, o formol consegue penetrar facilmente pelas vias aéreas (ATSDR, 1999). O tropismo desse composto pelas mucosas é justificado por sua alta solubilidade em água. Por conta de essas regiões estarem sempre úmidas, há uma facilidade da retenção da substância, alcançando os tecidos próximos (IPCS INCHEM, 2002).

O exato mecanismo de ação toxicológica do formol para provocar seus efeitos requer estudos mais aprofundados. Entretanto, há uma grande probabilidade de que a toxicidade ocorra quando a concentração da substância nas células sature a atividade da ADH3 – principal enzima responsável pelo metabolismo do formol –, acarretando a presença de moléculas de metanal não metabolizadas dentro do organismo (ATSDR, 1999).

#### 2.4. TOXICODINÂMICA:

Em geral, os efeitos toxicológicos agudos estão relacionados a essa característica físico-química, que concede sua propriedade irritante. A toxicidade dependerá da concentração da substância, do tempo de exposição e do local de absorção (MCLAUGHLIN, 1994).

Os efeitos colaterais da exposição ao formol são enquadrados nos 3 diferentes tipos de intoxicação, de acordo com o tempo de exposição e a gravidade: Intoxicação aguda, subaguda e crônica.

Durante a intoxicação aguda, quando a exposição é de curta duração e a absorção do agente é feita de forma rápida, os sintomas e a cura ou o óbito se desenvolvem rapidamente. Nesse estágio, os efeitos são de irritação, olhos lacrimejantes, prurido, queimadura, descamação, vermelhidão, ardência, tosse, falta de ar e dores de cabeça (AZEVEDO & CHASIN, 2003; BRASIL, 2007;)..

A intoxicação subaguda é caracterizada por exposições frequentes ou repetidas durante dias ou semanas. Só então se iniciam os sintomas diferentes dos da intoxicação aguda. Além dos mesmos, o indivíduo pode sentir dores de barriga, enjoos, vômitos, desmaios, dermatite, conjuntivite, feridas na boca, narina e olhos (AZEVEDO & CHASIN, 2003; BRASIL, 2007;).

Já a intoxicação crônica, adquirida por exposições à longo prazo e de forma repetida, gera câncer e pode levar ao óbito.

No quadro abaixo, a concentração de formaldeído e seu respectivo efeito agudo estão esquematizadas.

Quadro 2: Dose-resposta do Formaldeído no organismo:

<b>Concentração de Formaldeído (ppm):</b>	<b>Sintomatologia:</b>
0,05 – 1,50	Detecção do odor
0,05 – 2,00	Irritação Ocular
0,10 – 25	Irritação da via aérea superior (nariz e garganta)
5 – 30	Irritação da via aérea inferior (sintomas respiratórios graves)
50 – 100	Inflamação e Edema Pulmonar

Acima de 100	Morte
--------------	-------

Fonte: PINA, 2010.

## 2.5. MORBIDADES RELACIONADAS:

Algumas complicações, como observado anteriormente, precisam de um período de tempo e frequência de exposição para se manifestarem.

Após exposição de longa duração com soluções que contenham formaldeído, é possível observar um quadro de dermatite por contato (Environmental Protection Agency, 2003; IARC, 2006). A sensibilização da pele é resultado do contato com produtos que contenham o metanal em sua composição (cosméticos, por exemplo), não podendo ser descartada a hipótese do contato com partículas do composto suspensas no ar (ATSDR, 1999).

Alterações degenerativas, inflamatórias e hiperplásicas na mucosa nasal podem ocorrer após exposição crônica a elevados níveis de formol (IARC, 2006). Pesquisas indicam que pode ocorrer alterações do lavado nasal consistentes com irritação do epitélio depois de exposição a 0,4 ppm durante 4h (ATSDR, 1999).

Outras avaliações sugerem que há uma correlação entre exposição ocupacional ao formaldeído e aumento de taxas de aborto espontâneo, bem como nascimentos prematuros (TASKINEN, KYRÖNEN & SALLMÉN, 1999; COLLINS, NESS & TYL, 2001; IARC, 2006).

Quando altas concentrações de metanal são inaladas, pode haver um quadro de bronquite, pneumonia e laringite (BRASIL, 2012 A).

## 2.6. CARCINOGENESE:

O composto em questão mudou de categoria com relação ao seu efeito carcinógeno ao longo dos anos. Inicialmente, era considerado como um *provável* carcinógeno para humanos, em 1982 (BINETTI, COSTAMAGNA & MARCELLO, 2006).

Em 2004, em um estudo com 26 mil trabalhadores industriais americanos, expostos ocupacionalmente ao formaldeído, houve uma percentagem significativa de desenvolvimento de cancro nasofaríngeo (HAUPTMANN *et al*, 2004). Pesquisas semelhantes, anteriores e posteriores a esta, indicaram correlação entre o formaldeído e o aparecimento de cancro no pulmão (COGGON *et al*, 2003).

Com todos os indicativos de uma correlação verdadeira entre tumores em diversas partes do corpo e a exposição ao formaldeído, a IARC, em relatório de 2006, elevou o composto à categoria 1: carcinógeno para humanos (PINA, 2010).

O formaldeído é um agente químico genotóxico (que altera os genes). É de limiar praticável, já que os efeitos dependem da dose no organismo (MORGAN, 1997; HEMGSTLER, BOGDANFFY & BOLT, 2003; MCGREGOR, BOLT & COGLIANO, 2006; BOLT & HUICI-MONTAGUD, 2008).

Como os efeitos da exposição são locais, o dano aos tecidos e a proliferação celular descontrolada começam no local de primeiro contato (região nasofaríngea), ocasionando o tumor (BOLT, FOTH & HENGSTLER, 2004).

A escassez de informações sobre os limites de exposição dificulta o estabelecimento de um nível seguro de contato com a substância, de forma que a mesma não chegue ao ponto de causar tumores (VON SCHULTE, BERNAUER & CHRISTENSEN, 2006).

Outras pesquisas apontam que, além da nasofaringe, há outros tecidos/órgãos alvos quando se trata de exposição ao formol. São estes: região biliar, canal hepático, região linfática e hematopoiética. Houve também relatos de casos raros de surgimento de cancro do pâncreas e do cólon, mieloma múltiplo, melanoma do globo ocular, bem como leucemia (COLLINS & LINEKER, 2004; IARC, 2006; ZHANG, STEIMAUS & EASTMOND, 2009).

Sobre a relação do formol com a leucemia há grande divergência de opiniões no meio acadêmico. Segundo a IARC, seis de sete estudos de corte feitos com embalsamadores, trabalhadores de funerárias e profissionais de anatomia, verificou-se uma maior mortalidade por leucemia (IARC, 2006; ZHANG, STEIMAUS & EASTMOND, 2009). No entanto, outras pesquisas concluem que não há dados suficientes para se comprovar a relação entre o composto e a leucemia (COLLINS *et al*, 2004; HECK & CASANOVA, 2004; MARSH & YOUK, 2004; MARSH & YOUK, 2005; GOLDEN, PYATT & SHIELDS, 2006).

A controvérsia se dá, também, pelo fato de que algumas pesquisas não levaram em conta a exposição a outros agentes químicos (PINA, 2010). A multicausalidade de algumas doenças é o que dificulta precisar a verdadeira causa.

Logo, esse é um assunto que precisa de mais estudos e pesquisas para se confirmar mais tecidos alvos, bem como uma avaliação quantitativa e qualitativa de risco do formol. Com limites máximos bem estabelecidos, será possível reduzir o desenvolvimento de neoplasias em qualquer parte do corpo humano.

### 3. NEOPLASIAS

#### 3.1. PANORAMA GERAL:

O câncer é uma doença originada pela falha dos mecanismos de regulação do crescimento e da proliferação celular (LODISH *et al*, 2005.). Existem mais de 100 tipos de doenças que se caracterizam de maneira semelhante, recebendo a mesma designação: câncer (BRASIL, 2012 B).

A incidência dessa doença é assustadoramente alta. Mais ou menos um quinto de toda a população mundial parecerá de câncer, segundo algumas previsões (ALBERTS *et al*, 2009). Só no Brasil, a estimativa de câncer para o ano de 2012 é de 518.510 casos, entre homens e mulheres de todas as regiões, como mostra o quadro abaixo (BRASIL, 2012 D).

Quadro 3: Estimativas para o ano de 2012 das taxas brutas de incidência por 100 mil e de número de casos novos por câncer, em homens e mulheres, segundo a região:

Região:	Estimativa dos Casos Novos:		
	Masculino	Feminino	Total
Norte	10.470	11.230	21.700
Nordeste	42.480	45.870	88.350
Centro-Oeste	23.700	20.930	44.630
Sul	48.180	42.760	90.940
Sudeste	133.040	139.850	272.890
<b>BRASIL</b>	<b>257.870</b>	<b>260.640</b>	<b>518.510</b>

Fonte: BRASIL, 2012 D

Para entender como o processo de formação de uma célula cancerígena ocorre, é necessário saber como ela se comporta naturalmente. As células de um tecido ou órgão colaboram umas com as outras pra manter um complexo harmônico, efetuando a função que lhes é passada através de estímulos. Assim, se diferenciam, se dividem e morrem para manter o equilíbrio do corpo (ALBERTS *et al*, 2009).

Quando uma célula saudável recebe o comando para entrar em processo de divisão celular, há genes que se certificam de que o DNA está íntegro e sem alterações, tanto no início do processo, como no final (LODISH *et al*, 2005). Entre eles está a famosa proteína p53, que participa da regulação no ponto de checagem G1 (fase em que a célula entra em divisão) e promove a reparação do DNA. Assim a célula segue para a fase S (duplicação do DNA) (GRIVICICH, REGNER & ROCHA, 2007). Se há um dano no DNA que seja irreparável, a célula recebe estímulos para entrar em apoptose (morte celular). Assim ela não dará origem à linhagens danificadas (ALBERTS *et al*, 2009).

Genes como o mencionado fazem parte do grande grupo dos genes supressores tumorais, garantindo o surgimento de células idênticas a original, sem erros (JÚNIOR *et al*, 2002). Quando ocorrem mutações no gene p53, as checagens e os consequentes reparos ao DNA, ou a ação de apoptose, não são efetuadas (GRIVICICH, REGNER & ROCHA, 2007). Por isso, quando são suprimidos esses genes, dá-se origem aos tumores.

Não apenas nesse grande grupo de genes pode se iniciar o processo tumoral. Quando mutações genéticas ocorrem, os chamados proto-oncogenes podem ser ativados, originando os oncogenes. Estes levam a um aumento excessivo do tamanho da célula e desregulamento da proliferação celular (LODISH *et al*, 2005).

Assim, novas células possuem mutações em seu DNA e na expressão de alguns genes que as impedem de responder aos estímulos de apoptose, além de ultrapassarem fases do ciclo, acumulando mais mutações. A perda da regulação oferece uma vantagem seletiva em relação às outras células do tecido. Como elas se isentam de apoptose e se multiplicam indefinidamente, essas mutações tumorais se tornam vantajosas para sua existência e de sua prole. Logo, vão repassar isso às células-filhas e originar um tumor (ALBERTS *et al*, 2009).

Há seis principais características que uma célula cancerosa tem e transmite à sua progênie. Além da (1) evasão à apoptose e do (2) crescimento descontrolado, anteriormente

relatados, elas também apresentam (3) insensibilidade aos estímulos de anticrescimento, (4) angiogênese contínua – isto é, induzem o crescimento de vasos sanguíneos para suprir suas necessidades –, (5) potencial replicativo ilimitado e (6) invasão dos tecidos e metástase, que é quando as células tumorais espalham-se por outros órgãos e tecidos (LODISH *et al*, 2005).

Quando as células neoplásicas não têm potencial para formar metástase, o tumor é considerado benigno. Só se considera câncer quando o tumor é maligno, ou seja, quando as células têm a capacidade de se desprenderem do tecido original e invadirem outros órgãos e tecidos, se espalhando pelo corpo (ALBERTS *et al*, 2009).

Como comentado anteriormente, há muitas formas de se provocar lesões celulares que induzam à perda de regulação celular. Algumas alteram diretamente a sequência do DNA da célula – alteração genética –, enquanto outras alteram o padrão da expressão dos genes – alterações epigenéticas. Produtos químicos carcinógenos, como o formaldeído, causam lesões celulares e provocam alterações do primeiro tipo (ALBERTS *et al*, 2009).

### 3.2. MODIFICAÇÕES GENÉTICAS POR AGENTES QUÍMICOS:

Substâncias químicas, inclusive as oncogênicas, podem ser divididas a partir de alguns aspectos. São estes: alvo da toxicidade e efeito causado. Sobre o primeiro, existem dois tipos de compostos químicos, os genotóxicos e os não genotóxicos. Já em relação aos efeitos, as substâncias podem ser do tipo iniciadoras ou promotoras.

Não genotóxicos são os compostos incapazes de alterar o genoma, mas que provocam mutações epigenéticas. Genotóxica é a substância capaz de fazer alterações no DNA de uma célula, podendo ter ação direta ou indireta. As que possuem ação direta atuam no órgão ou tecido de contato principal. O bis (clorometilício) éter, que é um produto da reação do formaldeído com o ácido clorídrico (HCl), é um exemplo. Já os compostos de ação indireta não possuem carcinogenicidade propriamente, mas seus metabólitos sim. (BRASIL, 2012 D).

Quanto ao efeito, as iniciadoras são as que vão promover o potencial oncogênico de uma célula através de mutações e deleções do DNA; enquanto as promotoras, que não têm efeito cancerígeno ou mutagênico, só conseguem induzir a célula potencialmente cancerígena se exposta repetidamente àquela região (BRASIL, 2012 D).

O formaldeído é um composto genotóxico e promotor, justificando a relação do mesmo com o surgimento de neoplasias, embora os mecanismos ainda não estejam completamente elucidados (VIEGAS, 2010; BRASIL, 2012 D).

### 3.3. ALTERAÇÕES MOLECULARES:

Estudos indicam que o formaldeído é capaz de produzir ligações cruzadas entre as proteínas do DNA em células de mamíferos (Organização Mundial de Saúde, 2001). O composto inicia a desnaturação dessa macromolécula na região AT da hélice ao romper as ligações de hidrogênio e desemparelhando as bases nitrogenadas (PINTO, 2010).

Essas ligações cruzadas foram identificadas na mucosa do trato respiratório de macacos Rhesus e ratos expostos à inalação do vapor em diferentes concentrações, iguais e acima de 0,3 ppm. A concentração das ligações cruzadas aumentou de forma não linear conforme o aumento da concentração do vapor em ambas as espécies (WHO, 2001).

Além disso, experiências com células humanas *in vitro* sugeriu que o formaldeído induz à quebras do DNA em cadeia simples, aberrações cromossômicas, troca de cromátides irmãs e mutações genéticas (WHO, 2001).

## 4. EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO FORMALDEÍDO:

### 4.1. ATIVIDADES PROFISSIONAIS:

São muitos os trabalhadores que precisam lidar com o formaldeído diariamente em seu ambiente de trabalho. Pessoas de diversas áreas têm intenso contato com esse composto, já que essa substância é amplamente utilizada para diversos fins, como produção de resinas, plásticos, fungicidas, germicidas e cosméticos, materiais de limpeza, desinfetante, conservantes, processos histológicos, odontológicos etc. (THOMAS *et al*, 2006; BRASIL, 2012 D). Além disso, está presente a partir da queima de matéria orgânica, como acontece nos escapes de motores de carro (IARC, 2006).

Sendo assim, entre as pessoas que estão ocupacionalmente expostas ao formaldeído, podem ser citados os trabalhadores de hospitais – enfermeiros, médicos, dentistas e pessoas da limpeza e desinfecção –, de laboratórios de histologia e anatomia, das indústrias – química, farmacêutica, têxtil, alimentícia, de plástico, madeira, celulose, fibras sintéticas, construção etc. –, fundições, bombeiros e cabeleireiros (THOMAS *et al*, 2006; IARC, 2006; BRASIL, 2012 D).

Através de diferentes atividades, todos esses profissionais estão em contato com o formaldeído ou com seus derivados tóxicos.

- a) Trabalhadores da limpeza: O formol é utilizado como desinfetante, alvejante e detergente em hospitais, laboratórios e outros locais. Assim, não só os que lidam diretamente com a limpeza, mas os médicos, enfermeiros e outros profissionais que trabalharão no local estão sujeitos à inalação (IARC, 2006; BRASIL, 2012 D).
- b) Histologistas e Anatomistas: Durante o preparo ou armazenamento de peças histológicas, o formol é utilizado para fixar o tecido, interrompendo o metabolismo celular e preservando os elementos teciduais (CAPUTO, GITIRANA & MANSO, 2010), tornando possível a obtenção das lâminas histológicas. O embalsamento utiliza a formalina com o mesmo intuito de preservação, além da desinfecção do cadáver (IARC, 2006).
- c) Nas diversas indústrias e fundições: No preparo e no uso de resinas que utilizam o formol como base, na aplicação de vernizes e também

na prática de utilização desse composto como bactericida em alguns produtos, como o papel. Quando utilizadas, essas resinas ficam impregnadas aos tecidos e expõem as pessoas que o vendem a varejo (IARC, 2006).

- d) Bombeiros: Quando estão combatendo um foco de incêndio, esses profissionais inalam o formol, já que ele é liberado durante a pirólise. Mesmo com o uso de máscaras, ainda pode ocorrer exposição (IARC, 2006).
- e) Cabeleireiros: Ao realizarem as chamadas “escovas progressivas”, que contém um nível elevado de formol em sua composição para conservar o estado liso do cabelo (BRASIL, 2012 D).
- f) Dentistas: alguns materiais utilizados nos processos odontológicos, como o ionômero de vidro<sup>1</sup>, materiais de base de dentadura acrílica, pastas e cimentos dentários possuem formol. Somado a isto, medicamentos ministrados na prática endodôntica, como o tricresol formalina e o formocresol, possuem concentrações de formol em torno de 90% e 19-43% respectivamente. Esses compostos têm finalidade desinfetante do canal, oferecendo condições de reparar as lesões na região adjacente à raiz de um dente (lesões periapicais) (THOMAS *et al*, 2006).

O quadro seguinte relaciona os efeitos de substâncias ocupacionais nocivas com as quais 53 enfermeiros de Ribeirão Preto (SP) tiveram contato dentro do hospital em 2001.

Quadro 4: Reação ou não de profissionais expostos a produtos químicos

	Problemas de Saúde
--	--------------------

<sup>1</sup> Ionômero de vidro é um cimento odontológico que se liga quimicamente à estrutura dentária. É usado, por exemplo, no forramento da cavidade dentária depois da remoção da cárie (FOOK, A. et al, 2008).

Substância/Composto				
	Sim		Não	
	n	%	n	%
Antineoplásico	46	86,7	7	13,3
Glutaraldeído	42	79,2	11	20,8
Óxido de Etileno	40	75,5	13	24,5
Antibiótico	39	73,6	14	26,4
Formaldeído	39	73,6	14	26,4
Látex/talco	37	69,8	16	30,2
Óxido Nitroso	30	56,6	23	43,4
Benzina	29	54,7	24	45,3
Iodo	28	52,8	25	47,2
Éter	1	1,9	52	98,1
Álcool	1	1,9	52	98,1

Fonte: XELEGATI *et al*, 2006.

Logo, fica claro que o formol é um risco em potencial para diversas pessoas na conjuntura de trabalho. Não apenas quem lida diretamente com esse composto, mas também os trabalhadores que são expostos por conta da limpeza de seus locais de trabalho e os clientes/pacientes sujeitos aos processos relatados.

#### 4.2. LIMITES DE EXPOSIÇÃO NO BRASIL E NO MUNDO:

Muitas agências de saúde e de segurança do trabalho limitaram o uso do formol ao longo dos anos tomando como base diferentes experiências e dados. Entretanto, o valor máximo de exposição em ambiente ocupacional não é um consenso.

Em 1987, a OSHA havia estabelecido 1 ppm durante 8h de trabalho diárias como o valor limite para exposição ocupacional, tendo uma tolerância de 2 ppm durante 15 minutos. Já em 1992, ela alterou o limite para 0,75 ppm durante o mesmo período (VERONEZ *et al*, 2006).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2001), o teto de exposição seria de 0,08 ppm durante meia hora. A Norma Portuguesa NP – 1796 (2007) e a ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) estabeleceram o valor de 0,3 ppm para qualquer tempo de exposição (VIEGAS & PRISTA, 2010). Desde que a IARC reclassificou o formaldeído como um agente cancerígeno, a NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) recomendou limitar a exposição abaixo dos níveis de detecção (Center for Disease Control and Prevention, 2008).

Na Alemanha, 1 ppm durante uma jornada de 8h diárias é o valor tolerável, enquanto na Dinamarca 0,3 ppm é teto de exposição ocupacional (VERONEZ, 2006). Já no Brasil, segundo a Norma Regulamentadora (NR) nº 15, o limite máximo de exposição é 1,6 ppm durante jornadas de trabalho de 48h semanais (BRASIL, 1978).

Além da exposição em ambiente ocupacional, também foram impostos valores de referência nos produtos utilizados por outros trabalhadores e pela população.

A União Europeia adotou diferentes limites de concentração do composto em cosméticos. Para os cosméticos em geral, o percentual de formol não deve ultrapassar 0,2%

em peso ou volume. Em endurecedores de unhas, produtos de higiene oral e aerossóis o limite é de 5%, 0,1% e nulo, respectivamente (IARC, 2006).

Em 2009, foi publicada a RDC 36 (Resolução da Diretoria Colegiada) que proíbe a venda do formaldeído em farmácias e outros estabelecimentos, a fim de evitar que a população entrasse em contato com essa substância (BRASIL, 2009).

Também foi estabelecido que cosméticos (escovas progressivas e outros) deveriam ter percentual máximo de formol em sua composição de 0,2%, podendo apenas ser adicionado em processo industrial, nunca por cabeleireiros e outros profissionais. Medidas como essas visam à segurança de profissionais de beleza e seus clientes (BRASIL, 2009).

#### 4.3. SUBSTITUTOS DO FORMOL EM AMBIENTE OCUPACIONAL:

Em laboratórios de análise patológica, o formol é usado como um fixador no preparo de lâminas histológicas. Quando não é utilizado puro, por conta das desvantagens nos resultados, é adicionado a outros agentes, criando diversos outros fixadores. Estão entre estes: fixador AFA (álcool, formalina e ácido acético), formalina neutra tamponada (formol e fosfatos de sódio monobásico e dibásico), formalina alcoólica (formol associado à álcool 95%), entre outros (CAPUTO, GITIRANA & MANSO, 2010).

Fixadores aldeídos são amplamente utilizados, mas existem substâncias de outras origens que também têm potencial fixador, sendo utilizadas de acordo com a peça anatômica e o que se pretende preservar. Dentre elas, estão os agentes oxidantes (como o tetróxido de ósmio e ácido crômico), agentes desnaturantes (metanol, etanol, acetona e ácido acético) e agentes de mecanismo desconhecido (ácido pícrico, sais de zinco etc.) (CAPUTO, GITIRANA & MANSO, 2010).

Pinto (2010) desenvolveu um experimento em que não foi usado nenhum fixador aldeído no processo de fixação para as técnicas de histoquímica, imunohistoquímica e histologia. Os substitutos foram dois fixadores à base de etanol 100%: Finefix e RCL2.

Os resultados, em comparação com os processos que utilizam formol, indicam que o uso de ambos os fixadores alcoólicos reproduzem as características de tecidos fixados com aldeídos, além de produzir uma aparente melhoria nos detalhes nucleares e na intensidade da coloração do núcleo. Assim, essas substâncias aumentam a sensibilidade do diagnóstico (PINTO, 2010).

Há a possibilidade de que fixadores alcoólicos sejam uma boa alternativa num futuro próximo, mas não sem antes serem otimizados todos os protocolos que envolvam a sua utilização (PINTO, 2010).

Entretanto, algumas técnicas como a imunohistoquímica e a histoquímica seriam inviáveis com esses fixadores, que precisam de pré-tratamentos enzimáticos, já que podem promover destruição tissular. No caso da imunohistoquímica, há substâncias, como o EDTA (Ácido Etileno Diamino Tetracético), que podem recuperar os antígenos e epítomos do processo (PINTO, 2010).

Para além do laboratório de patologia, Alves (2003) desenvolveu um estudo para fazer a substituição parcial do formol e do fenol em resinas utilizando-se o alcatrão. O mesmo tem aplicações parecidas com as do formol, como aditivo de tintas, cosméticos e vernizes, além de servir como controlador de fungos na agricultura. A partir de experiências, concluiu-se que é possível fazer uma redução de 8% de formol por frações de destilação de alcatrão vegetal sem o comprometer os índices de colagem obtidos com as resinas com as concentrações convencionais. Além disso, a substituição do fenol e do formaldeído por óleos de alcatrão vegetal, obtidos das frações da destilação, gerou adesivos que colam melhor do que a resina original (ALVES, 2003).

Logo, é possível diminuir ou até eliminar a exposição ao formol dos trabalhadores de várias áreas. Contudo, é preciso mais pesquisas sobre as possibilidades de substituição e a adaptação de protocolos pros substitutos viáveis já existentes.

## 5. DISCUSSÃO E RESULTADOS:

Há muitas informações conflitantes na literatura no que diz respeito ao formaldeído e suas consequências para a saúde.

Por ser comprovadamente mutagênica e carcinogênica, discute-se se é possível estabelecer um teto de exposição, uma vez que a escassez de informações sobre os limites dificulta o estabelecimento de um nível seguro de contato com a substância, de forma que a mesma não chegue a ponto de causar tumores (VIEGAS, 2010).

No caso brasileiro, ainda há um fator agravante: os limites máximos de exposição às substâncias químicas, encontrados na NR15, foram baseados pelo relatório da ACGIH em 1978, sem qualquer crítica, só com pequenas adaptações por conta da carga horária. Assim, houve apenas uma diminuição de 78% no limite da concentração, já que a jornada de trabalho brasileira é maior (PEDROSA et al, 2011).

O Brasil não desenvolve estudos próprios para o estabelecimento de concentrações atualizadas e coerentes com a situação trabalhista do país. Além disso, a norma regulamentadora não é totalmente revisada desde sua criação, o que implica em substâncias desatualizadas e não incluídas na legislação brasileira (ROCHA, QUELHAS & GOMES, 2011).

Mesmo com limites de exposição, que não passam de 1,6 ppm, há situações em que o trabalhador é exposto em concentrações muito mais elevadas. VIEGAS (2010) relata que, no preparo de peças anatômicas para fins laboratoriais, o nível de vapor de formol no ambiente pode ser de 3,19 ppm.

Sobre os alvos do formaldeído para a geração de tumores estava a leucemia (VIEGAS, 2010). Entretanto, há grande divergência de opiniões no meio acadêmico. Segundo o relatório da IARC de 2006, seis de sete estudos de coorte feitos com embalsamadores, trabalhadores de funerárias e profissionais de anatomia, verificou-se uma maior mortalidade por leucemia. No entanto, outras pesquisas concluem que não há dados suficientes para se comprovar a relação entre o composto e a leucemia. A controvérsia se dá,

também, pelo fato de que algumas pesquisas não levaram em conta a exposição a outros agentes químicos (PINA, 2010).

VIEGAS (2010) cita em sua dissertação que, de acordo com a IARC (1995), o formol não é um composto teratogênico. Entretanto, ele está classificado desta forma no livro *Conceitos e Métodos para a Formação de Profissionais em Laboratório de Saúde*, elaborado pela FIOCRUZ (2010).

Gerando ou não leucemia, o formol causa malefícios à saúde, além de poder promover um tumor. Por conta disso, pesquisas foram feitas para substituir o uso desse composto em laboratórios. PINTO (2010), em seus estudos, verificou que algumas técnicas (como a imunohistoquímica e a histoquímica) seriam inviáveis com esses fixadores alcoólicos, que substituiriam a formalina.

Nessas duas técnicas os fixadores Finefix e RCL2 (alvos do estudo) requerem pré-tratamentos enzimáticos, já que podem promover destruição tecidual. No caso da imunohistoquímica, há substâncias, como o EDTA, que podem recuperar os antígenos e epítopos do processo (PINTO, 2010).

É importante salientar que existem EPIs (Equipamentos de Proteção Individual) e EPCs (Equipamentos de Proteção Coletiva) que diminuem os riscos ao formaldeído. Ao manipular soluções que contenham essa substância, deve-se usar luvas e máscara com filtro próprio para vapores orgânicos. Também devem ser manipuladas em capelas de exaustão e em lugares arejados (CAPUTO, GITIRANA & MANSO, 2010).

Sendo assim, uma ventilação adequada é indispensável em quaisquer ambientes em que se faz uso de substâncias tóxicas e inaláveis (como o formol), desde laboratório de aulas práticas à indústrias (VERONEZ, 2006).

## 6 – CONCLUSÃO:

Há uma relação verídica entre formaldeído e o surgimento de tumores, além de outros males, tanto agudos quanto crônicos, de acordo com a literatura. A concentração e o tempo de exposição vão determinar o efeito e sua intensidade.

A afinidade desse aldeído pela água propõe que sua toxicidade está relacionada à região das mucosas, por conta da umidade desse local. Por conta dessa afinidade, o formaldeído faz ligações cruzadas com as proteínas do DNA, gerando as mutações.

As regiões-alvo do formaldeído para provocar um tumor são diversas e algumas são ainda debatidas, mas é quase consenso que a região mais suscetível ao câncer é a nasofaríngea.

A concentração limite em ambiente ocupacional adotada por cada país não é cumprida em sua totalidade pelos locais, tanto no Brasil quanto em outros lugares. A concentração de formaldeído em produtos é restrita nacional e internacionalmente e a venda de formalina no Brasil já é proibida pela Agência Nacional de Vigilância Nacional (ANVISA).

Já há alguns substitutos do formol em ambiente laboratorial, de acordo com estudos. Entretanto, é preciso que o uso dos mesmos seja validado e protocolado a partir de adaptações das técnicas. Também no campo industrial, já se estudam meios de reduzir a utilização desse composto na elaboração de resinas. Porém, é necessário novas pesquisas para que se encontre alternativas cada vez mais eficazes e abrangentes ao uso do formol.

A legislação apenas não é suficiente. É preciso que haja fiscalização dos ambientes em que se faz uso de substâncias que contenham formaldeído, visando a segurança de todos os trabalhadores envolvidos na manipulação e que possam ser expostos. É importante também que a fiscalização se estenda à infraestrutura do local, dando conta da segurança de todas as pessoas do recinto.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:**

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. **Toxicological Profile For Formaldehyde. Division of Toxicology/Toxicology Information Branch.** EUA, 1999.

ALBERTS, B. et al. **Biologia Molecular da Célula.** Porto Alegre, Editora Artes Médicas, 2009.

ALVES, Carlos Roberto. **Utilização de frações de alcatrão vegetal na síntese de resinas fenólicas para substituição parcial de fenol e formaldeído.** 2003. 106f. Tese (Doutorado em Ciências Florestais) – Ciências Agrárias, Universidade federal do Paraná, Curitiba. 2003.

AZEVEDO, F., CHASIN, A. **As bases toxicológicas da ecotoxicidade.** São Carlos, SP: Rima Editora; Interfox; 2003; p. 127-129.

BINETTI, R., COSTAMAGNA, F.M., MARCELLO, I. **Development of carcinogenicity classifications and evaluations: the case of formaldehyde.** Ann Ist Super Sanità, 2006; 42 (2): 132-143.

BOLT, H. M.; FOTH, H.; HENGSTLER J. G. **Carcinogenicity categorization of chemicals : new aspects to be considered in a European perspective.** Toxicology Letters, 2004. 151 : 1. 29-41.

BOLT, H. M.; HUICI-MONTAGUD, A. **Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens.** Archives of Toxicology. 2008. 82 : 1; 61-64.

BRASIL. Ministério da Saúde / FIOCRUZ / IOC; EPSJV. **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde,** vol. 2. Capítulo 3: Técnicas Histológicas. CAPUTO, GITIRANA e MANSO. Rio de Janeiro, 2010.

BRASIL. Ministério da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Cosméticos – Material de Divulgação – Folder Alisantes e Formol (o que você precisa saber);** 2007. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/material/Folder\\_%20Alisantes\\_Formol.pdf](http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/material/Folder_%20Alisantes_Formol.pdf)>

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Formol e Glutaraldeído como alisantes – Diga NÃO ao Uso Indevido,** 2009. Disponível

em: <[http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/alisantes/escova\\_progressiva.htm](http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/alisantes/escova_progressiva.htm)>, Acessado em 08/10/2012

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho**. Rio de Janeiro, 2012 D.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Formol ou Formaldeído**. 2012 A. Disponível em <[http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?ID=795](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=795)>

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **O Câncer no Brasil**. 2012 C. Disponível em [http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=84](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=84)

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **O que é o câncer?**. 2012 B. Disponível em <[http://www1.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=322](http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=322)>

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Norma Regulamentadora nº 15 - **Atividades e Operações Insalubres**. Portaria MTb n.º 3.214, de 08 de junho de 1978. Pág 61.

CANDURI, F. **Biologia Molecular do Câncer**. USP. São Paulo, 2009.

Centers for Disease Control and Prevention. **Formaldehyde Exposure in Homes: A Reference for State Officials to Use in Decision-making**. CDC, 2008. Disponível em: <[http://www.cdc.gov/nceh/ehhe/trailerstudy/pdfs/08\\_118152\\_compendium%20for%20states.pdf](http://www.cdc.gov/nceh/ehhe/trailerstudy/pdfs/08_118152_compendium%20for%20states.pdf)> Acessado em 13/10/2012

CLAPP, Richard W; JACOBS, Molly M; LOECHLER, Edward L. **Environmental and occupational causes of cancer now evidence, 2005-2007**. Rev Environ Health. 2008; 23(1): 1-37.

COGGON, D.; HARRIS, E.C.; POOLE, J.; PALMER, K.T. **Extended follow up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde**. J Natl Cancer Inst, 2003. 95: 1608–1615.

COLLINS, J. J.; NESS, R.; TYL, R. W. **A review of adverse pregnancy outcomes and formaldehyde exposure in human and animal studies**. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2001. 34 : 1; 17-34.

COLLINS, J. J; LINEKER, G. A. **A review and meta-analysis of formaldehyde exposure and leukemia. Regulatory Toxicology and Pharmacology**, 2004. 40 : 2; 81-91.

Disponível em <<http://www.inchem.org/documents/hsg/hsg/hsg057.htm>>.

Disponível em: <http://spgr.iqsc.usp.br/files/Biologia-Molecular-do-Cancer.pdf> Acessado em 18/11/11

FOOK, A et al. **Materiais odontológicos: Cimentos de ionômero de vidro**. Revista Eletrônica de Materiais e Processos, 2008; v.3.1 ; 40-45 Disponível em: <<http://dema.ufcg.edu.br/revista/index.php/REMAP/article/viewFile/52/86>>

FRIAS JUNIOR, Carlos Alberto da Silva. **A saúde do trabalhador no Maranhão: uma visão atual e proposta de atuação**. [Mestrado] Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública; 1999. 135 p.

GOLDEN, R. **Identifying an indoor air exposure limit for formaldehyde considering both irritation and cancer hazards**. Critical Reviews in Toxicology. University Maryland. USA, 2011.

GOLDEN, R., PYATT, D., SHIELDS, P.G. **Formaldehyde as a potential human leukemogen: an assessment of biological plausibility**. Crit Rev Toxicol, 2006; 36: 135-153.

GOLDEN, Robert. **Identifying an indoor air exposure limit for formaldehyde considering both irritation and cancer hazards**. Critical Reviews in Toxicology, 2011; 41(8): 672-721.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. **Morte Celular por Apoptose**. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(3): 335-343.

HAUPTMANN, M.; LUBIN, J.H.; HAYES, R.B.; STEWART, P. BLAIR, A.. **Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries**. Am J Epidemiol, 2004. 159: 1117-1130.

HECK, H., CASANOVA, M. **The implausibility of leukemia induction by formaldehyde : a critical review of the biological evidence on distant-site toxicity**. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2004. 40 : 2. 92-106.

HENGSTLER, J. G.; BOGDANFFY, M. S.; BOLT, H. M. **Challenging dogma : thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate.** *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2003. 43; 485-520.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS INCHEM) – **Formaldehyde: health and safety guide.** Geneva: World Health Organization, 1991. Acessado em 26/11/2012.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY (IPCS INCHEM) – OECD SIDS: **Formaldehyde.** Paris: UNEP, 2002. Acessado em 26/11/12. Disponível em <<http://www.inchem.org/documents/sids/sids/FORMALDEHYDE.pdf>>

JÚNIOR, Geraldo Barroso Cavalcanti; KLUMB, Claudete Esteves; MAIA, Raquel C. **P53 e as hemopatias malignas.** *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2002, 48(3): 419-427.

LODISH, H et al. **Biologia Celular e Molecular.** Porto Alegre, Editora Artmed, 5ª edição, 2005.

MARSH, G.M., YOUK, A.O. **Reevaluation of mortality risks from leukemia in the formaldehyde cohort study of the National Cancer Institute.** *Regul Toxicol Pharmacol*, 2004-2005; 40: 113-124.

McGREGOR, D.; BOLT, H.; COGLIANO, V. **Formaldehyde and glutaraldehyde and nasal cytotoxicity: case study within the context of the 2006 IPCS human framework for the analysis of a cancer mode of action for humans.** *Critical Reviews in Toxicology*, 2006. 36 : 10; 821-835.

McLAUGHLIN, J. K. – **Formaldehyde and cancer : a critical review.** *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1994, p. 295-330.

MORGAN, K. T. **A brief review of formaldehyde carcinogenesis in relation to rat nasal pathology and human health risk assessment.** *Toxicologic Pathology*, 1997. 25 : 3; 291-307.

NAOUM, Paulo César. **Biologia do Câncer.** Portal Educação, 2008. Disponível em <<http://www.portaleducacao.com.br/biologia/artigos/2102/biologia-do-cancer>> Acessado em 02/06/12

NAYA, M.; NAKANISHI, J. – **Risk assessment of formaldehyde for the general population in Japan.** *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, p. 232-248. vol. 43, dec. 2005.

PEDROZA, Ana Carolina. et al. **Limites de Exposição Ocupacional: estudo comparativo entre valores aplicados no Brasil e EUA.** RevInter Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade, v. 4, n. 3, p. 20-29, out. 2011.

PINA, Carolina Duarte de Sousa. **Avaliação da exposição profissional ao formaldeído: efeito genotóxico.** 2012. 77f. Dissertação (Mestrado em Contaminação e Toxicologia Ambientais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade do Porto, Porto. 2010.

PINTO, Isabel Cristina Neves Vitó Bargueño. **Avaliação de novos fixadores em anatomia patológica.** 2010. 64f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Departamento de Biologia, Universidade de Aveiro, Lisboa. 2010.

ROCHA, José Roberto; QUELHAS, Osvaldo Luiz Gonçalves; GOMES, Robson Spinelli. **Análise crítica da legislação brasileira de segurança e saúde ocupacional. O caso da exposição a agentes químicos.** VII CONGRESSO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM GESTÃO. Brasil, 2011.

RODRIGUES, Néborá L. V. B. **Testes de toxicidade aguda através de bioensaios no extrato solubilizado dos resíduos classe IIA – não inertes e classe IIB – inertes.** Universidade Federal do Paraná; Curitiba, 2005.

SALTHAMMER, T et al. **Formaldehyde in the Indoor Environment.** Hacettepe University-WKI; Alemanha, 2008.

SOLOMONS, T. W. G; FRYHLE, C. B. **Química Orgânica.** Rio de Janeiro: LTC. (v.1 e v.2), 7ª ed., 2001.

TASKINEN, H. K.; KYRÖNEN, P.; SALLMÉN, M. **Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde.** American Journal of Industrial Medicine, 1999. 36 : 1 ; 206-212.

THOMAS, M et al. **Formaldeído na Odontologia: Aspectos Antimicrobianos, Carcinogênicos e Mutagênicos. Um Estudo da Sua Viabilidade na Clínica Odontológica.** Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS. Rio Grande do Sul, 2006.

U. S. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA) – **Guidelines for exposure assessment.** Risk Assessment Forum. Washington, DC : U. S. EPA, 1992.

VERONEZ, Djanira Aparecida da Luz; FARIAS, Edison Luiz Prisco; FRAGA, Rogério de; FREITAS, Rafael Sousa de; PETERSEN, Marcela Leão; SILVEIRA, João Ricardo de Paula. **Potencial de risco para a saúde ocupacional de docentes, pesquisadores e**

**técnicos de anatomia patológica expostos ao formaldeído.** Interfacehs, Revistade Gestão Integrada em Saúde do Trabalho e Meio ambiente. 2006.

VIEGAS, Susana Patrícia Costa. **Estudo da exposição profissional a formaldeído em laboratórios hospitalares de anatomia patológica.** 2010. 280f. Tese (Doutorado em Saúde Pública na especialidade de Saúde ambiental e Ocupacional) – Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa. 2010.

VIEGAS, Susana; PRISTA, João. **Cancro nasofaríngeo e exposição a formaldeído: avaliação da história profissional em 63 casos.** Soc Port Med Trabalho. 2007;(6):13-22.

VIEGAS, Susana; PRISTA, João. **Estudo da Exposição Ocupacional a Formaldeído num Laboratório de Anatomia Patológica: relevância da aplicação de uma metodologia (PID) de monitorização ambiental.** Saúde & Trabalho: órgão da Sociedade Portuguesa de Medicina do Trabalho. 2009. (7): 31-45.

VIEGAS, Susana; PRISTA, João. **Exposição profissional a formaldeído – que realidade em Portugal?.** Saúde & Tecnologia. 2009 (nov). (4): 46-53.

VON SCHULTE, H.; BERNAUER, U.; MADLE, S. **Assessment of the carcinogenicity of formaldehyde (CAS No. 50-00-00).** Berlim: Bundesinstitut für Risikobewertun, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESERCH ON CANCER. **Agents classified by the iarc monographs, volumes 1-106.** Nov. 2012 Disponível em: <<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESERCH ON CANCER. **Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol/. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,** Lyon, France. 2004, vol 88.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Regional Office for Europe. **Air Quality Guidelines - Second Edition: Formaldehyde 5.8.** Copenhagen, Denmark, 2001

XELEGATI, Rosicler; ROBAZZI, Maria Lúcia do Carmo Cruz; MARZIALE, Maria Helena Palucci; HAAS, Vanderlei José. **Riscos ocupacionais químicos identificados por enfermeiros que trabalham em ambiente hospitalar.** Ver Latino-am Enfermagem, 2006 (março-abril); 14(2).

ZHANG, L.; STEINMAUS, C.; EASTMOND, D. A. **Formaldehyde exposure and leukemia : a new meta-analysis and potential mechanisms.** *Mutation Research*, 2009. 681 : 2-3 ; 150-168.