

Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)

AMBIENTE, TRABALHO E CÂNCER:

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS,
TOXICOLÓGICOS E REGULATÓRIOS





Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)

AMBIENTE, TRABALHO E CÂNCER:

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS,
TOXICOLÓGICOS E REGULATÓRIOS

Rio de Janeiro, RJ
INCA
2021

2021 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/ Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilha igual 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

Esta obra pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde Prevenção e Controle de Câncer (<http://controlecancer.bvs.br/>) e no Portal do INCA (<http://www.inca.gov.br>).

Tiragem: 2.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES
DA SILVA (INCA)
Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV)
Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer
Rua Marquês de Pombal, 125, Centro, Rio de Janeiro - RJ
Cep 20230-240
Tel.: (21) 3207-5500
E-mail: voa@inca.gov.br
www.inca.gov.br

Organizadores

Marcia Sarpa
Ubirani Barros Otero

Equipe de elaboração

Apêndice

Colaboradores

Eduardo Barros Franco
Liz Maria de Almeida

Edição

COORDENAÇÃO DE ENSINO
Serviço de Educação e Informação Técnico-científica
Área de Edição e Produção de Materiais Técnico-científicos
Rua Marquês de Pombal, 125, Centro, Rio de Janeiro - RJ
Cep 20230-240
Tel.: (21) 3207-5500

Edição e produção editorial

Christine Dieguez

Copidesque e revisão

Maria Helena Rossi Oliveira

Capa, projeto gráfico e diagramação

Mariana Fernandes Teles

Normalização e catalogação

COORDENAÇÃO DE ENSINO
Serviço de Educação e Informação Técnico-científica
Núcleo do Sistema Integrado de Bibliotecas

Normalização bibliográfica e ficha catalográfica

Juliana Moreira (CRB 7/7019)

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Fox Print

I59a Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.
Ambiente, trabalho e câncer : aspectos epidemiológicos,
toxicológicos e regulatórios / Instituto Nacional de Câncer José
Alencar Gomes da Silva. - Rio de Janeiro : INCA, 2021.

290 p. : il. color.

ISBN 978-85-7318-392-4 (versão impressa)

ISBN 978-85-7318-393-1 (versão eletrônica)

1. Neoplasias - prevenção e controle. 2. Carginógenos. 3. Noxas.
I. Título.

CDD 614.5999

Catalogação na fonte – Serviço de Educação e Informação Técnico-científica

Títulos para indexação

Em inglês: Environment, work and cancer: epidemiological, toxicological and regulatory aspects

Em espanhol: Medio ambiente, trabajo y cáncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos y regulatorios

APRESENTAÇÃO

Entre todas as doenças, o câncer é um problema relevante em termos de saúde pública. Em 2018, figurou como a segunda causa de morte, ceifando 9,6 milhões de vidas no mundo. Embora em países desenvolvidos as taxas de mortalidade vêm apresentando declínio, em países em desenvolvimento, como o Brasil, essa redução é menor e diferente entre os sexos. Nos homens, as taxas de mortalidade por câncer de próstata e colorretal estão aumentando, enquanto as de câncer gástrico e de pulmão diminuem entre os menores de 60 anos. Em mulheres, as taxas de mortalidade por câncer de mama, de pulmão e colorretal aumentaram e as de câncer de colo do útero e do estômago diminuíram¹. Cerca de 80% a 85% dos casos de câncer estão relacionados a fatores ambientais, que envolvem água, terra, ar, ambiente de consumo (alimentos, medicamentos, fumo, álcool e produtos domésticos), ambiente cultural (estilo, costumes e hábitos de vida) e ambiente ocupacional. Esses fatores são potencialmente modificáveis, aspecto importante para a prevenção.

A maioria dos estudos envolvendo agentes cancerígenos ambientais foi conduzida primeiramente nos ambientes laborais em virtude das elevadas concentrações desses agentes nesses locais, possibilitando estimar melhor os efeitos à saúde e níveis de exposição à que os trabalhadores são expostos. A linha entre exposição ambiental e ocupacional é muito tênue.

No que diz respeito à vigilância do câncer relacionado ao trabalho e ao ambiente, é necessária a observância de três eixos fundamentais: a vigilância da doença, da exposição e dos trabalhadores expostos e/ou da população exposta. Para que essa vigilância aconteça e seja efetiva, deve-se

conhecer quais os agentes químicos, físicos e biológicos que apresentam potencial cancerígeno, onde estão presentes, quais os grupos mais expostos e quais os tipos de câncer associados a estes, além de saber como prevenir essas exposições e as doenças associadas.

Com o objetivo de contribuir com informações relacionadas a agentes cancerígenos químicos, físicos e biológicos presentes nos diversos ambientes, incluindo o ambiente de trabalho, a Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância (Conprev) do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) elaborou a publicação intitulada *Ambiente, trabalho e câncer: aspectos epidemiológicos, toxicológicos e regulatórios*, que consta de 19 capítulos com temas, cujas demandas por informações têm chegado à Área Técnica ou têm sido objetos de audiências públicas e temas de congressos e conferências nos últimos anos. A publicação discorre sobre alguns agentes cancerígenos conhecidos e previamente classificados, bem como sobre novas tecnologias, cujos efeitos sobre a saúde não estão completamente estabelecidos e apenas serão vistos a longo prazo.

O objetivo deste livro é subsidiar com informações técnico-científicas profissionais de saúde dos diferentes níveis de atenção e vínculos; profissionais de outras áreas do conhecimento interessados no tema; estudantes do ensino médio à pós-graduação, para o reconhecimento dos casos de câncer que podem ter ocorrido em decorrência da exposição ambiental e no ambiente de trabalho a um desses agentes. Cada capítulo foi construído por pesquisadores da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer e por pesquisadores de universidades e outras instituições científicas com ampla experiência nos temas

¹ MALTA, D. C. *et al.* Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, Brasília, v. 23, n. 4, p. 599-608, 2014.

Espera-se ainda que esta publicação sirva de referencial teórico para os cursos e oficinas promovidas pelo INCA e por outras instituições de ensino e pesquisa no país.

A publicação *Diretrizes para vigilância para o câncer relacionado ao trabalho* publicada em 2012 e reimpressa

em 2013 é leitura complementar deste livro, pois discorre sobre outros temas importantes da vigilância, sugerindo, inclusive, fluxos para a notificação dos casos de câncer relacionados ao trabalho.

Boa leitura!

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	13
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	15
LISTA DE SIGLAS	19
1. CÂNCER RELACIONADO AO TRABALHO E AO AMBIENTE	23
Fração atribuível a fatores de risco ocupacionais e ambientais para câncer	43
Referências	46
2. POLUIÇÃO DO AR	49
Introdução	49
Um breve histórico	49
Fontes de emissão da poluição do ar	51
Exposição ambiental e ocupacional	53
Efeitos tóxicos	54
Poluição do ar e câncer	56
Legislação	59
Referências	61
3. GASES DE ESCAPAMENTO DE MOTORES A DIESEL	65
Introdução	65
Características gerais	65
Uso	66
Exposição ambiental e ocupacional	67

Efeitos tóxicos	68
Fumaça de motores a diesel e câncer	68
Legislações	70
Referências	73
4. BENZO(A)PIRENO	77
Introdução aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	77
Benzo(a)pireno	81
Referências	89
5. BENZENO	91
Introdução	91
Características gerais	91
Uso	92
Exposição ambiental e ocupacional	93
Efeitos tóxicos	93
Benzeno e câncer	94
Referências	97
6. TRICLOROETILENO	101
Introdução	101
Características gerais	101
Uso	102
Exposição ambiental e ocupacional	102
Efeitos tóxicos	105

Tricloroetileno e câncer	106
Medidas de controle	107
Referências	108
7. FORMALDEÍDO	111
Introdução	111
Características gerais	111
Uso	112
Exposição ambiental e ocupacional	114
Efeitos tóxicos	117
Formaldeído e câncer	118
Legislações nacionais	119
Referências	120
8. ASBESTO	123
Introdução	123
Características gerais	124
Uso	124
Exposição ambiental e ocupacional	125
Efeitos tóxicos	126
Asbesto e câncer	128
Medidas de controle	131
Legislações e Políticas do uso dos asbestos	132
Referências	133

9. POEIRA DE SÍLICA 137

Introdução	137
Características gerais	137
Uso	137
Exposição ambiental e ocupacional.....	139
Efeitos tóxicos	140
Sílica e câncer	142
Medidas de controle	144
<i>Sítes</i> de interesse.....	145
Legislação.....	145
Referências	146

10. POEIRA DE COURO 149

Introdução	149
Características gerais	149
Uso	150
Exposição ambiental e ocupacional.....	150
Efeitos sobre a saúde humana	151
Poeira de couro e câncer	152
Medidas de controle	153
Legislação.....	153
<i>Sítes</i> de interesse.....	153
Referências	154

11. POEIRA DE MADEIRA	155
Introdução	155
Uso	155
Exposição ambiental e ocupacional	155
Efeitos tóxicos	156
Poeira de madeira e câncer	158
Legislação	159
<i>Sites</i> de interesse	159
Referências	160
12. RADIAÇÃO	161
Introdução	161
Características gerais	161
Fontes de radiação	161
Tipos de radiação	163
Referências	170
13. RADIAÇÃO SOLAR	173
Introdução	173
Exposição natural e níveis de radiação UV	174
Efeitos sobre a saúde humana	176
A pele e os melanócitos	176
Tipo de pele e sensibilidade aos raios solares	178
Carcinogenicidade	178

Prevenção.....	180
Detecção precoce.....	181
Exposição no trabalho (ocupacional).....	182
Referências.....	183
14. AGENTES BIOLÓGICOS.....	185
Introdução.....	185
Características gerais.....	185
Agentes infecciosos e câncer.....	189
Exposição ambiental e ocupacional.....	194
Medidas de controle.....	194
Legislação.....	195
Referências.....	196
15. FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS.....	199
Introdução.....	199
Características gerais.....	200
Uso.....	202
Exposição ambiental e ocupacional.....	202
Efeitos tóxicos.....	204
Antineoplásicos e câncer.....	206
Mitigação.....	208
Legislações e políticas.....	212
Referências.....	214

16. METAIS	217
Introdução	217
Características gerais	218
Uso	219
Exposição ambiental e ocupacional	220
Efeitos à saúde humana	222
Metais e câncer	224
Mitigação	226
Algumas políticas e programas	227
Legislação	229
Referências	235
17. AGROTÓXICOS	241
Introdução	241
Classificação dos agrotóxicos	242
Exposição ambiental e ocupacional	245
Efeitos sobre a saúde	246
Agrotóxicos e câncer	250
Agrotóxicos e insegurança alimentar e nutricional	252
Leis, Decretos e Portarias	254
<i>Sites</i> de interesse	256
Referências	256

18. TRANSGÊNICOS	261
Introdução	261
Características gerais	262
Uso	265
Exposição ambiental e ocupacional	265
Efeitos tóxicos	266
Mitigação	269
Legislações e políticas	271
Referências	273
19. NANOPARTÍCULAS	275
Introdução	275
Características gerais	276
Uso	277
Exposição ambiental e ocupacional	277
Efeitos tóxicos	278
Nanopartículas e câncer	279
Legislações	281
Referências	282
APÊNDICE	285
Equipe de elaboração e revisão técnica	285

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tipo de neoplasia e período mínimo de latência para surgimento do câncer	26
Tabela 2 - Agentes presentes no ar externo e estabelecido pela IARC como carcinogênicos (Grupo I) ou provável carcinógeno (Grupo 2A) para humanos	56
Tabela 3 - Características físico-químicas dos poluentes prioritários de acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos	79
Tabela 4 - Classificação IARC e sítios-alvo para carcinogenicidade em humanos de processos industriais e misturas complexas contendo HPA	83
Tabela 5 - Classificação IARC dos 16 hidrocarbonetos policíclicos aromáticos prioritários de acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos	84
Tabela 6 - Concentrações de formaldeído em ambientes internos no Brasil	115
Tabela 7 - Concentrações médias de formaldeído por ocupação e processo industrial	116
Tabela 8 - Prevalência de trabalhadores expostos à sílica por setor econômico (Brasil, 1985 a 2007)	139
Tabela 9 - Prevalência de pneumoconiose em diferentes grupos ocupacionais brasileiros (estudos transversais)	141
Tabela 10 - Limites de exposição (TLV) da ACGIH para ar dos ambientes de trabalho	230
Tabela 11 - Indicadores Biológicos de Exposição (BEI) da ACGIH	232
Tabela 12 - Parâmetros para Controle Biológico da Exposição Ocupacional a Metais da NR7	233
Tabela 13 - Número de Notificações por Intoxicação no Sistema de Informação de Agravos de Notificação por Estado. Período: 2007-2017	248
Tabela 14 - Aumento da relação entre a superfície e o volume, com a diminuição do tamanho da partícula	276

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 - Processo de carcinogênese	23
Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020, por sexo, exceto pele não melanoma	24
Figura 3 - Comparação entre exposição ambiental e ocupacional	25
Figura 4 - Percentual de óbitos relacionados ao trabalho, por ano, no mundo	27
Figura 5 - Fração atribuível para fatores de risco modificáveis para câncer em homens e em mulheres, Brasil	45
Figura 6 - <i>Smog</i> urbano	50
Figura 7 - Estrutura dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos prioritários	78
Figura 8 - Mecanismos de transporte e distribuição dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos no ambiente	80
Figura 9 - Diferentes fontes de emissão de HPA para a atmosfera	82
Figura 10 - Formação de metabólito reativo do benzo(a)pireno	85
Figura 11 - Metabolismo do formaldeído	118
Figura 12 - Esquema ilustrativo das frações de material particulado e seus locais de deposição no trato respiratório	157
Figura 13 - Tipos de radiação	162
Figura 14 - Distribuição das fontes de exposição	166
Figura 15 - Tipos de radiação UV	174
Figura 16 - Níveis de radiação UV de acordo com fatores ambientais	175
Figura 17 - A pele e suas estruturas e camadas	177
Figura 18 - Taxa de mortalidade e de morbidade hospitalar por grupos de causas no Brasil entre 2011 e 2015	186
Figura 19 - Tríade epidemiológica das doenças infecciosas	187
Figura 20 - Linha do tempo geral do processo infeccioso	188
Figura 21 - Estrutura química de mostardas nitrogenadas alquilantes	200

Figura 22 - Resumo dos mecanismos de ação de alguns fármacos empregados na terapia antineoplásica	201
Figura 23 - Especificidade dos agentes antineoplásicos no ciclo celular	205
Figura 24 - Capa da revista Cell, 1983	264

Quadros

Quadro 1 - Evidência de carcinogenicidade de agentes químicos relacionadas às ocupações	29
Quadro 2 - Evidência de carcinogenicidade de agentes físicos (radiação) - Grupo 1 da IARC.....	35
Quadro 3 - Metais, arsênio, poeiras e fibras avaliadas pelo grupo de trabalho da IARC como carcinogênicas - Grupo 1.....	36
Quadro 4 - Localização do câncer e seus agentes carcinogênicos em humanos	39
Quadro 5 - Principais poluentes e classes de poluentes de interesse, seu estado físico e suas fontes.....	52
Quadro 6 - Legislação nacional pertinente à poluição do ar.....	60
Quadro 7 - Principais legislações que regulamentam a emissão de gases de motores a diesel do Brasil	70
Quadro 8 - Estratégia de implantação do Proconve para veículos leves (Fases “L”).....	71
Quadro 9 - Estratégia de implantação do Proconve para veículos pesados (Fases “P”).....	72
Quadro 10 - Dados de identificação de benzo(a)pireno	81
Quadro 11 - Tumores malignos induzidos em animais após exposição ao benzo(a)pireno.....	86
Quadro 12 - Legislação Nacional e especificações relacionadas aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	87
Quadro 13 - Legislação Nacional e especificações relacionadas ao benzo(a)pireno.....	88
Quadro 14 - Dados de identificação de benzeno	91
Quadro 15 - Exemplos de produtos (finais ou intermediários) elaborados a partir do uso de benzeno como matéria-prima.....	92
Quadro 16 - Aspectos regulatórios associados ao benzeno	95
Quadro 17 - Dados de identificação de tricloroetileno	101
Quadro 18 - Possíveis fontes de exposição do tricloroetileno	103

Quadro 19 - Dados de identificação do formaldeído	111
Quadro 20 - Usos do formaldeído	113
Quadro 21 - Aspectos regulatórios relacionados ao formaldeído	119
Quadro 22 - Características gerais e propriedades dos asbestos	125
Quadro 23 - Dados de identificação da sílica	137
Quadro 24 - Setor econômico e atividade com exposição típica à sílica cristalina livre	138
Quadro 25 - Uso do couro em relação ao tipo de couro ou pele	151
Quadro 26 - Tipos de radiação não ionizante e cânceres em humanos	164
Quadro 27 - Tipos de radiação não ionizante e cânceres em humanos	169
Quadro 28 - Fototipos de pele	179
Quadro 29 - Principais características dos agentes infecciosos associados ao desenvolvimento de neoplasias, grupo de classificação para carcinogenicidade dos agentes e suas formas de transmissão	193
Quadro 30 - Aspectos regulatórios relacionados aos agentes biológicos	195
Quadro 31 - Relação dos antineoplásicos avaliados pela IARC, relação com desenvolvimento de câncer, mecanismo carcinogênico e classificação IARC	207
Quadro 32 - Atividades relacionadas aos metais, reconhecidas como fatores de risco para trabalhadores, e doenças associadas	220
Quadro 33 - Carcinogenicidade dos principais metais tóxicos	225
Quadro 34 - Classificação toxicológica dos agrotóxicos de acordo com a toxicidade aguda	244
Quadro 35 - Classificação e efeitos crônicos dos dez ingredientes ativos de agrotóxicos mais utilizados no Brasil	246
Quadro 36 - Sistema de classificação da IARC e agrotóxicos classificados	251
Quadro 37 - Substâncias autorizadas para uso em agrotóxicos no Brasil com potencial carcinogênico	251
Quadro 38 - Principais Leis, Decretos, Portarias e Resoluções relacionadas à temática dos agrotóxicos	254

LISTA DE SIGLAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas

ACGIH - *American Conference of Governmental Industrial Hygienist*

AchE - Acetilcolinesterase

ADC - Cânceres que definem aids (do inglês, *aids-defining cancers*)

ADH1 - Desidrogenase citosólica

Anvisa - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ART - Asma relacionada ao trabalho

ASHP - *American Society of Health System Pharmacists*

BCCA - *British Columbia Cancer Agency*

BChE - Butirilcolinesterase

BCME - Bisclorometil éter

CaMV - Vírus-do-mosaico-da-couve-flor

Carex - Sistema Internacional de Informações de Exposição a Agentes Carcinogênicos (do inglês, CARcinogen EXPosures)

CAT - Comunicação de acidente de trabalho

CBO - Classificação Brasileira de Ocupações

CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CDC - Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (do inglês, *Center Disease Control*)

CE - Carbono elementar

Cetesb - Companhia Ambiental do Estado de São Paulo

CH₂O₃ - Trioxano

CH₃Hg - Metilmercúrio

CH₄ - Metano

CH₄O - Oxidação catalítica do metanol

Cipa - Prevenção de acidentes de trabalho

CMME - Clorometil metiléter

CMME - Clorometil metiléter

CNEN - Comissão Nacional de Energia Nuclear

CO - Monóxido de carbono

CO₂ - Dióxido de carbono

Conama - Conselho Nacional do Meio Ambiente

Conprev - Coordenação de Prevenção e Vigilância

COV - Compostos orgânicos voláteis

CRISPR-Cas9 - *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*

CSB - Cabines de segurança biológica

CTNBio - Comissão Técnica Nacional de Biossegurança

DDT - Diclorodifeniltricloreto

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

Dinor - Divisão de normas

DNA - Ácido desoxirribonucleico (do inglês, *deoxyribonucleic acid*)

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

DSAST/SVS/MS - Departamento de Saúde Ambiental e do Trabalhador/Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde

Eashw - *European Agency for Safety and Health at Work*

Ecetoc - Centro Europeu de Ecotoxicologia e Toxicologia de Produtos Químicos

EPC - Equipamento de proteção coletiva

EPI - Equipamento de proteção individual	HPV - Papilomavírus humano
Finjem - <i>Finnish National Job-Exposure Matrix</i>	HTLV-1 - Vírus linfotrófico da célula humana
Fiocruz - Fundação Oswaldo Cruz	Iarc - Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, <i>International Agency for Research on Cancer</i>)
Fioh - <i>Finnish Institute of Occupational Health</i>	INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Fispq - Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos	INSS - Instituto Nacional de Seguridade Social
Fundacentro - Fundação Jorge Duprat Figueiredo, de Saúde e Medicina do Trabalho	IRD - Instituto de Radioproteção e Dosimetria
GSH - Glutathione	ISO - Organização Internacional de Normalização
GST - Glutathione S-transferase	ISOPP - <i>International Society of Oncology Pharmacy Practitioners</i>
Gurt - Tecnologias genéticas de restrição de uso (do inglês, <i>Genetic Use Restriction Technology</i>)	Linach - Lista Nacional de Agentes Cancerígenos para Humanos
H ₂ O ₂ - Peróxido de hidrogênio	LLA - Leucemia linfocítica aguda
H ₂ S - Ácido sulfídrico	LLC - Leucemia linfocítica crônica
H ₂ SO ₄ - Ácido sulfúrico	LMA - Leucemia mieloide aguda
HBV - Vírus da hepatite B	LNH - Linfoma não Hodgkin
HC - Hidrocarbonetos	MEO - Exposição ocupacional
HCH - Gama-hexaclorociclohexano	MM - Mieloma múltiplo
HCV - Vírus da hepatite C	MNI - Mononucleose infecciosa
Hepa - <i>High Efficiency Particulate Air</i>	MNM - Materiais nanomanufaturados
Hg - Mercúrio	MOPP - Mecloretamina, vincristina (oncovin), procarbazona e prednisona
Hg ⁰ - Mercúrio elementar	MP - Materiais particulados
Hg ²⁺ - Mercúrio inorgânico	MS - Ministério da Saúde
HIV - Vírus da imunodeficiência humana	MTE - Ministério do Trabalho e Emprego
HNO ₃ - Ácido nítrico	NH ₃ - Amônia
HPA - Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos	

Niosh – Agência Norteamericana de Saúde Ocupacional (do inglês, *The National Institute for Occupational Safety and Health*)

NO₂ – Dióxido de nitrogênio

NO₃ – Nitrato

NO_x – Óxido de nitrogênio

NR – Norma regulamentadora

O₃ – Ozônio

OC – Organoclorados

ODM – Oligonucleotídeos

OEL – *Occupational Exposure Limits*

OELV – *Occupational Exposure Limits Value*

OF – Organofosforados

OGM – Organismos geneticamente modificados

OIT – Organização Internacional do Trabalho

OMS – Organização Mundial da Saúde

Opas – Organização Pan-Americana da Saúde

OSHA – *Occupational Safety and Health Administration*

Pb – Chumbo

PCB – Bifenilas policloradas

PCMSO – Programa de Controle Médico em Saúde Ocupacional

PGB – Partículas granulares biopersistentes

PGRSS – Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde

PNRS – Política Nacional de Resíduos Sólidos

PPRA – Programa de Prevenção de Riscos Ambientais

PRC – Postos revendedores de combustíveis

Proconve – Programa de Controle de Poluição do Ar por Veículos Automotores

Pronar – Padrões de Qualidade do Ar Instituídos pelo Programa Nacional de Controle da Poluição do Ar

PVC – Cloreto de polivinila

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

RdDM – RNA dependente de metilação de DNA

Renast – Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador

Rn-222 – Radônio

ROS – Espécies reativas de oxigênio

RSS – Resíduos em serviços de saúde

Saicm – Abordagem Estratégica Internacional para a Gestão de Substâncias Químicas

Scenihc – Comitê Científico da Comissão Europeia em riscos emergentes e recentemente identificados para a saúde (do inglês, *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks*)

Sesmt – Serviços Especializados em Engenharia de Segurança e em Medicina do Trabalho

SIM – Sistema de Informação sobre Mortalidade

Sinan – Sistema de Informação de Agravos de Notificação

Sinitox – Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas

SiO₂ – Dióxido de silício

SisNano – Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias

SO₂ – Dióxido de enxofre

SO₃ - Trióxido de enxofre

SO₄²⁻ - Sulfato

Sobrafo - Sociedade Brasileira de farmacêuticos em Oncologia

SOD - Enzima superóxido dismutase

SP - Soluções parenterais

STM - Sarcoma de tecidos moles

SUS - Sistema Único de Saúde

TCA - Tricloroacético

TCDD - Tetrachlorodibenzo-para-dioxin

TCE - Tricloroetileno

TEM - Ministério do Trabalho e Emprego

TLV - *Threshold Limit Values*

TMP - Taxa de mortalidade padronizada

TSP - Partículas totais em suspensão

Unaid - Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids

US-EPA - Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (do inglês, *Environmental Protection Agency*)

U-TCA - Metabólito TCA em urina

UV - Ultravioleta

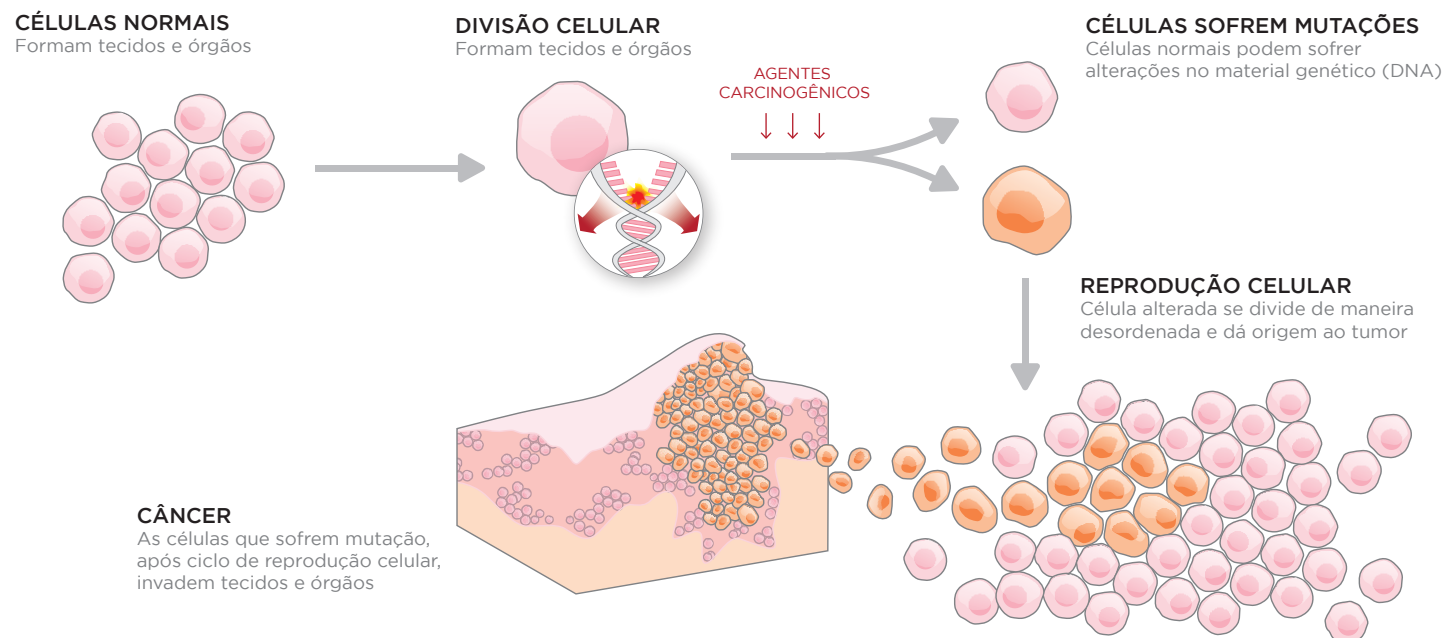
WHO - *World Health Organization*

CÂNCER RELACIONADO AO TRABALHO E AO AMBIENTE

Câncer é um termo designado para um grande número de doenças, caracterizado pelo crescimento desordenado de células do próprio indivíduo, que, uma vez tendo sofrido modificações, torna-se capaz de invadir tecidos, inclusive órgãos próximos ou distantes do lugar de onde tenha se originado, podendo espalhar-se para outras regiões do corpo, ocasionando metástase (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). O processo de formação do câncer é altamente complexo e envolve múltiplas etapas (Figura 1).

Esse processo se inicia a partir de uma alteração estrutural permanente do genoma da célula somática, por meio de uma ou mais mutações que são transmitidas às células-filhas, que atinge trechos específicos do material genético de um indivíduo saudável, considerado fundamental para o funcionamento do metabolismo celular.

Figura 1 - Processo de carcinogênese





O câncer é um problema global crescente e relevante em termos de saúde pública, principalmente em países de baixa e média rendas (VINEIS; WILD, 2014). Os autores do estudo *Global Burden of Disease* (GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION, 2017) estimaram para 2015 a ocorrência de 17,5 milhões de casos e 8,7 milhões de mortes por câncer em todo o mundo, estas últimas perdem apenas para as doenças cardiovasculares. Entre os dez tipos de câncer mais incidentes, em ordem decrescente, estão: câncer de mama, pulmão, cólon e reto, próstata, estômago, fígado, linfoma não Hodgkin, leucemia, câncer de bexiga e cervical.

No Brasil, dados obtidos pelo *Atlas de Mortalidade por Câncer on-line*, no ano de 2015, revelaram 206.833 óbitos por câncer (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014). Para cada ano do biênio de 2018-2019, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estimou 600 mil casos novos de câncer no Brasil. A Figura 2 apresenta os dez tipos de câncer mais incidentes, no país, por sexo. Excetuando-se os tipos de câncer de pele não melanoma, os tipos de câncer mais

incidentes, em ordem decrescente, em homens, são: câncer de próstata, pulmão, cólon e reto, estômago, cavidade oral, esôfago, laringe, bexiga, leucemias e Sistema Nervoso Central; e, em mulheres, mama, cólon e reto, colo do útero, pulmão, tireoide, estômago, corpo do útero, ovário, Sistema Nervoso Central e leucemias.

Deve-se ressaltar que a distribuição dos casos de câncer por Região Geográfica apresenta diferenças na magnitude e nos tipos de tumor. As Regiões Sul e Sudeste concentram 70% da ocorrência de casos novos, sendo que a Região Sudeste abarca quase metade dessa incidência. Nessas Regiões, predominam os cânceres de pulmão e de intestino. A Região Centro-Oeste, além desses tumores citados, incorpora os cânceres do colo do útero e de estômago entre os mais incidentes e a Região Norte é a única do país onde as taxas de câncer de mama e do colo do útero se equivalem entre as mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2018). Vale destacar que mais de 30% dos casos de câncer no país podem ser atribuídos a fatores de risco modificáveis (AZEVEDO E SILVA *et al.*, 2016).

Figura 2 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020, por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%	Homens 	Mulheres 	Mama Feminina	66.280	29,7%
Cólon e Reto	20.520	9,1%			Cólon e Reto	22.470	9,2%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.760	7,9%			Colo do Útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.440	5,6%
Cavidade Oral	11.180	5,0%			Glândula Tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do Útero	6.640	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemiasl	5.920	2,6%			Sistema Nervoso Central	5.220	2,3%

Fonte: Adaptado de Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

Nota: *Números arredondados para múltiplos de 10.

É sabido que o uso do tabaco e de álcool, a alimentação inadequada, inatividade física e exposição a agentes carcinogênicos nos ambientes onde se vive e trabalha são citados como os principais fatores de risco para câncer, que é uma doença multifatorial associada a fatores genéticos e externos que, combinados, atuam concomitantemente nos processos de carcinogênese (AN OVERVIEW..., 2011; NATIONAL INSTITUTE FOR PUBLIC HEALTH AND THE ENVIRONMENT, 2016). Anualmente, 19% (I.C. 12-29%) de todos os casos de câncer podem ser atribuídos ao ambiente, incluindo o ambiente de trabalho. Fatores ambientais que representam riscos para o desenvolvimento de câncer afetam a população geral por meio de exposições que não são diretamente controladas pelo indivíduo. Esses fatores podem ser encontrados no ambiente, como os agentes físicos (radiação ionizante e não ionizante, a exposição ao radônio - Rn-222 e à radiação ultravioleta - UV, por exemplo); químicos (amianto, benzeno, dioxinas, resíduos de agrotóxico nos alimentos e na água, arsênio e outros poluentes encontrados nas emissões industriais); e os agentes biológicos (por exemplo, alguns vírus). As exposições humanas a esses agentes podem ocorrer em múltiplas ocasiões e durante o curso da vida, nos ambientes familiares, escolares e laboral, desde as fases embrionária, fetal, infância até o final da adolescência, sendo as crianças o grupo de maior risco para tais exposições em relação aos adultos. Deve-se ressaltar também que a exposição dos pais nos ambientes laborais pode aumentar o risco de câncer de seus descendentes (AN OVERVIEW..., 2011).

Sabe-se que a linha que demarca os contaminantes ocupacionais e ambientais é muito tênue. O risco de câncer associado às exposições ambientais tem sido identificado principalmente a partir de estudos com grupos de indivíduos em determinadas ocupações, uma vez que apresentam níveis mais elevados de exposição a agentes tóxicos do que a população em geral (UNITED STATES, 2010) (Figura 3).

Figura 3 - Comparação entre exposição ambiental e ocupacional



Fonte: United States, 2010.

Os casos de câncer relacionados ao trabalho podem ser evitáveis pela redução ou eliminação das exposições a agentes potencialmente cancerígenos (TAKALA, 2015). No ambiente de trabalho, os indivíduos podem ser expostos a agentes químicos, físicos e biológicos, bem como a desregulação do ciclo circadiano decorrentes de trabalhos noturnos (em uma frequência e intensidade muito maior que a população em geral).

Em 1981, Doll e Peto estimaram que 4% das mortes por câncer e 12,5% das mortes por câncer de pulmão eram causadas pelo trabalho. À luz do presente conhecimento, sabe-se que essas estimativas estão subestimadas e o número de agentes cancerígenos reconhecidos pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (do inglês, *International Agency for Research on Cancer - IARC*) tem aumentado. Dessa forma, a Organização Internacional do Trabalho (OIT) estima que 5,3% a 8,4% de todos os casos de câncer e 17% a 29% dos casos de câncer de pulmão ocorram por causa das exposições ocupacionais. De todos os tipos de câncer, o de pulmão contribui com 54% a 75% dos casos de câncer relacionados ao trabalho. Além disso, a exposição ao asbesto contribui com 55-85% desses casos (TAKALA, *et al.* 2014, 2015).

Deve-se considerar que as estimativas atuais se referem, geralmente, à exposições a agentes cancerígenos décadas atrás, por conta do longo período de latência necessário para o desenvolvimento do câncer (período entre exposição e o diagnóstico), muitas vezes, superior

a 20 anos, para os tumores sólidos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012). A observância do período mínimo de latência (Figura 4) é fundamental para identificação e suspeição de que um câncer esteja

relacionado ao trabalho. Além da temporalidade, devem ser observadas a plausibilidade biológica e a consistência com a literatura científica, critérios de causalidade indispensáveis para a tomada de decisão.

Tabela 1 - Tipo de neoplasia e período mínimo de latência para surgimento do câncer

Tipo de neoplasia (geral)	Período mínimo de latência
Todos os tumores sólidos (exceto mesotelioma, linfoproliferativos, tireoide e cânceres infantis)	4 anos
Tipos de câncer do sistema linfoproliferativo e hematopoiético (incluindo todos os tipos de leucemia e linfomas)	0,4 anos (equivalente a 146 dias)
Câncer de tireoide	2,5 anos
Cânceres infantis (outros além de linfoproliferativos e hematológicos)	1 ano
Por neoplasias específicas	Período mínimo de latência
Mesotelioma	11 anos
Câncer de fígado associado à exposição a cloreto de vinila	12 anos
Câncer de pulmão associado à exposição ao cromo	19 anos
Câncer de pulmão associado à exposição à fuligem	9 anos
Melanoma associado à exposição a bifenilas cloradas	20 anos
Câncer de bexiga associado à exposição a aminas aromáticas	4 anos
Leucemia associada à exposição ao benzeno	1 ano
Leucemia associada à exposição ao formaldeído	2 anos

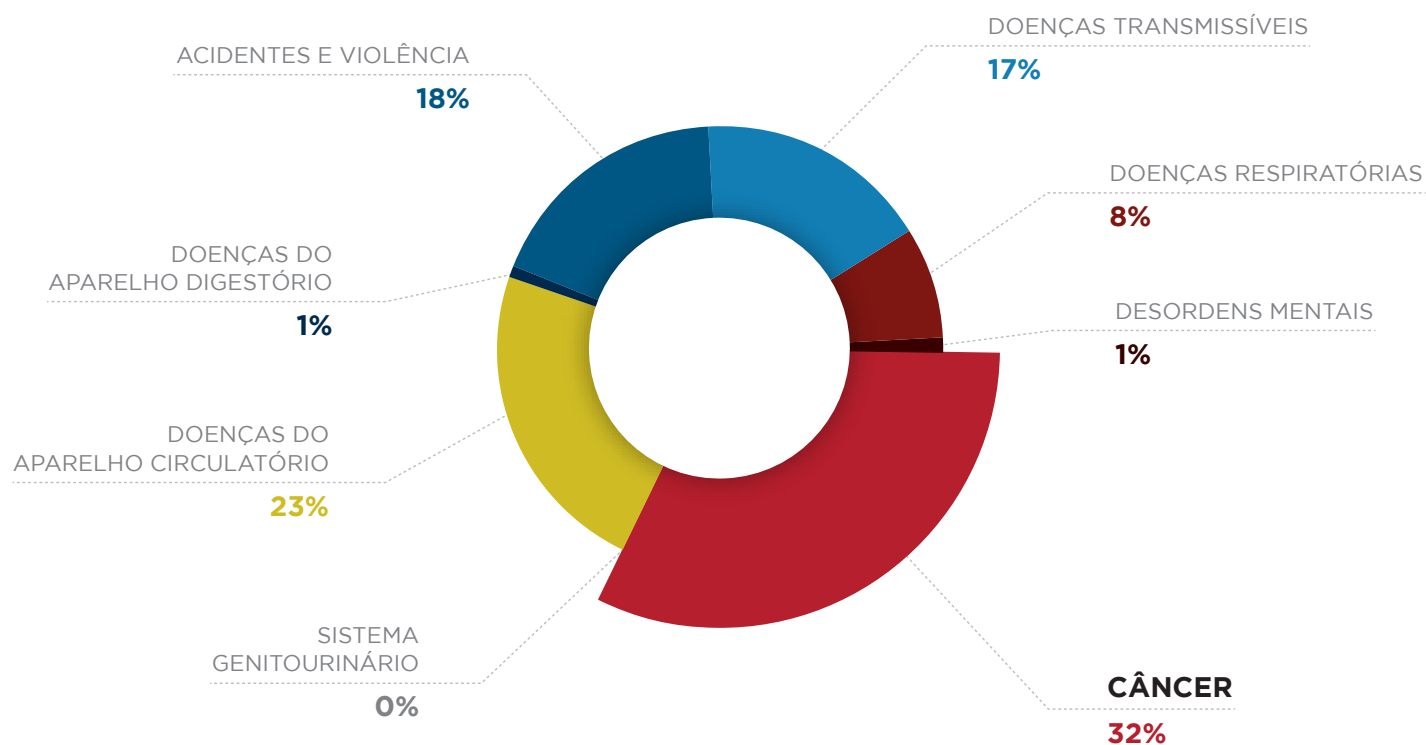
Fonte: Centers for Disease Control and Prevention, 2014.

Com relação à letalidade do câncer relacionado ao trabalho, dados da OIT, revelaram que 666 mil mortes/ano, no mundo, são causadas por câncer relacionado ao trabalho, o dobro daquelas relacionadas aos acidentes laborais.

Segundo Takala *et al.* (2014), considerando todas as mortes por doenças relacionadas ao trabalho, no mundo, o câncer é a enfermidade que mais conduz ao óbito, seguido pelas doenças do aparelho circulatório (Figura 4). O câncer e a mortalidade por câncer relacionado ao trabalho aumentam em razão do crescimento da expectativa de vida e da redução gradual de outras causas de morte, como as doenças transmissíveis e acidentes.

Em relação aos fatores de risco para câncer, a IARC, em 2017, classificou os agentes químicos, físicos ou biológicos e as circunstâncias de exposições em Grupos de 1 a 4, de acordo com o potencial cancerígeno, sendo classificado dentro do Grupo 1 os agentes reconhecidamente cancerígenos em seres humanos; no Grupo 2A, os agentes provavelmente cancerígenos para seres humanos; no Grupo 2B, os possivelmente cancerígenos para seres humanos; no Grupo 3, os não classificáveis quanto à carcinogenicidade para humanos; e no Grupo 4 como provável não carcinógeno para humanos.

Figura 4 - Percentual de óbitos relacionados ao trabalho, por ano, no mundo



Fonte: Adaptado de Takala *et al.*, 2014.

Com base nessa classificação, considerando os agentes ocupacionais para câncer, Siemiatycki *et al.* (2004) relacionaram 28 agentes no Grupo 1; 27 agentes no Grupo 2; e 113 no 2B. Também classificaram 18 ocupações e processos industriais nos Grupos 1, 2A e 2B. Nessa categoria, o trabalhador é exposto a misturas complexas de substâncias químicas e torna-se difícil distinguir, no conjunto do processo produtivo, um único agente carcinogênico. Além disso, as exposições ambientais/ocupacionais podem variar entre Regiões e países de acordo com os setores econômicos de maior relevância, predomínio dos processos industriais, taxas de participação da força de trabalho no setor formal e informal, e políticas públicas de saúde instituídas. Assim, Regiões com atividade de mineração podem ter maior exposição à sílica, ao asbesto, ao Rn-222 e a outros agentes; já países com atividades agrícolas substanciais podem ter maior exposição humana a agrotóxicos, radiação solar, arsênio. A exposição a agrotóxicos é diferenciada, uma vez que os produtos retirados do mercado em países de alta renda permanecem registrados nos países de baixa e média rendas, além do mau funcionamento no esquema de registro de produtos; entendimento de que os agricultores mais pobres devem ter acesso a agrotóxicos baratos; desconhecimento de alternativas viáveis e diferença no número de trabalhadores no campo (DEVELOPING..., 2016).

Em 2009, a IARC fez uma reavaliação da carcinogenicidade de alguns agentes químicos e ocupações relacionadas, bem como os mecanismos que envolvem a carcinogênese em agentes previamente classificados no Grupo 1 cujos dados resumidos foram disponibilizados no formato de *Special Report: Policy* (BAAN *et al.*, 2009) (Quadro 1). Para tornar a informação mais completa, também está disponibilizada, no mesmo Quadro, a população exposta ocupacionalmente e não ocupacionalmente a esses fato-

res. Posteriormente, os resultados completos referentes aos agentes químicos; drogas e medicamentos; agentes biológicos; radiação; metais, arsênio, fibras e poeiras foram também reavaliados e publicados nas monografias 100A-F (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012a, 2012b, 2012c, 2012d, 2012e, 2012f).

Há diferentes mecanismos de ação pelos quais os agentes cancerígenos podem desencadear a carcinogênese. Smith *et al.* (2016) apresentaram dez desses mecanismos de ação carcinogênica, que são levados em consideração na avaliação e classificação da IARC, descritos em forma de pergunta a seguir:

- 1. O agente altera a proliferação celular, apoptose e suprimento de nutrientes?**
- 2. O agente altera o reparo do ácido desoxirribonucleico (do inglês, *deoxyribonucleic acid* - DNA) ou causa instabilidade genômica?**
- 3. O agente causa imortalização?**
- 4. O agente é eletrofilico?**
- 5. O agente é genotóxico?**
- 6. O agente é imunossupressor?**
- 7. O agente induz alterações epigenéticas?**
- 8. O agente induz estresse oxidativo?**
- 9. O agente induz inflamação crônica?**
- 10. O agente modula os efeitos mediados por receptores?**

Quadro 1 - Evidência de carcinogenicidade de agentes químicos relacionadas às ocupações

Agentes, processos e exposições complexas	Câncer – topografias com evidências suficientes em humanos	Câncer – topografias com evidências limitadas em humanos	Exposição ocupacional*	Exposição não ocupacional
Aminas aromáticas				
4-Aminobifenil	Bexiga	-	Trabalhadores expostos durante o uso de 4-aminobifenil como antioxidante da borracha e como intermediário na fabricação de tintas; trabalhadores expostos a produtos contaminados com 4-aminobifenil ou com benzidina ou tintas tendo benzidina como base; cabeleireiros (tinturistas)	Tabagismo ou tabagismo passivo (4-aminobifenil é formado durante a combustão do tabaco); tintura de cabelos; corante de alimentos; detectado em anilina, em medicamentos e como aditivo em cosméticos (corante); locais contaminados com benzidina (benzidina no ambiente pode ser degradada a 4-aminobifenil por algumas bactérias)
Benzidina	Bexiga	-	Trabalhadores da indústria de tintas, de tecido e do couro (a benzidina é utilizada como reagente básico para a produção de muitas tintas, particularmente azocorantes para madeiras, algodão e couro); produção de benzidina; trabalhadores de institutos de pesquisa (substância utilizada em laboratórios); veterinários, médicos, dentistas e outros trabalhadores de saúde	Consumo de produtos contendo benzidina (produtos de couro, roupas e brinquedos); pode estar presente em alguns corantes alimentares como tartrazina
Corantes metabolizados para benzidina	-	-	Trabalhadores envolvidos durante a produção e uso dessas substâncias (ex.: produção de tecidos, de couro, de móveis, produtos plásticos, de ferro e aço, produtos de metal, fotografia e de produtos óticos; serviços veterinários, médicos e odontológicos)	Consumo de produtos contendo tintas (ex.: produtos de couro, roupas ou brinquedos); pode estar presente em alguns corantes alimentares como tartrazina
4,4-Methilenebis (2-cloroanilina) MOCA	-	-	Trabalhadores da produção e uso de poliuretano	A população geral pode ser exposta em áreas contaminadas com MOCA ou por meio do consumo de alguns tipos de plantas (como raízes) que cresceram em solos contaminados
2-Naftilamina	Bexiga	-	Trabalhadores da produção de 2-Naftilamina e na produção de azocorantes; trabalhadores expostos à pirólise de fumos contendo essa substância; produtos contendo 2-Naftilamina como contaminante	A população geral pode ser exposta a 2-Naftilamina por meio da fumaça do tabaco e outros fumos contendo esse agente; quando em contato com tintas e/ou corantes de cabelo com 2-Naftilamina

Continua

Continuação

Ortotoluidina	Bexiga	-	Trabalhadores expostos durante a produção de ortotoluidina, de tintas, de pigmentos e da produção da borracha a partir desse agente. Trabalhadores de laboratórios que utilizam esse agente como corante de tecidos biológicos	A população pode ser exposta por meio do uso de algumas tintas de cabelo, tabagismo e ou pela contaminação de águas superficiais e efluentes industriais
Produção de auramina	Bexiga	-	Trabalhadores expostos durante a produção de auramina. Trabalhadores que utilizam auramina no tingimento de couro, juta, algodão queimado, e na produção de tintas; utilizado no tingimento de papel e impressão flexográfica	N/D
Produção de magenta	Bexiga	-	Trabalhadores expostos durante a produção de magenta. Pode envolver a exposição a outros agentes durante sua produção	N/D
Exposições relacionadas aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA)				
Benzopireno	-	-	A exposição ocupacional ao benzopireno pode ser observada em trabalhadores durante a liquefação e gaseificação do carvão, produção de coque, destilação de alcatrão de hulha, pavimentação (envolvendo o piche), preservação da madeira com creosoto, produção de alumínio etc.	A população pode ser exposta pela fumaça do tabaco, da contaminação de águas, ar, solo, alimentos e produtos farmacêuticos com benzopireno; pela exaustão de veículos a motor (especialmente de motores a diesel); por intermédio de emissões industriais e queimadas
Fuligem/limpeza de chaminés	Pele, pulmão	Bexiga	Trabalhadores envolvidos nessas atividades	
Gaseificação de carvão	Pulmão	-	Trabalhadores podem ser expostos durante esse processo; a gaseificação do carvão é utilizada na produção de gás combustível. Durante essa etapa, pode ocorrer exposição a muitos compostos, incluindo asbestos, sílica, aminas, arsênio, cádmio, chumbo, níquel, vanádio, hidrocarbonetos, dióxido sulfúrico, ácido sulfúrico e aldeídos	N/D
Destilação de alcatrão de carvão	Pele	-	Trabalhadores expostos durante a produção e uso de produtos da destilação do alcatrão de carvão	N/D
Produção de coque	Pulmão	-	Durante a produção de coque, os trabalhadores são expostos a HPA; além disso, pode ocorrer exposição a muitos compostos, incluindo asbestos, sílica, aminas, arsênio, cádmio, chumbo, níquel, vanádio, hidrocarbonetos, dióxido, ácido sulfúrico e aldeídos	N/D

Continua

Continuação

Piche de alcatrão de hulha (pavimentação, cobertura)	Pulmão	Bexiga	O piche de alcatrão de hulha é utilizado na fabricação de eletrodos, telhados e pavimentos. Trabalhadores que constroem ou reparam telhados e aqueles que pavimentam estradas podem estar expostos principalmente a HPA, mas também a sílica, asbestos e solventes orgânicos. Trabalhadores que pavimentam estradas também são expostos	N/D
Exposição ocupacional durante a produção de alumínio	Pulmão, bexiga	-	Trabalhadores são expostos principalmente a HPA. Outras exposições durante o processo de trabalho incluem: dióxido de enxofre e fluoretos, fluoreto de alumínio, sódio fibroso, partículas de tetrafluoreto de alumínio, alumina, monóxido de carbono, dióxido de carbono, vários traços de metais, como vanádio, cromo e níquel, asbestos etc.	N/D
Outros agentes químicos				
Aflatoxinas	Carcinoma hepatocelular	-	Trabalhadores são expostos durante o processamento e manipulação de grãos contaminados	Consumo alimentar de milho, amendoim e nozes contaminados
Benzeno	Leucemia não linfocítica aguda LMA**	LLA**, LLC**, MM**, LNH**	Trabalhadores são expostos via inalação e absorção dérmica de benzeno na produção de borracha, em tintas e em indústrias de fabricação de peças. Também ocorre exposição durante o refinamento e transporte do óleo cru; no transporte e no abastecimento da gasolina em postos de combustíveis; no uso como solvente; em oficinas mecânicas; durante a fabricação de produtos químicos, em outros processos industriais	As principais fontes de benzeno na atmosfera incluem fontes industriais fixas, vapores de gasolina emitidos durante o abastecimento e escape de automóveis em postos de combustíveis; indivíduos que passam tempo significativo em veículos a motor em áreas de tráfego pesado; exposição à fumaça do cigarro; por meio da contaminação dos solos, água de consumo e alimentos
Bisclorometil éter/ clorometil metiléter - BCME/CMME	Pulmão	-	São utilizados principalmente como intermediários na fabricação de substâncias químicas e agentes alquilantes BCME é utilizado como reagente de laboratório; na fabricação de plásticos, de resinas de permuta iônica e polímeros. Trabalhadores envolvidos nesses processos são os mais expostos	BCME é rapidamente degradado no ambiente e não foi detectado no ar ou água

Continua

Continuação

1,3-Butadieno	Órgãos hematolinfáticos	-	A maior exposição ao butadieno ocorre em atividades industriais como refinaria de petróleo e operações relacionadas. Esse agente é utilizado principalmente na produção de borrachas sintéticas e polímeros, que são usados em uma grande variedade de produtos de consumo (automóveis, materiais de construção, peças de aparelhos, computadores e equipamentos de telecomunicações, protetores, roupas, embalagens e artigos para uso doméstico)	O butadieno foi amplamente detectado no ambiente em níveis muito baixos em relação às exposições ocupacionais. Podem ocorrer concentrações elevadas em decorrência de incêndios, queimas de madeira, emissões de veículos, fumaça do cigarro e volatilização da gasolina
Dioxina (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-para-dioxin (TCDD))	Todas as neoplasias combinadas**	Pulmão, STM, LNH	2,3,7,8-TCDD não possui aplicações comerciais conhecidas. Nas décadas de 1960 e 1970 foi utilizado como contaminante de herbicida amplamente utilizado durante a guerra do Vietnã. Tem uso na pesquisa química como agente à prova de fogo e como inseticida e fungicida. 2,3,7,8-TCDD também pode ser produzido em processos térmicos; em processamento de metais e no branqueamento de papel	As dioxinas estão presentes no solo, em sedimentos e no ar. A exposição humana ocorre durante o consumo de carnes, leite, ovos, peixe e produtos relacionados, já que o TCDD é persistente no ambiente e se acumula em gordura de animais
2,3,4,7,8-Dibenzofuranos policlorados	-	-	As principais fontes desse agente no ambiente são os processos de combustão e incineração. A exposição ocupacional pode ocorrer em trabalhadores da fundição, refinamento e processamento de metais; da indústria química e de processamento (produção de clorofenóis, PCB, cloreto de vinila); entre outras	População exposta a combustão e incineração desses compostos
3,3, 4,4, 5- Bifenilas policloradas (PCB-126)	-	-	Alguns países como os Estados Unidos pararam de fabricar bifenilas policloradas no final da década de 1970. A produção era destinada para o setor elétrico, como fluidos para transformadores e capacitores. Também utilizadas em fluidos hidráulicos, plásticos e tintas	A população geral pode ser exposta durante a combustão de resíduos contendo PCB
Óxido de etileno	-	Tumores linfóides (LNH, MM, LLC), mama	A exposição ocupacional a esse agente está relacionada principalmente à produção de etileno glicol e vários outros subprodutos. Utilizado na esterilização industrial e hospitalar. Profissionais de saúde e de serviços veterinários; da indústria química; de produtos da borracha; da produção de petróleo cru e gás natural; entre outros, constituem os grupos mais expostos	A meia-vida do óxido de etileno é longa (cerca de 200 dias), sendo persistente no ambiente. Pacientes hospitalares podem estar expostos durante diálise quando o equipamento for esterilizado com óxido de etileno

Continua

Continuação

Formaldeído	Nasofaringe, sinonasal, leucemia\$**	-	A exposição profissional ao formaldeído ocorre em uma grande variedade de ocupações e indústrias. Podem ser citados profissionais de saúde; cabeleireiros; profissionais das indústrias moveleiras, da construção, da indústria química; da construção civil, da produção de tecidos, da produção de sapatos e bolsas, entre outros processos industriais	A exposição ambiental se dá a partir da combustão de produtos, por meio de emissões de veículos motorizados, usinas de energia, incineradores, refinarias, fogões a lenha e aquecedores de querosene. O formaldeído pode ser liberado a partir de materiais de construção, tapetes, tintas e vernizes e durante a sua utilização como desinfetante. Está presente também na fumaça do tabaco. A população pode ser ainda exposta por meio de procedimentos de alisamento de cabelos com adição de formol ou com produtos que, quando aquecidos, liberam formol
Outras exposições complexas				
Exposição ocupacional durante a fundição de ferro e aço	Pulmão	-	A indústria siderúrgica é muito diversificada, resultando na exposição de trabalhadores a fumos metálicos (processo que envolve evaporação, condensação e oxidação de metais no ar) e a uma grande variedade de agentes, como sílica, HPA, compostos de níquel, cromo, formaldeído, monóxido de carbono etc.	
Exposição ocupacional durante a produção de álcool isopropílico com uso de ácidos fortes (ex.: ácido sulfúrico)	Cavidade nasal	-	O álcool isopropílico foi chamado de primeiro petroquímico. Estão expostos os trabalhadores envolvidos na produção desse agente	
Óleos minerais	Pele	-	Óleos minerais (óleos de base ou óleos lubrificantes) são substâncias químicas preparadas a partir do petróleo bruto. Existem vários ambientes ocupacionais em que há geração de uma névoa de óleo e pode ocorrer exposição por via dérmica, inalatória ou oral. Tais ocupações incluem metalurgia, fiação de algodão e juta, entre outras	A população pode estar exposta a óleos minerais por meio da ingestão de alimentos contaminados. O óleo de parafina é utilizado na produção de alimentos para animais e pode representar, em parte, o problema da contaminação (por exemplo, nos ovos)
Exposição ocupacional como pintor	Pulmão, bexiga, mesotelioma de pleura	Leucemia Infantil	A pintura é uma suspensão de partículas de pigmentos finamente divididas em um líquido composto por um aglutinante (resina), um solvente volátil ou água e aditivos que conferem características especiais. Os trabalhadores das indústrias da pintura são potencialmente expostos aos produtos químicos durante a sua aplicação e remoção. Por exemplo: exposição ao diclorometano durante a decapagem de tinta de madeira e superfícies metálicas; ao diisocianato presente em algumas pastas e aplicado durante a pintura; à sílica usada na preparação das superfícies; ao amianto durante atividades de construção ou demolição e a solventes. A remoção mecânica de tinta também os expõe a pigmentos e preenchedores	

Continua

Continuação

Exposição ocupacional em indústria de produção de borracha	Leucemia, linfoma**, bexiga, pulmão**, estômago**	Próstata, laringe, esôfago	Trabalhadores da indústria da borracha estão expostos a poeiras e fumos durante os processos de fabricação da borracha e vulcanização. As exposições potenciais incluem N-nitrosaminas, HPA, solventes e ftalatos
Óleo de xisto	Pele	-	O óleo de xisto é extraído da rocha de xisto e contém principalmente minerais e matéria orgânica. No Brasil, o xisto de petróleo é extraído em poços abertos e é retorcido para o óleo de xisto, gás de petróleo liquefeito, enxofre e gás combustível. Trabalhadores envolvidos nesses processos são os mais expostos
Brumas de ácido inorgânico forte	Laringe	Pulmão	Trabalhadores podem ser expostos a ácidos inorgânicos fortes, incluindo ácido sulfúrico em vários processos industriais. A quantidade de vapor ou mistura que é produzida varia com o processo e método. Trabalhadores da indústria química, da produção de metais, da construção, da indústria de produção de ferro e aço são exemplos de circunstâncias de exposição

Fonte: Adaptada de Baan *et al.*, 2009; International Agency for Research on Cancer, 2012.

Legendas: **LMA = leucemia mieloide aguda; LLA = leucemia linfocítica aguda; LLC = leucemia linfocítica crônica; MM - mieloma múltiplo;

LNH = linfoma não Hodgkin; STM = sarcoma de tecidos moles.

\$** = particularmente leucemia mieloide.

¢ = após exposição materna (antes ou durante a gestação ou ambos).

N/D = Não disponível nas monografias publicadas em 2012 - IARC, 2012.

*Alguns exemplos de exposições ocupacionais. Verificar na literatura outros já consolidados.

Além dos agentes químicos, outros grupos de agentes foram reavaliados pela IARC em 2009, incluindo as radiações (Quadro 2). De acordo com Siemiatycki *et al.* (2004), radiologistas, tecnologistas, trabalhadores das indústrias nucleares, trabalhadores de minas subterrâneas, trabalhadores que lidam com plutônio, com rádio-226, 228 e produtos do decaimento, trabalhadores que atuam na limpeza pós-acidentes nucleares e tripulação de aeronaves são grupos ocupacionais que podem ser expostos a esses agentes. A população geral também pode se expor a radiação ionizante naturalmente (áreas reconhecidas denominadas como de elevada radiação natural); por indicações médicas; por acidentes

radioativos. Existem também muitos trabalhadores que exercem seu trabalho ao ar livre e estão expostos à radiação solar. Essa exposição também pode ocorrer durante o lazer em ambientes abertos ao ar livre.

A carcinogenicidade de metais, arsênio, poeiras e fibras previamente classificadas como carcinogênicas para seres humanos, Grupo 1 da IARC, foram reavaliadas e publicadas na monografia 100-parte C (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Nessa revisão, foram identificadas localizações de tumores adicionais aos existentes e os mecanismos de carcinogenicidade (Quadro 3).

Quadro 2 - Evidência de carcinogenicidade de agentes físicos (radiação) – Grupo 1 da IARC

Tipos de radiação	População	Câncer - topografias com evidências suficientes em humanos
Emissores de partículas alfa e beta		
Radônio-222 e produtos do decaimento	Trabalhadores de minas e de locais subterrâneos População geral	Pulmão
Radio-224 e produtos do decaimento	Pacientes sob intervenção médica	Ossos
Rádio-226, rádio-228 e produtos do decaimento	Trabalhadores da produção do rádio*	Ossos, seios paranasais e processo mastoide (somente rádio-226)
Tório-232 e produtos do decaimento	Pacientes sob intervenção médica	Fígado, ductos biliares extra-hepáticos, vesícula biliar, leucemia (excluindo LLC)
Plutônio	Trabalhadores da produção do plutônio	Pulmão, fígado, ossos
Fósforo-32	Pacientes sob intervenção médica	Leucemia aguda
Produtos de fissão, incluindo estrôncio-90	População geral, após acidente com reator nuclear	Tumores sólidos, leucemia
Iodo radioativo, incluindo iodo-131	Crianças e adolescentes, após acidente com reator nuclear Pacientes sob intervenção médica	Tireoide
Raios-X ou gama		
	Sobreviventes da bomba atômica Pacientes sob intervenção médica Exposição intraútero (descendentes de pacientes sob intervenção médica durante a gestação e sobreviventes da bomba atômica)	Glândulas salivares, esôfago, estômago, cólon, pulmão, ossos, pele (basocelular), mama feminina, bexiga urinária, cérebro e Sistema Nervoso Central, leucemia (excluindo LLC), tireoide, rins (sobreviventes de bomba atômica, pacientes sob intervenção médica), múltiplas localizações (exposição intraútero)
Radiação solar		
	População geral Trabalhadores que exercem suas funções ao ar livre	Pele (basocelular; espinocelular e melanoma)
Máquinas de bronzeamento artificial		
	População geral	Pele e olhos (melanoma)

Fonte: Adaptada de Baan *et al.*, 2009.

Legenda: LLC = leucemia linfocítica crônica.

Quadro 3 - Metais, arsênio, poeiras e fibras avaliadas pelo grupo de trabalho da IARC como carcinogênicas – Grupo 1

Agentes	População exposta	Câncer – topografias com evidências suficientes em humanos	Câncer – topografias com evidências limitadas em humanos	Mecanismos estabelecidos
Arsênio e compostos arsenicais inorgânicos	Trabalhadores de indústrias de fundição não ferrosas, da produção de arsênio, da preservação da madeira, da manufatura do vidro, da produção e aplicação de agrotóxicos arsenicais e eletrônicos. Nestes, a principal via de exposição é a inalação Exposição não ocupacional: água (áreas com elevados níveis de arsênio na água de consumo) e alimentos	Pulmão Pele Bexiga	Rim Fígado Próstata	Dano oxidativo do DNA, instabilidade genômica, aneuploidia, amplificação de genes, efeitos epigenéticos, inibição no reparo do DNA conduzindo a mutagênese
Berílio e seus compostos	Trabalhadores da indústria aeroespacial; automotiva; biomédica; da extração e processamento de berílio; de defesa; de eletrônicos; de prevenção de incêndios; da produção de instrumentos, equipamentos e objetos com berílio; artigos esportivos e joias; recuperação e reciclagem de sucatas e de telecomunicações População geral: consumo de água ou alimentos contaminados	Pulmão	-	Aberrações cromossômicas, aneuploidia, danos ao DNA
Cádmio e seus compostos	Trabalhadores da produção e refinamento do cádmio, da produção de baterias, da produção e formulação de pigmentos, durante o chapeamento mecânico, fundição de zinco, brasagem com solda de liga de prata-cádmio, exposição a cloreto de polivinil. Exposição não ocupacional: fumaça do tabaco, solo, água ou ar contaminados	Pulmão	Próstata, Rim	Inibição do reparo de DNA, Distúrbio das proteínas supressoras de tumor conduzindo a instabilidade genômica
Cromo e seus compostos	Trabalhadores podem ser expostos pela inalação de poeiras, misturas, fumos ou pelo contato dérmico com produtos contendo cromo. Ocorre durante a produção, uso e soldagem de materiais e ligas metálicas, bem como em expostos a pigmentos e tintas contendo cromo (trabalhadores da indústria marítima e de construção). Também pode estar presente em agrotóxicos e em outras circunstâncias de exposição	Pulmão	Cavidade nasal e seios paranasais	Dano direto ao DNA após redução intracelular a cromo (III), mutação, instabilidade genômica, aneuploidia, transformação celular

Continua

Continuação

Níquel e seus compostos	Trabalhadores da indústria de produção de níquel (mineração, moagem, fundição e refinaria), bem como de indústrias que utilizam níquel, entre outros setores e atividades	Pulmão, cavidade nasal e seios paranasais	-	Dano ao DNA, aberração cromossômica, instabilidade genômica, micronúcleos, inibição do reparo do DNA, alteração da metilação do DNA, modificação das histonas
Asbestos	Trabalhadores da mineração, moagem do asbesto; da produção ou uso de produtos contendo asbestos; da indústria da construção civil e automotiva; do transporte e deposição de resíduos. A população pode ser exposta via inalação ou ingestão de fibras de asbestos por meio da erosão de depósitos naturais e de produtos contendo asbestos, por exemplo	Pulmão, mesotelioma, laringe, ovário	Colón e reto, faringe, estômago	Redução do clearance das fibras que leva à ativação de macrófagos, inflamação, geração de oxigênio reativo, lesão tecidual, genotoxicidade, aneuploidia e poliploidia, alteração epigenética, resistência à apoptose
Erionita	Trabalhadores são expostos pela mineração e produção de erionita	Mesotelioma	-	Genotoxicidade
Sílica cristalina	Trabalhadores da mineração, da agricultura, da extração de pedras; da produção de vidros, cerâmicas, cimentos e abrasivos, entre outros	Pulmão	-	Redução do clearance das partículas conduzindo a ativação de macrófagos e inflamação persistente
Poeira de madeira	Trabalhadores da indústria da madeira, da indústria da construção, da silvicultura, da indústria de móveis, de barcos e navios, de produtos da madeira	Cavidade nasal e seios paranasais	-	N/D

Fonte: Adaptado de Straif *et al.*, 2009.

Nota: Não disponível nas monografias.

A carcinogenicidade dos agentes biológicos classificados previamente no Grupo 1 da IARC foram reavaliados em 2009 (BOUVARD *et al.*, 2009). Essas avaliações foram publicadas no volume 100 parte B das monografias da IARC (2012b). Destaque será dado aqui aos vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV); vírus da imunodeficiência humana (HIV-1) e papilomavírus (HPV-16), considerando os profissionais de saúde e profissionais do sexo (CBO 5198-05) – segmentos populacionais mais vulneráveis a essas infecções.

Os profissionais da saúde enfrentam uma ampla gama de riscos ocupacionais, incluindo lesões com materiais perfurocortantes, distúrbios osteomusculares, alergia ao látex e estresse. Em particular, a exposição ocupacional

a agentes infecciosos, como HIV, HBV e HCV, é considerada importante em termos de saúde pública por causa de um risco aumentado de desenvolvimento de doenças crônicas como o câncer. Em particular, o HBV e o HCV estão relacionados ao carcinoma hepatocelular e o HCV também ao linfoma não Hodgkin (RIM; LIM, 2014). Deve-se considerar também os profissionais do sexo (CBO 5198-05), expostos aos vírus citados anteriormente, mas também ao HPV (vários subtipos), ao vírus Epstein-Barr (EBV) e a outros tipos de vírus descritos no Quadro 4, que os relaciona a vários tipos de localizações primárias de câncer.

Os modos de transmissão variam dependendo do tipo de organismo, alguns agentes infecciosos podem ser transmitidos por mais de uma rota: alguns são transmitidos principalmente por contato direto ou indireto e outros por gotas aéreas. Outros agentes infecciosos, como os vírus transmitidos pelo sangue (HBV, HCV e HIV), são transmitidos por meio de exposição percutânea ou mucosa (RIM; LIM, 2014).

Deve-se mencionar também o volume 100-Parte A (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012a): medicamentos. Existem alguns medicamentos antineoplásicos que podem expor, principalmente profissionais de saúde, a essas drogas. Podem-se citar algumas delas e a localização do câncer correspondente: ciclofosfamida (leucemia aguda e bexiga); busulfan (leucemia mieloide aguda - LMA); clornafazina (bexiga); azatioprina (linfoma não Hodgkin, pele); entre outras (ver capítulo de fármacos antineoplásicos).

Após as monografias de reavaliação de alguns agentes carcinogênicos, principalmente os classificados no Grupo 1 (com evidências de carcinogenicidade suficientes para seres humanos), publicadas em 2012 (monografias 100A-F), a IARC divulgou outras monografias com agentes que estão presentes nos ambientes de trabalho internos e no ambiente externo (ao ar livre). Merece destaque a avaliação de gases de veículos de motores a diesel e a gasolina (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014). Trata-se de uma avaliação de misturas complexas, que conduz à exposição humana a vários tipos de metais e outros compostos encontrados nesses vapores. Podem-se citar: metais - compostos de antimônio, arsênio e compostos de arsênio, berílio e compostos de berílio, cádmio e compostos de cádmio, cromo hexavalente, cobalto e compostos de cobalto, compostos de chumbo, níquel. Destes, quatro são reconhecidamente cancerígenos (Gru-

po 1). Ainda compreende uma lista grande de compostos químicos orgânicos, que incluem benzeno, formaldeído e dioxinas (Grupo 1) e de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPA), como benzopireno (Grupo 1) e uma série de outros classificados nos Grupos 2A e 2B. A exposição ocupacional ao óleo diesel ocorre principalmente em trabalhadores da mineração, de ferrovias, da indústria da construção civil e de transportes (incluindo motoristas de caminhão). A exposição às emissões de gasolina ocorre em uma série de ocupações como mecânicos, motoristas, trabalhadores de postos de revenda de combustíveis, trabalhadores de estacionamentos, pedágios, guardas municipais, entre outros. A exposição ao diesel foi classificada no Grupo 1 da IARC e está relacionada principalmente ao câncer de pulmão, bem como há evidências de que esteja associada também ao câncer de bexiga. A exposição a vapores de gasolina foi classificada no Grupo 2B, como possivelmente cancerígena.

Em 2016, foi lançada a monografia sobre a poluição do ar externo (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016). A exposição a poluentes do ar externo foi classificada no Grupo 1 da IARC e está relacionada ao câncer de pulmão com evidências de que esteja também associado ao câncer de bexiga. A exemplo da monografia que discorre sobre emissões de vapores a diesel e a gasolina, a lista de agentes e compostos relacionados como poluentes do ar é extensa e é composta de agentes como asbesto, metais, químicos orgânicos como o benzeno, o formaldeído, o tricloroetileno, o cloreto de vinil, outros compostos como o carvão, o coque, a poeira de madeira e a fumaça do tabaco. Estes são somente exemplos de múltiplos outros classificados nos Grupos 1, 2A e 2B, listados como poluentes do ar. Materiais particulados (MP) foram igualmente classificados no Grupo 1 da IARC e associados ao câncer de pulmão.

Em 2017, a IARC avaliou novos agentes tais como alguns nanomateriais e algumas fibras (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2017). Foram avaliados também nanotubos de carbono e classificados no Grupo 2B (mais detalhes poderão ser observados no capítulo 19 – Nanopartículas).

Por último, vale fazer menção das avaliações de agrotóxicos e alguns outros produtos utilizados na agricultura. Até o momento, apenas o lindano foi classificado pela IARC como reconhecidamente cancerígeno (Grupo 1) e a lista dos classificados nos Grupos 2A e 2B vem sendo atualizada. Deve-se ressaltar que vários agentes químicos classificados no Grupo 1 fazem parte da composição de vários agrotóxicos e fertilizantes utilizados na agricultura, como alguns metais pesados e outros compostos. As monografias 112 e 113 da IARC, de 2017, foram as últimas a incluir a avaliação de inseticidas organofosforados (OF) e

herbicidas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2017b), além do diclorodifeniltricloreto (DDT) (câncer de testículo, fígado e linfoma não Hodgkin), lindano (linfoma não Hodgkin) e 2,4-D (linfoma não Hodgkin) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018).

Considerando as tabelas e textos anteriores, vários tipos de câncer são classificados como relacionados ao trabalho e ao ambiente. São mais de 20 localizações relacionadas à exposição a agentes químicos, físicos e biológicos de interesse para vigilância do câncer, associadas ao trabalho e ao ambiente, classificadas no Grupo 1 da IARC e, pelo menos, 38 localizações de tumores (Quadro 4), considerarem-se os agentes classificados nos Grupos 1 (reconhecidamente cancerígenos), 2A e do 2B (com evidência limitada).

Quadro 4 - Localização do câncer e seus agentes carcinogênicos em humanos

Localização do câncer	Agentes carcinogênicos com evidência suficiente em humanos	Agentes com evidência limitada em humanos
Lábios, cavidade oral e faringe		
Lábios	-	Radiação solar
Cavidade oral	Papilomavírus humano tipo 16	Papilomavírus humano tipo 18
Faringe	-	Asbesto, fumaça do tabaco, processo de impressão
Glândulas salivares	Radiação (raios-X e gama)	Radioiodoterapia, incluindo iodo 131
Amígdalas	Papilomavírus humano tipo 16	-
Nasofaringe	Formaldeído, poeiras de madeira, vírus Epstein-Barr	-

Continua

Continuação

Órgãos do aparelho digestório		
Esôfago	Radiação (raios-X e gama)	Ocupação na produção da borracha, lavagem a seco
Estômago	Ocupação na produção da borracha, radiação (raios-X e gama)	Asbestos, vírus Epstein-Barr, compostos inorgânicos de chumbo
Cólon e reto	Radiação (raios-X e gama)	Trabalho noturno, asbestos
Ânus	HIV tipo 1, papilomavírus humano tipo 16	Papilomavírus humano tipos 18 e 33
Fígado e ductos biliares	Vírus da HBV e HCV, aflatoxinas, cloreto de vinila (angiossarcoma, carcinoma hepatocelular), 1, 2-dicloropropano vinila	Arsênio e compostos arsenicais inorgânicos, DDT (inseticida), diclometano, tricloroetileno, radiação X e gama, HIV-1
Vesícula biliar	Tório-232 e produtos de seu decaimento	-
Pâncreas	-	Radiação (raios-X e gama)
Órgãos do sistema respiratório		
Cavidade nasal e seios paranasais	Produção de álcool isopropílico, compostos de níquel, poeiras de couro, poeiras de madeira, radiação	Formaldeído; ocupação em carpintaria e marcenaria, compostos de cromo (VI); produção de tecidos
Laringe	Ácidos fortes, asbestos (todas as formas)	<i>Sulfur mustard</i> , ocupação na produção da borracha, papilomavírus humano tipo 16
Pulmão	Fuligem, radônio, radiação (raios-X e gama), gaseificação do carvão, produção de coque, sílica cristalina, alcatrão de carvão, produção de alumínio, fundição de ferro e aço, exposição ocupacional como pintor, ocupação na produção de borracha, mineração de hematita (subterrânea), arsênio e compostos arsenicais, berílio e compostos de berílio, cádmio e compostos de cádmio, cromo hexavalente e compostos, compostos de níquel, asbestos (todas as formas), vapores de emissão de motores a diesel, bis(clorometil)eter, clorometil-metil-éter, processo Acheson; poluição atmosférica; material particulado; <i>sulfur mustard</i> ; fumos de solda	Ácidos fortes, tetraclorodibenzo-para-dioxina, arte com vidro, produção de recipientes de vidro e utensílios prensados, produto de eletrodo de carbono, tolueno alfa clorado e cloreto de benzoila (mistura), metal cobalto com carboneto de tungstênio, creosoto, inseticidas não arsenicais, processo de impressão, benzeno, betumes oxidados e duros e suas emissões; diazinona (inseticida); carboneto de silício fibroso
Ossos, pele, mesotélio, endotélio e tecidos moles		
Ossos	Radiação (plutônio; radio-224, 226 e 228; radiação X e gama)	Radioiodo, incluindo iodo-131
Pele (outras neoplasias malignas)	Radiação solar (basocelular, espinocelular e melanoma), fuligem, óleos minerais (industriais), óleo de xisto; arsênio e compostos arsenicais, destilação de alcatrão de carvão, piche de carvão, ciclosporina, radiação (raios -X e gama), azatiopina	Creosoto, processo de refinamento do petróleo, bronzeamento artificial-câmaras, (outros tumores malignos da pele), HIV tipo 1, papilomavírus tipos 5 e 8; mostarda nitrogenada

Continua

Continuação

Pele (melanoma)	Radiação solar; bifenilas policloradas	-
Mesotelioma (pleura e peritônio)	Exposição ocupacional como pintor, asbestos (todas as formas), erionita, fluor edenita	-
Endotélio (Sarcoma de Kaposi)	HIV tipo 1 e virus herpes sarcoma de Kaposi	-
Sarcoma de tecidos moles	-	Policlorofenol ou sais de sódio (exposição combinada), tetraclorodibenzo-para-dioxina, radioiodo, incluindo iodo-131
Mama e órgãos genitais femininos		
Mama	Radiação (raios-X e gama)	Óxido de etileno, trabalho noturno, dieldrin (organoclorado); bifenilas policloradas
Vulva	Papilomavírus humano tipo 16	HIV tipo 1, papilomavírus humano tipo 18 e 33
Vagina	Papilomavírus humano tipo 16	HIV tipo 1
Colo uterino	HIV tipo 1; papilomavírus tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59	Papilomavírus humano tipos 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 e 82
Ovário	Asbestos (todas as formas)	Radiação (raios-X e gama)
Órgão genital masculino		
Pênis	Papilomavírus humano tipo 16	HIV tipo 1 e papilomavírus tipo 18
Próstata	-	Arsênio e seus compostos, ocupação na produção da borracha, cádmio e seus compostos, malation (inseticida); trabalho noturno, tório-232 e produtos de seu decaimento; Radiações (X e gama)
Testículo	-	DDT (organoclorado); Dimetilformamida; ácido perfluorooctanoico
Trato urinário		
Rim	Radiação (raios-x e gama), tictloroetileno	Arsênio e seus compostos, cádmio e seus compostos, processo de impressão, ácido perfluorooctanoico; fumos de solda

Continua

Continuação

Pélvis e ureter	Ácido aristolóquico	Ácido aristolóquico
Bexiga	Produção de alumínio, ciclofosfamida, exposição ocupacional como pintor, radiação (raios-X e gama), arsênio e compostos arsenicais, ortotoluidina, produção da borracha, 4-aminobifenila; produção de auramina; benzidine, produção magenta; 2-naftilamina	Piche de alcatrão de carvão, fuligem, limpeza a seco, emissão de vapores de diesel, exposição ocupacional como cabeleireiro e barbeiro, processo de impressão, produção de tecidos, 4-cloro-orto-toluidina; 2-mercaptobenzotiazol; tetracloroetileno
Olhos, cérebro e Sistema Nervoso Central		
Olhos	Emissões ultravioletas a partir de atividades de solda; HIV tipo 1	Radiação solar (carcinoma de células escamosas, melanoma)
Cérebro e Sistema Nervoso Central	Radiação (raios-X e gama)	-
Glândulas endócrinas		
Tireoide	Radiação (raios-x e gama); radioiodo, incluindo iodo-131	Campos eletromagnéticos de radiofrequência (incluindo os emitidos por telefones sem fio)
Tecidos linfoides, hematopoiéticos e relacionados		
Leucemia e/ou linfoma	Benzeno, busulfan (LMA), ciclofosfamida (LMA), formaldeído(LLNA), ocupação na produção da borracha, radiação (X e gama), 1,3- butadieno, etoposide com cisplatina e bleomicina, clorambucil, ciclosporina, melfalano, tiotepa, MOPP, vírus <i>Epstein-Barr</i> ; vírus da hepatite C; HIV tipo1, vírus linfotrópico humano tipo1, vírus herpes Sarcoma de Kaposi; lindano (organoclorado); pentaclorofenol; tório-232 e seus produtos de decaimento, fósforo-32, produtos de fissão - incluindo estrôncio-80	Radônio (leucemia infantil), refinamento do petróleo, policlorofenóis ou seus sais de sódio (exposição combinada), estireno, tricloroetileno, tetraclorodibenzo-para-dioxina, benzeno; biscloroetilnitrosureia; DDT (organoclorado); diazinona (inseticida); diclorometano; óxido de etileno; etoposide; glifosato (herbicida); vírus da hepatite B; malária; malationa (inseticida); mitoxantrone; teniposide; mostarda nitrogenada; bifenilas policloradas; radioiodos incluindo iodo-131
Mieloma	-	Radiação (raios-X e gama)

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2019.

Fração atribuível a fatores de risco ocupacionais e ambientais para câncer

As estimativas sobre a fração atribuível a fatores de risco ocupacionais/ambientais devem ser vistas com parcimônia, uma vez que há variação no método de inserção de variáveis relacionadas às exposições e localizações do tumor (diferenças na definição de exposições ocupacionais, distribuição da exposição entre as ocupações consideradas, número de agentes, tipos e número de tumores, padrões de trabalho e emprego que divergem entre os países), bem como de utilização de dados de prevalência da doença (censo, estudos específicos ou matrizes de exposição ocupacional, entre outros fatores (PURDUE *et al.*, 2015). Durante várias décadas, a fração atribuível a fatores de risco ocupacionais se referia à estimativa calculada em 1981, por Doll e Peto, ao estimarem a proporção de morte por câncer nos Estados Unidos, atribuída a estilos de vida e a fatores de risco ambientais. Para a avaliação, utilizaram 13 exposições ocupacionais e nove localizações do tumor e chegaram a uma proporção de que apenas 4% de todas as mortes por câncer, nos Estados Unidos, poderiam ser atribuídas a fatores de risco ocupacionais (aproximadamente 8% para homens e 1% em mulheres). Em relação ao câncer de pulmão, a estimativa foi de 15% para homens e 5% em mulheres. Mais tarde, em 2003, considerando a mesma população, Steenland *et al.* (2003) estimaram a proporção em 2,4% e 4,8% (3,3-7,3% em homens e 0,8-1% em mulheres), sendo as maiores contribuições: câncer de pulmão (8-19% em homens e 2% para mulheres), mesotelioma (85-90% para homens e 23-90% em mulheres) e câncer de bexiga (7-19% em homens e 3-19% em mulheres).

Considerando outras populações, Nurminen e Karjalainen (2001) fizeram uma abordagem mais ampla, ao utilizar a

matriz finlandesa de exposição ocupacional, com inclusão de 22 agentes do Grupo 1 e 22 agentes do Grupo 2 da IARC e 26 tipos de câncer. A estimativa foi de 8% (14% para homens, 2% para mulheres). Em 2012, Rushton *et al.*, na Grã-Bretanha, incluíram todos os agentes e ocupações do Grupo 1 e as do Grupo 2 da IARC com evidências “fortes” ou “sugestivas” e um total de 24 localizações de tumor. A fração estimada foi de 5,3% (8,2% para homens e 2,3% em mulheres). Ressalta-se que 41% do total de câncer atribuível à ocupação, foram referentes ao trabalho na indústria da construção. Entre mulheres, 54% do câncer responsável pela ocupação estavam relacionados ao câncer de mama associado ao trabalho realizado em turnos (alteração do ciclo circadiano).

O consenso, observado na maioria dos artigos publicados, sugere que a fração atribuível à ocupação para o total de cânceres em países desenvolvidos varia entre 2% e 8% (3-14% para homens e 1-2% em mulheres) (FRIESEN *et al.*, 2013). Em países em desenvolvimento, se supõe que a carga seja maior, tendo em vista o aumento do processo de industrialização nesses países e as limitações dos sistemas de regulação nos ambientes de trabalho (PURDUE *et al.*, 2015).

Segundo Purdue *et al.* (2015), a verdadeira magnitude da carga de câncer relacionada ao trabalho, considerando a totalidade dos tumores, pode ser maior em razão do grande número de agentes carcinogênicos classificados no Grupo 2 da IARC, até o momento com evidências inconclusivas de causarem câncer em seres humanos, bem como a contínua identificação de novos agentes potencialmente carcinogênicos nos locais de trabalho.

Uma das grandes dificuldades em estimar a fração atribuível a fatores de risco ocupacionais, principalmente em países em desenvolvimento é a falta de informações sobre a prevalência das exposições a agentes cancerígenos nos ambientes onde se vive e trabalha (CORRÊA; SAN-

TANA, 2016). A partir da década de 1990, diversos países, principalmente os da Europa, começaram a elaborar instrumentos que permitam calcular ou projetar estimativas, como o número de expostos e a prevalência das exposições, as quais denominam-se matrizes de exposição ocupacional (MEO). A *Finnish National Job-Exposure Matrix* (Finjem) é uma MEO criada nos anos 1990 pelo *Finnish Institute of Occupational Health* (Fioh). Vários países da União Europeia e outros como o Canadá empregaram essa MEO, cujos resultados têm sido considerados aceitáveis (LAVOUÉ *et al.*, 2012).

A partir de 2008, a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas) tem incentivado países da América Latina e Caribe para a identificação de agentes cancerígenos em populações ocupacionalmente expostas por meio do desenvolvimento de MEO. A Opas tem adotado o Sistema Internacional de Informações de Exposição a Agentes Carcinogênicos (do inglês, CARcinogen EXPosures - Carex), criado em colaboração com a IARC. A intenção é desenvolver um projeto Carex nacional que atenda às diversidades de cada nação em relação às exposições a agentes cancerígenos nos ambientes de trabalho.

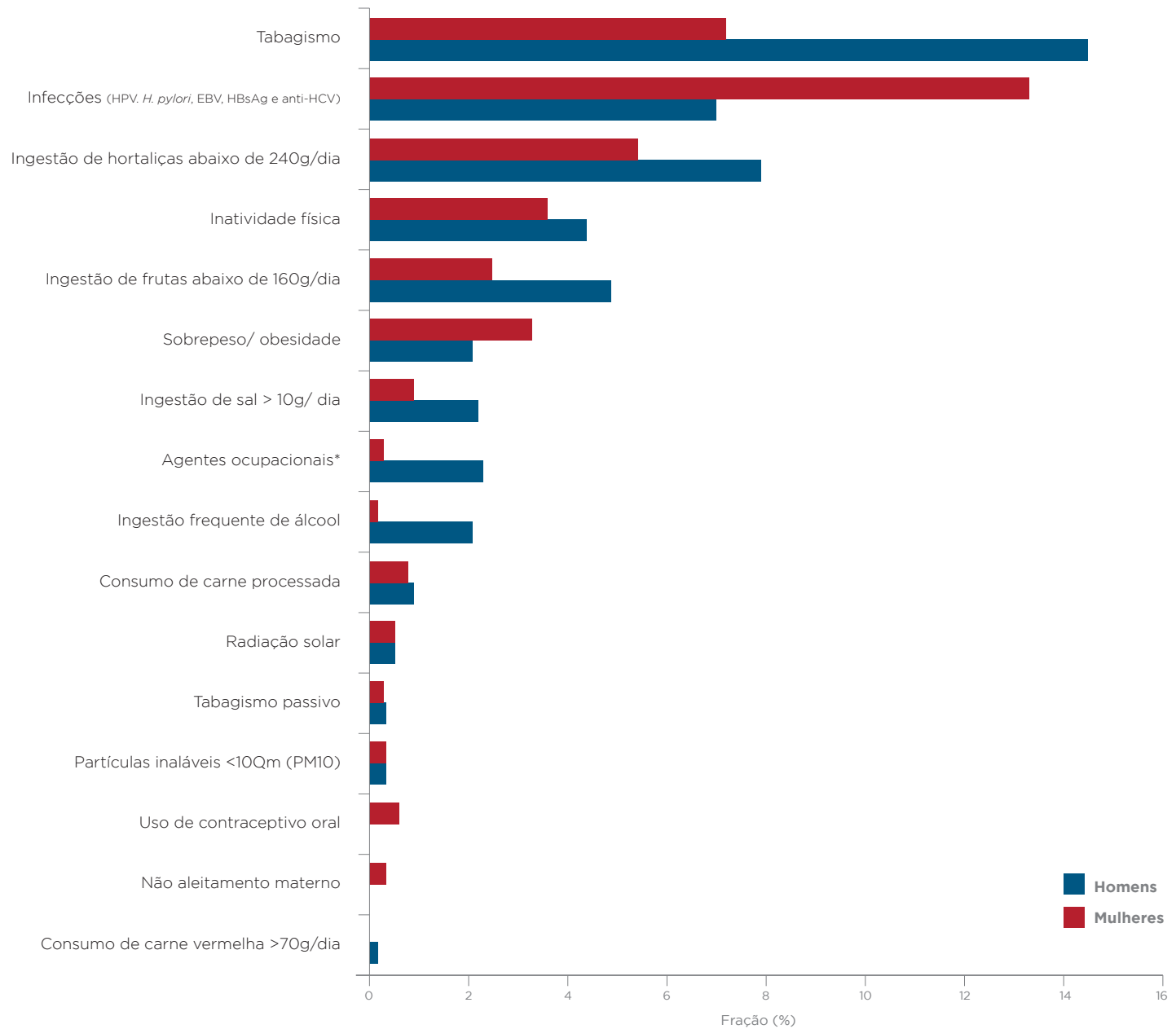
Vários países da América Latina já aplicaram essa metodologia, como o Peru e a Colômbia. Pesquisadores da Argentina, do Brasil, da Bolívia, do Chile, do Uruguai e do Paraguai estão sendo estimulados e apoiados pela Opas na construção dos seus projetos nacionais Carex e alguns já têm uma prévia de Matriz construída.

No Brasil, algumas experiências de estimativa de trabalhadores expostos a determinados agentes foram efetuadas. Uma delas é a da vigilância à sílica livre cristalina (tipificada como agente do Grupo 1 da IARC), descrita por Ribeiro *et al.* (RIBEIRO *et al.*, 2008), a outra iniciativa efetiva e bem documentada de vigilância a agente cancerígeno no Brasil é a do benzeno; Corrêa e Santana (2016) adaptaram dados da matriz finlandesa (Finjem) à realidade brasileira de exposição ao benzeno.

Em 2016, foi publicado o artigo “The Fraction of Cancer Attributable to Ways of Life, Infections, Occupation, and Environmental Agents in Brazil in 2020” (AZEVEDO E SILVA *et al.*, 2016), que considerou para o estudo várias exposições físicas e químicas e/ou atividades ocupacionais como indústria da borracha, indústria do alumínio e atividades ligadas à pintura; ao asbesto, ao benzeno, ao diesel, ao formaldeído, ao níquel, à poeira de couro, à poeira de madeira, à radiação solar e à sílica. Esse trabalho representou um esforço interinstitucional para estimar medidas de prevalência de fatores de risco para câncer. Considerando todos os fatores avaliados nesse trabalho, os agentes ocupacionais listados em conjunto representaram a 8ª posição no *ranking* dos fatores modificáveis que incluíram tabaco, infecções, baixa ingestão de frutas, obesidade/sobrepeso, consumo de sal >10g/dia, uso frequente de álcool, consumo de carnes processadas, radiação solar, tabagismo passivo, poluição do ar, uso de contraceptivos orais, ausência de amamentação e consumo de carnes vermelhas (Figura 5). Agregando os fatores da dieta (baixo consumo de vegetais e frutas e alto consumo de sal), os fatores ocupacionais passam a apresentar a 5ª posição no *ranking*. Para este trabalho, foram consideradas 25 localizações primárias do tumor, porém as relacionadas aos fatores ocupacionais foram 11, a saber: esôfago (células escamosas), nasofaringe, sinusal, laringe, pulmão, bexiga, mama, ovário, mesotelioma, linfoma não Hodgkin e leucemia.

Em 2017, o Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (DSAST/SVS/MS), em conjunto com o INCA, Fundação Jorge Duprat Figueiredo, de Saúde e Medicina do Trabalho (Fundacentro), e o Ministério do Trabalho e Emprego (MTE), começaram a implantar a metodologia Carex no Brasil, com a parceria de várias outras instituições e pesquisadores.

Figura 5 - Fração atribuível para fatores de risco modificáveis para câncer em homens e em mulheres, Brasil



Fonte: Azevedo e Silva *et al.*, 2016.

Referências

- AZEVEDO E SILVA, G. *et al.* The fraction of cancer attributable to ways of life, infections, occupation, and environmental agents in Brazil in 2020. **PLoS One**, California, v. 11, n. 2, p. e0148761, Feb. 2016.
- BAAN, R. *et al.* Special Report: Policy. A review of human carcinogens – part F: chemical agents and related occupations. **The Lancet: oncology**, v. 10, n. 12, p. 1143-1144, Dec. 2009. Special Report: Policy. Available from: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(09\)70358-4.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(09)70358-4.pdf). Access in: 21 June 2019.
- BOUVARD, V. *et al.* A review of human carcinogens – part B: biological agents. **The Lancet: oncology**, London, v. 10, n. 4, p. 321-322, Apr. 2009. Special report: policy. Available at: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S1470-2045%2809%2970096-8>. Access in: 9 Dec. 2019.
- CORRÊA, M. J. M.; SANTANA, V.S. Exposição ocupacional ao benzeno no Brasil: estimativas baseadas em uma matriz de exposição ocupacional. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 12, 2016.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. World Trade Center Health Program. **Minimum latency & types or categories of cancer**. Atlanta: CDC, Nov. 2014. Available at: <https://www.cdc.gov/wtc/pdfs/policies/wtchpminlatcancer2014-11-07-508.pdf>. Access in: 9 Dec. 2019.
- DEVELOPING national CAREX projects in Latin America & the Caribbean: technical guide (annex) to the workshop proceesing: building capacity for CAREX projects in Latin America and the Caribbean. Bogota, Colombia: Pan American Health Oraganization, 2016. Aavailable at: <https://idl-bnc-idrc.dspacedirect.org/handle/10625/55852>. Access in: 19 July 2019.
- DOLL, R.; PETO, R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. **Journal of the National Cancer Institute**, [Semimonthly], v. 66, n. 6, p. 1191-1308, Jun. 1981.
- FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Guidelines on highly hazardous pesticides. Rome: FAO; WHO, 2016. Available at: <http://www.fao.org/3/a-i5566e.pdf>. Access in: 9 Dec. 2019.
- FRIESEN, M. C. *et al.* Occupational cancer. In: GOLDMAN, M. B.; TROISI, R.; REXRODE, K. M. (ed.). **Women and health**. 2nd. ed. London: Elsevier, 2013. p. 629-645.
- GHISSASSI, F. E. *et al.* A review of human carcinogens – part D: radiation. **The Lancet: oncology**, v. 10, n. 8, p. 751-752, Aug. 2009. Special report: policy. Available from: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(09\)70213-X.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(09)70213-X.pdf). Access in: 21 June 2019.
- GLOBAL BURDEN OF DISEASE CANCER COLLABORATION. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **JAMA Oncology**, Chicago, v. 3, n.4, p. 524-548, Apr. 2017.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas on-line de mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, c1986-2014. 1 banco de dados. Acesso restrito.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Agents classified by the IARC Monographs, volumes 1-123**. Lyon: IARC, c2018. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/>. Access in: 21 June 2019.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Arsenic, metals, fibres and dusts**: a review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012a. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100C). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>. Access in: 21 June 2019.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Biological agentes**: a review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012b. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100B). Available at: <http://publications.iarc.fr/119>. Access in: 30 Aug 2019.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Chemical agents and related occupations**: a review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012c. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100F). Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf>. Access in: 21 June 2019.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. DDT, **Lindane, and 2,2-D**. Lyon: IARC, 2018. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 113). Available at: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/DDT-Lindane-And-2-4-D-2016>. Access in: 30 Aug 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes**. Lyon: IARC, 2014a. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 105). Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol105/mono105.pdf>. Access in: 21 June 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, volumes 1 to 125^a**. Lyon: IARC, 2019. Available at: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf. Access in: 17 Feb. 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Outdoor air pollution**. Lyon: IARC, 2016. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 109). Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf>. Access in: 21 June 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Personal habits and indoor combustions**. Lyon: IARC, 2012d. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100E). Available at: <http://publications.iarc.fr/122>. Access in: 20 mar. 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Pharmaceuticals: a review of human carcinogens**. Lyon: IARC, 2012e. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100-A). Available at: <http://publications.iarc.fr/118>. Access in: 30 Aug 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Radiation: a review of human carcinogens**. Lyon: IARC, 2012f. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 110-D). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/mono100D.pdf>. Access in: 21 June 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some nanomaterials and some fibres**. Lyon: IARC, 2017a. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 111). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol111/mono111.pdf>. Access in: 21 June 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some norganophosphate insecticides and herbicides**. Lyon: IARC, 2017b. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 112). Available at: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/IARC-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Organophosphate-Insecticides-And-Herbicides-2017>. Access in: 30 Aug 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents**. Lyon:

IARC, 2014b. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 106). Available from: <http://publications.iarc.fr/130>. Access in: 30 Aug 2019.

LAVOUÉ J. *et al.* Comparison of exposure estimates in the Finnish Job-Exposure Matrix FINJEM with a JEM derived from expert assessments performed in Montreal. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 69, p. 465-471, July 2012.

MOREIRA, M. A. *et al.* Estudo comparativo de sintomas respiratórios e função pulmonar em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica relacionada à exposição à fumaça de lenha e de tabaco. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 34, n. 9, p. 667-674, 2008.

NATIONAL INSTITUTE FOR PUBLIC HEALTH AND THE ENVIRONMENT. **Work-related cancer in the European Union: size, impact and options for further prevention**. [Bilthoven, Netherlands:] RIVM, 2016. (RIVM letter report 2016-0010). Available at: <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2016-0010.pdf>. Access in: 21 June 2019.

NURMINEN, M.; KARJALAINEN, A. Epidemiologic estimate of the proportion of fatalities related to occupational factors in Finland. **Scandinavian Journal Work, Environmental & Health**, Helsinki, v. 27, n. 3, p. 161-213, June 2001.

AN OVERVIEW of the evidence on environmental and occupational determinants of cancer. *In*: INTERNATIONAL CONFERENCE ON ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL DETERMINANTS OF CANCER: interventions for primary prevention, 2011, Asturias. **Conference documents** [...]. Asturias, Spain: WHO, 2011. Available from: http://www.who.int/phe/news/events/international_conference/Background_science.pdf Access in: 19 June 2019.

PURDUE, M. P. *et al.* The proportion of cancer attributable to occupational exposures. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 25, n. 3, p. 188-192, Mar. 2015.

RIBEIRO, F. S. N. *et al.* Exposição ocupacional à sílica no Brasil no ano de 2001. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 11, n.1, p. 89-96, Mar. 2008.

RIM, K. T.; LIM, C. H. Biologically hazardous agents at work and efforts to protect workers' health: a review of recent reports. **Safety and Health at Work**, Incheon, v. 5, n. 2, p. 43-52, 2014.

RUSHTON, L. *et al.* Occupational cancer burden in Great Britain. **British Journal of Cancer**, London, v. 107, suppl 1, p. S3-7, June 2012.

SIEMIATYCKI, J. *et al.* Listing occupational carcinogens. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 112, n. 15, p.1447-1459, Nov. 2004.

SMITH, M. T. *et al.* Key characteristics of carcinogens as a basis for organizing data on mechanisms of carcinogens. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 124, n. 6, p. 713-721, June 2016.

STEENLAND, K. Dying for work: the magnitude of US mortality from selected causes of death associated with occupation. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 43, n. 5, p. 461-482, May 2003.

STRAIF, K. *et al.* A review of human carcinogens – part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. **The Lancet: oncology**, London, v. 10, n. 5, p. 453-454, May 2009. Special report: policy. Available at: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(09\)70134-2.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(09)70134-2.pdf). Access in: 21 June 2019.

TAKALA, J. Eliminating occupational cancer. **Industrial Health**, Kawasaki, v. 53, n. 4, p. 307-309, 2015.

TAKALA, J. *et al.* Global estimates of burden of injury and illness at work in 2012. **Journal of Occupational and Environmental Hygiene**, London, v. 11, p. 326-337, 2014.

TUA SAÚDE. Doenças degenerativas. **O que é câncer, como surge e diagnóstico**. Portugal: [s.n.], c2007-2019. Disponível em: <https://www.tuasaude.com/como-surge-o-cance/>. Acesso em: 24 jun. 2019.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. **Reducing environmental cancer risk: what we can do now**. Elaboration: The President's Cancer Panel. Bethesda, EUA: National Cancer Institute, Apr. 2010. Available at: https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/pcp/annualreports/pcp08-09rpt/pcp_report_08-09_508.pdf. Access in: 19 June 2019.

VINEIS, P.; WILD, P. C. Global cancer patterns: causes and prevention. **The Lancet**, London, v. 383, n. 9916, p. 549-557, Feb. 2014. (The cancer wars, 1).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact Sheet. **Cancer**. [Geneva]: WHO, 2017. Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>. Access in: 21 June 2019

POLUIÇÃO DO AR

Introdução

A atmosfera é a camada gasosa que envolve os astros em geral e a Terra em particular, onde ocorrem os fenômenos meteorológicos relacionados ao clima. Esta consiste em uma mistura de gases, na qual 1% a 3% do volume corresponde a vapor de água. Excluindo a água, a atmosfera é composta por aproximadamente 78% (em volume) de nitrogênio, 21% de oxigênio, 0,9% de argônio e 0,04% de CO_2 . Além dos principais constituintes do ar (N_2 , O_2 e gases nobres), as principais espécies químicas presentes no ar não poluído são óxidos inorgânicos (CO_2 , NO_2), oxidantes (O_3 , H_2O_2 , OH^\cdot , NO_3), redutores (CO , SO_2 , H_2S), moléculas orgânicas (alcanos, sendo o CH_4 o mais abundante entre as espécies orgânicas; alcenos, arilas, carbonilas, NO_3^- orgânicos e outros), espécies fotoquimicamente ativas (NO_2 , formaldeído), ácidos (H_2SO_4), bases (NH_3), sais ($(\text{NH}_4)\text{HSO}_4$) e espécies reativas, como os radicais livres (MANAHAN, 2009).

Um breve histórico

Os episódios de poluição do ar não têm uma definição formal, mas geralmente referem-se a concentrações de poluentes, em concentrações elevadas, que duram vários dias ou semanas. Durante os “nevoeiros fedorentos” no século XVII, em Londres, era possível observar aumento da mortalidade, verificado pelo número de casos de mor-

tes registrados nas listas de mortalidade (BRIMBLECOMBE, 1987 *apud* ANDERSON, 2009), permitindo uma associação entre poluição do ar e aumento da mortalidade, pela primeira vez na história.

Em 1925, a poluição do ar era comum a todas as nações industrializadas. No entanto, as pessoas lentamente tornaram-se menos tolerantes com o incômodo da corrosão provocada pela fuligem ácida nas superfícies expostas e o desconforto geral em decorrência do ar esfumaçado (COSTA; GORDON, 2013).

Um episódio de poluição que ocorreu em 1930, em uma pequena cidade industrial no Vale do Meuse, Bélgica, foi um marco importante na epidemiologia da poluição do ar. Uma grande proporção da população tornou-se afetada agudamente com sintomas respiratórios e aqueles com problemas cardiorrespiratórios crônicos tiveram um agravamento do quadro clínico. Houve um aumento de dez vezes no número esperado de mortes (60 contra 6) e as necropsias mostraram irritação aguda do trato respiratório. Um episódio semelhante ocorreu em Donora, Pensilvânia, Estados Unidos, em 1948, onde houve um aumento de seis vezes no número de mortes (ANDERSON, 2009).

Esses dois episódios levaram à aceitação generalizada de que a poluição do ar, pelo menos em concentrações muito elevadas, poderia aumentar a mortalidade em curto prazo independentemente da baixa temperatura associada ao inverno, tendo em vista o fato de tanto as altas

quanto as baixas temperaturas aumentarem a mortalidade (NAWROT; NEMMAR; NEMERY, 2006).

Outro evento marcante quanto à poluição do ar ficou conhecido como o Grande Nevoeiro de Londres, o qual, entre os dias 5 a 9 de dezembro de 1952, dizimou aproximadamente quatro mil pessoas, mas pode ter sido muito mais, além de ter deixado milhares de pessoas doentes com problemas cardiorrespiratórios, assim como a morte de animais em consequência da fumaça rica em compostos tóxicos. Acredita-se que, naqueles dias, com a combinação do frio (a presença de um anticiclone) e a queima de combustíveis fósseis (carvão) nas residências e nas indústrias, durante o período do nevoeiro, grandes quantidades de impurezas foram liberadas para a atmosfera. Em cada dia durante o período de nebulosidade, foram emitidas mil toneladas de partículas de fuligem, duas mil to-

neladas de CO_2 , 140 toneladas de ácido clorídrico e 14 toneladas de compostos de flúor. Além disso, e talvez mais perigosamente, 370 toneladas de SO_2 foram convertidas em 800 toneladas de H_2SO_4 (MET OFFICE, [2015?]).

O termo *smog* (Figura 6), embora originalmente cunhado para descrever a mistura de fumaça e neblina que pairava sobre grandes cidades como Londres, foi adotado para os produtos de reação fotoquímica da fumaça de automóveis que cobriam cidades como Los Angeles e Cidade do México e causavam irritação nos olhos (COSTA; GORDON, 2013). De acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), a palavra *smog* pode ser definida como extensas poluições do ar por aerossóis provenientes dos processos naturais e da atividade humana associadas com oxidantes (SMOG, 2017).

Figura 6 - *Smog* urbano



Fonte: Stein, 2016.

Fontes de emissão da poluição do ar

A poluição do ar corresponde à adição de componentes indesejados de gases e partículas na atmosfera por atividades humanas como a queima de combustíveis fósseis, poluição industrial, veicular, e outras, assim como os fenômenos naturais representados, por exemplo, pelas erupções vulcânicas e incêndios florestais espontâneos. Todas essas atividades liberam componentes nocivos e partículas prejudiciais que contribuem para o efeito estufa, com consequente aquecimento global e mudança climática (JACOBSON, 2010).

Desse modo, a poluição do ar exterior pode ter origem de fontes naturais e/ou antropogênicas e corresponde à mistura de contaminantes que variam em composição e concentração ao longo do tempo, condições climáticas e localidade (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016). Compostos químicos, biológicos e particulados podem integrar sua composição e, nesse contexto, os MP (mistura complexa de partículas sólidas, líquidas e vapores) podem ser encontrados no ar por fontes geológicas, como são os casos de partículas de areia e sal, metais (chumbo) e combustão de compostos fósseis (JOHANNSON; BALMES; COLLARD, 2015).

Os poluentes, além de serem classificados quanto à sua fonte, como naturais ou antropogênicos, também podem ser divididos como poluentes primários, secundários ou reemissões (MANAHAN, 2009). Os poluentes primários são aqueles lançados diretamente pelas fontes de emissão, como por exemplo o dióxido de enxofre (SO_2), o ácido sulfídrico (H_2S), os óxidos de nitrogênio (NO_x), a amônia (NH_3), o monóxido de carbono (CO), o dióxido de carbono (CO_2), o metano (CH_4), a fuligem e aldeídos.

Os poluentes secundários são formados na atmosfera por meio de reações químicas entre os poluentes primários, com destaque para o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o ácido sulfúrico (H_2SO_4), o ácido nítrico (HNO_3), o trióxido de enxofre (SO_3), os nitratos (NO_3^-), os sulfatos (SO_4^{2-}) e o ozônio (O_3). Vale ressaltar que os principais compostos responsáveis pela poluição do ar são o dióxido de nitrogênio (NO_2), SO_2 , O_3 , CO chumbo e MP. Entretanto, níveis elevados de MP, O_3 e NO_2 apresentam forte associação com efeitos adversos sobre o sistema respiratório (COSTA, GORDON, 2013; JOHANNSON, BALMES, COLLARD, 2015). No caso de reemissões, estes são decorrentes da deposição dos poluentes de fontes primárias ou secundárias na superfície terrestre ou aquática, seguida de reemissão para a atmosfera (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016).

A poluição fotoquímica do ar (resultante da absorção de fótons oriundos da radiação eletromagnética do sol, principalmente na região UV do espectro) dá origem ao O_3 , surgindo, portanto, secundariamente a partir de uma série de reações complexas na troposfera, região que se estende (em altitude) desde a superfície da Terra até aproximadamente 11 km. As reações fotoquímicas também podem gerar partículas orgânicas, vapor de HNO_3 e vários condensados (MANAHAN, 2009).

Desse modo, a poluição do ar representa a presença de uma ou mais substâncias (Quadro 5) em concentração e/ou tempo maior que a ocorrência esperada, fazendo com que sua composição e concentração varie nas diferentes localidades em que são avaliadas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016), a depender das condições socioeconômicas, tecnológicas e políticas que se façam presentes em determinado território.

Quadro 5 - Principais poluentes e classes de poluentes de interesse, seu estado físico e suas fontes

Poluente/ classe de poluente	Exemplos	Estado físico	Principais fontes
Oxidantes fotoquímicos	Ozônio (O ₃)	Gás	Gerada a partir de NO _x , COV, CO, e processos naturais (e.g. estratosfera)
Dióxido de enxofre (SO ₂)	SO ₂	Gás	Queima de combustíveis fósseis, emissões naturais
Monóxido de carbono (CO)	CO	Gás	Queima de combustíveis fósseis, particularmente dos motores de ignição por centelha; oxidação de emissões de COV biogênicos
Óxidos de nitrogênio (NO _x)	NO ₂	Gás	Processos de combustão
HPA	Formaldeído, 1,3-butadieno, benzeno, ácidos	Gás	Combustão incompleta, processamento químico, utilização de solventes
Mercúrio (Hg)	Hg ⁰ , mercúrio	Gases e partículas	Combustão de carvão, refino de minério
Chumbo	Chumbo	Partículas	Queima de combustível, de processamento do chumbo
MP, incluindo MP _{2,5} , MP ₁₀ , MP inalável, TSP	Íons inorgânicos (e.g. sulfato); óxidos de metal; material carbonáceo, incluindo carbono orgânico e elementar	Partículas (fase condensada)	Poeira de tempestades, queima de combustíveis fósseis, queima de combustível de biomassa, emissões biogênicas, uso de fertilizante, conversão de gás em partículas
Carbono orgânico	Hopanos, esteranos, HPA, levoglucosano (centenas de espécies presentes, nem todos estão identificados ou quantificados)	Partículas	Combustão de combustíveis fósseis e biomassa, detritos vegetais, oxidação de gases, compostos orgânicos

Fonte: Adaptado de International Agency for Research on Cancer, 2016.

Legendas: COV: compostos orgânicos voláteis. Hg⁰: mercúrio elementar. MP: material particulado. MP_{2,5}: partículas em suspensão com aerodinâmico <2,5µm. MP10: partículas em suspensão com diâmetro aerodinâmico <10 µm. NO₂: dióxido de nitrogênio. TSP: partículas totais em suspensão.

Exposição ambiental e ocupacional

Apesar de as fontes emissoras de poluição para o ar atmosférico serem diversas, as principais categorias responsáveis pela poluição ambiental do ar se devem as emissões veiculares, as emissões agrícolas, fontes de calor doméstica (para aquecimento e alimentação – cozimento de alimentos), reemissões por fontes aquáticas e terrestres, produção, distribuição e uso de substâncias químicas e processos naturais (poeira do deserto, sal marinho, emissões de enxofre vulcânicas e orgânicos libertados pela vegetação). Essas e todas as outras categorias de poluentes possíveis, sejam elas naturais ou antropogênicas, são fortemente influenciadas por condições climáticas e estações do ano, contribuindo para que as concentrações e tipos de poluentes existentes no ar possam apresentar grande variabilidade diária, semanal e sazonal (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016).

Qualquer poluição do ar inclui gases e partículas suspensas que estão em constante interação, devendo ser considerada na perspectiva da fonte emissora ou dos componentes que a integram. Nesse contexto, os poluentes gasosos incluem oxidantes fotoquímicos, numerosos compostos orgânicos, CO, metais voláteis e espécies nitrogenadas e sulfurosas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016). As partículas suspensas, por sua vez, são representadas por uma mistura heterogênea e complexa de líquidos e sólidos, que podem incluir compostos orgânicos, inorgânicos e biológicos, sendo, portanto, sua composição química e características físicas variáveis e dinâmicas (DOCKERY, 2009; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016).

Os poluentes do ar também podem ser transportados por muitos quilômetros de forma que áreas intocadas ou rurais podem apresentar poluição mensurável acima de seus níveis históricos. De fato, à medida que o mundo em desenvolvimento cresce industrialmente, a poluição do ar torna-se intercontinental com o transporte por meio da atmosfera, por caminhos próximos à superfície terrestre, bem como da camada superior da atmosfera. As emissões de precursores de O₃, por exemplo, podem vir de centenas de quilômetros de distância e contribuir para os níveis locais de poluição. Embora atualmente episódios de poluição do ar extremos sejam raros no mundo ocidental, ocasionalmente estagnações meteorológicas incomuns podem aumentar os padrões de poluição do ar típicos, no que se refere tanto aos níveis de poluentes quanto à possibilidade de sua expansão territorial (COSTA; GORDON, 2013).

Em países em desenvolvimento, além da poluição do ar em ambiente externo, a poluição do ar em ambientes fechados também deve ser considerada uma questão relevante, pois existe não apenas a passagem de poluentes do ar externo para o ambiente fechado, mas também as emissões possíveis no próprio ambiente fechado. Como exemplos de poluentes do ar produzidos em ambientes fechados, estão aquelas resultantes de práticas culinárias, como os grelhados, o uso cultural do incenso, do tabaco e outras substâncias odorizadoras de ambiente e a presença de fogões e fornos que queimam biomassa (lenha, carvão) presentes em cômodos mal ventilados, principalmente quando se consideram comunidades menos desenvolvidas em zonas rurais. As emissões de poluentes desses fogões podem se acumular nos ambientes fechados (MOREIRA *et al.*, 2008), expondo famílias e, especialmente, mulheres e crianças à fuligem, desencadeando principalmente doenças pulmonares crônicas como bronquite, enfisema e câncer entre as mulheres, enquanto

crianças sofrem mais com bronquite e várias outras doenças pulmonares infecciosas (COSTA; GORDON, 2013).

Ainda na questão da poluição de ambientes internos, ou poluição *indoor*, a “síndrome do edifício doente” é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que persistem por pelo menos duas semanas, capaz de afetar ao menos 20% das pessoas expostas. O padrão é de queixas como cefaleia, fadiga, sonolência, fraqueza, tontura e enjoo, além de sintomas relacionados à irritação da membrana mucosa como são os casos de irritação ocular, nasal e de garganta, resfriado, dificuldade para focalizar e dificuldade respiratória (COSTA, GORDON, 2013; STERLING, COLLETT, RUMEL, 1991), que costumam ser aliviados algum tempo após o indivíduo afetado deixar o edifício ofensivo. Essa síndrome ocorre geralmente em edifícios comerciais novos, mal ventilados ou recentemente reformados, sendo as possíveis causas a presença de produtos químicos de limpeza, produtos de combustão, mofo e emissões de vapor do mobiliário.

Efeitos tóxicos

A inalação de MP leva para as vias respiratórias uma vasta gama de substâncias, mas a sua toxicidade é dependente de fatores como peso das partículas (MANNUCCI *et al.*, 2015) e composição, associados às características do hospedeiro que interferem com a localização e a densidade de deposição das partículas no trato respiratório (JOHANNSON; BALMES, COLLARD, 2015). As partículas com diâmetro entre 2,5 a 10 μm são altamente inaláveis, mas no ambiente urbano existe uma heterogeneidade espacial e temporal considerável desse tipo de partícula, enquanto partículas mais finas (até 2,5 μm) parecem apresentar uma distribuição mais homogênea ao longo de uma região. As que se encontram na faixa 10 μm (MP₁₀)

são inaláveis para as vias aéreas torácicas superiores, enquanto MP_{2,5} podem alcançar os alvéolos, local de troca dos gases nos pulmões (DOCKERY, 2009). Além do mais, a toxicidade dos MP pode ser aumentada pela exposição a outros poluentes como NO₂ e O₃. Assim, o MP exerce seus efeitos diretamente da deposição no trato respiratório e indiretamente do desencadear de uma resposta inflamatória local que pode se espalhar para a circulação sistêmica (JOHANNSON; BALMES; COLLARD, 2015).

A exposição a partículas após combustão de diversos compostos pode agravar as doenças respiratórias crônicas como asbestose, silicose e bronquite, além de contribuir com doenças cardiovasculares, imunodeficiência, lesão ao tecido pulmonar, aumento nos casos de câncer e morte prematura (BRUGHA, GRIGG, 2014; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016; RATHORE, JASRAI, 2013).

A camada de O₃, localizada na estratosfera, tem a capacidade de absorver parte da radiação emitida pelo sol conferindo proteção contra possíveis danos dos raios UV, como o câncer de pele (MANAHAN, 2009). Porém, o O₃ presente na troposfera é um oxidante primário de grande importância para o *smog* fotoquímico em virtude da sua biorreatividade inerente e sua concentração em relação a outras espécies reativas. Esse poluente do ar induz a uma variedade de efeitos nos seres humanos e animais como, por exemplo, alterações morfológicas, funcionais, imunológicas e bioquímicas. Independentemente dos efeitos de outros poluentes, a exposição ao O₃ induz hiperreatividade e inflamação das vias aéreas, interferindo com a função pulmonar, a morbidade e a mortalidade, bem como modifica a expressão fenotípica da superfície celular de proteínas imunorreguladoras (COSTA, GORDON, 2013; JOHANNSON, BALMES, COLLARD, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003).

O NO_2 , assim como O_3 , é um gás irritante, o qual pode produzir edema pulmonar se for inalado em níveis elevados, porém seu potencial oxidante e irritante é inferior ao do O_3 (COSTA, GORDON, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). Desse modo, a exposição prolongada ao NO_2 pode induzir uma resposta pró-inflamatória nas células epiteliais brônquicas e alterar a distribuição dos subgrupos de leucócitos no sangue e no líquido broncoalveolar (JOHANNSSON; BALMES; COLLARD, 2015). O NO_2 e outros NO_x são precursores de uma série de poluentes secundários nocivos, incluindo o HNO_3 , parte de NO_3^- , de aerossóis inorgânicos secundários e foto oxidantes, incluindo o O_3 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003). Além do mais, o NO_2 também reage com compostos orgânicos voláteis, calor e radiação UV para produzir O_3 ao nível do solo e os NO_x podem se combinar a outros compostos (e.g. NH_3 e umidade) para formarem pequenas partículas capazes de penetrar profundamente no pulmão (JOHANNSSON; BALMES; COLLARD, 2015).

O SO_2 é um gás irritante, solúvel em água, absorvido predominantemente nas vias aéreas superiores, capaz de estimular a broncoconstrição e a secreção de muco, mesmo em concentrações inferiores a 1 ppm, favorecendo o aumento na incidência de bronquite. Uma vez depositado ao longo da via aérea, o SO_2 dissolve-se no fluido corporal como sulfito ou bissulfito e é prontamente distribuído por todo o corpo, estando biodisponível para interação com receptores sensoriais, nas vias aéreas, para iniciar a broncoconstrição local (COSTA; GORDON, 2013), favorecendo o agravamento dos sintomas da asma e problemas respiratórios. Este é considerado um poluente da era industrial e, por meio de reações atmosféricas, pode transformar-se fotoquimicamente em MP de diâmetro reduzido. As emissões de SO_2 causam impactos à saúde humana, como os processos irritativos, mas também ao ambiente, já que, ao reagir com a água na atmosfera, forma a chuva ácida (BRASIL, [2018?]).

Uma vez no corpo, o chumbo é distribuído até os ossos, sofre acúmulo e, dependendo da intensidade da exposição, pode afetar negativamente o sistema nervoso, a função renal, o sistema imunológico, reprodutivo e de desenvolvimento e o sistema cardiovascular, além de também afetar a capacidade de transporte do oxigênio no sangue. Em populações expostas, os efeitos mais comumente encontrados em crianças são os neurológicos, enquanto em adultos são os efeitos cardiovasculares, como hipertensão e doença cardíaca. Os bebês e crianças pequenas são especialmente sensíveis a esse poluente, o que pode contribuir para problemas comportamentais, déficits de aprendizagem e quociente de inteligência reduzido (UNITED STATES, c2017).

O CO é um gás incolor, inodoro e com grande poder de difusibilidade, por causa da sua capacidade de ligação ao grupo heme da hemoglobina, portanto, sua ligação reduz a capacidade do organismo transportar oxigênio, podendo levar a quadros de intoxicação (TORTORA; DERRICKSON, 2017) ou até mesmo à morte. É encontrado como um poluente do ar em consequência da combustão incompleta do carvão ou de materiais ricos em carbono, fazendo com que sua quantidade esteja aumentada em áreas urbanas onde o transporte ocorre por malha rodoviária (motores a gasolina ou diesel), motores *off-road* e por queima de biomassa (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016).

De modo geral, a poluição atmosférica vem sendo descrita como capaz de afetar diferentes órgãos e sistemas (FAJERSZTAJN; VERAS; SALDIVA, 2018). O sistema cardiorrespiratório parece ser afetado por alterações em reações oxidativas e respostas inflamatórias desses tecidos, contribuindo para agravamentos dos quadros de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), quadros de infarto do miocárdio e doenças cerebrovasculares (ARBEX *et al.*, 2012). No caso de ações sobre o

sistema reprodutivo, efeitos como risco aumentado para baixo peso ao nascer, prematuridade, mortalidade neonatal, defeitos congênitos e redução da fertilidade são desfechos possíveis. Apesar de os mecanismos para essas alterações ainda não estarem claramente definidos, parece que a inflamação intrauterina, com modificações no desenvolvimento e funcionamento da placenta podem interferir com a nutrição do feto em desenvolvimento e consequente a manutenção da gestação (GOUVEIA, BREMNER, NOVAES, 2004; VERAS *et al.*, 2008). O sistema neurocognitivo com alterações na atividade cerebral, aumento de reações inflamatórias e alterações patológicas nos tecidos cerebrais também vem sendo associado à exposição a poluentes do ar atmosférico (CALDERÓN-GARCIDUEÑAS *et al.*, 2008), o que pode contribuir para diminuição da capacidade de memória, de resposta motora, fadiga, cefaleia, incapacidade de concentração e distúrbios neurológicos como Alzheimer, Parkinson, TDAH e autismo (GENC *et al.*, 2012).

Poluição do ar e câncer

A IARC confirma, em sua monografia sobre a poluição do ar externo, que essa complexa mistura é carcinogênica para humanos, ocasionando o desenvolvimento de câncer de pulmão, além de uma associação positiva para câncer de bexiga (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Nesse contexto, uma série de substâncias presentes individualmente ou em misturas no ar atmosférico foram classificadas como pertencentes ao Grupo I da IARC; ou seja, classificadas como carcinogênicas para humanos, a exemplo do benzeno, benzo[a]pireno, dioxina e muitos outros. Além destes, também existem substâncias classificadas como possíveis carcinógenos para humanos (Grupo 2A), como pode ser observado na Tabela 2.

Tabela 2 - Agentes presentes no ar externo e estabelecido pela IARC como carcinogênicos (Grupo I) ou provável carcinógeno (Grupo 2A) para humanos*

Agente	Número CAS	Classificação	Volume (Referência)
Metais e fibras			
Arsênio e compostos inorgânicos de arsênio	7440-38-2	1	100C (IARC, 2012a)
Amianto/Asbestos		1	100C (IARC, 2012a)
Berílio e compostos de berílio	7440-41-7	1	100C (IARC, 2012a)
Cádmio e compostos de cádmio	7440-43-9	1	100C (IARC, 2012a)
Cromo (VI)	18540-29-9	1	100C (IARC, 2012a)
Compostos de chumbo, inorgânicos/orgânicos		2A/3	87 (IARC, 2006)

Continua

Continuação

Níquel metálico e compostos		2B/1	100 C (IARC, 2012a)
Poeira de sílica		1	100C (IARC, 2012a)
Produtos químicos orgânicos			
1,3-butadieno	106-99-0	1	100F (IARC, 2012b)
Benzeno	71-43-2	1	100F (IARC, 2012b)
Óxido de etileno	75-21-8	1	100F (IARC, 2012b)
Formaldeído	50-00-0	1	100F (IARC, 2012b)
Produtos químicos halogenados			
Dibrometo de etileno	106-93-4	2A	71 (IARC, 1999)
2,3,7,8-tetraclorodibenzo- <i>para</i> -dioxina	1746-01-6	1	100F (IARC, 2012b)
Tetracloroetileno	127-18-4	2A	106 (IARC, 2014a)
Tricloroetileno	79-01-6	1	106 (IARC, 2014a)
1, 2,3-Tricloropropane	96-18-4	2A	63 (IARC, 1995)
Brometo de vinil	593-60-2	2A	97 (IARC, 2008)
Cloreto de vinilo	75-01-4	1	100F (IARC, 2012b)
Fluoreto de vinil	75-02-5	2A	97 (IARC, 2008)
HPA			
Benzo [a] pireno	50-32-8	1	100F (IARC, 2012b)
Cyclopenta [cd] pireno	27208-37-3	2A	92 (IARC, 2010a)
Dibenzo [a, h] antraceno	53-70-3	2A	92 (IARC, 2010a)
6-Nitrochrysene	7496-02-8	2A	105 (IARC, 2013a)
-Nitropyrene	5522-43-0	2A	105 (IARC, 2013a)
2-nitrotolueno	88-72-2	2A	101 (IARC, 2013b)

Continua

Continuação

Misturas			
Combustível de biomassa (principalmente madeira), emissões da queima de biomassa em ambiente fechado		2A	95 (IARC, 2010b)
Carvão emissões da queima de carvão em ambiente fechado		1	100E (IARC, 2012c)
Alcatrão de carvão	65996-93-2	1	100F (IARC, 2012b)
Produção de coque		1	100F (IARC, 2012b)
Creosotos	8001-58-9	2A	92 (IARC, 2010a)
Exaustão do motor diesel		1	105 (IARC, 2013a)
Fritura, emissões de alta temperatura		2A	95 (IARC, 2010b)
Óleos minerais, não tratado ou tratada levemente		1	100F (IARC, 2012b)
Bifenilos policlorados	1336-36-3	1	107 (IARC, 2014b)
Bifenilos polibromados	59536-65-1	2A	107 (IARC, 2014b)
Fumo do tabaco, tabagismo passivo		1	100E (IARC, 2012c)
Pó de madeira		1	100C (IARC, 2012a)

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2016, p. 42.

Nota: *Carcinógeno ou provável carcinógeno incluídos nos Grupos 1 e 2A. O grupo de trabalho observou que muitos agentes do Grupo 2B também são detectados no ar livre, tais como a exaustão do motor a gasolina, vários hidrocarbonetos policíclicos aromáticos isolados e acetaldeído.

O câncer de pulmão é um tumor maligno caracterizado pelo crescimento descontrolado de células com alta capacidade de se espalhar para tecidos próximos ou mesmo para partes mais distantes do corpo se não for tratado a tempo. O principal fator de risco para esse tipo de neoplasia é o tabagismo ativo e/ou passivo, contribuindo, no Brasil, para aproximadamente 85% dos casos (AKHTAR, BANSAL, 2017; INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017). Fumantes e não fumantes apresentam características genéticas e epi-

genéticas diferentes, com maior frequência de mutações pontuais entre os fumantes, evidenciando mecanismos carcinogênicos diferentes (GOVINDAN *et al.*, 2012). Embora o tabagismo seja o principal fator de risco, este não é o único. Há evidências suficientes de que algumas poeiras e outros compostos presentes em ambientes laborais também estão associados ao câncer de pulmão. Podem ser citados a sílica cristalina, o asbesto, gases emitidos durante a produção de coque, vapores de emissão de motores a diesel, metais pesados, Rn-222, entre outros

na Tabela 2. Deve-se considerar também o efeito sinérgico entre tabagismo e outros carcinógenos químicos e físicos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2004); ou seja, um indivíduo que fuma e está exposto ao amianto, por exemplo, tem uma chance maior de ter câncer de pulmão do que o indivíduo que apenas fuma ou que apenas esteja exposto ao amianto.

As emissões veiculares, consideradas a principal fonte de poluição do ar atmosférico, contribuíram com a presença de diferentes agentes como MP, CO, O₃, NO₂, aldeídos, benzeno, HPA, metais e outros, no ar atmosférico e ocasiona uma variedade de doenças agudas e crônicas, inclusive o câncer de pulmão (AKHTAR; BANSAL, 2017). De acordo com a IARC (2016), o MP, principalmente os de tamanho inferior a 2,5 µm (MP_{2,5}), é carcinogênico para o pulmão (Grupo 1), tendo sido demonstradas evidências suficientes em estudos realizados com animais de laboratório, mas também em estudos epidemiológicos. O MP ao ser inalado normalmente fica retido na cavidade nasal ou nas vias aéreas superiores, mas partículas muito pequenas, como é o caso do MP_{2,5}, podem alcançar porções mais profundas das vias aéreas e depositar em alvéolos, com possibilidade inclusive de chegar à corrente sanguínea (BROW; ZEMAN; BENNETT, 2002).

Trabalhos publicados relatam que a exposição à poluição atmosférica aumenta a frequência de danos ao DNA, mutações em células somáticas e germinativas e outras aberrações cromossômicas, contribuindo para o risco aumentado de dano genotóxico e câncer inclusive em situações de exposição ocupacional (AKHTAR, BANSAL, 2017; CHEN, LU, ZHANG, 1999; GONGBO *et al.*, 2015; STRAM *et al.*, 2007). Embora o efeito carcinogênico por ação genotóxica esteja comprovado, a exposição à poluição do ar ao ar livre pode promover a progressão do tumor por meio do estresse oxidativo, respostas ao estresse oxidati-

vo e resposta inflamatória continuada (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2016).

Legislação

A partir do século XX, as emissões veiculares ganharam grande importância como sendo uma das principais fontes de emissão de poluição do ar (SALDIVA; BRAGA; PEREIRA, 2002). Nos anos 1980, com a crescente frota no país, tornou-se necessária a redução dos níveis de emissão dos principais poluentes veiculares, entre eles o CO, NO_x, hidrocarbonetos (HC), MP, aldeídos, SO_x e compostos de chumbo. Inclui-se aí o CO₂ que, embora não seja considerado um poluente em razão da sua baixa toxicidade, deve ser levado em consideração, pois compõe os gases que contribuem para o efeito estufa. Assim, em 6 de maio de 1986, a Resolução n.º 18 do Conselho Nacional do Meio Ambiente (Conama) criou o Programa de Controle de Poluição do Ar por Veículos Automotores (Proconve), definindo os primeiros limites de emissão para veículos leves e contribuiu para o atendimento aos Padrões de Qualidade do Ar instituídos pelo Programa Nacional de Controle da Poluição do Ar (Pronar), Resolução Conama n.º 003/90. Em 28 de outubro de 1993, a Lei n.º 8.723 endossou a obrigatoriedade de reduzir os níveis de emissão dos poluentes de origem veicular, contribuindo para induzir o desenvolvimento tecnológico dos fabricantes de combustíveis, motores e autopeças, permitindo que veículos nacionais e importados passassem a atender aos limites estabelecidos. Além dessas legislações sobre fontes móveis de poluição do ar, o cenário nacional também apresenta outras que visam a controlar as emissões por fontes fixas e a qualidade do ar no território brasileiro (Quadro 6).

Quadro 6 - Legislação nacional pertinente à poluição do ar

QUALIDADE DO AR AMBIENTAL E CONTROLE DE POLUENTES POR FONTES FIXAS			
Ano	Legislação	Órgão	Especificação
1975	Decreto-Lei n.º 1.413	Casa Civil	Dispõe sobre o controle da poluição do meio ambiente provocada por atividades industriais
1980	Lei n.º 6.803	Casa Civil	Dispõe sobre as diretrizes básicas para o zoneamento industrial nas áreas críticas de poluição, e dá outras providências
1981	Lei n.º 6.938	Casa Civil	Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. O artigo 225 trata o meio ambiente como direito coletivo, cuja preservação é dever do poder público e da coletividade
1989	Conama n.º 005	Ministério do Meio Ambiente	Dispõe sobre o Pronar
1990	Conama n.º 003 e 008	Ministério do Meio Ambiente	Duas resoluções complementares a Conama n.º 005/89. Enquanto a n.º 003/90 dispõe sobre padrões de qualidade do ar, previstos no Pronar; a n.º 8/90 dispõe sobre o estabelecimento de limites máximos de emissão de poluentes no ar para processos de combustão externa de fontes fixas de poluição e sobre limites para a concentração de determinados poluentes no ar. Os limites estabelecidos tiveram como base as recomendações da Organização Mundial da Saúde (considera os limites de concentrações compatíveis com a saúde e o bem-estar humanos)
1998	Lei n.º 9.605	Casa Civil	Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências
2006	Conama n.º 382	Ministério do Meio Ambiente	Estabelece os limites máximos de emissão de poluentes atmosféricos para fontes fixas. Complementada pela Resolução Conama n.º 436/11
2011	Conama n.º 436	Ministério do Meio Ambiente	Estabelece os limites máximos de emissão de poluentes atmosféricos para fontes fixas instaladas ou com pedido de licença de instalação anteriores a 2 de janeiro de 2007
CONTROLE DA EMISSÃO DE POLUENTES DO AR POR FONTES MÓVEIS			
Ano	Legislação	Órgão	Especificação
1986	Conama n.º 18	Ministério do Meio Ambiente	Dispõe sobre a criação do Proconve
1993	Lei n.º 8.723	Casa Civil	Dispõe sobre a redução de emissão de poluentes por veículos automotores e dá outras providências
1997	Lei n.º 9.503	Casa Civil	Institui o Código de Trânsito Brasileiro. Os artigos 104 e 131, preveem o controle da emissão de gases poluentes por veículos automotores

Fonte: Elaboração INCA.

Mudanças na atmosfera e na temperatura afetam múltiplos indicadores ambientais como eventos de calor extremo e a qualidade global do ar. Nesse cenário, os trabalhadores são afetados e os impactos ocupacionais precisam de maior atenção, requerendo uma agenda nacional de pesquisa focada no controle e mitigação da suscetibilidade ocupacional às mudanças climáticas (APPLEBAUM *et al.*, 2016). Embora tenham sido feitos grandes esforços para equilibrar a regulamentação e a tecnologia para reduzir as emissões de fontes estacionárias (fixos) e móveis (fluxos), a qualidade insatisfatória do ar continua a impor um risco para a saúde pública e ambiental, mesmo em países altamente desenvolvidos em todo o mundo (COSTA; GORDON, 2013).

Referências

AAKHAR, N.; BANSAL, J. G. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. **Current Problems in Cancer**, Chicago, v. 41, n. 5, p. 328-339, Sep. 2017.

ANDERSON, H. R. Air pollution and mortality: a history. **Atmospheric Environment**, [Oxford], v. 43, n. 1, p. 142-152, Jan. 2009.

APPLEBAUM, K. M. *et al.* An overview of occupational risks from climate change. **Current Environmental Health Reports**, [Switzerland], v. 3, n. 1, p. 13-22, Mar. 2016.

ARBEX, M. A. *et al.* A poluição do ar e o sistema respiratório. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, DF, v. 35, n. 5, p. 643-655, 2012.

BRASIL. Decreto-lei nº 1.413, de 31 de julho de 1975. Dispõe sobre o controle da poluição do meio ambiente provocada por atividades industriais. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 113, n. 134, p. 10289, 14 ago. 1975.

BRASIL. Lei nº 6.803, de 2 de julho de 1980. Dispõe sobre as diretrizes básicas para o zoneamento industrial nas áreas críticas de poluição, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 118, n. 123, p. 13210-13212, 3 jul. 1980.

O desenvolvimento econômico e o processo de urbanização configuram em risco para o desenvolvimento do câncer por contribuir com elevado número de pessoas expostas à poluição atmosférica (FAJERSZTAJN; VERAS; SALDIVA, 2013). Ademais, a exposição a substâncias cancerígenas ou com suspeita para tal podem ser modificadas por meio de medidas destinadas a reduzir ou eliminar esses agentes, contribuindo para a redução no risco do desenvolvimento de câncer ocupacional (PETERS *et al.*, 2015). Assim, a produção de pesquisas científicas que melhorem a compreensão dos fatores envolvidos no desenvolvimento econômico e os riscos associados ao desenvolvimento de doenças, especialmente o câncer de pulmão e as doenças que afetam o sistema cardiorrespiratório é condição essencial para a preservação da saúde humana.

BRASIL. Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 119, n. 167, p. 16509-16512, 2 set. 1981.

BRASIL. Lei nº 8.723, de 28 de outubro de 1993. Dispõe sobre a redução de emissão de poluentes por veículos automotores e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 131, n. 207, p. 16313-16134, 29 out. 1993.

BRASIL. Lei nº 9.503, de 23 de setembro de 1997. Institui o Código de Trânsito Brasileiro. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 135, n. 184, p. 21201-21246, 24 set. 1997.

BRASIL. Lei nº 9.605, de 12 de fevereiro de 1998. Dispõe sobre as sanções penais e administrativas derivadas de condutas e atividades lesivas ao meio ambiente, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 136, n. 31, p. 1, 13 fev. 1998.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Poluentes atmosféricos**. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente, [2018?]. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/cidades-sustentaveis/qualidade-do-ar/poluentes-atmosf%C3%A9ricos>. Acesso em: 1 jul. 2019.

BROW, J. S.; ZEMAN, K. L.; BENNETT, W. D. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 166, n. 9, p. 1240-1247, 2002.

BRUGHA, R.; GRIGG J. Urban air pollution and respiratory infections. **Paediatric Respiratory Reviews**, London, v. 15, n. 2, p. 194-199, 2014.

CALDERÓN-GARCIDUEÑAS, L. *et al.* Air pollution, cognitive deficits and brain abnormalities: a pilot study with children and dogs. **Brain in Cognition**, New York, v. 68, n. 2, p. 117-127, 2008.

CALIXTO, Bruno. Nuvem de poluição da China chega ao Japão. **Época**: Blog do planeta, São Paulo, 8 mar. 2013.

CHEN, C. H.; LU, Y. U.; ZHANG, K. J. Analysis of chromosomal aberration in peripheral blood lymphocytes from traffic policemen. **Journal of Hygiene Research**, Beijing, v. 6, p. 324-325, 1999.

CONSELHO NACACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 3, de 28 de junho de 1990. Dispõe sobre padrões de qualidade do ar, previstos no PRONAR. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 128, n. 162, p. 15937-15939, 22 ago. 1990.

CONSELHO NACACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 5, de 15 de junho de 1989. Dispõe sobre o Programa Nacional de Controle da Poluição do Ar - PRONAR. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 127, n. 163, p. 14713-14714, 25 ago. 1989.

CONSELHO NACACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 8, de 6 de dezembro de 1990. Dispõe sobre o estabelecimento de limites máximos de emissão de poluentes no ar para processos de combustão externa de fontes fixas de poluição. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 128, n. 248, p. 25539, 28 dez. 1990.

CONSELHO NACACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 18, de 6 de maio de 1986. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 124, n. 112, p. 8792-8795, 17 jun. 1986.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 382, de 26 de dezembro de 2006. Estabelece os limites máximos de emissão de poluentes atmosféricos para fontes fixas. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 144, n. 1, p. 131-137, 2 jan. 2007.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 436, de 22 de dezembro de 2011. Estabelece os limites máximos de emissão de poluentes atmosféricos para fontes fixas instaladas ou com pedido de licença de instalação anteriores a 02 de janeiro de 2007. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 148, n. 247, p. 304-311, 26 dez. 2011.

COSTA, D. L.; GORDON, T. Air Pollution. *In*: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's toxicology**: the basic science of poisons. 8th. ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2013. p. 1231-1271.

DOCKERY, D. W. Health effects of particulate air pollution. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 19, n. 4, p. 257-263, Apr. 2009.

FAJERSZTAJN, L. *et al.* Air pollution: a potentially modifiable risk factor for lung cancer. **Nature Reviews. Cancer**, London, v. 13, n. 9, p. 674-678, Sep. 2013.

FAJERSZTAJN, L.; VERAS, M. M.; SALDIVA, P. H.N. Poluição do ar e efeitos para a saúde. *In*: HESS, S. C. (org.). **Ensaio sobre a poluição e doenças no Brasil**. São Paulo: Outras Expressões, 2018. p. 237-255.

GENC, S. *et al.* The adverse effects of air pollution on the nervous system. **Journal of Toxicology**, Cairo, v. 12, 23 p., 2012.

GONGBO, C. *et al.* Traffic-related air pollution and lung cancer: a meta-analysis. **Thoracic Cancer**, Singapore, v. 6, n. 3, p. 307-318, May 2016.

GOUVEIA, N. BREMNER, S. A.; NOVAES, H. M. Association between ambient air pollution and birth weight in São Paulo, Brazil. **Journal of Epidemiology Community Health**, London, v. 58, n.1, p.11-17, 2004.

GOVINDAN, R. *et al.* Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers. **Cell**, Cambridge, v. 150, n. 6, p. 1121-1134, Sep. 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Outdoor air pollution**. Lyon: IARC, 2016. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 109). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono109.pdf>. Access in: 2 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Tobacco smoke and involuntary smoking**. Lyon: IARC, 2004. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 83). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf>. Access in: 2 July 2019.

JACOBSON, M. Z. Short-term effects of controlling fossil-fuel soot, biofuel soot and gases, and methane on climate, arctic ice, and air pollution health. **Journal of Geophysical Research: Atmospheres**, v. 115, n. D14, 2010.

JOHANNSON, K. A.; BALMES, J. R.; COLLARD, H. R. Air Pollution Exposure: a novel environmental risk factor for interstitial lung disease?. **Chest**, Chicago, v. 147, n. 4, p. 1161-1167, Apr. 2015.

MANAHAN, S. E. **Environmental chemistry**. 9th. ed. Boca Raton: CRC Press, 2009.

MANNUCCI, P. M. *et al.* Effects on health of air pollution: a narrative review. **Internal and Emergency Medicine**, Milan, v. 10, n. 6, p. 657-662, Sep. 2015.

MET OFFICE. **The great smog of 1952**. London: Met Office, [2015?]. Available at: <https://www.metoffice.gov.uk/weather/learn-about/weather/case-studies/great-smog>. Access in: 17 Feb. 2020.

NAWROT, T. S.; NEMMAR, A.; NEMERY, B. Air pollution: to the heart of the matter. **European Heart Journal**, [s.l.], v. 27, n. 19, p. 2269-2271, Oct. 2006.

PETERS, C. E. *et al.* CAREX Canada: an enhanced model for assessing occupational carcinogen exposure. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 72, n. 1, p. 64-71, Jan. 2015.

RATHORE, A.; JASRAI, Y. T. Air pollution, climate change and mitigation strategies: a review. **International Manuscript ID**, [s.l.], v. 2, n. 2, p. 1-18, 2013.

SALDIVA, P. H. N.; BRAGA, A. L. F.; PEREIRA, L. A. A. Health effects os ambient leves of airpollution. *In*: HOGAN, D.J.; BERQUÓ, E.; COSTA, H. S. M. (ed.). **Population and environment in Brazil: Rio + 10**. Campinas, SP: Núcleo de Estudos de População; Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Estudos Populacionais, 2002. p. 207-223.

SMOG. *In*: DESCRITORES EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: DeCS. São Paulo: BI-REME; OPAS; OMS, [2017]. Disponível em: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=pt&tree_id=&term=smog&tree_id=D20.633.875&term=smog. Acesso em: 29 mar. 2017b.

STEIN, D. **Los Angeles smog**. Nov. 2016. 1 fotografia. Disponível em: <https://www.istockphoto.com/br/foto/brown-camada-de-los-angeles-smog-gm621936734-108775181>. Acesso em: 27 fev. 2020.

STERLING, T. D.; COLLETT, C.; RUMEL, D. A epidemiologia dos “edifícios doentes”. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 25, n. 1, p. 56-63, 1991.

STRAM, R. J. *et al.* Environmental exposure to carcinogenic polycycle aromatic hydrocarbons - the interpretation of cytogenetic analysis by FISH. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 172, n. 1-2, p. 12-20, May 2007.

TORTORA, G. J.; DERRICKISON, B. Sistema respiratório. *In*: TORTORA, G. J.; DERRICKISON, B. **Corpo humano: fundamentos de anatomia e fisiologia**. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **Basic information about lead air pollution**. [Washington, DC]: Environmental Protection Agency, c2017. Available at: <https://www.epa.gov/lead-air-pollution/basic-information-about-lead-air-pollution#health>. Access in: 2 July 2019.

VERAS, M. M. *et al.* Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. **Biology of Reproduction**, New York, v. 79, n. 3, p. 578-584, Sep. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact Sheet. **Ambient (outdoor) air quality and health**. [Geneva]: WHO, 2018. Available at: [http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health). Access in: 2 July 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Health aspects of air pollution with particulate matter, ozone and nitrogen dioxide**. Bonn, Germany: WHO, 2003. (Report on a WHO Working Group Bonn). Available at: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/112199/E79097.pdf. Access in: 2 July 2019.

GASES DE ESCAPAMENTO DE MOTORES A DIESEL

Introdução

O diesel tem o seu nome em homenagem ao engenheiro Rudolf Diesel, que obteve uma patente por desenvolver os motores movidos a diesel em 1892 (ENCYCLOPAEDIA..., 1966). Na Europa, inicialmente, os motores a diesel eram usados na marinha e para o transporte de veículos pesados. Em 1930, as indústrias dos Estados Unidos começaram a utilizá-los também em veículos pesados, ônibus e veículos de carga. Logo depois, substituíram as máquinas a vapor utilizadas em locomotivas. Com o passar dos anos, a necessidade de maior eficiência dos motores, de menor custo e a fim de atender aos regulamentos cada vez mais rigorosos para controle da emissão de poluentes atmosféricos levaram a uma mudança da tecnologia utilizada nos motores a diesel e no desenvolvimento de padrões de combustível que atendessem às características desejadas. Hoje na Europa, eles integram a maior parte dos veículos automotivos, carros de passeio e comerciais, ônibus, equipamentos industriais, da agricultura, locomotivas e navios (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Atualmente, observa-se uma crescente preocupação quanto à exposição aos gases e vapores liberados pelos equipamentos e veículos que utilizam motores a diesel como fonte de energia, uma vez que os produtos da sua exaustão são prejudiciais ao ambiente e à saúde da população.

Características gerais

O óleo diesel é um combustível derivado do petróleo, composto por uma combinação complexa de HC contendo de nove a 20 átomos de carbono. Possui um aspecto líquido, límpido, com odor característico e com um ponto de ebulição acima de 200°C. Apresenta-se menos volátil, mais denso e capaz de fornecer mais energia por unidade de volume quando comparado à gasolina. Possui um teor de enxofre que varia entre 0,1% a 0,5%. A presença de enxofre no combustível aumenta as emissões de óxidos de enxofre (SO_2 ou SO_3). Esses gases podem contribuir para o aumento da poluição ambiental e elevar as emissões de MP, em virtude da presença de SO_4^{2-} (AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO, GÁS NATURAL E BIOCOMBUSTÍVEIS, 2013; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014; UNITED STATES, 2002).

De acordo com a Resolução n.º 50, de 23 de dezembro de 2013, da Agência Nacional do Petróleo (AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO, GÁS NATURAL E BIOCOMBUSTÍVEIS, 2013), o óleo diesel de uso rodoviário é classificado em:

- Óleo diesel tipo A: combustível produzido nas refinarias, nas centrais de matérias-primas petroquímicas e nos formuladores. Também é permitido para os veículos que possuem motores do ciclo diesel, sem adição de biodiesel. A sua nomenclatura compreende óleo

diesel A S10 para combustíveis com teor de enxofre de no máximo 10 mg/kg e óleo diesel A S500 para aqueles com teor máximo de enxofre de 500 mg/kg.

- Óleo diesel tipo B: óleo diesel tipo A adicionado de biodiesel com o teor estabelecido pela legislação vigente. A sua nomenclatura compreende óleo diesel B S10 para combustíveis com teor de enxofre de no máximo 10 mg/kg e óleo diesel B S500 para aqueles com teor máximo de enxofre de 500 mg/kg.

Os motores a diesel apresentam características que lhes conferem uma maior aceitação, como o menor custo do combustível, a maior eficiência e durabilidade do motor (FARRAUTO, ADOMAITIS, MOONEY, 1992; NEEFT, MAKKEE, MOULIJN, 1996). No Brasil, a produção do óleo diesel ocorre a partir do refino do petróleo, pelo processo inicial de destilação atmosférica para a obtenção de suas frações básicas de refino, como as frações do óleo diesel leve e pesado. A elas podem ser agregadas outras frações como a nafta, o querosene e o gasóleo leve de vácuo, resultando no óleo diesel (AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO, GÁS NATURAL E BIOCOMBUSTÍVEIS, 2013).

Os gases provenientes da exaustão de motores a diesel são constituídos por uma mistura de compostos gasosos e MP (UNITED STATES, 2002). A sua fase gasosa compreende diversas substâncias como o CO, NOx (óxido nítrico e NO₂), CO₂ e diversos compostos orgânicos voláteis, como benzeno e formaldeído. É importante ressaltar que a nova tecnologia dos motores a diesel não produz benzeno na sua queima, ou a quantidade produzida é pequena (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014). No Brasil, por questões econômicas, a produção do diesel mudou e passou a ter resíduos de nafta e por isso agora temos maior conteúdo de benzeno na sua queima.

A fração particulada dos gases de exaustão a diesel compreende uma mistura complexa de componentes com diversas características físico-químicas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014). Essa mistura compreende partículas muito pequenas podendo ser dos mais diversos materiais, como compostos químicos orgânicos, carbono elementar, cinzas, compostos ácidos, como SO₄²⁻ e NO₃⁻, metais e até mesmo poeira (UNITED STATES, 2002). A composição básica média do MP é 70% de carbono, 20% de oxigênio, 3% de enxofre, 1,5% de hidrogênio e menos que 1% de nitrogênio (AHLSTROM, ODENBRAND, 1989; NEEFT, MAKKEE, MOULIJN, 1996). Entretanto, a composição elementar pode variar muito dependendo da qualidade do diesel, do desempenho do motor e do modo de operação da máquina (OBUCHI *et al.*, 1987; NEEFT, MAKKEE, MOULIJN, 1996). O nitrogênio contido no particulado é proveniente de duas origens: em menor escala dos compostos nitrogenados contidos no diesel e, em maior escala, dos NOx formados durante o processo de combustão, a partir da fixação do nitrogênio atmosférico (SCHEEPERS; BOS, 1992). Além destes, os HPA são distribuídos dentro da fase gasosa e da fase particulada (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014) e seus derivados alquílicos podem resistir ao processo de combustão, volatilizando-se e escapando para a atmosfera durante a exaustão.

Uso

O óleo diesel é um dos mais importantes combustíveis comercializados no Brasil. É uma das principais fontes de energia dos veículos automotores, sendo utilizado para o tráfego rodoviário, transporte de cargas e de passageiros, em embarcações, em locomotivas, na geração de energia, nas máquinas para construção civil e agrícolas, transporte de equipamentos pesados e também em vá-

rios setores industriais (GUIMARÃES, 2004). Os motores a diesel geram energia para equipamentos e veículos que necessitam de grande potência e atraem cada vez mais o mercado de veículos de carga leve.

Os veículos de carga pesada são caracterizados por terem um peso bruto acima de 2,6 toneladas; os de carga média entre 1,7 e 2,6 toneladas; os de carga leve possuem menos de 1,7 toneladas (DEGOBERT, 1995). Na Europa, 100% dos veículos de carga pesada, e cerca de 60% dos de carga leve, incluindo os utilitários, e ainda 20% dos carros para transporte de passageiros, o que inclui as vans, são movidos a diesel (HAMMERLE *et al.*, 1994 *apud* SUMMERS; VAN HOUTTE; PSARAS, 1996). No Brasil, de acordo com a Portaria n.º 23 de 6 de junho de 1994 do Departamento Nacional de Combustíveis, veículos de passeio são proibidos de utilizar como combustível o óleo diesel. Somente veículos com capacidade de carga superior a mil kg podem ser movidos a diesel (BRASIL, 1994).

O motor a diesel mantém a sua combustão na parte interna, que funciona a partir do calor proveniente do ar comprimido. O combustível é então introduzido para a câmara de combustão por um sistema de injeção de alta pressão e é misturado com o ar quente até que o combustível se torne suficientemente quente para que a autoignição ocorra. O centro desse jato quente é muito rico em combustível, o que leva à formação de carbono elementar, combustível parcialmente queimado, HPA e CO (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Exposição ambiental e ocupacional

Grande parte da população é exposta diariamente aos componentes provenientes da exaustão dos motores a

óleo diesel. Essa exposição ocorre tanto no ambiente em geral por meio da poluição ambiental quanto no ambiente ocupacional (SCHEEPERS *et al.*, 1994; SEIDEL *et al.*, 2002; ZWINER-BAIER, NEUMANN, 1999). A exposição ambiental não é provocada somente pela exaustão de veículos automotores, mas também por conta da liberação de vapores por outros equipamentos que utilizam motores a diesel, como geradores de energia ou equipamentos industriais, contribuindo com a poluição ambiental e consequentemente para o aumento na exposição ambiental e ocupacional. A exposição ocorre uma vez que a combustão do óleo diesel dentro do motor não é completa, portanto, acontece a eliminação de gases e resíduos particulados pelo escapamento dos veículos automotores. A fuligem, muito conhecida pela fumaça preta que sai dos escapamentos dos veículos, é gerada durante a combustão incompleta do diesel e apresenta compostos de carbono em sua composição (GUIMARÃES, 2004).

Os HPA ficam adsorvidos nos MP e, como possuem um tamanho muito pequeno, são facilmente absorvidos pelo trato respiratório (JOHNSTON *et al.*, 2000; OBERDORSTER *et al.*, 2000). Entre os HC adsorvidos, alguns são comprovadamente carcinogênicos, como o benzo(a)pireno (3,4- benzopireno); benzo(e)pireno (1,2-benzopireno) e misturas de benzofluorantenos (NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, 1988).

A exposição ocupacional é muito preocupante já que muitas vezes os trabalhadores são expostos a concentrações maiores das substâncias químicas do que a população em geral. Entretanto, toda e qualquer exposição desse tipo deve ser considerada, pois podem ser prejudiciais à saúde e algumas dessas substâncias são carcinogênicas e, nesse caso, mesmo em baixas concentrações, nenhuma exposição é segura. Estima-se que, somente nos Estados Unidos, 1,4 milhão de trabalhadores é exposto ocupacionalmente aos produtos da exaustão de motores a diesel.

O número de trabalhadores é maior na Europa, onde é estimado que três milhões de trabalhadores são ocupacionalmente expostos (LEWTAS; SILVERMAN, 2010).

A exposição ocupacional pode ocorrer em diferentes cenários e há diferentes níveis de concentração de vapores e MP, onde se observa a exposição de trabalhadores de frotas de veículos de transporte em geral, de indústrias de mineração, de ferrovias, da construção, de motoristas de carros e outros (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014; UNITED STATES, 2002).

Efeitos tóxicos

Os gases provenientes da exaustão de motores a diesel são sabidamente prejudiciais à saúde, como o CO, que é um gás tóxico, oriundo da combustão incompleta do carbono. Ao ser inalado, é absorvido pelos pulmões e difundido pelos vasos sanguíneos. Pode levar à hipóxia tecidual, uma vez que, ao se ligar à hemoglobina, forma a carboxi-hemoglobina, diminuindo a capacidade de transporte de oxigênio para todo o corpo, pois o CO possui maior afinidade pela hemoglobina do que o oxigênio (CANÇADO *et al.*, 2006). Os NOx também são substâncias tóxicas para o ser humano e para o meio ambiente, sendo que, no Brasil, mais de 80% dos NOx emitidos correspondem aos veículos a diesel (BRASIL, 2011). O NO₂, por exemplo, ao ser inalado, atinge as porções mais periféricas do pulmão e leva a efeitos tóxicos por reações oxidativas, visto ser este um agente oxidante (CANÇADO *et al.*, 2006).

Os efeitos agudos são percebidos por meio de manifestações de sinais e sintomas como irritação de pele e mucosas, sensação de ardência nos olhos, lacrimejamento, náusea, diarreia, irritação do trato digestório, problemas renais e cardíacos (UNITED STATES, 2002). Dados epidemiológicos mostram que a exposição aos produtos da

exaustão de motores a diesel está associada ao aumento do risco de mortalidade relacionada com doenças cardiovasculares e respiratórias (STEINER *et al.* 2016; VIEIRA *et al.* 2017). A exposição a grandes concentrações por intermédio da via respiratória e digestória pode causar sintomas não específicos de intoxicação, como tontura, cefaleia e vômito. A pneumonia química é um dos efeitos mais importantes da exposição aguda e está relacionada com a aspiração de vômito, após a ingestão de fluidos contendo diesel e/ou a inalação de aerossóis presentes na fumaça dos motores a diesel (HOLGATE *et al.*, 2002).

Os efeitos respiratórios crônicos são os principais riscos não relacionados ao câncer, por causa da exposição de longo prazo à fumaça dos motores a diesel (UNITED STATES, 2002). Doenças cardiovasculares, perda de memória, dificuldade de concentração, perturbações no sono, tremores e cefaleia também foram relatados em trabalhadores mecânicos e maquinistas de locomotivas nos Estados Unidos (HOLGATE *et al.*, 2002; UNITED STATES, 2002).

De todos os efeitos causados em decorrência da exposição à fumaça de motores a diesel, o câncer é o mais preocupante. Estudos da IARC demonstraram que os seus produtos de exaustão são carcinogênicos para o ser humano (Grupo 1), com evidências suficientes de que esses gases causam câncer de pulmão e evidência limitada para câncer de bexiga (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Fumaça de motores a diesel e câncer

A IARC classifica os produtos da exaustão de motores a diesel como cancerígenos para humanos (Grupo 1), baseado em evidências científicas que associam a sua exposição ao

aumento da incidência de câncer de pulmão (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

As emissões provenientes de motores a diesel são caracterizadas como misturas complexas de diversos compostos, podendo variar de acordo com o tipo e condições do motor, tempo de uso e ausência ou presença de um sistema de controle de emissões. Essa complexidade dificulta definir qual componente poderia contribuir para o aumento dos casos de câncer após a exposição. Inclusive dificulta definir o mecanismo pelo qual o câncer se desenvolve (MARICQ, 2007).

A associação entre a exposição à fumaça de motores a diesel e o aumento de risco de câncer de pulmão tem sido alvo de diversos estudos de pesquisadores e órgãos reguladores nas últimas décadas (UNITED STATES, 2002). Alguns exemplos podem ser observados. Brusck-Hohlfeld *et al.* (1999) realizaram um estudo com trabalhadores expostos aos gases de motores a diesel em diferentes ocupações e encontraram aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer de pulmão para motoristas profissionais, operadores de equipamentos pesados, de equipamentos agrícolas, entre outros. Outros estudos mostraram associação entre o aumento do risco de câncer de pulmão com o aumento da exposição cumulativa aos produtos do escapamento dos motores diesel e associado ao tempo de exposição (GARSHICK *et al.*, 1987; STEENLAND, SILVERMAN, HORNUNG, 1990). Alguns estudos citam o aumento de 20%-50% do risco de câncer de pulmão em trabalhadores expostos ocupacionalmente quando comparados aos trabalhadores não expostos (BHATIA, LOPIPERO, SMITH 1998; HEALTH EFFECTS INSTITUTE, 1995; LIPSETT, CAMPLEMAN, 1999; LLOYD, CACKETTE, 2001; WICHMANN, 2007).

Porém, até o momento, o mecanismo para o desenvolvimento do câncer em humanos não está completamente elucidado. Um estudo tentou compreender como ocorre o

desenvolvimento do câncer de pulmão em trabalhadores expostos aos gases de exaustão de motores a diesel, levando em conta o processo inflamatório existente no pulmão após a exposição. Foram analisados os níveis séricos de seis biomarcadores inflamatórios, incluindo a interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8, fator de necrose tumoral (TNF- α), proteína inflamatória de macrófagos -1 β (MIP-1 β) e proteína quimiotática de monócitos - 1 (MCP-1), em todos os trabalhadores. Comparando os trabalhadores expostos com os não expostos, observou-se que as concentrações de MIP-1 β foram significativamente reduzidas em aproximadamente 37% nos trabalhadores expostos aos gases de motores a diesel e apresentaram forte tendência decrescente com o aumento das concentrações de MP. Os níveis de IL-8 e MIP-1 β foram significativamente menores em trabalhadores com o nível de exposição mais alto de MP em comparação com controles não expostos. Dado que IL-8, MIP-1 β e MCP-1 são quimiocinas que desempenham papéis importantes no recrutamento de células imunocompetentes para defesa imune e depuração de células tumorais, os níveis mais baixos observados desses marcadores com o aumento da exposição ao MP podem fornecer informações sobre o mecanismo pelo qual a fumaça de motores a diesel promove câncer de pulmão (DAY *et al.*, 2018).

Também existem estudos que associam a exposição à fumaça de motores a diesel e o câncer de bexiga. Um estudo caso-controle realizado no Canadá, envolvendo 658 casos de câncer de bexiga e 1.360 controles, objetivou associar a exposição aos gases da exaustão de motores a diesel e o câncer de bexiga. O estudo mostrou que homens expostos ocupacionalmente a emissões de motores a diesel a mais de dez anos possuem uma chance duas vezes maior de câncer de bexiga. Seus resultados também sugerem associação entre câncer de bexiga e exposição a altas concentrações de emissões de motores a diesel (LATIFOVIC *et al.*, 2015).

Compostos carcinogênicos, como os produtos existentes na fumaça de motores a diesel, ligam-se ao DNA formando adutos que podem provocar mutações e, se não reparados, podem levar ao surgimento de câncer (HEM-MINKI *et al.*, 1994; NIELSEN *et al.*, 1996). Baseando-se no fato de que existam alterações genéticas, que podem evoluir para efeitos genotóxicos, relacionadas com a exposição a diversas substâncias químicas, e que diversos produtos existentes na fumaça de motores a diesel são carcinogênicos, pode-se inferir que algumas mutações genéticas, deleções, translocações, aneuploidias, amplificação de genes estejam relacionadas com o desenvolvimento de câncer após a exposição a tais substâncias (UNITED STATES, 2002).

Legislações

Segue um compilado com as principais legislações brasileiras relacionadas com as emissões provenientes da exaustão dos motores a diesel (Quadro 7).

O controle do Proncove ocorre a partir da classificação dos veículos em razão de seu peso bruto total, sendo as fases caracterizadas por “L” para veículos leves e “P” para veículos pesados. O Quadro 8 mostra as mudanças ocorridas em veículos leves e o Quadro 9, as mudanças ocorridas em veículos pesados após a implantação do programa.

Quadro 7 - Principais legislações que regulamentam a emissão de gases de motores a diesel do Brasil

Ano	Legislação	Órgão	Especificação
1986	Resolução n.º 18	Conama	Institui, em caráter nacional, o Proconve
1993	Lei n.º 8.723	Casa Civil	Determina redução de emissão de poluentes por veículos automotores. Endossou a obrigatoriedade de reduzir os níveis de emissão dos poluentes de origem veicular, contribuindo para induzir o desenvolvimento tecnológico dos fabricantes de combustíveis, motores e autopeças, e permitindo que veículos nacionais e importados, passassem a atender aos limites estabelecidos
1995	Resolução n.º 15	Conama	Estabelece, para o controle da emissão veicular de gases, MP e evaporativa, a nova classificação dos veículos automotores, a partir de 1º de janeiro de 1996
2002	Resolução n.º 315	Conama	Dispõe sobre a nova etapa do Proconve
2004	Resolução n.º 354	Conama	Dispõe sobre os requisitos para adoção de sistemas de diagnose de bordo - OBD nos veículos automotores leves objetivando preservar a funcionalidade dos sistemas de controle de emissão
2008	Resolução n.º 403	Conama	Dispõe sobre a nova fase de exigência do Proconve para veículos pesados novos (Fase P-7) e dá outras providências
2009	Resolução n.º 415	Conama	Dispõe sobre nova fase (Proconve L6) de exigências do Programa de Controle da Poluição do Ar por Veículos Automotores Proconve para veículos automotores leves novos de uso rodoviário e dá outras providências

Continua

Continuação

2009	Resolução n.º 418	Conama	Dispõe sobre critérios para a elaboração de Planos de Controle de Poluição Veicular (PCPV) e para a implantação de Programas de Inspeção e Manutenção de Veículos em Uso - I/M, pelos órgãos estaduais e municipais de meio ambiente e determina novos limites de emissão e procedimentos para a avaliação do estado de manutenção de veículos em uso
2011	Resolução n.º 432	Conama	Estabelece novas fases de controle de emissões de gases poluentes por ciclomotores, motocicletas e veículos similares novos, e dá outras providências
2011	Resolução n.º 433	Conama	Dispõe sobre a inclusão no Proconve e estabelece limites máximos de emissão de ruídos para máquinas agrícolas e rodoviárias novas
2011	Resolução n.º 436	Conama	Estabelece os limites máximos de emissão de poluentes atmosféricos para fontes fixas instaladas ou com pedido de licença de instalação, anteriores a 2 de janeiro de 2007
2012	Resolução n.º 451	Conama	Altera os limites de emissão da Tabela 3 do Anexo I da Resolução n.º 418, de 25 de novembro de 2009, que dispõe sobre critérios para a elaboração de PCPV e para a implantação de Programas de Inspeção e Manutenção de Veículos em Uso - I/M pelos órgãos estaduais e municipais de meio ambiente
2013	Resolução n.º 50	ANP	Regulamenta as especificações do óleo diesel de uso rodoviário, contidas no Regulamento Técnico ANP n.º 4/2013, e as obrigações quanto ao controle da qualidade a serem atendidas pelos diversos agentes econômicos que comercializam o produto em todo o território nacional

Fonte: Elaboração INCA.

Quadro 8 - Estratégia de implantação do Proconve para veículos leves (Fases “L”)

Fase	Ano	Características	Inovações
L-1	1988 - 1991	Eliminação dos modelos mais poluentes Aprimoramento dos projetos dos modelos em produção Controle das emissões de vapores	Reciclagem dos gases de escapamento para controle das emissões de óxidos de nitrogênio Injeção secundária do ar no coletor de exaustão para o controle de CO e hidrocarbonetos Implantação de amortecedor da borboleta do carburador para controle dos hidrocarbonetos e a otimização do avanço da ignição
L-2	1992-1996	Adequação de catalisadores e sistemas de injeção eletrônica para uso com mistura de etanol, em proporção única no mundo Em 1994, iniciou-se o controle de ruído dos veículos	Injeção eletrônica dos veículos Carburadores assistidos eletronicamente Conversores catalíticos

Continua

Continuação

L-3	1997-2004	Reduções bastante significativas em relação aos limites anteriores; Emprego das melhores tecnologias disponíveis para a formação de mistura e controle eletrônico do motor	
L-4	2005-2008	Redução das emissões de hidrocarbonetos e óxidos de nitrogênio	Desenvolvimento de motores com novas tecnologias como a otimização da geometria da câmara de combustão e dos bicos de injeção, o aumento da pressão da bomba injetora e a injeção eletrônica
L-5	2009-2013	Redução das emissões de hidrocarbonetos e NO Ocorreu a redução de 42% para as emissões de óxidos de nitrogênio para os veículos leves do Diesel	Otimização da geometria da câmara de combustão e dos bicos Aumento da pressão da bomba injetora e a injeção eletrônica

Fonte: Brasil, [201?].

Quadro 9 - Estratégia de implantação do Proconve para veículos pesados (Fases "P")

Fase	Ano	Características e Inovações
P-1 e P-2	1990-1993	1990: Produção de motores com níveis de emissão menores que aqueles que seriam requeridos em 1993 1993: Controle de emissão de veículos pesados. Nesse período, os limites para emissão gasosa (fase P-1) e MP (fase P-2) não foram exigidos legalmente
P-3	1994-1997	Desenvolvimento de novos modelos de motores para a redução do consumo de combustível Aumento da potência dos motores Redução das emissões de óxidos de nitrogênio por meio da adoção de <i>intercooler</i> e motores turbo Redução das emissões de CO (43%) e hidrocarbonetos (50%)
P-4	1998-2002	Reduziu ainda mais os limites criados pela fase P-3
P-5	2003-2008	Redução de emissões de MP, óxidos de nitrogênio e hidrocarbonetos
P-6	2009-2011	Redução de emissões de MP, óxidos de nitrogênio e hidrocarbonetos

Fonte: Brasil, [201?].

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO, GÁS NATURAL E BIOCOMBUSTÍVEIS (Brasil). Resolução nº 50, de 23 de dezembro de 2013. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 150, n. 249, p. 104, 24 dez. 2013.

AHLSTROM, A. F.; ODENBRAND, C. U. I. Combustion Characteristics of soot deposits from diesel engines. **Carbon**, [Great Britain], v. 27, n. 3, p. 475-483, 1989.

BHATIA, R.; LOPIPERO, P.; SMITH, A. H. Diesel exhaust exposure and lung cancer. **Epidemiology**, Cambridge, MA, v. 9, n. 1, p. 84-91, Jan. 1998.

BRASIL. Ministério de Minas e Energia. Portaria nº 23 de 06 de junho de 1994. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, ano 132, n. 106, p. 8188, 7 jun. 1994.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **1º inventário nacional de emissões atmosféricas por veículos automotores rodoviários**: relatório final. Brasília, DF: Secretaria de Mudanças Climáticas e Qualidade Ambiental, 2011.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **PROCONVE**: programa de controle de poluição do ar por veículos. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente, [201?]. Disponível em: http://www.mma.gov.br/estruturas/163/_arquivos/proconve_163.pdf. Acesso em: 11 jul. 2019

BRASIL. Lei nº 8.723, de 28 de outubro de 1993. Dispõe sobre a redução de emissão de poluentes por veículos automotores e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, ano 131, n. 207, p. 16313, 29 out. 1993.

BRUSKE-HOHLFELD, I. *et al.* Lung cancer risk in male workers occupationally exposed to diesel motor emissions in Germany. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 36, n. 4, p. 405-414, Oct. 1999.

CANÇADO, J. E. D. *et al.* Repercussões clínicas da exposição à poluição atmosférica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, p. S5-S11, Maio 2006, 1 supl.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 15, de 13 de dezembro de 1995. Dispõe sobre a nova classificação dos veículos automotores para o controle da emissão veicular de gases, material particulado e evaporativo, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, ano 133, n. 249, p.22876-22877, 29 dez. 1995.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 18, de 6 de maio de 1986. Dispõe sobre a criação do Programa de controle de poluição do ar por veículos automotores - PROCONVE. **Diário Oficial [da]**

República Federativa do Brasil: seção 1, Brasília, DF, ano 124, n. 112, p. 8792-8795, 17 jun. 1986.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 315, de 29 de outubro de 2002. Dispõe sobre a nova etapa do Programa de Controle de Emissões veiculares - PROCONVE. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 139, n. 224, p. 90-92, 20 nov. 2002.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 354, de 13 de dezembro de 2004. Dispõe sobre os requisitos para adoção de sistemas de diagnose de bordo - OBD nos veículos automotores leves objetivando preservar a funcionalidade dos sistemas de controle de emissão. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 141, n. 239, p. 62-63, 14 dez. 2004.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 403, de 11 de novembro de 2008. Dispõe sobre a nova fase de exigência do Programa de Controle da Poluição do Ar por Veículos Automotores - PROCONVE para veículos pesados novos (Fase P-7) e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 145, n. 220, 92-93, 12 nov. 2008.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 415, de 24 de setembro de 2009. Dispõe sobre nova fase (PROCONVE L6) de exigências do Programa de Controle da Poluição do Ar por Veículos Automotores - PROCONVE para veículos automotores leves novos de uso rodoviário e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 146, n. 184, p. 53-54, 25 set. 2009.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 418, de 26 de novembro de 2009. Dispõe sobre critérios para a elaboração de Planos de Controle de Poluição Veicular-PCPV e para a implantação de Programas de Inspeção e Manutenção de Veículos em Uso - I/M [...]. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 146, n. 226, p. 81-84, 26 nov. 2009.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 432, de 13 de julho de 2011. Estabelece novas fases de controle de emissões de gases poluentes por ciclomotores, motocicletas e veículos similares novos, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 148, n. 134, p.69-70, 14 jul. 2011.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 433, de 13 de julho de 2011. Dispõe sobre a inclusão no Programa de Controle da Poluição do Ar por Veículos Automotores - PROCONVE e estabelece limites máximos de emissão de ruídos para máquinas agrícolas e rodoviárias novas. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 148, n. 134, p. 70-71, 14 jul. 2011.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 436, de 22 de dezembro de 2011. Estabelece os limites máximos de emissão de poluentes atmosféricos para fontes fixas instaladas ou com pedido de licença de instalação anteriores a 02 de janeiro de 2007. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 148, n. 247, p. 304-311, 26 dez. 2011.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 451, de 03 de maio de 2012. Altera os limites de emissão da tabela 3 do Anexo I da Resolução nº 418, de 25 de novembro de 2009, que dispõe sobre critérios para a elaboração de Planos de Controle de Poluição Veicular - PCPV [...]. **Diário Oficial da União**: seção 1, ano 149, n. 86, p. 77, 4 maio 2012.

DAI, Y. *et al.* Occupational exposure to diesel engine exhaust and serum cytokine levels. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, New York, v. 59, n. 2, p. 144-150, Mar. 2018.

DEGOBERT, P. **Automobiles and pollution**. Warrendale: Society of Automotive Engineers, 1995.

ENCYCLOPAEDIA Britannica. London: William Benton, 1966. p. 396. v. 7.

FARRAUTO, R. J.; ADOMAITIS, J.; MOONEY, J. Reducing truck emissions: a status report. **Automotive Engineering**, Warrendale, v. 100, p. 19-23, 1992.

GARSHICK, E. *et al.* A case-control study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. **The American Review of Respiratory Disease**, New York, v. 135, n. 6, p. 1242-1248, Jun 1987.

GUIMARÃES, J. R. P. F. Toxicologia das emissões veiculares de diesel: um problema de saúde ocupacional e pública. **Revista de Estudos Ambientais**, [São Paulo], v. 6, n. 1, p. 82-94, jan./abr. 2004.

HEALTH EFFECTS INSTITUTE. **Diesel exhaust**: a critical analysis of emissions, exposure, and health effects: a special report of the Institute's Diesel Working Group. Cambridge, MA: Health Effects Institute, 1995.

HEMMINKI, K. *et al.* DNA adducts among personnel servicing and loading diesel vehicles. **Carcinogenesis**, [s.l.], v. 15, n. 4, p. 767-769, 1994.

HOLGATE, S. T. *et al.* Part I: healthy and asthmatic subjects exposed to diesel exhaust. *In*: HEALTH EFFECTS INSTITUTE. **Health effects of acute exposure to air pollution**. Boston: Health Effects Institute, 2002. p. 1 -30. (Synopsis of research report, 112). Available at: <https://www.healtheffects.org/system/files/Holgate.pdf>. Access in: 11 jul. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes**. Lyon, France: IARC, 2014. (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, v. 105). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol105/mono105.pdf>. Access in: 15 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Formaldehyde, 2- Butoxyethanol and 1-ter-Butoxypropan-2-ol**. Lyon, France: IARC, 2006. (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, v. 88). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono88.pdf>. Access in: 11 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Overall evaluations of carcinogenicity**: an updating of IARC monographs: volumes 1 to 42. Lyon, France, 1987. (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, suppl. 7). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/Suppl7.pdf>. Access in: 11 July 2019.

JOHNSTON, C. J. *et al.* Pulmonary effects induced by ultrafine PTFE particles. **Toxicology and Applied Pharmacology**, New York, v. 168, n. 3, p. 208-215, Nov. 2000.

LATIFOVIC, L. *et al.* Bladder cancer and occupational exposure to diesel and gasoline engine emissions among Canadian men. **Cancer Medicine**, [Malden, MA], v. 4, n. 12, p. 1948-1962, Dec. 2015.

LEWTAS, J.; SILVERMAN, D.T. Diesel exhaust. *In*: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Identification of research needs to revolve the carcinogenicity of high-priority IARC carcinogens**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. p. 53-62. (IARC Technical publication, n. 42).

LIPSETT, M.; CAMPLEMAN, S. Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. **American Journal of Public Health**, New York, v. 89, n. 7, p. 1009-1017, July 1999.

LLOYD, A. C.; CACKETTE, T. A. Diesel engines: environmental impact and control. **Journal of the Air Waste Management Association**, Philadelphia, v. 51, n. 6, p. 809-847, June 2001.

MARICQ, M. M. Chemical characterization of particulate emissions from diesel engines: a review. **Journal of Aerosol Science**, [s.l.], v. 38, n. 11, p. 1079-1118, Nov. 2007.

NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. Carcinogenic effects of exposure to diesel exhaust. **Current Intelligence Bulletin 50**. Publication Number 88-116, Aug. 1988. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/88-116/default.html>. Access in: 11 jul. 2019.

NEEFT, J. P. A.; MAKKEE, M.; MOULIJN, J. A. Diesel particulate emission control. **Fuel Processing Technology**, [s.l.], v. 47, n. 1, p. 1-69, 1996.

NIELSEN, P. S. *et al.* Environmental air pollution and DNA adducts in Copenhagen bus drivers-effect of GSTM1 and NAT2 genotypes on adduct levels. **Carcinogenesis**, [New York], v. 17, n. 5, p. 1021-1027, May 1996.

OBERDÖRSTER, G. *et al.* Ultrafine particles as inducers of acute lung injury: mechanisms and correlation with disease and age. **Health Effects Institute**, [Boston], v. 96, p. 1-88, 2000.

OBUCHI, A. *et al.* Evaluation of gaseous and particulate emission characteristics of a single cylinder diesel engine. **Combustion and Flame**, [s.l.], v. 70, p. 215-224, 1987.

SCHEEPERS, P. T. J.; BOS, R. P. Combustion of diesel fuel from a toxicological perspective. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, Berlin, v. 64, n. 3, 149-161, Sep. 1992.

SCHEEPERS, P. T. J. *et al.* Gas Chromatograph-mass spectrometric determination of nitro polycyclic aromatic hydrocarbons in airborne particulate matter from workplace atmosphere. **Journal of Chromatography A**, [s.l.], v. 677, n. 2, p. 107-121, 1994.

SEIDEL, A. *et al.* Biomonitoring of polycyclic aromatic compounds in the urine of mining workers occupationally exposed to diesel exhaust. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, Jena, Germany, v. 204, n. 5-6, p. 333-338, Feb. 2002.

STEENLAND, N. K.; SILVERMAN, D. T.; HORNUNG, R. W. Case-control study of lung cancer and truck driving in the Teamsters Union. **American Journal of Public Health**, New York, v. 80, n. 6, p. 670-674, June 1990.

STEINER, S. *et al.* Diesel exhaust: current knowledge of adverse effects and underlying cellular mechanisms. **Archives of Toxicology**, Berlin, v. 90, n. 7, p. 1541-1553, July 2016.

SUMMERS, J. C.; VAN HOUTTE, S.; PSARAS, D. **Applied Catalysis B: environmental**, [s.l.], v. 10, p. 139-156, 1996.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **Health assessment document for diesel engine exhaust**. Washington, DC: Environmental Protection Agency, 2002. Available at: <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=29060>. Access in: 8 July. 2019.

VIEIRA, J. L. *et al.* Systemic effects of controlled exposure to diesel exhaust: a meta-analysis from randomized controlled trials. **Annals of Medicine**, London, v. 49, n. 2, p. 165-175, Mar. 2017.

WICHMANN, H. E. Diesel exhaust particles. **Inhalation Toxicology**, London, v. 19, suppl. 1, p. 241-244, 2007.

ZWIRNER-BAIER, I.; NEUMANN, H. G. Polycyclic nitroarenes (nitro-PHAs) as biomarkers of exposure to diesel exhaust. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 44, n. 1, p. 135-144, Apr. 1999.

BENZO(A)PIRENO

Introdução aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos

Os HPA representam uma classe de contaminantes de extrema relevância ambiental, pois, além de estarem presentes em diversos compartimentos ambientais: ar, água, solo, alimentos, também são de difícil degradação e causam toxicidade a seres humanos e outros organismos, principalmente, em razão do potencial de mutação e carcinogênese (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2009; CAMARGO, TOLEDO, 2002; CERNIGLIA, 1992; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2010).

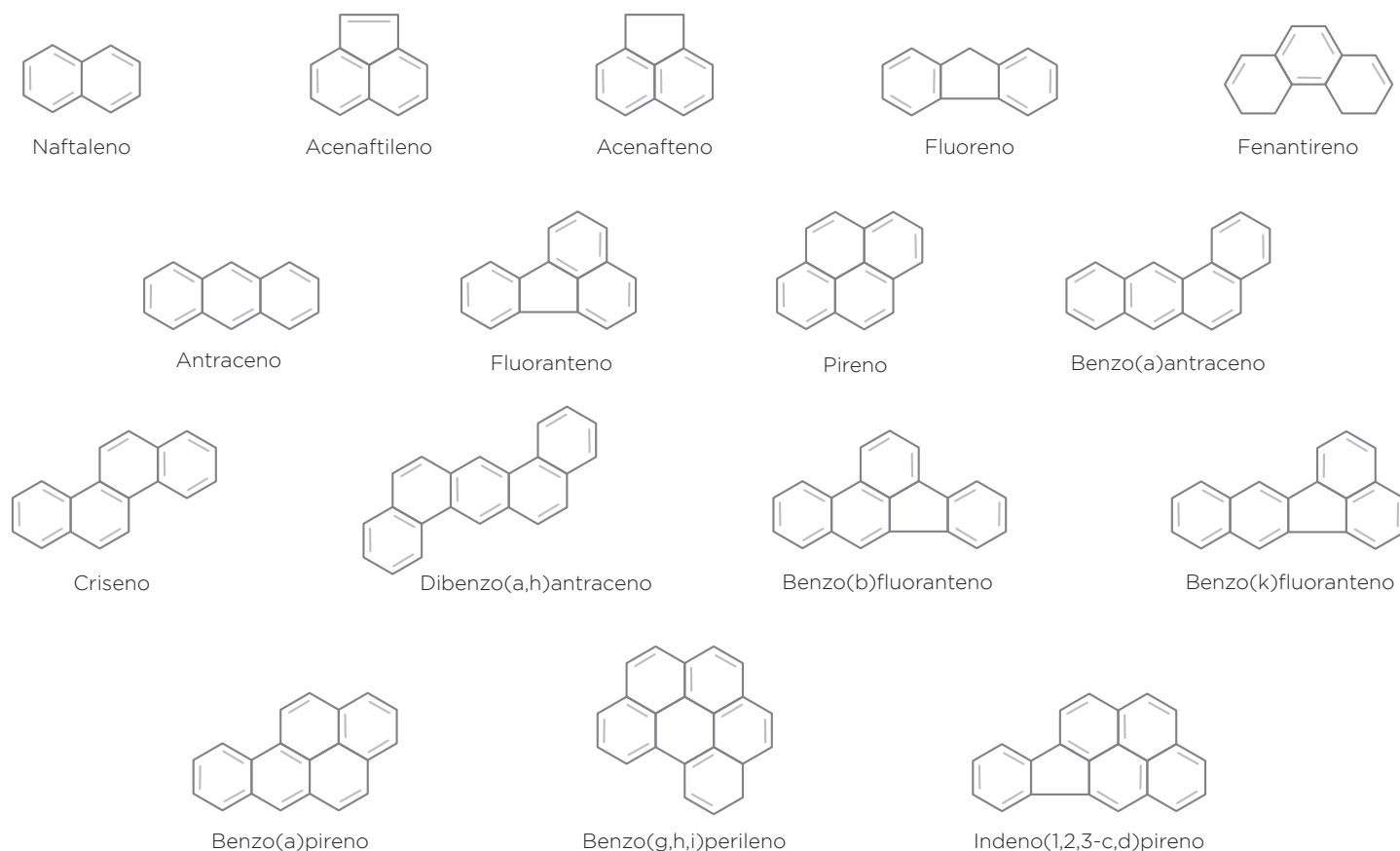
Os HPA são frequentemente lançados na atmosfera por atividades naturais, como no caso das erupções vulcânicas e incêndios florestais e também pela ação antropogênica por meio da queima incompleta de matéria orgânica e combustão dos derivados de petróleo (GIODA; AQUINO NETO, 2003). Em ambientes fechados, outra fonte relevante de HPA é a fumaça de cigarro, que traz uma preocupação do ponto de vista da saúde pública, pois a qualidade ruim do ar acomete a saúde dos fumantes ativos e passivos (GOODSEL, 2004).

Os HPA são compostos orgânicos formados exclusivamente por hidrogênio e carbono, estruturados em anéis condensados divididos em dois subgrupos: compostos de baixo peso molecular, quando formados por dois ou três anéis aromáticos fundidos (antraceno, acenafteno,

acenaftaleno, fluoreno, naftaleno e fenantreno), e os de alto peso molecular com quatro, cinco e seis anéis fundidos, como o pireno, fluoranteno, benzoantraceno, benzo(a)pireno (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998), conforme a Figura 7.

As características físicas e químicas dos HPA variam de acordo com seu peso molecular. Por exemplo, compostos com maior peso molecular são mais resistentes às reações de oxidação, redução e vaporização. Em contrapartida, sua solubilidade aquosa é diminuída (Tabela 3). Em temperatura ambiente, todos os HPA são sólidos e apresentam alto ponto de fusão e ebulição, baixas pressão de vapor (NUDI, 2005). As diversas conformidades moleculares dos HPA fazem com que seu comportamento e distribuição no ambiente, assim como seus efeitos nos sistemas biológicos, sejam diferentes.

Os HPA, representados por centenas de compostos orgânicos, uma vez presentes na atmosfera podem ser transportados por longas distâncias até que ocorra deposição por meio da precipitação atmosférica em solos (Figura 8) (RAVINDRA *et al.*, 2008). Esses compostos são considerados poluentes orgânicos de alta persistência ambiental, com alta lipofilicidade, que limita sua solubilidade na água e favorece a associação a partículas sólidas, concentrando-se facilmente nos ambientes aquáticos marinhos (LINDGREN; HASSELLÖVA; DAHLLÖF, 2014). A presença de HPA nos ecossistemas marinhos tem atraído bastante atenção em virtude dos seus efeitos negativos sobre a biota e seres humanos (LIU *et al.*, 2017).

Figura 7 - Estrutura dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos prioritários


Fonte: Elaboração INCA.

Estes são compostos recalcitrantes, de difícil degradação e que tendem a se bioacumular, como mostra a Figura 2, e a meia-vida de degradação ambiental dos HPA é relativamente demorada, podendo levar meses ou anos (PEREIRA NETTO *et al.*, 2000). Estudos mostram que eles são estáveis a hidrólise e são fracamente biotransformados por fungos e bactérias. Os subprodutos gerados normalmente apresentam maior solubilidade em água e maior potencial mutagênico (UMBUZEIRO *et al.*, 2004).

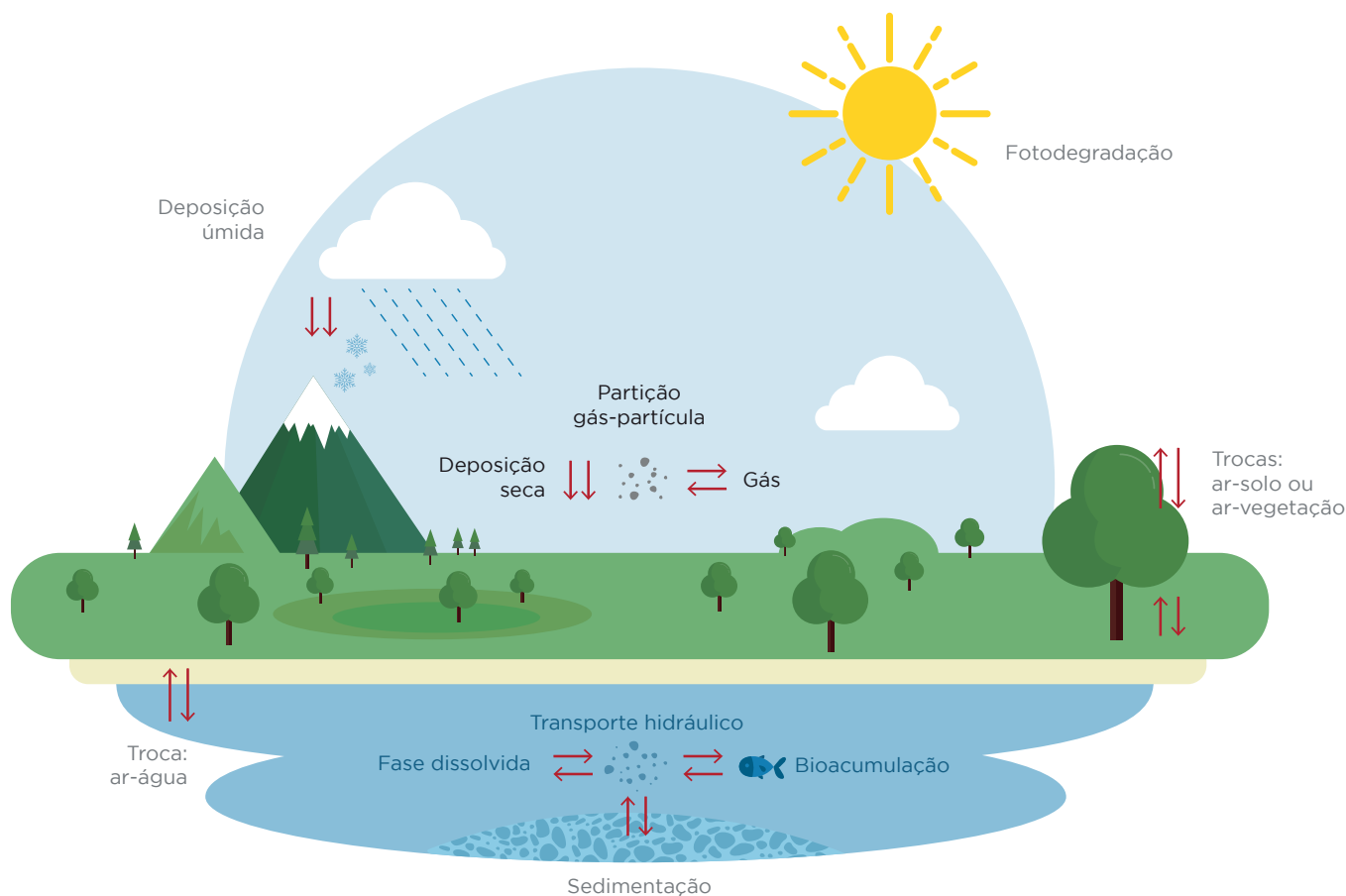
O destino de HPA no ambiente inclui a volatilização, adsorção em partículas de solo, lixiviação, degradação microbiana, oxidação química e foto-oxidação (HARTIASH; KAUSHIK, 2009). Embora esses compostos sejam em grande parte liberados diretamente no ar, o solo é considerado como um dos principais locais de acumulação dos HPA atmosféricos, sendo depositados por meio de processos secos e úmidos (NADAL; SCHUHMACHER; DOMINGO, 2004).

Tabela 3 - Características físico-químicas dos poluentes prioritários de acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos

HPA	Nº CAS	No de anéis	Peso Molecular (g/mol)	Solubilidade (mg/L)
Naftaleno	91-20-3	2	128,17	31
Acenaftileno	208-96-8	3	152,20	16,1
Acenafteno	83-32-9	3	154,21	3,8
Fluoreno	86-73-7	3	166,22	1,9
Antraceno	120-12-7	3	178,23	0,045
Fenantreno	85-01-8	3	178,23	1,1
Fluoranteno	206-44-0	4	202,26	0,26
Pireno	129-00-0	4	202,26	0,132
Criseno	218-01-9	4	228,29	0,0015
Benzo(a)antraceno	56-55-3	4	228,29	0,011
Benzo(b)fluoranteno	205-99-2	5	252,32	0,0015
Benzo(k)fluoranteno	207-08-9	5	252,32	0,0008
Benzo(a)pireno	50-32-8	5	252,32	0,0038
Benzo(g, h, i)perileno	191-24-2	6	276,34	0,00026
Indeno(1, 2, 3-c, d)pireno	205-893-2	6	276,34	0,062
Dibenz(a, h)antraceno	53-70-3	6	278,35	0,0005

Fonte: Adaptado de Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2005.

Figura 8 - Mecanismos de transporte e distribuição dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos no ambiente



Fonte: Elaboração INCA.

Fontes de emissão de HPA

Os HPA são facilmente oxidados liberando calor. Na maioria das vezes, eles são gerados de forma não intencional, principalmente como resultado de processos pirolíticos, especialmente quando ocorre combustão incompleta de matéria orgânica. Durante a pirólise, ocorre a ruptura da estrutura molecular original de um determinado compos-

to pela ação do calor em um ambiente com pouco ou nenhum oxigênio (BAIRD, 2002).

Embora a queima de combustíveis fósseis seja considerada a principal fonte antropogênica de HPA na atmosfera, no Brasil, as fontes petrogênicas são muito relevantes, já que nessa Região ocorre intensa extração de óleo cru (petróleo extraído no campo de produção) e produção de gasolina e

diesel das refinarias de petróleo. As fontes naturais de HPA, não antropogênicas, podem ocorrer nas erupções vulcânicas e também em incêndios florestais (TORRE, 2014).

A população em geral pode ser exposta aos HPA pela contaminação do ar, água, solos, alimentos e de produtos farmacêuticos. A concentração de HPA na fumaça do cigarro varia em torno de 52 a 95 ng/cigarro. Nos países frios, além das fontes já citadas, deve-se considerar o sistema de aquecimento residencial e comercial com lenha (biomassa de madeira) e o carvão (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2010). Assim, os alimentos grelhados, churrascos, defumados, assim como aqueles assados, cozidos ou fritos a alta temperatura (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2010) também são fontes de contaminação humana.

Benzo(a)pireno

Introdução

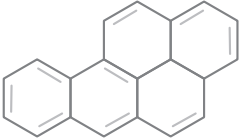
O benzo(a)pireno é o HPA mais bem estudado, por efeito do seu potencial mutagênico e carcinogênico já bem esclarecidos. Em 2012, a IARC, coordenada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), classifica o benzo(a)pireno, após reavaliação, no Grupo 1 (comprovadamente carcinogênico para humanos), baseado em diversos estudos que explicam mecanismo de ação do composto em ensaios pré-clínicos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Características gerais

No ambiente, o benzopireno (Quadro 10) pode ser encontrado sob forma de dois isômeros, o benzo(a)pireno e o benzo(e)pireno, sendo o isômero benzo(a)pireno o

mais amplamente estudado, pois, além de estar presente em maiores concentrações ambientais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998), o efeito mutagênico de seus metabólitos é sabidamente conhecido, como é o caso do 7,8-diol-9,10 epóxido de benzo(a)pireno (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

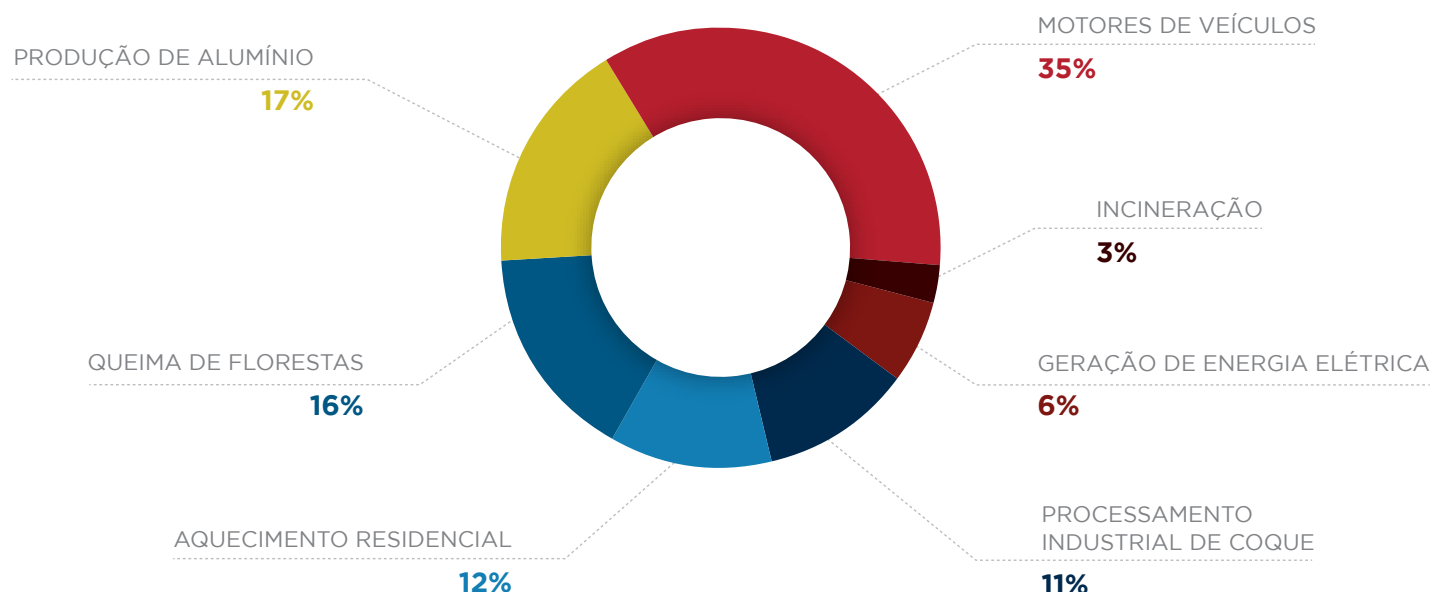
Quadro 10 - Dados de identificação de benzo(a)pireno

	C₂₀H₁₂
	<p>Massa Molar: 252,316 g/mol Registro no CAS: 50-32-8 Densidade: 1,24 g/cm³ Nome IUPAC: Benzo[a]pyrene Apresentação: Cristal sólido amarelo Baixa solubilidade em água: 3,8 µg/L (25°C)</p>
Benzo(a)pireno	

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2012.

Uso

As principais atividades que envolvem a exposição ocupacional ao benzo(a)pireno incluem aquelas que realizam a liquefação e gaseificação de carvão, produção de coque, destilação de alcatrão de hulha, coberturas e pavimentação que envolvam a utilização do piche de carvão, produção de alumínio, fabricação de eletrodo de carbono, limpeza de chaminé e usinas de energia. Entre todas as atividades ocupacionais citadas, os maiores níveis de exposição aos HPA são observados na produção de alumínio com valores ambientais de até 100 µg/m³ (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2010), conforme a Figura 9.

Figura 9 - Diferentes fontes de emissão de HPA para a atmosfera


Fonte: Khalili *et al.*, 1995 *apud* Lima 2006, p. 21.

Exposição ambiental e ocupacional

O benzo(a)pireno é emitido na atmosfera por inúmeras fontes de emissão, como a queima de madeiras em fogões a lenha e lareiras, fotocopiadoras, queima de carvão, fuligem de chaminé, exaustão de incineradores, queima de rejeitos da agricultura, descarga de veículos automotores, fumaça de cigarro, aplicações de asfalto e outros (PEREIRA NETTO *et al.*, 2000). A exposição humana ocorre principalmente pela contaminação ambiental, pela inalação de poluentes, absorção por meio da pele e ingestão de alimentos contaminados. A contaminação de alimentos pode surgir por causa de dois processos: a geração de HPA que ocorre durante alguns processos de cozimento dos alimentos ou pela deposição atmosférica (PEREIRA NETTO *et al.*, 2000).

Entretanto, a principal fonte de exposição para a população ocorre por inalação ativa ou passiva da fumaça do cigarro, queima de madeira ou carvão e ainda por contaminantes presentes no ar. Outra via menos frequente é a ingestão de alimentos contaminados. Já na exposição ocupacional, a inalação e a absorção dérmica são as principais vias de exposição (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 1995).

Benzo(a)pireno e câncer

O reconhecimento de que agentes químicos podem estar envolvidos com o desenvolvimento de um câncer e outras doenças teve início com a revolução industrial. Em 1775, o cirurgião inglês Percival Pott (1714-1788) reconheceu que a exposição crônica a fuligem, que impregnava as rou-

pas dos limpadores de chaminé do século XVIII, aumenta a incidência do câncer de bolsa escrotal (KUMAR, 2005; GALLO, 2013). Este é o primeiro relato a mostrar a existência da relação entre exposição ocupacional aos HPA e efeito carcinogênico no homem.

Na atualidade, por mudanças nos hábitos de vida e intensificação dos processos industriais ocorridas ao longo dos séculos, o câncer de pele tem sido menos relacionado à exposição ocupacional aos HPA, dando lugar aos tumores de pulmão, como principal sítio-alvo. De acordo com a OMS, na indústria petroquímica, os trabalhadores do forno de coque apresentam um risco 15,7 vezes maior de desenvolver câncer de pulmão do que a população geral, por obra da exposição ocupacional aos HPA ou a misturas contendo tais HC (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

Os processos industriais que mais contribuem para o aumento de HPA no ar atmosférico são a produção de alu-

mínio, processos na indústria petroquímica e produção de energia (PEREIRA NETTO *et al.*, 2000), estando estes relacionados principalmente ao aumento na incidência de câncer de pulmão e pele (COGLIANO, 2011) e às principais vias de exposição humana (Tabela 4).

De acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (do inglês, *Environmental Protection Agency* - US-EPA), existem 129 substâncias químicas consideradas como poluentes prioritários; ou seja, que necessitam de controle por causa do risco associado (UNITED STATES, 2014). Entre esses compostos, 16 são HPA com diferentes classificações pela IARC (Tabela 5), sendo o benzo(a)pireno o de maior risco por ser classificado como sabidamente carcinogênico para humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, [2017]).

Tabela 4 - Classificação IARC e sítios-alvo para carcinogenicidade em humanos de processos industriais e misturas complexas contendo HPA

Processos/Misturas	Classificação	Evidência Suficiente*	Evidência Limitada**	Monografia IARC
Produção de alumínio	1	Pulmão, Bexiga		100F (2012)
Gaseificação de carvão	1	Pulmão		100F (2012)
Produção de coque	1	Pulmão		100F (2012)
Produção de eletrodos de carbono	2A		Pulmão	92 (2010)
Exaustão de motores a diesel	1	Pulmão	Bexiga	105 (2013)
Exaustão de motores a gasolina	2B			105 (2013)
Óleos minerais (pouco ou não tratados)	1	Pele		33 (1984)

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 1984, 2010, 2012, 2013.
Notas: *Evidência suficiente em humanos; **Evidência limitada em humanos.

Tabela 5 - Classificação IARC dos 16 hidrocarbonetos policíclicos aromáticos prioritários de acordo com a Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos

Processos/Misturas	Grupo	Volume	Ano
Acenafteno	3	92	2010
Acenaftileno	*	*	*
Antraceno	3	92, Sup. 7	2010
Benz(a) antraceno	2 ^a	92, Supl.7	2010
Benzo(b) fluoranteno	2B	92	2010
Benzo(k) fluoranteno	2B	92	2010
Benzo(a) pireno	1	92, Supl.7, 100F	2012
Benzo(g,h,i) perileno	3	92, Sup. 7	2010
Criseno	2B	92	2010
Dibenz(a,h) antraceno	3	92, Sup.7	2010
Fenantreno	3	92, Sup.7	2010
Fluoranteno	3	92, Sup.7	2010
Fluoreno	3	92, Sup.7	2010
Indeno(1,2,3-c,d) pireno	2B	92, Supl.7	2010
Naftaleno	2B	82	2002

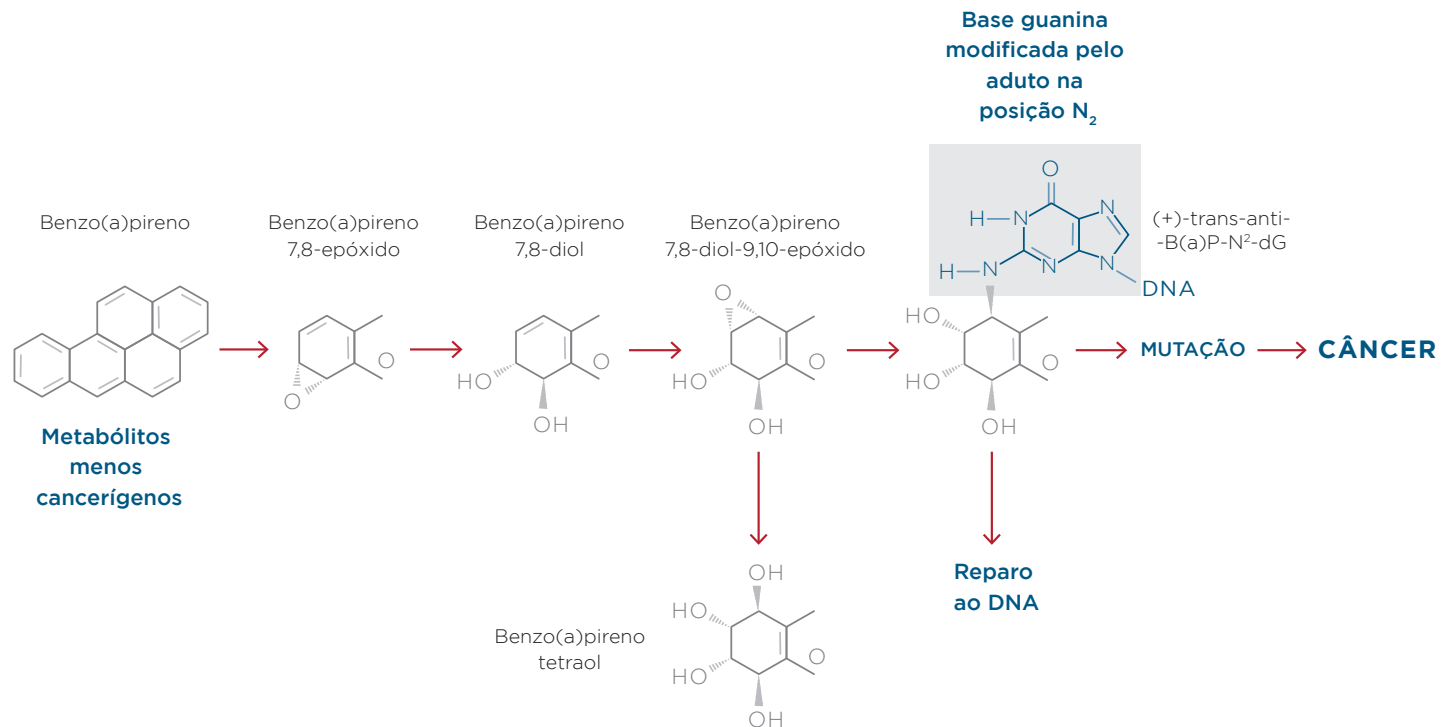
Fonte: Adaptado da International Agency for Research on Cancer, 2017.

Nota: *Composto não disponível na lista de classificação.

O benzo(a)pireno é o HPA mais comumente estudado, pois o efeito mutagênico de seus metabólitos é sabidamente conhecido, como é o caso do 7,8-diol-9,10 epóxido de benzo(a)pireno. Uma vez absorvido, enzimas hepáticas de fases I e II modificam a molécula original do benzo(a)

pireno por meio de uma série de reações, dando origem ao metabólito ativo que é altamente reativo com a base guanina do DNA, formando aduto (LODISH *et al.*, 2014), conforme mostra a Figura 10.

Figura 10 - Formação de metabólito reativo do benzo(a)pireno



Fonte: Adaptado de Lodish *et al.*, 2014.

Os efeitos genotóxicos associados ao benzo(a)pireno e seu metabólito incluem a troca de cromátides irmãs, indução de micronúcleos, dano ao DNA e a 8-oxodeoxiguanosina, além de mutação no oncogene K-RAS e no gene supressor de tumor TP53 (em tumor humano de pulmão e seu correspondente em camundongos), todos fatores que contribuem com o efeito carcinogênico observado (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Com base nos efeitos mutagênicos e genotóxicos, o benzo(a)pireno é capaz de induzir tumores em diversas es-

pécies de animais, como por exemplo tumor maligno de pulmão e sarcoma em camundongo, rato e hamster; de esôfago em camundongo e hamster e de pele em camundongo (Quadro 11) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

De acordo com a monografia do benzo(a)pireno publicada em 2012 pela IARC, a exposição ocupacional a misturas contendo esse HPA está associada a diversos tipos de cânceres: pulmão (produção de coque, gaseificação de carvão, cobertura e pavimentação que envolva piche de carvão, produção de alumínio e fuligem); pele (destilação

de alcatrão de hulha e fuligem); bexiga (queima de carvão e produção de alumínio); esôfago (fuligem) e sistema hematopoiético (fuligem) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Para a população não exposta ocupacionalmente ao benzo(a)pireno, o risco para o desenvolvimento de tumor de pulmão é de 10^{-4} a 10^{-5} para uma exposição ambiental na faixa de 1 ng/m^3 de benzo(a)pireno, o que significa dizer que uma pessoa a cada 10 mil-100 mil poderá desenvolver câncer de pulmão em algum momento de sua vida, mesmo que não trabalhe em contato com esse HC (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Uma possível explicação pode estar na exposição à fumaça do cigarro (fumantes passivos e ativos), já que essa fumaça é uma fonte de emissão do benzo(a)pireno e de outros HC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2010, 2012; PEREIRA NETTO, 2000). Desse modo, a exposição à fumaça do cigarro contribui com a emissão atmosférica de benzo(a)pireno e está relacionada ao aumento dos

casos de câncer de pulmão, lábio, cavidade oral, faringe, esôfago, laringe e bexiga (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Por ser o benzo(a)pireno um HPA produzido por fonte natural e antropogênica, normalmente ele está associado a outros HC, como formas de misturas complexas (BAIRD, 2002; TORRE, 2014). Nesse contexto, estudos epidemiológicos, que avaliem o risco carcinogênico da exposição apenas ao benzo(a)pireno, não são encontrados na literatura (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012), mas isso não diminui o risco à saúde humana, frente à diversidade de estudos pré-clínicos *in vivo* com diferentes espécies animais, associado ao mecanismo de ação genotóxico do benzo(a)pireno. Tal força de evidência científica permite plausibilidade biológica para classificar o benzo(a)pireno como comprovadamente carcinogênico para humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012, 2017).

Quadro 11 - Tumores malignos induzidos em animais após exposição ao benzo(a)pireno

Órgão-alvo/ Espécie	Pulmão	Traqueia	Laringe	Esôfago	Fígado	Tecido linfoide (linfoma)	Sarcoma (sítio de contato)	Pele	Mama
Camundongo	X			X	X	X	X	X	
Rato	X						X		X
Hamster	X	X	X	X			X		

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2012.

Legislações

As legislações de âmbito nacional, acerca dos HPA, podem ser divididas em dois grandes grupos, as que falam de modo geral sobre os HC (Quadro 12) e as que tratam diretamente da regulamentação do benzo(a)pireno (Quadro 13).

Os HC são compostos químicos presentes em todas as matrizes do meio ambiente e representam importantes fontes de energia da atualidade. Estão presentes inclusive no petróleo bruto (ou crude), amplamente usado como matéria-prima na vida moderna. Apesar de seu grande uso, as características químicas potencialmente tóxicas e

cancerígenas dos HC os definem como um dos principais e mais usuais contaminantes nos dias de hoje, contribuindo inclusive para a poluição do ar e seus impactos negativos à saúde humana e ao clima.

A fim de reduzir os riscos químicos relacionados à exposição aos vapores e fumaças contendo HC, medidas preventivas precisam ser implementadas, como por exemplo, o uso de sistemas de exaustão local e de ventilação eficazes nos locais de trabalho, além do uso das máscaras respiratórias pelos trabalhadores, quando for o caso. Porém, estas não são as únicas medidas que podem e devem ser adotadas.

Quadro 12 - Legislação Nacional e especificações relacionadas aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos

HIDROCARBONETOS POLICÍCLICOS AROMÁTICOS			
Ano	Legislação	Órgão	Especificação
2006	Conama n.º 382	Ministério do Meio Ambiente	Estabelece os limites máximos de emissão de poluentes atmosféricos para fontes fixas
2008	Conama n.º 396	Ministério do Meio Ambiente	Dispõe sobre a classificação e diretrizes ambientais para o enquadramento das águas subterrâneas e dá outras providências
2009	Conama n.º 420 ^a	Ministério do Meio Ambiente	Dispõe sobre critérios e valores orientadores de qualidade do solo quanto à presença de substâncias químicas e estabelece diretrizes para o gerenciamento ambiental de áreas contaminadas por essas substâncias em decorrência de atividades antrópicas
2012	Conama n.º 454	Ministério do Meio Ambiente	Estabelece as diretrizes gerais e os procedimentos referenciais para o gerenciamento do material a ser dragado em águas sob jurisdição nacional

Fonte: Elaboração INCA.

Nota: *A última atualização ocorreu em 2013 (Conama n.º 460/2013).

Quadro 13 - Legislação Nacional e especificações relacionadas ao benzo(a)pireno

BENZO(a)PIRENO - Bap			
Ano	Legislação	Órgão	Especificação
2003	RDC n.º 281	Anvisa	Exigir como procedimento de importação para “aceite de orujo de oliva” ou óleo de bagaço e ou caroço de oliva, sem prejuízo da documentação exigida para esse fim, a apresentação do laudo de análise do produto quanto à presença de HPA, especificamente o alfabenzopireno, com identificação do lote e ou data de produção ou fabricação. Estabelece o limite de tolerância de 2 µg/kg, determinado por qualquer método validado
2005	RDC n.º 274	Anvisa	Aprovar o “REGULAMENTO TÉCNICO PARA ÁGUAS ENVASADAS E GELO”, estabelecendo o limite máximo permitido de benzo(a)pireno em água mineral natural e água natural em 0,7 µg/L
2007	RDC n.º 2	Anvisa	Aprovar o “REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE ADITIVOS AROMATIZANTES”. Os aromas de fumaça não devem transferir mais que 0,03 ug/Kg de 3,4-benzopireno ao alimento final. Para efeito de controle analítico, esse valor será determinado a partir da concentração do 3,4-benzopireno presente no aroma de fumaça utilizado, e em função da dose (quantidade) deste aplicada no alimento ou no produto pronto para o consumo
2008	RDC n.º 17	Anvisa	Dispõe sobre regulamento técnico sobre lista positiva de aditivos para materiais plásticos destinados à elaboração de embalagens e equipamentos em contato com alimentos (EXP. 110674/08-1). Aditivo negro de fumo (= <i>carbon black</i>): UA para cubeta de 5 cm; - Conteúdo de benzo(a)pireno: máximo 0,25 mg/kg em negro de fumo
2011	Portaria n.º 2.914	Ministério da Saúde	Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. Anexo VII (padrão de potabilidade para substâncias químicas que representam risco à saúde) estabelece o valor máximo permitido de benzo(a)pireno em água de consumo humano em 0,7 µg/L

Fonte: Elaboração INCA.

A monitorização de trabalhadores ocupacionalmente expostos aos HC, por meio do uso de biomarcadores de exposição e efeito, passa a ser de grande utilidade na produção de informações, o que permite não apenas medidas que visem à mitigação do problema, mas também à adoção de medidas preventivas, justificando os investimentos científicos nessa área, e corroborando a redução dos efeitos nocivos quer no meio ambiente, quer na saúde

de pública. Entretanto, para que interpretações corretas possam ser tomadas com base na avaliação, os estudos realizados nessa área devem considerar o estilo de vida do trabalhador (tabagismo, consumo alimentar), assim como a poluição atmosférica da região de sua residência e do ambiente de trabalho, tendo vista a ampla dispersão dos HC e os fatores de confundimento existentes.

Referências

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 2, de 15 de janeiro de 2007. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 144, n. 12, p. 41-43, 17 jan. 2007.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 17, de 24 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 138, n. 40-E, p. 25-26, 25 fev. 2000.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 83, de 17 de junho de 2016. Dispõe sobre o "Regulamento Técnico MERCOSUL sobre lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes". **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 153, n. 116, p. 57-69, 20 jun. 2016.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 274, de 22 de setembro de 2005. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 143, n. 184, p. 376-377, 23 set. 2005.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 281, de 06 de outubro de 2003. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 140, n. 195, p. 40, 8 out. 2003.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Case studies in environmental medicine toxicity of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)**. Atlanta, GA: ATSDR, 2009. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/cssem/pah/docs/pah.pdf>. Access in: 15 Jan. 2018.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for nickel**. Atlanta, GA: ATSDR, 2005. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=245&tid=44>. Access in: 12 Dec. 2019.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for polycyclic aromatic hydrocarbons**. Atlanta, GA: ATSDR, 1995.
- BAIRD, C. **Química ambiental**. 2. ed. Porto Alegre: Bookman, 2002.
- BRASIL. Portaria nº 2.914, de 12 de dezembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 148, n. 239, p. 39-46, 14 dez. 2011.
- CAMARGO, M. C. R. de; TOLEDO, M. C. F. Coffee and mate tea as a dietary source of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in Campinas. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, São Paulo, v. 22, n. 1, p. 49-53, jan./abr. 2002.
- CERNIGLIA, C. E. Biodegradation of polycyclic aromatic hydrocarbons. **Biodegradation**, [s.l.], v. 3, n. 2-3, p. 351-368, 1992.
- CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 382, de 26 de dezembro de 2006. Estabelece os limites máximos de emissão de poluentes atmosféricos para fontes fixas. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 144, n. 1, p. 131-137, 2 jan. 2007.
- CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 396, de 3 de abril de 2008. Dispõe sobre a classificação e diretrizes ambientais para o enquadramento das águas subterrâneas e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 145, n. 66, p. 64-68, 7 abr. 2008.
- CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 420, de 28 de dezembro de 2009. Dispõe sobre critérios e valores orientadores de qualidade do solo quanto à presença de substâncias químicas e estabelece diretrizes para o gerenciamento ambiental de áreas contaminadas por essas substâncias em decorrência de atividades antrópicas. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 146, n. 249, p. 81-84, 30 dez. 2009.
- CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 454, de 01 de novembro de 2012. Estabelece as diretrizes gerais e os procedimentos referenciais para o gerenciamento do material a ser dragado em águas sob jurisdição nacional. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 149, n. 216, p. 66-69, 8 nov. 2012.
- COGLIANO, V. J. *et al.* Preventable exposures associated with human cancers. **Journal of the National Cancer Institute**, Bethesda, v. 103, n. 24, p. 1827-1839, Dec. 2011.
- GALLO, M. A. History and scope of toxicology. *In*: KLASSEN, C. D. (ed.). **Casarett & Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 8. ed. New York: McGraw-Hill, 2013. p. 3-11.
- GIODA, A.; AQUINO NETO, F. R. de. Comments on studies of industrial and non-industrial environments in Brazil: a comparative approach. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 5, p. 1389-1397, set./out. 2003.
- GOODSELL, D. S. The molecular perspective: polycyclic aromatic hydrocarbons. **Stem Cells**, [s.l.], v. 22, n. 5, p. 873-874, 2004.
- HARITASH A. K.; KAUSHIK, C. P. Biodegradation aspects of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): a review. **Journal of Hazardous Materials**, Amsterdam, v. 169, n. 1-3, p. 1-15, Sep. 2009.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Chemical agents and related occupations**: a review of human carcinogens. Lyon, France:

IARC, 2012. p. 111-114. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100F). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-14.pdf>. Access in: 15 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes**. Lyon, France: IARC, 2013. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 105). Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Diesel-And-Gasoline-Engine-Exhausts-And-Some-Nitroarenes-2013>. Access in: 23 Jan. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. List of classification. **Agents classified by the IARC Monographs**, volumes 1-117. Lyon, France: IARC, [2017].

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Polynuclear aromatic compounds, part 2: carbon blacks, mineral oils and some nitroarenes**. Lyon, France: IARC, 1984. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 33). Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Polynuclear-Aromatic-Compounds-Part-2-Carbon-Blacks-Mineral-Oils-And-Some-Nitroarenes-1984>. Access in: 23 Jan. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures**. Lyon, France: IARC, 2010. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 92). Available at: Access in: 15 July 2019.

JOHNSEN, A. R. *et al.* Principles of microbial PAH-degradation in soil. **Environmental Pollution**, Oxford, v. 133, n. 1, p. 71-84, 2005.

KHALILI, N. R.; SCHEFF, P. A.; HOLSEN, T. M. PAH source fingerprints for coke ovens, diesel and gasoline engines, highway tunnels, and wood combustion emissions. **Atmospheric Environmental**, [s.l.], v. 29, n. 4, p. 533-542, March 1995.

KUMAR, V.; *et al.* (org.). Neoplasia. In: KUMAR, V.; *et al.* (org.). **Robbins & Cotran: patologia: bases patológicas das doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. p. 281-356.

LIMA, F. M. **Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos em material particulado atmosférico na região central de Niterói**, RJ. 2006. 113 f. Dissertação (Mestrado em Química Analítica) - Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2006.

LINDGREN, J. F.; HASSELLÖVA, I.; DAHLLÖF, I. PAH effects on meio-and microbial benthic communities strongly depend on bioavailability. **Aquatic Toxicology**, Amsterdam, v. 146, p. 230-238, 2014.

LIU, N. *et al.* Distribution, sources, and ecological risk assessment of polycyclic aromatic hydrocarbons in surface sediments from the Nantong Coast, China. **Marine Pollution Bulletin**, London, v. 114, n. 1, p. 571-576, Sep. 2017.

LODISH, H. *et al.* **Biologia celular e molecular**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.

NADAL, M.; SCHUHMACHER, M.; DOMINGO, J. L. Levels of PAHs in soil and vegetation samples from Tarragona County, Spain. **Environmental Pollution**, London, v. 132, n. 1, p. 1-11, Nov. 2004.

NUDI, A. H. **Avaliação da contaminação de manguezais da Baía de Guanabara utilizando caranguejos *Ucides cordatus* como bioindicador de poluentes de petróleo e desenvolvimento de metodologias de análises**. 2005. Tese (Doutorado em Química) - Departamento de Química, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

PEREIRA NETTO, A. D. *et al.* Avaliação da contaminação humana por hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (HPAs) e seus derivados nitrados (NHPAs): Uma revisão metodológica. **Química Nova**, São Paulo, v. 23, p. 765-773, 2000.

RAVINDRA, K.; SOKHI, R.; VAN GRIEKEN, R. Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: Source attribution, emission factors and regulation. **Atmospheric Environment**, [s.l.], v. 42, n. 13, p. 2895-2921, Apr. 2008.

TORRE, C. N. M. **Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos: concentração e (bio)disponibilidade**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências do Mar) - Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.

UMBUZEIRO G. A. *et al.* Caracterização de amostras de sedimento hídrico do estuário de Santos utilizando análises de toxicidade aguda e genotoxicidade e quantificação de bactérias dos ciclos biogeoquímicos. **O Mundo de saúde**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 436-443, 2004.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **Priority pollutant list**. Washington, DC: Environmental Protection Agency, December, 2014. Available at: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-09/documents/priority-pollutant-list-epa.pdf>. Access in: 11 Jan. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Programme on Chemical Safety. **Selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons**. Geneva: WHO, 1998. (Environmental health criteria, 202). Available at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc202.htm#SectionNumber:1.3>. Access in: 10 Jan. 2017.

BENZENO

Introdução


O benzeno é uma das substâncias mais produzidas em quantidade por ser matéria-prima para produção de grande quantidade de materiais. Está presente em até 1% na gasolina; pode estar como contaminante em até 0,1% em produtos acabados e se formar na queima de alguns materiais orgânicos como o fumo. Por ser uma substância altamente tóxica e cancerígena, exige maior controle e precaução, admitindo-se que, para substâncias carcinogênicas e genotóxicas, não há limite seguro de exposição (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Segundo a OMS, o benzeno e outros produtos químicos são altamente perigosos e podem afetar negativamente a saúde da população e o meio ambiente, quando exposta a esse agente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Tendo em vista a ampla utilização e a toxicidade do benzeno, a OMS o classifica entre os dez maiores problemas químicos para a saúde pública global e enfatiza a necessidade de que medidas de prevenção à exposição a esse agente químico sejam adotadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Características gerais

Esse composto químico apresenta-se em temperatura ambiente como um líquido volátil, estável e incolor (Qua-

dro 14), encontrado principalmente no petróleo, como subproduto na transformação do carvão; em coque em siderúrgicas e em processos de síntese química (CAMPOS, 2013; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Possui o odor adocicado característico dos HPA e um ponto de ebulição relativamente baixo (80,1°C). É altamente inflamável, pouco solúvel em água e miscível na maior parte dos solventes orgânicos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012; MARTINS, 2009). Além disso, em razão do seu elevado poder de volatilização, pode facilmente provocar contaminação atmosférica (FERNANDES *et al.*, 2002).

Quadro 14 - Dados de identificação de benzeno

	C_6H_6
Benzeno	Massa Molar: 78,1 g/mol
	Registro no CAS: 71-43-2
	Nome IUPAC: Benzene
	Apresentação: líquido incolor altamente inflamável
	Coefficiente de partição octanol/água: log Kow, 2,13
	Ligeiramente solúvel em água, miscível em acetona, clorofórmio e etanol

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2012.

Uso

A Norma Regulamentadora (NR) 15 do MTE, restringiu, em seu Anexo 13, a utilização do benzeno para indústrias e laboratórios que o produzam e o utilizam em processos de síntese química e também como constituinte de combustíveis derivados de petróleo e nas análises laboratoriais nas quais não haja outra substância que o substitua (BRASIL, 1995b). Atualmente, o benzeno é uma matéria-prima de grande utilização em quase todos os setores produtivos, desde a agricultura até o setor aeroespacial, com valor de uso e de troca extremamente lucrativo para o sistema econômico e produtivo (CORREA, 2008). Está presente na indústria do petróleo e em seus derivados (naftas, gasolinas, solventes e outros), sendo matéria-prima básica importante na indústria química para fabricação de vários produtos como plásticos, resinas, fibras, detergentes, corantes, pesticidas, entre outros (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Esses produtos e subprodutos fazem parte dos insumos e base para artigos como vestuário,

habitação, transporte, limpeza, fertilizantes, entre outros (CORREA, 2008).

O benzeno, juntamente a outros HPA, faz parte da mistura chamada BTEX (benzeno, tolueno, etilbenzeno e xileno), presente na gasolina e pode estar em pequena quantidade em outros combustíveis (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2004). Sendo assim, trabalhadores de postos de combustíveis estão ocupacionalmente expostos ao BTEX (MARTINS, 2009). Portanto, a concentração dessa mistura deve ser controlada, assim como sua emissão ao meio ambiente, pelo fato de ser composta por substâncias nocivas à saúde (PERIAGO; ZAMBUDIO; PRADO, 1997).

De acordo com o Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2013), o benzeno é o quinto produto orgânico mais usado em todo o mundo e, também, um dos sete produtos químicos orgânicos mais utilizados como matéria-prima para a confecção de milhares de outros produtos intermediários e finais (Quadro 15).

Quadro 15 - Exemplos de produtos (finais ou intermediários) elaborados a partir do uso de benzeno como matéria-prima

HIDROCARBONETOS POLICÍCLICOS AROMÁTICOS			
Matéria-prima	Produtos químicos	Produtos intermediários	Produtos finais
BENZENO	Etilbenzeno	Estireno	Poliestireno (xícaras, isolamentos) Resinas de estireno acrilonitrila (lentes de instrumentos, utensílios domésticos) Borracha de butadieno estireno - <i>SBR</i> (pneus, calçados, selantes) Látex de estireno butadieno (suporte/proteção de carpete, revestimentos de papel)
	Cumeno	Fenol	Bisfenol A, usado na produção de resinas de policarbonato (óculos, recipientes plásticos, computadores) e resina epóxi (revestimentos, adesivos) Resinas fenólicas, usadas em madeira compensada e em outras aplicações
	Ciclohexano	Caprolactama	Fibras de náilon e resinas
	Anilina	Isocianatos	Borrachas, pesticidas e tintas
	Clorobenzeno	-	Agrotóxicos e tintas

Fonte: Adaptado de United Nations Environment Programme, 2013.

Exposição ambiental e ocupacional

O desenvolvimento e crescimento dos grandes centros urbanos contribuem para um aumento da emissão de poluentes químicos para a atmosfera. A principal fonte de exposição ambiental ao benzeno ocorre por meio da evaporação da gasolina. Nos grandes centros urbanos, onde há maior concentração de veículos, a população em geral está exposta a concentrações preocupantes de benzeno no ar. As fontes principais variam desde o ar exterior, oriundas de indústrias e fumaças de veículos, até os hábitos e costumes da população como o tabagismo, por exemplo, considerando que a fumaça de cigarro é uma das principais fontes não ocupacionais ao benzeno, em ambientes fechados (HESTER *et al.*, 1998).

A exposição ocupacional ao benzeno ocorre em diversos setores incluindo indústrias químicas e petroquímicas, siderúrgicas e locais revendedores de derivados de petróleo, como os postos de combustíveis (GERALDINO *et al.*, 2020). Diante desse cenário, diversos órgãos do campo da Saúde Pública, especialmente da saúde dos trabalhadores, no exterior, estabeleceram valores limites de benzeno no ar, a fim de restringir o máximo possível a exposição a esse agente químico. No Brasil, foi estabelecido pela Portaria n.º 14 de 20 de dezembro de 1995, do Ministério do Trabalho e Emprego, o Valor de Referência Tecnológico (BRASIL, 1995b, 2013) com o intuito de prevenir a exposição ocupacional ao benzeno, apesar de ser notório o fato de não haver limite seguro de exposição. Os valores a serem adotados pelas empresas são relativos à concentração de benzeno no ar e correspondem a 2,5 ppm para as indústrias siderúrgicas e 1,0 ppm para as indústrias químicas e petroquímicas, mas se referem às concentrações ambientais máximas aceitas, não excluindo risco à saúde, devendo ser utilizado como base para programas de melhoria contínua (BRASIL, 1995a).

As principais vias de exposição ao benzeno para a população em geral são as vias respiratória e oral. A via cutânea possui alto índice de absorção, mas é menos frequente, sendo necessário contato dérmico com essa substância na forma líquida (JOHNSON; LANGARD; LIN, 2007). Já para os trabalhadores, a absorção pela pele é uma via importante de contaminação, como a que ocorre, por exemplo, entre os frentistas que utilizam o “paninho” para conter respingos de gasolina no abastecimento de veículos. Em termos de saúde pública, a via de contaminação de maior relevância é a respiratória. Por essa via, a maior parte do benzeno inalado é eliminada pela expiração, a porção absorvida rapidamente chega à corrente sanguínea, distribuindo-se pelos tecidos principalmente aqueles com alto teor lipídico (COSTA, 2001; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1993).

Efeitos tóxicos

Os primeiros relatos dos efeitos danosos à saúde ocasionados pelo benzeno surgiram no final do século XIX, com o aparecimento de anemia em mulheres envolvidas na produção de pneus de bicicletas na Suécia e um caso de hemorragia em um trabalhador de um processo de lavagem a seco na França (MACHADO *et al.*, 2003). Os primeiros estudos realizados em fábricas que utilizavam o benzeno como solvente detectaram o aparecimento de doenças como anemia, leucemia e trombocitopenia (SNYDER; KOCSIS, 1975, *apud* SNYDER; HEDLI, 1996).

No Brasil, o conjunto de sinais, sintomas e complicações, decorrentes da exposição ao benzeno, é chamado de benzenismo. As complicações podem ser agudas, quando ocorre exposição a altas concentrações, em um curto período, ou crônicas quando a exposição se dá por um longo período a concentrações baixas com manifestações clínicas diversas. O quadro clínico contempla sinais e sintomas

de repercussão orgânica múltipla, no qual o comprometimento da medula óssea é mais frequente e significativo (BRASIL, 2006). Outros sintomas incluem fraqueza, dor muscular, sonolência, tontura e sinais infecciosos de repetição (RUIZ, 1985; RUIZ; VASSALO; SOUZA, 1991).

Em altas concentrações, o benzeno ocasiona efeitos agudos com o caráter de irritante moderado de mucosas respiratórias e oculares e edema pulmonar quando inspirado (ACURI *et al.*, 2012). Também pode ocasionar efeitos tóxicos para o Sistema Nervoso Central, causando narco-se e excitação seguida de sonolência, tonturas, cefaleia, náuseas, taquicardia, dificuldade respiratória, tremores, convulsões, perda da consciência e morte (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2007).

Efeitos crônicos são caracterizados por exposições contínuas a baixas concentrações de benzeno. Alterações da atenção, percepção, memória, habilidade motora, função cognitiva, raciocínio lógico, linguagem, aprendizagem e humor também são observados durante os efeitos crônicos da exposição ao benzeno. No sistema auditivo, podem ser observadas perdas auditivas neurosensoriais, zumbidos, vertigens e dificuldades no processamento auditivo (BRASIL, 2006). Exposições prolongadas ao benzeno podem também levar a alterações dermatológicas como eritema e dermatite irritativa. Alguns estudos indicam ainda abortos espontâneos e problemas menstruais (ACURI *et al.*, 2012).

A exposição ao benzeno danifica principalmente a medula óssea, podendo levar a diversos tipos de alterações hematológicas como a hipoplasia, displasia e aplasia (BRASIL, 2006). A aplasia da medula óssea corresponde à depressão de todas as linhagens hematológicas, expressando-se no sangue periférico por leucopenia, plaquetopenia e anemia (WAKAMATSU, 1976). A toxicidade do benzeno também está relacionada ao aparecimento de

doenças onco-hematológicas como as leucemias, sendo a LMA a mais frequente, bem como linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo e mielofibrose (BRASIL, 2006).

Benzeno e câncer

A IARC classificou o benzeno no Grupo 1, o que significa que é considerado uma substância cancerígena ao homem (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018).

O aparecimento de mutações ocorre em todos os seres vivos e faz parte de um dos processos fundamentais para a evolução e diversidade das espécies. Agentes mutagênicos são aqueles capazes de alterar a sequência das bases do DNA, podendo acelerar ou aumentar o aparecimento de mutações. Após passar por várias divisões, uma célula poderá acumular mutações que, se em número elevado, poderão determinar a perda do controle de sua divisão, determinando, assim, o aparecimento de neoplasias (RIBEIRO; MARQUES, 2003).

Um agente cancerígeno é aquele responsável por induzir o aparecimento de neoplasias malignas ou aumentar a sua incidência. O carcinógeno produz um novo crescimento (neoplásico), aumenta a taxa de formação de tumores ou aumenta o número de combinações de tumores malignos ou benignos em uma população (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2013).

Diversos estudos demonstraram associações significativas entre a exposição ocupacional ao benzeno e o aumento na incidência de leucemias (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018). Isso levou a IARC em 1982 a concluir que havia evidências suficientes em seres humanos quanto à carcinogenicidade do benzeno (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1982). Em 1987, a mesma agência classificou o benzeno

como carcinógeno pertencente ao Grupo 1, citando evidências adicionais ao aumento de casos de leucemias em trabalhadores expostos ao benzeno (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1987).

Desde 1987, vários estudos foram realizados em populações expostas ao benzeno. Também foram realizados estudos de caso-controle sobre leucemia infantil com dados sobre benzeno, solventes, gasolina e outras exposições relacionadas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018). Um estudo de coorte realizado na China, englobando 28.460 trabalhadores expostos ao benzeno de 233 fábricas, encontrou 33 casos de leucemia, sendo 23 leucemias agudas e sete crônicas (YIN *et al.*, 1987). Outros estudos também demonstraram um au-

mento na incidência de leucemia mielogênica aguda ou leucemia não linfocítica aguda, em trabalhadores expostos a benzeno (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018).

Acredita-se que o mecanismo genotóxico do benzeno, que produz leucemia, esteja relacionado com seus metabólitos reativos por meio de promoção de mutações nos genes críticos associados à proliferação celular e à diferenciação das células progenitoras da medula óssea, levando a aberrações cromossômicas, recombinações mitóticas aberrantes, mutações de genes e/ou alterações epigenéticas (SMITH *et al.*, 2011). Alguns estudos relacionam a exposição ao benzeno a câncer de mama em mulheres e até em homens (ACURI *et al.*, 2012).

Quadro 16 - Aspectos regulatórios associados ao benzeno

Ano	Legislação	Órgão	Especificação
1992	Decreto Legislativo n.º 76	Congresso Nacional	Aprova textos da Convenção n.º 136 e da Recomendação n.º 144, da OIT, sobre "Proteção Contra os Riscos de Intoxicação Provocados pelo Benzeno"
1994	Decreto n.º 1.253	Presidência da República	Promulga a Conversão n.º 136, da OIT, sobre a Proteção contra os Riscos de Intoxicação Provocados pelo Benzeno
1995	Acordo Nacional do Benzeno	Abiquim; CNI; CNTI; CNTM; CUT; Força Sindical; Fundacentro; IBS; MTb; MS; MPAS; Sinproquim	Conjunto de ações, atribuições e procedimentos para a prevenção da exposição ocupacional ao benzeno, visando à proteção da saúde do trabalhador
1995	Portaria n.º 14	Serviço de Saúde e Segurança do Trabalho	Altera a redação do item "Substâncias Cancerígenas" do Anexo XIII da Norma Regulamentadora NR-15 - Atividades e Operações Insalubres, aprovada pela Portaria MTb n.º 3214, de 08/06/78 - e inclui o Anexo XIII-A "Benzeno"
1995	Instrução Normativa n.º 01	Serviço de Saúde e Segurança do Trabalho	Determinação da concentração de benzeno no ar nos ambientes de trabalho
1995	Instrução Normativa n.º 02	Serviço de Saúde e Segurança do Trabalho	Dispõe sobre a "Vigilância da saúde dos trabalhadores na prevenção da exposição ocupacional ao benzeno", referente ao Anexo 13-A Benzeno, da Norma Regulamentadora n.º 15 - Atividades e Operações Insalubres, aprovada pela Portaria MTb n.º 3.214, de 08/06/78
1996	Portaria n.º 01	Serviço de Saúde e Segurança do Trabalho	Instalar a Comissão Nacional Permanente do Benzeno (CNP-Benzeno)

Continua

Continuação

1998	Portaria n.º 27	Serviço de Saúde e Segurança do Trabalho	Estabelecer os prazos para que os produtores de álcool anidro que utilizam o benzeno como desidratante na destilação azeotrópica promovam a sua substituição
2001	Portaria n.º 33	Secretaria de Inspeção do Trabalho	Divulgar para consulta pública as propostas de reduzir o teor máximo de benzeno em produtos acabados de 1% (um por cento) em volume para 0,1% (v/v), e de estabelecer a obrigatoriedade da rotulagem padronizada de qualquer produto acabado que contenha mais de 100 ppm (volume) de benzeno, indicando a presença e concentração do aromático
2001	Portaria n.º 34	Ministério do Trabalho e Emprego; Secretaria de Inspeção do Trabalho; Divisão de Saúde e Segurança do Trabalho	Publicar o protocolo anexo a essa Portaria, visando a determinar os procedimentos para a utilização de indicador biológico de exposição ocupacional ao benzeno
2001	Portaria n.º 309	Agência Nacional do Petróleo	Estabelece as especificações para a comercialização de gasolinas automotivas em todo o território nacional e define obrigações dos agentes econômicos sobre o controle de qualidade do produto
2003	RDC n.º 252	Anvisa	Proibir, em todo o território nacional, a fabricação, distribuição ou comercialização de produtos avaliados e registrados pela Anvisa que contenham "benzeno" em sua composição, admitida, porém, a presença dessa substância, como agente contaminante, em percentual não superior a 0,1% v/v (zero vírgula um por cento, expresso em volume por volume)
2004	Portaria n.º 775	Ministério do Trabalho e Emprego; Ministério da Saúde	Proíbe a comercialização de produtos acabados que contenham "benzeno" em sua composição, admitindo, porém, alguns percentuais
2004	Portaria n.º 776	Ministério da Saúde	Dispõe sobre a regulamentação dos procedimentos relativos à vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno, e dá outras providências
2011	Portaria n.º 207	Secretaria de Inspeção do Trabalho	Fixa os procedimentos para análise das solicitações de cadastramento de empresas e instituições que utilizem benzeno
2011	Portaria n.º 291	Secretaria de Inspeção do Trabalho	Procedimentos para o cadastramento de empresas e instituições que utilizam benzeno apenas em seus laboratórios, processos de análise ou pesquisa
2013	Resolução n.º 40	Agência Nacional do Petróleo	Regula as especificações das gasolinas de uso automotivo. (Comentário: a Resolução n.º 29 apenas altera o método analítico para determinação de benzeno. A Resolução que estabelece o teor de benzeno na gasolina é a n.º 40; assim, sugiro alterar a referência)
2014	Portaria Interministerial n.º 9	Ministério do Trabalho e Emprego; Ministério da Saúde; Ministério da Previdência Social	Publica a Lista Nacional de Agentes Cancerígenos para Humanos (Linach), como referência para formulação de políticas públicas
2015	Portaria n.º 507	Ministério do Trabalho e Emprego	Fixa os procedimentos para análise das solicitações de descadastramento voluntário, de empresas e instituições que deixem de utilizar benzeno
2016	Portaria n.º 1109	Ministério do Trabalho e Emprego	Aprova o Anexo 2 - Exposição Ocupacional ao Benzeno em Postos Revendedores de Combustíveis (PRC) da Norma Regulamentadora n.º 9 - Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA)

Fonte: Elaboração INCA.

Referências

ARCURI, A. S. A.; CARDOSO, L. M. N. (coord.). **Acordo e legislação sobre o benzeno**: 10 anos. São Paulo: Fundacentro, 2005.

ACURI, A. S. S. *et al.* **Efeitos da exposição ao benzeno para a saúde**. São Paulo: Fundacentro, 2012. (Série benzeno, 1).

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 252**, de 16 de setembro de 2003. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2003. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_252_2003.pdf/9971ae79-3016-442d-b7ff-03dbd6f5f47d. Acesso em: 17 jul. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO (Brasil). **Portaria nº 309 de 27 de dezembro de 2001**. Estabelece as especificações das gasolinas automotivas destinadas ao consumidor final e comercializadas em todo território nacional. Brasília, DF: Ministério de Minas e Energia, 2001.

AGÊNCIA NACIONAL DO PETRÓLEO, GÁS NATURAL E BIOCOMBUSTÍVEIS (Brasil). Resolução nº 40, de 25 de outubro de 2013. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 150, n. 211, p. 55-56, 30 out. 2013.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Interaction profile for: benzene, toluene, ethyl benzene, and xylenes (BTEX)**. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2004.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **2007 CERCLA Priority list of hazardous substances**. Atlanta: ATSDR, 2007. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/previous/07list.html>. Access in: 16 July 2019.

BRASIL. Decreto Legislativo nº 76, de 1992. Aprova textos da Convenção nº 136 e da Recomendação nº. 144, da OIT, sobre “Proteção Contra os Riscos de Intoxicação Provocados pelo Benzeno” [...]. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 130, n. 223, p. 1-2, 20 nov. 1992.

BRASIL. Decreto nº 1.253, de 27 de setembro de 1994. Promulga a Conversão nº 136, da OIT, sobre a Proteção contra os Riscos de Intoxicação Provocados pelo Benzeno [...]. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 132, n. 186, p. 14672-14674, 28 set. 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria interministerial nº 776, de 28 de abril de 2004. Dispõe sobre a regulamentação dos procedimentos relativos à vigilância da saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 141, n. 81, p. 33, 29 abr. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Risco químico**: atenção à saúde dos trabalhadores expostos ao benzeno. Brasília, DF: Ed. Ministério da Saúde, 2006. (Saúde do trabalhador, 7. Protocolos de complexidade diferenciada) (Série A. Normas e manuais técnicos). Disponível em: http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/risco_saude_trabalhadores_expostos_benzeno.pdf. Acesso em: 26 dez. 2019.

BRASIL. Ministério do Trabalho e do Emprego. Portaria nº 507, de 29 de setembro de 2015 Fixa os procedimentos para análise das solicitações de descadastramento voluntário, de empresas e instituições que deixem de utilizar Benzeno. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 152, n. 188, p. 123, 1 out. 2015.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. **Acordo e legislação sobre o benzeno**. São Paulo: Fundacentro, 1995a.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 14, de 20 de dezembro de 1995. Altera a redação do item “Substâncias Cancerígenas” do Anexo XIII da Norma Regulamentadora NR-15 - Atividades e Operações Insalubres - e inclui o Anexo XIII-A “Benzeno”. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 133, n. 245, p. 21865, 22 dez. 1995b.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 34, de 20 de dezembro de 2001. Publica protocolo visando determinar os procedimentos para a utilização de indicador biológico de exposição ocupacional ao benzeno. Brasília, DF: Ministério do Trabalho, 2001. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 137, n. 245, p. 260-261, 27 dez. 2001.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria interministerial nº 775, de 28 de abril de 2004. Proíbe a comercialização de produtos acabados que contenham “benzeno” em sua composição, admitindo, porém, alguns percentuais. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 141, n. 81, p. 33-34, 29 abr. 2004.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Secretaria de Inspeção do Trabalho. **Nota Técnica nº207/2013/CGNOR/DSST/SIT**: critérios para caracterização de risco à Brasília, DF: Ministério do Trabalho e Emprego, 2013. Disponível em: <http://www.quimicosabc.org.br/system/uploads/materials/190/arquivo/mte-nota-tecnica-207-2013.pdf>. Acesso em: 17 jul. 2019.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Previdência Social. Portaria nº 1109, de 21 de setembro de 2016. Aprova o Anexo 2 - Exposição Ocupacional ao Benzeno em Postos Revendedores de Combustíveis - PRC - da Norma Regulamentadora nº 9 - Programa de Prevenção de Riscos Ambientais - PPRA.

Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano 153, n. 186, p. 48-50, 22 set. 2016.

BRASIL. Ministério do Trabalho. Portaria nº 1109, de 21 de setembro de 2016. Aprova o Anexo 2 - Exposição Ocupacional ao Benzeno em Postos Revendedores de Combustíveis - PRC - da Norma Regulamentadora n.º 9 - Programa de Prevenção de Riscos Ambientais - PPRA. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, ano 153, n. 183 p. 48-50, 22 set. 2016.

BRASIL. Secretaria de Inspeção do Trabalho. Portaria nº 291, de 08 de dezembro de 2011. Altera o Anexo 13-A (Benzeno) da Norma Regulamentadora n.º 15 (Atividades e Operações Insalubres) e a Portaria SIT nº 207, de 11 de março de 2011. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, ano 148, n. 236, p. 131, 09 dez. 2011.

CAMPOS, M. A. A. **Teste cometa:** validação do método e avaliação da exposição ocupacional ao benzeno presente na gasolina através dos biomarcadores de exposição e genotoxicidade. 2013. 80 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013.

CORREA, M. J. M. **A construção social do silêncio epidemiológico do benzênismo:** uma história negada. 2008. 177 f. Dissertação (Mestrado em Serviço Social) - Faculdade de Serviço Social, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

COSTA, M. de F. B. da. **Estudo da aplicabilidade do ácido trans, trans-mucônico urinário como indicador biológico de exposição ao benzeno.** 2001. 126 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2001.

FERNANDES, M. *et al.* Atmospheric BTX and polyaromatic hydrocarbons in Rio de Janeiro, Brazil. **Chemosphere**, Oxford, v. 47, n. 4, p. 417-425, Apr. 2002.

GERALDINO, B. R. *et al.* Analysis of benzene exposure in gas station workers using trans,trans-muconic acid. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 17, n. 15, p. 5295, 2020.

HESTER, R. E. *et al.* Chemical carcinogens. *In:* HESTER, R. E.; HARRISON R. M. (org.). **Air pollution and health**. London: The Royal Society of Chemistry, 1998. p. 33-56.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes para a vigilância do câncer relacionado ao trabalho.** 2 ed. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Benzene.** Lyon: IARC, 2018. (IARC Monographs on the identification of carcinogenic ha-

zards to humans, v. 120). Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Benzene-2018>. Access in: 4 May 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Chemical agents and related occupations:** a review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012. p. 249-294. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100-F). Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-24.pdf>. Access in: 17 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Overall evaluations of carcinogenicity:** an updating of IARC monographs: volumes 1 to 42. Lyon, France: IARC, 1987. (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, suppl. 7). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/Suppl7.pdf>. Access in: 11 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some industrial chemicals and dyestuffs.** Lyon, France: IARC, 1982. (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, 29). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono29.pdf>. Access in: 17 July 2019.

JOHNSON, E. S.; LANGARD, S.; LIN, Y. **A critique of benzene exposure in the general population.** *Science of the total environment*, v. 374, n. 2-3, p.183-198, 2007.

MACHADO, J. M. H. *et al.* Alternativas e processos de vigilância em saúde do trabalhador relacionados exposição ao benzeno no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 913-921, 2003.

MARTINS, L. G. **Avaliação da influência das emissões da indústria siderúrgica na exposição não ocupacional ao benzeno.** 2009. 105 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2009.

PERIAGO, J. F.; ZAMBUDIO, A.; PRADO, C. Evaluation of environmental levels of aromatic hydrocarbons in gasoline service stations by gas chromatography. **Journal of Chromatographia A**, New York, v. 778, n. 1-2, p. 263-268, Aug. 1997.

RIBEIRO, L. R.; MARQUES, E. K. A importância da mutagênese ambiental na carcinogênese humana. *In:* RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. **Mutagênese ambiental**. Canoas, RS: Ed. da ULBRA, 2003. Cap 1.

RUIZ, M. A. O problema de leucopenia em Cubatão. **Boletim da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, [São Paulo], v.7, p. 171-172, 1985.

RUIZ, M. A.; VASSALLO, J.; SOUZA, C. A. Morphologic study of the bone marrow o neutropenic patients exposed to benzene of metallurgical indus-

try of Cubatão, S.Paulo, Brasil. **Journal of Occupational Medicine**, Chicago, v. 33, n. 1, p. 83, 1991.

SMITH, M. T. *et al.* Benzene, the exposome and future investigations of leukemia etiology. **Chemico-Biological Interactions**, Limerick, v. 192, n. 1-2, p. 155-159, June 2011.

SNYDER, R.; HEDLI, C. C. An overview of benzene metabolism. **Environmental Health Perspectives**, [Maryland], v. 104, n. 6, p. 1165-1171, Dec. 1996.

SNYDER, R.; KOCSIS, J. J.; DREW, R. Current concepts of chronic benzene toxicity. **CRC Critical Reviews in Toxicology**, [London], v. 3, p. 265-288, 1975.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. **Global chemicals outlook: towards sound management of chemicals**. [Nairobi, Kenya]: United Nations Environment Programme, 2013.

WAKAMATSU, C. T. **Contribuição ao estudo da exposição profissional ao benzeno em trabalhadores de indústria de calçados**. São Paulo. 1976. 120

f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1976.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Action is needed on chemicals of major public health concern**. Geneva: WHO, 2010. (Preventing disease through healthy environments). Available at: http://www.who.int/ipcs/features/10chemicals_en.pdf?ua=1. Access in: 16 July 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Exposure to benzene: a major public health concern**. Geneva: WHO, 2010. (Preventing disease through healthy environments). Available at: <http://www.who.int/ipcs/features/benzene.pdf>. Access in: 16 July 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Programme on Chemical Safety. **Benzene**. Geneva: WHO, 1993. (Environmental health criteria, 150). Available at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc150.htm>. Access in: 16 July 2019

YIN, S. *et al.* Leukaemia in benzene workers: a retrospective cohort study. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 44, n. 2, p. 124-128, Feb. 1987.

TRICLOROETILENO

Introdução

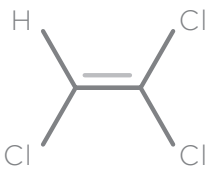
O tricloroetileno é um composto orgânico clorado volátil que tem sido produzido comercialmente desde 1920. Teve sua aplicação inicial como anestésico e removedor de manchas em lavagens a seco (HANSEN *et al.*, 2013). Atualmente, é usado em larga escala em processos industriais pela sua propriedade de dissolver graxas e gorduras (limpeza de peças por processo de eletrodeposição) na lavagem a seco de roupas (*dry-cleaning*) e na extração seletiva de certos alimentos e drogas (como a remoção da cafeína do café). Resíduos de tricloroetileno podem ser encontrados em agrotóxicos, resinas, colas, ceras, tintas e vernizes (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Características gerais

O tricloroetileno é um solvente não inflamável, volátil, incolor, de odor levemente adocicado, com cheiro doce semelhante ao do clorofórmio (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). As características gerais do tricloroetileno podem ser vistas no Quadro 17. Desde a Segunda Guerra Mundial, seu principal uso tem sido como limpador e desengraxante para peças de metal, mas, em virtude do seu uso generalizado, nos últimos anos, foram detectados resíduos de tricloroetileno na água potável e nos alimen-

tos, por conta das fontes de contaminação difusa. Apesar de já ser usado há bastante tempo, o tricloroetileno é considerado pela US-EPA um poluente emergente; isto é, produto químico sem *status* regulatório e com impacto ao meio ambiente e à saúde humana ainda não totalmente compreendida (XAGORARAKI; KUO, 2008).

Quadro 17 - Dados de identificação de tricloroetileno

	C₂HCl₃
Tricloroetileno	Massa Molar: 131,39 g/mol Registro no CAS: 79-01-6 Densidade: 1,46 g/cm ³ Nome IUPAC: Trichloroethylene Apresentação: líquido com alta volatilização Ponto de ebulição: 86,9 °C Baixa solubilidade em água: 1,1 g/L (25°C)

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2012.

Uma das características mais importantes do tricloroetileno é possuir grande volatilidade (pressão de vapor: 60 mmHg à 20°C), ocasionando sua liberação para a atmosfera, por evaporação. Uma vez na atmosfera, o processo dominante de degradação é a reação com radicais de hidroxila (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

O tricloroetileno decompõe-se lentamente na água superficial e é removido principalmente por meio da evaporação para a atmosfera. O tricloroetileno pode entrar lentamente nas águas subterrâneas a partir de águas superficiais contaminadas. Estima-se que o tricloroetileno permaneça nas águas subterrâneas durante longos períodos, uma vez que não é capaz de evaporar rapidamente das águas subterrâneas (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2019).

Uso

A aplicação mais expressiva do tricloroetileno é como solvente para remover a gordura de peças metálicas e, em menor proporção, como matéria-prima para produzir outros produtos químicos, especialmente o gás refrigerante, HFC-134A. O tricloroetileno também tem sido utilizado em diversos processos industriais em todo o mundo com as seguintes aplicações: (1) solvente de extração de gorduras, óleos, gorduras, ceras e alcatrões; (2) pela indústria de transformação de tecidos para limpar algodão, lã, e outros tecidos; (3) em operações de limpeza a seco; e (4) como um componente de adesivos, lubrificantes, tintas, vernizes, descascadores de tinta, agrotóxicos e limpadores de metais frios (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

Exposição ambiental e ocupacional

Em virtude da sua ampla utilização, elevada volatilidade e reduzida solubilidade em água, o tricloroetileno é encontrado em grandes proporções nos compartimentos ambientais, mais especificamente no ar e na água. A

exposição ambiental ao tricloroetileno ocorre principalmente por causa das emissões industriais. A tendência de particionamento do tricloroetileno no ambiente foi calculada da seguinte forma: ar, 97,7%; água, 0,3%; solo 0,004%; sedimento, 0,004% (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Estudo realizado na década de 1990 mostrou que aproximadamente 34% dos suprimentos de água potável que foram testados nos Estados Unidos tiveram algum nível de contaminação por tricloroetileno, e foi relatado que aproximadamente 10% da população dos Estados Unidos tinham níveis detectáveis de tricloroetileno no sangue (ASHLEY *et al.*, 1996). Atualmente, esse composto químico tem sido listado entre os aerobióticos mais frequentemente detectados nas águas subterrâneas (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2014; HANSEN *et al.*, 2013).

Embora o tricloroetileno ainda seja utilizado em larga escala, há um número escasso de trabalhos com dados atuais sobre a questão da exposição ocupacional dos trabalhadores. Em 1995, estimou-se que mais de 400 mil trabalhadores eram expostos anualmente ao tricloroetileno nos Estados Unidos (GIST *et al.*, 1995). No Brasil, um dos poucos estudos sobre o tema mostrou que, em São Paulo, no ano de 1977, foi determinada a concentração de vapores de tricloroetileno no ar em fábricas e oficinas que usavam o tricloroetileno como desengraxante de peças metálicas; observou-se que as concentrações médias de vapores de tricloroetileno em 22% dos locais estavam acima de 100 ppm (limite de tolerância de 78 ppm, segundo a NR15). E 50% dos trabalhadores expostos a vapores de tricloroetileno apresentaram concentrações de ácido tricloro acético (metabólito do tricloroetileno) na urina em torno de 300 mg/L, comprovando a existência de risco ocupacional (STETTINER; GOMES; COLACIOPPO, 1977).

O monitoramento biológico da exposição ao tricloroetileno pode ser realizado medindo os níveis do composto original no ar exalado, ou pela análise de um dos seus metabólitos no sangue ou urina, como o tricloroacético (TCA) e tricloroetanol (WALKER *et al.*, 2016). O metabólito TCA em urina (U-TCA) tem sido usado como biomarcador de exposição, pois fornece dados sobre a exposição. No entanto, essa análise apresenta algumas limitações. A primeira limitação está no fato de que esse biomarcador reflete apenas exposições de curta duração (até o dia anterior de trabalho), não sendo capaz de captar variações no histórico de trabalho, e a segunda limitação está na falta de especificidade, já que o tetracloroetileno também apresenta o TCA como metabólito (WARTENBERG; REYNER; SCOTT, 2000).

O Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional dos Estados Unidos (NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, 1994) estimou que 401 mil funcionários em 23.225 fábricas nos Estados Unidos estavam potencialmente expostos ao tricloroetileno. Essa estimativa foi baseada em uma pesquisa de produtos usados em empresas em 1981-83 e não envolveu medições reais. O projeto europeu Carex (CARcinogen EXposure)

calculou que o número de trabalhadores expostos em 15 países da União Europeia era de aproximadamente 276 mil no início dos anos 1990 (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 1995). A maioria das exposições ocorreu em indústrias de metais, máquinas (incluindo máquinas, aparelhos e aparelhos elétricos) e na fabricação de equipamentos de transporte. Além dessas funções, um número considerável de trabalhadores expostos também foi encontrado na construção civil, no comércio atacadista e varejista, em restaurantes e hotéis, e em serviços pessoais e domésticos, incluindo lojas de lavagem a seco (KAUPPINEN *et al.*, 2000).

Os resultados do CAREX Canada (2012) mostraram que aproximadamente 13 mil trabalhadores foram expostos ao tricloroetileno, sendo 69% destes do sexo masculino. A maioria das exposições ocorre nas atividades de fabricação de metal, impressão e outras atividades como fábricas de decoração de tecidos, produtos têxteis e manufatura de produtos plásticos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

O Quadro 18 apresenta um resumo das ocupações em que pode ocorrer exposição ao tricloroetileno.

Quadro 18 - Possíveis fontes de exposição do tricloroetileno

INDÚSTRIA	TIPO DE EXPOSIÇÃO
Indústrias metalúrgicas: fabricação de metais primários	Solvente desengordurante: móveis de metal, produtos fabricados, máquinas não elétricas, equipamentos elétricos e de transporte, instrumentos e relógios
Indústrias metalúrgicas: operações de manutenção e serviços	Solvente desengordurante: reparo automotivo, manutenção de transporte ferroviário e manutenção de aeronaves
Limpeza a seco e tingimento/limpeza de outros tecidos	Solvente: processo de limpeza de grandes quantidades de têxteis ou removedor de manchas em peças individuais, com uso de tricloroetileno entre 1910 e início dos anos 1960

Continua

Continuação

Produtos e vestuário para fábricas têxteis	Solventes incluindo tricloroetileno: limpeza, dimensionamento ou desejo de têxteis, remoção de substâncias estranhas
Couro e produtos de couro	Remoção de gordura de couro no processamento de couro (até a década de 1960) e desinfecção de couros
Componentes eletrônicos e acessórios	Fabricação de substratos semicondutores e circuitos integrados/fabricação de placas de circuito impresso. Pequeno uso em 1984
Borracha e diversos produtos de plástico	Materiais de ligação e cimentação (degraus e pneus). Tricloroetileno ainda usado na década de 1970
Produção agrícola e química	Fumegante em armazenamento de grãos e relacionado a indústrias e solvente para inseticidas/componente de fungicidas/inseticidas em aerossol de 1930 a 1970
Alimentos e produtos alimentícios	Descafeinação do café e especiarias oleorresinas. Usos pararam em 1977 após o banimento do tricloroetileno como aditivo alimentar pela Agência de Proteção Ambiental
Serviços de saúde	- Anestésico (extrações dentárias, manipulações ortopédicas, cistoscopia, obstetrícia, curativo de queimaduras e procedimentos cirúrgicos curtos semelhantes). Declínio no uso na década de 1970 - Analgésicos, detergentes para pele, medicina veterinária
Produtos químicos e produtos afins	- Extração de resina de madeira e produção de enxofre pulverizado - Fabricação de corante (uso raro na década de 1970) - Veículo em colas, adesivos e cimentos nas indústrias de calçados, espuma e borracha (uso raro na década de 1970)
Tintas, vernizes e esmaltes	Diluyente para tintas e vernizes
Transporte aéreo	Indústria de manutenção de aeronaves (incluindo a limpeza de paraquedas). Utilizado entre 1955 e a década de 1980
Papéis e produtos afins	Indústria de polpa e fabricação de papel na impregnação de caixas de cartão e papelão. Uso raro na década de 1970
Perfumes, cosméticos e outras preparações de higiene	Componente em xampu/limpador seco para cílios postiços/perfumes. Uso proibido desde 1970

 Fonte: Adaptado de Dumas *et al.*, 2018.

A Ficha de Informações de Segurança de Produtos Químicos (FISPQ) é um documento normalizado pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) conforme norma, ABNT-NBR 14.725-4. Esse documento deve ser recebido pelos empregadores que utilizem produtos químicos, tornando-se um documento obrigatório para a

comercialização desse tipo de produto. Essa ficha fornece informações importantes das substâncias químicas e misturas, relacionadas à segurança, saúde e meio ambiente. A FISPQ do tricloroetileno orienta para os seguintes cuidados, após sinais de intoxicação ou exposição nas diferentes vias:

- **Inalação:** Afastar a fonte de contaminação ou transportar a vítima para local arejado. Se houver dificuldades respiratórias, administrar oxigênio. Manobras de ressuscitação cardiopulmonar podem ser aplicadas por pessoal habilitado se a vítima não apresentar sinais vitais. Não utilizar o método de respiração boca a boca. Introduzir a respiração artificial com uma máscara de bolso equipada com válvula de via única ou outro equipamento de respiração adequado. Manter o paciente aquecido e não permitir que a vítima se movimente desnecessariamente. Transportar a vítima para um hospital imediatamente.
- **Contato dérmico:** Lavar a pele com água (ou água e sabão não abrasivo) suavemente, por pelo menos 15 minutos ou até que a substância tenha sido removida. Limpar com algodão embebido em polietilenoglicol 400. Não interromper o enxágue. Em água corrente (chuveiro de emergência) remover roupas, sapatos e outros acessórios pessoais contaminados (cintos, joias etc.). Descartar as roupas e acessórios contaminados ou descontaminar as roupas antes da reutilização. Se a irritação persistir ao repetir o enxágue, requisitar assistência médica.
- **Contato com mucosa ocular:** Não permitir que a vítima esfregue os olhos. Remover o excesso da substância dos olhos rapidamente e com cuidado. Retirar lentes de contato quando for o caso. Lavar o(s) olho(s) contaminado(s) com bastante água deixando-a fluir por, pelo menos, 15 minutos, ou até que a substância tenha sido removida mantendo as pálpebras afastadas durante a irrigação. Cuidado para não introduzir água contaminada no olho não afetado. A vítima deve ser encaminhada ao oftalmologista.
- **Ingestão:** Fazer a vítima beber água (dois copos no máximo), evitar o vômito (perigo de perfuração). Con-

sultar imediatamente um médico. Não tentar neutralizar o agente tóxico.

Efeitos tóxicos

Os efeitos do tricloroetileno para a saúde dependem diretamente da quantidade absorvida e da frequência da exposição. Nas situações agudas, as pessoas que estão expostas a quantidades moderadas podem manifestar cefaleia, tonturas e sonolência. Em grandes quantidades, a exposição pode causar coma e até mesmo a morte (UNITED STATES, c2017). A inalação de altos níveis de tricloroetileno pode acarretar dano a alguns dos nervos na face, além de essa exposição afetar a audição, a visão e o equilíbrio, alterações no ritmo cardíaco, hepatotoxicidade e evidência de dano renal (UNITED STATES, c2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010).

A exposição crônica a baixas doses pode causar esclerodermia (doença sistêmica autoimune), diminuições no desejo sexual e baixa qualidade do esperma (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2014; CHIA *et al.*, 1996). Alguns estudos em modelos animais identificaram aumentos significativos relacionados ao tratamento na incidência geral de anomalias cardíacas em níveis de exposição ambientalmente relevantes (JOHNSON *et al.*, 2003). Além disso, a exposição por curto período em roedores mostrou efeitos nocivos sobre o sistema nervoso, fígado (CHIU, 2011; TANG *et al.*, 2008), sistema respiratório, rins (MOORE, 2010), sangue, sistema imunológico, coração e peso corporal (COOPER *et al.*, 2009; UNITED STATES, c2017).

De acordo com Guyton *et al.* (2014), a neurotoxicidade foi identificada entre os desfechos mais sensíveis, ocorrendo em baixas exposições. A avaliação dos estudos de neurotoxicidade tirou conclusões por meio de um exame dos

domínios afetados (por exemplo, cognição, visão, atividade motora). Além disso, estudos em humanos expostos por inalação sugerem que a exposição crônica ao tricloroetileno pode resultar em decréscimos na visão, memória visuoespacial e, possivelmente, outras alterações que afetam a cognição e a função neuropsicológica.

Estudos recentes têm implicado o solvente tricloroetileno como um fator de risco para câncer, com a evidência mais forte observada para câncer de células renais, câncer de fígado e linfoma não Hodgkin (COPPER *et al.*, 2009; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014; UNITED STATES, c2017).

A US-EPA classificou o tricloroetileno como um carcinógeno humano, independentemente da rota de exposição. Anteriormente, o tricloroetileno havia sido classificado como um “possível carcinogênico humano”. Após a revisão, a agência pode concluir, com base em dados epidemiológicos humanos disponíveis e estudos experimentais mecanísticos, que “tricloroetileno representa um risco potencial à saúde humana, levando a toxicidade não carcinogênica para o Sistema Nervoso Central, rim, fígado, sistema imunológico, sistema reprodutor masculino e feto em desenvolvimento (UNITED STATES, c2017). Além disso, a EPA classificou o tricloroetileno como carcinogênico para seres humanos. Já a IARC classifica o tricloroetileno como do Grupo 2A; pois, apesar das evidências consistentes de carcinogenicidade para animais, existem evidências limitadas em humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014; PURDUE, 2013; WALKER *et al.*, 2016; WARTENBERG, 2000).

Tricloroetileno e câncer

Diversos estudos epidemiológicos mostram relação entre a exposição ao tricloroetileno e o aumento do risco de

câncer de rim, fígado, linfoma não Hodgkin, assim como câncer cervical, doença de Hodgkin e múltiplos mielomas (HANSEN *et al.*, 2013; SCOTT, JINOT, 2011; WARTENBERG, 2000).

Em outubro de 2012, a IARC reclassificou o tricloroetileno como cancerígeno para os seres humanos (Grupo 1). Essa avaliação foi baseada em evidências epidemiológicas, principalmente com estudos do tipo caso-controle, e com animais de laboratório, mostrando que a exposição a esse composto químico causa câncer de rim, além da associação com câncer hepático e linfoma não Hodgkin (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Apesar de os estudos epidemiológicos do tipo coorte terem mostrado fraca associação entre a exposição ao tricloroetileno e câncer, o conjunto das outras informações permitiram assegurar que esse agente é carcinogênico para humanos. As evidências para tal afirmação foram relacionadas a quatro pontos importantes (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014), a saber: (1) a toxicocinética – absorção, distribuição, metabolismo e eliminação – foi bem caracterizada nos modelos com animais e humanos; (2) as enzimas metabolizadoras envolvidas no processo são semelhantes entre humanos e animais – metabolismo oxidativo mediado pelo citocromo P450 e conjugação da glutatona (GSH) mediada pela enzima Glutaciona S-Transferase (GST); (3) metabólitos reativos aos rins e produzidos a partir da reação de conjugação da glutatona foram observados em estudos com animais e humanos; e por fim (4) esses metabólitos reativos – formados a partir da conjugação da glutatona – mostraram-se genotóxicos em diversos sistemas avaliados (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Moore *et al.* (2010) realizaram um estudo de caso-controle na Europa Central para avaliar o risco associado à

exposição ocupacional ao tricloroetileno, pela análise de históricos detalhados do processo de trabalho. Observou-se uma evidência forte de que a exposição ao tricloroetileno está associada ao aumento do risco de câncer renal, particularmente entre indivíduos portadores de polimorfismos em genes que são importantes no metabolismo redutivo desse químico.

Vários estudos epidemiológicos mostram uma forte associação entre a exposição ao tricloroetileno e o aumento da incidência de diversos tipos de tumores (BUHAGEN *et al.*, 2016; GUHA *et al.*, 2012). Além disso, fatores epigenéticos e risco de câncer foram recentemente associados à exposição ao tricloroetileno (BACCARELLI; BOLLATI, 2009).

Hansen *et al.* (2013) apresentam um resumo de três estudos de coortes agrupadas baseados em trabalhadores que foram expostos ocupacionalmente ao tricloroetileno em diferentes atividades. Foram monitorados ao todo 5.553 trabalhadores na Finlândia, Suécia e Dinamarca. Os participantes do estudo foram monitorados pela medição do U-TCA durante o período de 1947 a 1989 e acompanhados para verificar o aparecimento de câncer. Foi verificada uma correlação estatisticamente significativa para câncer primário de fígado e câncer do colo do útero. Os autores relatam não terem observado um aumento estatisticamente significativo do risco de câncer renal, linfoma não Hodgkin ou adenocarcinoma esofágico.

Scott & Jinot (2011), em uma revisão sistemática, estudaram a consistência do aumento das estimativas de câncer renal em muitos estudos independentes em diferentes modelos e populações em países distintos em diversas funções que envolvem a exposição ao tricloroetileno. Os autores relatam a existência de um risco aumentado para câncer renal, pois quaisquer fatores de confundimento não seriam capazes de fornecer explicações alternativas para o aumento observado no risco nesses locais de tra-

balho. Dados reais, mas menos robustos, mostram relação entre exposição ao tricloroetileno, linfoma não Hodgkin e câncer de fígado, no entanto, os vieses de publicação e dados menos precisos contribuem para maior incerteza dessa associação.

Muitos trabalhos apresentam dados inconsistentes nos resultados e ocorre uma grande variação entre os estudos em função do tempo de acompanhamento, o desenho do estudo (coorte ou caso-controle), no desfecho avaliado (mortalidade ou incidência) e, em particular, nos métodos de avaliação da exposição. Portanto, estudos de coorte sobre incidência de câncer com evidências confiáveis de exposição ao tricloroetileno e acompanhamento em longo prazo podem ser particularmente úteis para esclarecer melhor a questão da carcinogenicidade do tricloroetileno em humanos.

O tricloroetileno é cancerígeno para os seres humanos por todas as vias de exposição e representa um perigo potencial para a saúde humana por toxicidade não relacionada ao câncer, como alterações no Sistema Nervoso Central, os rins, o fígado, os sistemas imunológico e hematológico, além das alterações reprodutivas e sobre o desenvolvimento de embriões e feto (UNITED STATES, c2017).

Medidas de controle

Para evitar a exposição a gases potencialmente tóxicos como o tricloroetileno, são usadas medidas de controle. A ventilação é a medida de controle mais comum. Os sistemas de ventilação bem projetados e com manutenção periódica são capazes de remover vapores tóxicos, fumaça, névoas ou poeiras do local de trabalho antes que os trabalhadores sejam expostos. Alguns ambientes de trabalho podem precisar de um sistema completo de exaustores e dutos para fornecer ventilação aceitável.

Referências

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 14725-4**: ficha de informações de segurança de produtos químicos - FISPQ. Rio de Janeiro: ABNT, 2014.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Draft toxicological profile for trichloroethylene**. [Atlanta, GA]: Department of Health and Human Services; Public Health Service, 2014. 472 p.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for trichloroethylene**: update draft for public comments. Atlanta, GA: ATSDR, 1995.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for trichloroethylene (TCE)**. Atlanta, GA: ATSDR, 2019.
- ARTENBERG, D.; REYNER, D.; SCOTT, C. S. **Trichloroethylene and cancer: epidemiologic evidence**. *Environmental Health Perspectives*, [Durham], v. 108, suppl. 2, p. 161-176, May 2000.
- ASHLEY D. L. *et al.* Measurement of volatile organic compounds in human blood. *Environmental Health Perspectives*, [Durham], v. 104, suppl. 5, p. 871-877, 1996.
- BACCARELLI, A.; BOLLATI, V. Epigenetics and environmental chemicals. *Current Opinion in Pediatrics*, Philadelphia, v. 21, n. 2, p. 243-251, Apr. 2009.
- BOYER, A. S.; FINCH, W. T.; RUNYAN, R. B. Trichloroethylene inhibits development of embryonic heart valve precursors in vitro. *Toxicological Sciences*, Cary, v. 53, p. 109-117, 2000.
- BUHAGEN, M. *et al.* Association between kidney cancer and occupational exposure to Trichloroethylene. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, Hagerstown, MD v. 58, n. 9, p. 957-959, 2016.
- CHIA, S. E. *et al.* Semen parameters in workers exposed to trichloroethylene. *Reproductive Toxicology*, [New York], v. 10, n. 4, p. 295-299, July/Aug. 1996.
- CHIU, W. A. Trichloroacetic acid: updated estimates of its bioavailability and its contribution to trichloroethylene induced mouse hepatomegaly. *Toxicology*, Limerick, v. 285, n. 3, p. 114-125, July 2011.
- COOPER, G. S. *et al.* Evidence of autoimmune-related effects of trichloroethylene exposure from studies in mice and humans. *Environ Health Perspect*, [Durham], v. 117, n. 5, p. 696-702, May 2009.
- DUMAS, O. *et al.* Respiratory effects of trichloroethylene. *Respiratory Medicine*, Oxford, v. 134, p. 47-53, 2018.
- GIST, G. L. *et al.* Trichloroethylene: a review of the literature from a health effects perspective. *Toxicology and Industrial Health*, London, v. 11, n. 3, p. 253-307, 1995.
- GUHA, N. *et al.* Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncology*, London, v. 13, n. 12, p. 1192-1193, 2012.
- GUYTON, K. Z. *et al.* Human health effects of tetrachloroethylene: key findings and scientific issues. *Environmental Health Perspectives*, [Durham], v. 122, n. 4, p. 325-334, Apr. 2014.
- HANSEN, J. *et al.* Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene: analysis of three nordic cohort studies. *Journal of National Cancer Institute*, Oxford, v. 105, n. 12, p. 868-877, June 2013.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents**. Lyon, France: IARC, 2014. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 106).
- JOHNSON, P. D. *et al.* Threshold of trichloroethylene contamination in maternal drinking waters affecting fetal heart development in the rat. *Environmental Health Perspectives*, [Durham], v. 111, n. 3, p. 289-292, 2003.
- KAUPPINEN, T. *et al.* Occupational exposure to carcinogens in the European Union. *Occupational Environmental Medicine*, London, v. 57, n. 1, p. 10-18, Jan. 2000.
- KIM, I. *et al.* The Relationship between the occupational exposure of trichloroethylene and kidney cancer. *Annals of Occupational and Environmental Medicine*, London, v. 26, [p.12-20], 2014.
- MANUAL de segurança e saúde no trabalho: normas regulamentadoras - NRs. 11. ed. [São Caetano do Sul]: Difusão, 2014. 219 p.
- MOORE, L. E. *et al.* Occupational trichloroethylene exposure and renal carcinoma risk: evidence of genetic susceptibility by reductive metabolism gene variants. *Cancer Research*, Chicago, v. 70, n. 16, p. 6527-6536, Aug. 2010.
- NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **Manual of analytical methods (NMAM)**. Cincinnati, OH: Public Health Service, 1994.
- PURDUE, M. P. Trichloroethylene and Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Cary, v. 105, n. 12, p. 844-846, 2013.

SCOTT, C. S.; JINOT, J. Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 8, n. 11, p. 4238-4272, Nov. 2011.

STETTINER, H. M. A.; GOMES, J. da R.; COLACIOPPO, S. Risk of occupational intoxication due to trichloroethylene in grease removal operations in the county of S. Paulo, Brazil. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 11, n. 3, p. 395-404, 1977.

TANG, X. *et al.* Characterization of liver injury associated with hypersensitive skin reactions induced by trichloroethylene in the guinea pig maximization test. **Journal of Occupational Health**, Queensland, v. 50, n. 2, p. 114-121, 2008.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **Risk management for Trichloroethylene (TCE)**. Washington, DC: Environmental Protection

Agency, c2017. Available at: <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/risk-management-trichloroethylene-tce#what>. Access in: 18 July 2019.

XAGORARAKI, I.; KUO, D. Water pollution: emerging contaminants associated with drinking water. *In*: HEGGENHOUGEN, K. (ed.). **International encyclopedia of public health**. Amsterdam: Elsevier; Academic Press, 2008. v. 6. p. 539-550.

WALKER D. I. *et al.* High-resolution metabolomics of occupational exposure to trichloroethylene. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 45, n. 5, p. 1517-1527, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for indoor air quality: selected pollutants**. Geneva: World Health Organization, 2010. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260127>. Access in: 18 July 2019.

FORMALDEÍDO

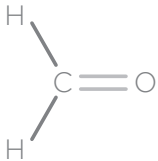
Introdução

O formaldeído é reconhecido como carcinógeno para humanos pela IARC, com evidências suficientes de associação com câncer de nasofaringe e leucemia (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). O formaldeído é encontrado como um produto natural na maioria dos sistemas vivos e no ambiente. Como consequência do metabolismo oxidativo, ele pode se formar em mamíferos e ainda ocorre naturalmente em frutas e em alguns alimentos. Além dessas fontes naturais, podem ocorrer exposições não ocupacionais em consequência dos processos que envolvem combustão, como nas emissões de veículos motorizados, usinas de energia, incineradores, refinarias, fogões a lenha e aquecedores de querosene. Esse agente químico é produzido em larga escala e a exposição em ambientes ocupacionais ocorre em trabalhadores industriais, de laboratórios e de hospitais ou de outros ambientes que manipulam diretamente o formaldeído, e que são expostos a níveis mais elevados do que a população em geral (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2006). No Brasil, o limite de tolerância ocupacional é de 1,6 ppm (2,3 mg/m³), até 48 horas/semana (BRASIL, 1978), sendo que, na maioria dos países, os limites de exposição são mais restritivos (< 1,0 ppm, o que corresponde a 1,23 mg/m³, 1 atm e 25°C) (SCIENTIFIC COMMITTEE ON OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS, 2016; THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, 1994).

Características gerais

Formaldeído é um gás à temperatura ambiente, incolor, estável, inflamável e tem um odor sufocante (UNITED STATES, c2019). É normalmente comercializado a 37% em peso, em solução aquosa, contendo porcentagens variáveis de metanol, como estabilizante. Em solução é usualmente chamado de formol ou formalina. Em solução aquosa diluída, a forma predominante do formaldeído é o seu monômero hidratado, o metileno glicol. O formaldeído (FA) pode ser vendido na forma sólida como seu trímero cíclico, o trioxano ((CH₂O)₃), ou seus polímeros, paraformaldeído, com 8-100 unidades de FA (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2006; OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION, 2011) (Quadro 19).

Quadro 19 - Dados de identificação do formaldeído

 <p>Formaldeído</p>	<p>CH₂O</p> <p>Massa Molar: 30,03 g/mol Registro no CAS: 50-00-0 Nome químico: Formaldeído Nome IUPAC: Metanal Apresentação: Gás incolor com odor sufocante Forma líquida: Formalina ou formol (37% em água) Forma sólida: Paraformaldeído</p>
--	--

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2006; Formaldehyde, [2016?]; National Institutes of Health, 2018.

O formaldeído exógeno pode ser obtido a partir da oxidação catalítica do metanol (CH_4O) derivado de combustíveis fósseis, biomassa, emissões de gases de plantas e até mesmo do CO_2 da atmosfera (SANHOOB *et al.*, 2012).

Pequenas quantidades de formaldeído são encontradas em frutas e em alguns alimentos e, durante o cozimento de alguns alimentos, pode ser liberado para o ambiente (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). A forma endógena do formaldeído é produzida pelos mamíferos em consequência do metabolismo oxidativo, como pela oxidação do metanol (FORMALDEHYDE, [2016?]; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012; TULPULE, HOHNHOLT, DRINGEN, 2013).

Uso

O formaldeído é amplamente utilizado na área industrial e, também na biomédica, possuindo diferentes denominações, conforme sua forma ou diluição (Quadro 20) (FORMALDEHYDE, [2016?]; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2018). Na área industrial, é usado principalmente para fazer resinas usadas em materiais de construção, revestimentos para papel, tecidos, roupas e fibras sintéticas. Os materiais de construção com formaldeído incluem materiais de isolamento, colas e produtos de madeira prensada e compensada e painéis de fibras. Além disso, é usado na síntese de produtos químicos (1,4-butanodiol, diisocianato de 4,4'-difenilmetano, pentaeritritol, e hexametilenotetramina) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). No caso dos fertilizan-

tes, o formaldeído é utilizado junto com a ureia para a formação de longas cadeias poliméricas de ureias metiladas, que aumentam o tempo de liberação de nitrogênio, por conta da decomposição lenta pelos microrganismos do solo, sendo utilizado para agricultura e jardinagem (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2018; UNITED STATES c2019).

Na área biomédica, o formaldeído pode ser utilizado em laboratórios de patologia, anatomia, forense, em pesquisa e em clínica veterinária (NIELSEN; LARSEN; WOLKOFF, 2016). A formalina corresponde às soluções aquosas de concentrações de 30% a 50% de formaldeído (sendo a mais utilizada de 37%) e 10% a 20% de metanol (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2006). O metanol é utilizado em razão da instabilidade do formaldeído em meio aquoso. Nesses casos, é utilizado como agente antimicrobiano, antisséptico, conservante, fixador histológico e desinfetante, porque desnatura as proteínas e ácidos nucleicos, por meio da alquilação dos grupos essenciais ($-\text{NH}_2$ e $-\text{OH}$) (LEVINSON, 2016). É usado como um agente antimicrobiano em produtos biológicos, como a vacina da hepatite B e nos esterilizadores das membranas de diálise renal (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2018).

Nos Estados Unidos, o formaldeído é registrado para uso em agrotóxicos como fumigante, dependendo das normas sanitárias vigentes (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2018), sendo seu principal uso em aviários, suinoculturas, fábricas de processamento e embalagem de citrus e de cogumelo.

Quadro 20 - Usos do formaldeído

Denominações das diferentes formas do formaldeído	USO	
	Área industrial	Área biomédica/saúde
Aldeído fórmico	Agente antimicrobiano	Antisséptico
Metil aldeído	Desinfetante	Conservante de medicamentos
BFV	Fabricação de embalagens	Conservante de cosméticos
Formalina	Indústria têxtil	Fumegante
Formalite	Produção de cola	Desinfetante
Formol	Produção de fertilizantes	Embalse
Karsan	Produção de madeiras	Fixador histológico
Metaldeído	Produção de materiais de construção	Solvente
Metanal	Produção de materiais de isolamento	
Metil aldeído	Produção de papéis	
Metileno glicol	Produção de plástico	
Morbicida	Produção de resina	
Óxido metileno	Produção de vernizes	
Oximetileno	Produção tintas e revestimento	
Oxometano	Síntese de produtos químicos	
Paraformaldeído		
Paraformol		
Parafórmico		
Poliformaldeído		
Polioximetileno		
Polioximetileno glicol		

Fontes: Formaldehyde, [2016?]; International Agency for Research on Cancer, 2012; Occupational safety and Health Administration, 2011b..

Exposição ambiental e ocupacional

No ambiente, as principais fontes de formaldeído são os processos de combustão, tais como: emissões de veículos motores, usinas/centrais elétricas, incineradores, refinarias, fogões a lenha e a gás, aquecedores de querosene, fumaça de incêndios e também da fumaça tabagística (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2016, 2018). Uma vez no ar, o formaldeído é rapidamente degradado a partir de processos fotoquímicos, de precipitação e biodegradação (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2010). As concentrações de formaldeído no ar exterior são geralmente inferiores a 0,02 mg/m³ em ambientes urbanos e 0,001 mg/m³ em áreas despovoadas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Nos ambientes internos², o formaldeído é um contaminante comum do ar. Segundo a OMS, a qualidade do ar interior para formaldeído seria em valores inferiores a 0,1 mg/m³ (período de 30 minutos) para efeitos de curto prazo (eg. irritação nos olhos, nariz, mucosas e trato respiratório superior) e de longo prazo (eg. câncer nasofaringe e leucemias) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Nos países industrializados, Estados Unidos e Europa, as concentrações encontradas são aceitáveis e variam de 5 a 60 µg/m³, enquanto, em países asiáticos, como a China, as concentrações são mais elevadas (< 300 µg/m³) (NIELSEN; LARSEN; WOLKOFF, 2016). No Brasil, os níveis de formaldeído variam nos ambientes internos com concentrações médias de 2,2 a 105,7 µg/m³ (Tabela 6).

Exposições ocupacionais em níveis acima de 1 ppm (1,23 mg/m³, 1 atm e 25°C) ocorrem principalmente na

fabricação de resinas, de plásticos de tecidos, de madeira, de papel e celulose; fundições, indústria de construção; laboratório de anatomia e serviço de embalsamento (Tabela 7).

Quanto às várias formas e respectivas concentrações de exposição dos trabalhadores ao FA, a monografia volume 88 da IARC (2006) apresentou dados revisados (naquela época) referentes à exposição ocupacional a esse agente químico por tipo de indústria, sendo os seguintes resultados: a) exposições contínuas a concentrações mais elevadas (2 a 5 ppm; 2,5 a 6,1 mg/m³) – envernizamento de móveis e pisos de madeira, acabamento de tecidos, indústria têxtil, tratamento de peles (casacos etc.); b) exposições em curto prazo em níveis altos (3 ppm e mais elevado; ≥ 3,7 mg/m³) – embalsamadores, patologistas, e trabalhadores da indústria de papel; c) concentrações mais baixas geralmente têm sido encontradas durante a fabricação de fibras de vidro, abrasivos e borracha, e em indústrias de produção de formaldeído (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

A Agência Norteamericana de Saúde Ocupacional (do inglês, *The National Institute for Occupational Safety and Health* - Niosh) detectou níveis de formaldeído de até 8 ppm (9,84 mg/m³) em salas de autópsia de hospitais e até 2,7 ppm (3,3 mg/m³) em laboratórios de anatomia (HARRISON, 2013). No Brasil, Ochs *et al.* (2011) avaliaram as concentrações desse composto químico em 36 amostras coletadas no Departamento de Morfologia de uma universidade pública e as concentrações variaram entre 0,18 e 0,20 mg/m³ no corredor entre as salas dos professores, 0,03 a 0,37 mg/m³ no *hall* de entrada, 0,22 a 2,07 mg/m³ no laboratório de anatomia, 2,21 a 2,52 mg/m³, na sala de embalsamento.

² Edifícios de escritórios, edifícios públicos, colégios, bibliotecas, hospitais, teatros, restaurantes e residências (ROQUETTI; TAKEDA, 2014).

Tabela 6 - Concentrações de formaldeído em ambientes internos no Brasil

Locais	Concentrações	
	Média ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Intervalo ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Creche Fiocruz - RJ	2,2	0,0 - 6,8
Caixa forte de banco - RJ	4,0	8,1 - 11,7
Prédio com limpeza de dutos - RJ	12,4	5,2 - 29,6
Biblioteca de Manguinhos Fiocruz - RJ	15,2	8,2 - 23,6
Escritórios, restaurantes e hotéis - SP, RJ, Campinas	20,4	6,1 - 60,7
Gráfica - RJ	21,3	5,7 - 37,2
Prédio sem limpeza de dutos - RJ	22,2	20,6 - 37,5
Castelo Fiocruz - RJ	24,3	8,4 - 35,9
Escritórios, laboratório, museu, escola, hospital, biblioteca e residência - SP	29,0	188,0 (máximo)
Prédio do Centro - RJ	33,2	5,0 - 48,9
Prédio do Centro - RJ (Reavaliação)	41,2	18,1 - 74,4
Prédio do INCQS/Fiocruz - RJ	36,7	6,3 - 123,0
Edifício de escritórios - RJ	40,0	12,2 - 99,7
Laboratório, biblioteca, <i>hall</i> - Araraquara - SP	54,6	23,0 - 91,8
Escritório reformado - RJ	86,2	60,1 - 121,6
Escritório - RJ	105,7	96,6 - 110,0
Residências - RJ	Sem informação	40,0
Ambientes não industriais - RS	Sem informação	10 - 740 ppb

Fonte: Adaptado de Gioda; Aquino Neto, 2003.

Tabela 7 - Concentrações médias de formaldeído por ocupação e processo industrial

Ocupações	Número de mensurações	Países	Faixa de níveis médios	
			Ppm	mg/m ³
Bombeiros	155	USA	0,05 - 0,55	0,06 - 0,68
Desinfecção em hospitais	155	Alemanha Finlândia Itália USA	0,05 - 0,8	0,06 - 1,1
Embalsamento	285	Canadá Finlândia Suécia USA	0,16 - 4,2	0,19 - 5,0
Escape de motor	53	Sem informação	0,03	0,04
Escritórios	142	Brasil Austrália Suécia China USA	Sem informação	0,008 - 1,4
Fábrica têxtil	181	Finlândia Suécia	0,2 - 1,9	0,2 - 2,5
Fabricação resinas à base de formaldeído e outros produtos químicos	241	Finlândia USA Suécia	0,1 - 14,2	0,1 - 17,5
Fábricas de móveis	590	Finlândia Suécia Dinamarca Egito	0,2 - 1,5	0,3 - 1,8
Fábricas de papel	842	Suécia USA Finlândia 12 países*	0,2 - 7,4	0,3 - 9,1
Fábricas de vestuários	631	USA Finlândia	< 0,01 - 1,0	< 0,01 - 1,2
Fundições	143	Finlândia Suécia	0,1 - 2,8	0,1 - 3,4

Continua

Continuação

Indústria de construção	93	Finlândia USA Suécia	0,1 - 4,3	0,2 - 5,3
Laboratórios de Anatomia	320	Alemanha Áustria Canadá China Japão Turquia USA	0,2 - 3,0	0,25 - 3,7
Laboratórios de Histopatologia	140	Alemanha Finlândia Israel USA Turquia Suécia	0,3 - 0,5	0,4 - 0,7

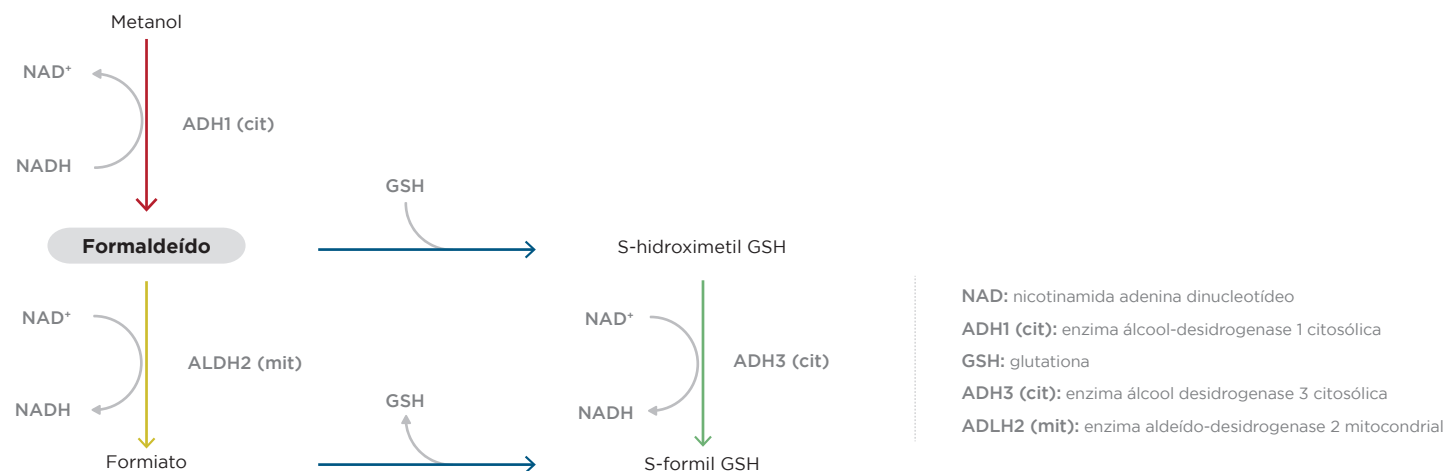
Fonte: Adaptado de International Agency for Research on Cancer, 2006.
Nota: *Sem especificação.

No Brasil, a partir do ano 2000, o formaldeído começou a ser utilizado nas formulações de produtos para alisamento e redução de volume dos fios de cabelo (QUINTÃO, 2013). Esse cenário contribuiu para que os clientes e os trabalhadores de salões de beleza sejam expostos ao FA, por dois motivos: utilização indevida (e até ilícita) desse produto, como alisante de cabelos; e utilização de outros produtos químicos que, ao serem aquecidos, sofrem alterações na estrutura química e se transformam em FA. Nos dois casos, o formaldeído é inalado em elevadas concentrações – principalmente pelo profissional que faz a aplicação desses produtos no cabelo do cliente, mas também, em menores concentrações, por outros profissionais e pessoas que estejam no local. Em estudo recente, realizado no Brasil, Peteffi *et al.* (2016) encontraram concentrações ambientais em quatro salões de beleza que utilizavam produtos à base de formaldeído de no mínimo 0,07 e no máximo 0,16 ppm. Os produtos utilizados nos salões continham valores superiores (>0,2%) ao permitido pela Anvisa.

Efeitos tóxicos

O formaldeído reage com macromoléculas do DNA e de proteínas nos organismos vivos (TULPULÉ; HOHNHOLT; DRINGEN, 2013), portanto, as vias de biotransformação são importantes para a eliminação desse agente químico e, conseqüentemente, a defesa do organismo contra os seus efeitos nocivos. O metabolismo do formaldeído endógeno e exógeno ocorre na presença da desidrogenase citosólica (ADH1), sendo oxidado a metanol; e na presença da glutatona (GSH) forma um aduto (S-hidroxi metilglutatona) que é reduzido a ácido fórmico (formiato) via mitocondrial e citosólica por meio das desidrogenases ALDH2 e ADH3, respectivamente (Figura 11).

O formaldeído exógeno, oriundo dos produtos químicos, é altamente solúvel em água e, portanto, é absorvido principalmente pelas mucosas do nariz, pelo trato respiratório superior e pelos olhos (BRUCKNER; ANAND; WARREN, 2013). Nos níveis de 0,5 a 1 ppm, possui odor detectável, de 2 a 3 ppm, induz irritação leve, e de 4 a 5 ppm é intolerável para a maioria das pessoas.

Figura 11 - Metabolismo do formaldeído


Fonte: Adaptado de Tulpule; Hohnholt; Dringen, 2013.

Por via inalatória, o formaldeído pode causar broncoconstrição via nervo vago a partir da atuação nas fibras nervosas sensoriais do nervo trigêmeo (BRUCKNER; ANAND; WARREN, 2013), resultando em asma (OSHA, 2011b), espasmos, tosse, chiado e edema pulmonar não cardiogênico (BALMES, 2012). A inalação do ar com concentrações acima de 20 ppm é considerada altamente perigosa à saúde humana (BALMES, 2012). Além disso, o formaldeído causa precipitação de proteínas e pode desencadear necrose nos tecidos expostos, com isso pode produzir irritação local imediata no trato respiratório superior (BALMES, 2012).

A ingestão de soluções de formaldeído é corrosiva e pode gerar lesões esofágicas e gástricas graves, dependendo da concentração. Letargia e coma também são relatados, assim como acidose metabólica, dependendo da quantidade ingerida ou pelo acúmulo de uns dos seus principais metabólitos, o ácido fórmico (BALMES, 2012). A ingestão de aproximadamente 30 ml de solução de formaldeído

a 37% foi reportada como causa de morte de um adulto (BALMES, 2012). As intoxicações agudas podem ser diagnosticadas por meio do histórico de exposição e irritações nas membranas das mucosas das vias respiratórias ou no trato gastrointestinal. O tempo de meia-vida do formaldeído é de 1 a 1,5 minutos e os níveis séricos do metabólito formiato podem indicar melhor a gravidade da intoxicação (BALMES, 2012).

Formaldeído e câncer

A IARC classificou, em 2004, o formaldeído como Grupo 1; ou seja, é um agente comprovadamente cancerígeno a seres humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2006, 2012). Foram encontradas evidências suficientes para o risco de desenvolvimento de câncer de nasofaringe e leucemias e dados em bioensaios de animais para os cânceres de cavidade nasal e de seios paranasais, pulmão e outros cânceres hematológicos.

Os cânceres podem ser prevenidos por intermédio do conhecimento dos potenciais fatores de risco, como os relacionados aos hábitos de vida (tabagismo, etilismo, inatividade física, alimentação inadequada, entre outros) e exposições ocupacionais e ambientais, como a do formaldeído. No Brasil e no mundo, os tumores sólidos, como o de pulmão, são os tipos mais incidentes e as principais causas de morte por câncer em homens e mulheres, respectivamente (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015; TORRE *et al.*, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Para as neoplasias que acometem a cabeça e o pescoço (cavidade oral), foram estimados cerca de 300 mil casos novos no mundo, em 2012, sendo que, desses, aproximadamente dois terços são no sexo masculino. Entre os tumores hematológicos, o linfoma não Hodgkin é o mais incidente e as leucemias têm as maiores taxas de mortalidade.

A carcinogênese envolve processos nos quais uma série de mutações e alterações epigenéticas transformam a célula normal em uma maligna, portanto, não existem limites seguros para o FA, porque ele é genotóxico. A genotoxicidade envolve instabilidade genômica por meio da formação de adutos no DNA e ligações cruzadas com macromoléculas e com proteínas que participam do mecanismo de reparo, gerando assim mutações e efeitos clastogênicos, tais como quebras do DNA, aberração cromossômica, micronúcleos e indução de troca de cromátides irmãs (NIELSEN; LARSEN; WOLKOFF, 2016). Além disso, alterações epigenéticas como a perda da metilação do DNA, alterações das histonas e a desregulação de miRNAs são descritas como possíveis mecanismos de carcinogenicidade do formaldeído (CHAPPEL *et al.*, 2016).

Legislações nacionais

Quadro 21 - Aspectos regulatórios relacionados ao formaldeído

Ano	Legislação	Órgão	Especificação
1978	Norma regulamentadora n.º 15 ^a	Ministério do Trabalho e Emprego	O formaldeído é um dos agentes químicos cuja insalubridade é caracterizada por limite de tolerância e inspeção no local de trabalho. No período de até 48 horas/semana, o limite de tolerância é de 1,6 ppm (2,3 mg/m ³)
2000	RE n.º 176	Anvisa	Determina a publicação de Orientação Técnica elaborada por Grupo Técnico Assessor, sobre Padrões Referenciais de Qualidade do Ar Interior, em ambientes climatizados artificialmente de uso público e coletivo. Recomenda que sejam adotadas para fins de pesquisa e com o propósito de levantar dados sobre a realidade brasileira das possíveis fontes de poluentes. A recomendação é da seleção de materiais de construção, acabamento e mobiliário que possuam ou emitam menos formaldeído; usar produtos domissanitários que não conttenham formaldeído
2001	RDC n.º 162	Anvisa	Concentração < 0,2% de formaldeído para conservante de produtos
2005	RDC n.º 215	Anvisa	Concentração < 5% de formaldeído como agente endurecedor de unhas

Continua

Continuação

2008	RDC n.º 37	Anvisa	Proíbe o uso de pastilhas contendo formol ou paraformaldeído (substância sólida feita com formol) nos processos de desinfecção e esterilização de artigos, superfícies e equipamentos, em ambientes domiciliares ou coletivos e em serviços submetidos ao controle e à fiscalização sanitária de equipamentos médico-hospitalares
2009	RDC n.º 36	Anvisa	Proíbe a exposição, a venda e a entrega ao consumo de formol ou de formaldeído (solução a 37%) em drogaria, farmácia, supermercado, armazém e empório, loja de conveniência e <i>drugstore</i> A adição de formol ou de formaldeído a produto cosmético acabado em salões de beleza ou qualquer outro estabelecimento acarreta riscos à saúde da população, contraria o disposto na regulamentação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e configura infração sanitária nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis
2013	RDC n.º 15	Anvisa	O formaldeído e paraformaldeído como conservante terá a concentração máxima autorizada no produto de 0,1% em produtos de higiene oral e 0,2% em outros produtos não destinados à higiene oral; expresso como formaldeído livre. É proibido em sistemas pulverizáveis (como aerossóis e <i>sprays</i>)

Fonte: Elaboração INCA.

Nota: *A última atualização da Norma Regulamentadora foi realizada no ano de 2014.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 162, de 11 de setembro de 2001. Estabelece a lista de substâncias de ação conservantes para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 138, n. 175, p. 37-38, 12 set. 2001.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 15, de 26 de março de 2013. Aprova o Regulamento Técnico “Lista de substâncias de uso cosmético: Acetato de chumbo, Pirogalol, Formaldeído e Paraformaldeído” e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 150 n. 59, p. 55, 27 mar. 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 184, 22 de outubro de 2001. Dispõe sobre registro de produtos saneantes domissanitários e afins, de uso domiciliar, institucional e profissional, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 138, n. 203, p. 42, 22 out. 2001.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 215, de 25 de julho de 2005. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 142, n. 146, p. 119, 26 jul. 2005.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 37 de 3 de junho de 2008. Proíbe o uso de pastilhas contendo paraformaldeído ou formaldeído nos processos de desinfecção e esterilização. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 145, n. 105, p. 53, 4 jun. 2008

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução - RE nº 176, de 24 de outubro de 2000**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2000.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução nº 36, 17 de junho de 2009. Dispõe sobre a [proibição] a exposição, a venda e a entrega ao consumo de formol ou de formaldeído (solução a 37%) em drogaria, farmácia, supermercado, armazém e empório, loja de conveniência e *drugstore*. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 146, n. 114, p. 47, 18 jun. 2009

BALMES, J. R. Formaldehyde. In: OLSON, K. R. (ed.). **Poisoning & drug overdose**. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2012. cap. 74. Available at: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=391&Sectionid=42069888>. Access in: 18 July 2019.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 3.214, 08 de junho 1978. Aprova as Normas Regulamentadoras-NR-do capítulo V, Título II, da Consolidação das Leis do Trabalho, relativas à Segurança e Medicina do Trabalho. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 116, n. 127, p. 10423, 06 jul. 1978.

BRUCKNER, J. V.; ANAND, S. S.; WARREN, D. A. Toxic effects of solvents and vapors. *In*: KLAASSEN, C. (ed.). **Casarett & Doull's toxicology**: the basic science of poisons. 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional Publishing, 2013. cap. 24.

CHAPPEL, G. *et al.* Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: a systematic literature review. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 768, p. 27-45, Abr. 2016.

GIODA, A.; AQUINO NETO, F. R. de. Poluição química relacionada ao ar de interiores no Brasil. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 359-365, 2003.

HARRISON, R. J. Chemicals. *In*: LADOU, J.; HARRISON, R. J. (ed.). **Current diagnosis & treatment**: occupational & environmental medicine. 5th. ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2013. cap. 31. Available at: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1186&Sectionid=66483018>. Access in: 18 July, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2016**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Chemical agents and related occupations**: a review of human carcinogens. Lyon, France: IARC, 2012. p. 401-435. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 100F). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F-29.pdf>. Access in: 18 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Formaldehyde, 2- Butoxyethanol and 1-ter-Butoxypropan-2-ol**. Lyon, France: IARC, 2006. (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, v. 88). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono88.pdf>. Access in: 11 July 2019.

LEVINSON, W. Sterilization & disinfection. *In*: LEVINSON, W. **Review of medical microbiology and immunology**. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2016. cap. 13. Available at: <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1792&Sectionid=120716345>. Access in: 18 July 2019.

FORMALDEHYDE (compound). *In*: NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Bethesda, Maryland: NCBI, [2016?]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/formaldehyde#section=2D-Structure>. Access in: 18 July 2019.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Division of Occupational Health and Safety. **Formaldehyde surveillance program**. Bethesda: NIH, 2018. Available at: <https://www.ors.od.nih.gov/sr/dohs/documents/nih%20formaldehyde%20program.pdf>. Access in: 16 Dec. 2019.

NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. **Final report on carcinogens background document for formaldehyde**. Research Triangle Park: NTP, 2010. Available at: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/2009/november/formaldehyde_bd_final.pdf. Access in: 17 Feb. 2020.

NIELSEN, G. D.; LARSEN, S. T; WOLKOFF, P. Re-evaluation of the WHO (2010) formaldehyde indoor air quality guideline for cancer risk assessment. **Archives of Toxicology**, Berlin, v. 91, n. 1, p. 35-61, Jan. 2017.

OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION. Formaldehyde. **Hazard alert**: hair smoothing products that could release formaldehyde. Washington, DC: OSHA, 2011a. Available at: https://www.osha.gov/SLTC/formaldehyde/hazard_alert.pdf. Access in: 19 July 2019.

OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION. OSHA Fact Sheet. **Formaldehyde**. Washington, DC: OSHA, 2011b. Available at: https://www.osha.gov/OshDoc/data_General_Facts/formaldehyde-factsheet.pdf. Access in: 19 July 2019.

OCHS, S. M. *et al.* Occupational exposure to formaldehyde in an institute of morphology in Brazil: a comparison of area and personal sampling. **Environmental Science and Pollution Research International**, Berlin, v. 19, n. 7, p. 2813-2819, Aug. 2011.

PETECCI, G. P. *et al.* Environmental and biological monitoring of occupational formaldehyde exposure resulting from the use of products for hair straightening. **Environmental Science and Pollution Research International**, Berlin, v. 23, n. 1, p. 908-917, Jan. 2016.

ROQUETTI, M. H.; TAKEDA, S. H. K. Qualidade do ar em ambientes internos. *In*: OGA, S.; CAMARGO, M. M. de A.; BATISTUZZO, J. A. de O. **Fundamentos da toxicologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2014. p. 189-198.

QUINTÃO, A. M. P. **O que ela tem na cabeça?**: um estudo sobre o cabelo como performance identitária. 2013. 196 f. Dissertação (Mestrado em Antropologia) - Instituto de Ciências Humanas e Filosofia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2013.

SANHOOB, M. A. *et al.* **Production of formaldehyde from methanol**. 2012. 200 f. Integrated Final Report (Design Course) - College of Engineering Sciences and Applied Engineering, King Fahd University Of Petroleum & Minerals, Dhahran, Saudi Arabia, 2012. Available at: https://faculty.kfupm.edu.sa/CHE/rshawabk/files/Production_of_Formaldehyde_from_Methanol.pdf. Access in: 19 July 2019.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON OCCUPATIONAL EXPOSURE LIMITS. **SCO-EL/REC/125 Formaldehyde**: recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Luxembourg: European Commission, 2016. Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/7a7ae0c9-c03d-11e6-a6db-01aa75ed71a1>. Access in: 17 Feb. 2020.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **Formaldehyde**. Washington, DC: NIOSH, 1994. (Immediately Dangerous to Life or Health Concentrations (IDLH), May 1994). Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/50000.html>. Access in: 16 Aug 2019.

TORRE, L. A. et. al. Global cancer statistics, 2012. CA: **Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 6, n. 2, p. 87-108, Mar. 2015.

TULPULE, K.; HOHNHOLT, M.; DRINGEN, R. Formaldehyde metabolism and formaldehyde-induced stimulation of lactate production and glutathione

export in cultured neurons. **Journal of Neurochemistry**, Oxford, v. 125, n. 2, p. 260-272, Apr. 2013.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **Facts about Formaldehyde**. Washington, DC: Environmental Protection Agency, c2019. Available at: <http://www2.epa.gov/formaldehyde/facts-about-formaldehyde#whatisformaldehyde>. Access in: 19 July 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact sheets. **Cancer**. [Geneva]: WHO, 2017. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>. Access in: 19 July 2019

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for indoor air quality: selected pollutants**. Geneva: World Health Organization, 2010. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/260127>. Access in: 18 July 2019.

ASBESTO

Introdução

O asbesto, também denominado como amianto, é uma fibra de origem mineral derivada de rochas metamórficas eruptivas que, por um processo natural de recristalização, transforma-se em material fibroso (CASTRO; GIANNASI; NOVELLO, 2003). São compostos de silicatos hidratados de magnésio, ferro, cálcio e sódio e referem-se a dois grupos de fibras classificadas em:

- serpentinas se caracterizam pela forma curva ao microscópio e a crisotila (amianto branco) é o seu único representante;
- anfibólios que possuem uma morfologia retilínea e rígida e em geral menores que 5 μ . Seus representantes são actinolita, amosita (asbesto marrom), antofilita, crocidolita (asbesto azul), tremolita ou quaisquer misturas desses minerais. Atualmente, a crisotila responde por, praticamente, 100% da produção mundial do asbesto.

As características físico-químicas das fibras de asbesto, como a flexibilidade, a insolubilidade em água e a resistência a altas temperaturas, ao fogo e à degradação por produtos químicos, aliadas ao baixo custo da fibra, tornaram o seu uso atraente como matéria-prima para a produção de muitos produtos, garantindo isolamento térmico, acústico, incombustibilidade, resistência mecânica e durabilidade (CASTRO; GIANNASI; NOVELLO, 2003).

Dessa maneira, o amianto tem sido amplamente utilizado no setor de fibrocimento (caixas d'água, telhas planas e onduladas, tubulações, tintas, revestimentos e isolamentos térmicos e acústicos), em coberturas de edificações, produtos para saneamento ambiental por causa da sua capacidade filtrante, uma vez que não é corrosível e possui boa resistência bacteriana, materiais de fricção (guarnições de freios - lonas e pastilhas -, juntas, gaxetas, revestimentos de discos de embreagem usados em veículos automotores), produtos têxteis não combustíveis (tecidos especiais que oferecem resistência química, mecânica, isolante térmico elétrico e impermeáveis), como isolante térmico na construção civil, indústria naval e maquinários industriais, entre outros (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER, 2010).

O asbesto isoladamente é o principal agente carcinogênico ocupacional, respondendo pela maioria dos cânceres de pulmão ocupacionais e por um terço de todos os cânceres ocupacionais (STRAIF, 2008). De acordo com a OMS, aproximadamente 125 milhões de pessoas estão expostas ao amianto em seus locais de trabalho no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

A exposição ao asbesto incorpora questões relevantes em relação às doenças ocupacionais. Destaca-se a transferência de tecnologias de produção com materiais perigosos para países em desenvolvimento onde persiste o baixo controle de ambientes de trabalho, desinformação e baixa participação dos trabalhadores em questões

relativas à saúde ocupacional (GIANNASI, THÉBAUD-MONY, 1997; MARSILI *et al.*, 2016).

Atualmente, os países em desenvolvimento são alvos de estratégias de sobrevivência da indústria do asbesto por serem especialmente vulneráveis às pressões políticas e econômicas em virtude da necessidade de novos investimentos e da manutenção e criação de postos de trabalho (MARSILI *et al.*, 2016; OGUNSEITAN, 2015). Em decorrência dessa situação peculiar, é previsível que, no próximo século, as doenças relacionadas ao asbesto sejam mais incidentes em países em desenvolvimento (KOGEVINAS, BOFFETTA, PEARCE, 1994; LEMEN, BINGHAM, 1994).

Características gerais

Por definição, fibras são particulados sólidos cuja relação comprimento/diâmetro é de 3:1 ou mais. A denominação “asbesto” não é mineralógica no senso estrito, mas refere-se a um grupo de silicatos fibrosos que possuem grande resistência à tensão, flexibilidade, resistência química e térmica (VIRTA, 2006). A crisotila é composta por folhas enroladas de silicatos unidos por pontes de hidróxido de magnésio (fibrilas). O conjunto de fibrilas forma a fibra. As pontes de magnésio são dissolúveis no microambiente pulmonar. Anfibólios são fibras de dupla camada de silicatos, mais rígidas, ricas em ferro (BERNSTEIN *et al.*, 2013). Quase a totalidade do asbesto comercializado no Brasil é do tipo crisotila ou amianto branco (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2013; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012), embora seja possível encontrar outros tipos de asbesto em talcos industriais e em peças ornamentais produzidas com pedra sabão (BEZERRA *et al.*, 2003).

Uso

O asbesto tem propriedades físicas e químicas que o faz desejável por uma grande variedade de aplicações industriais. Tem sido utilizado como mistura fibrosa livre ligada a outros materiais (cimento, plásticos ou resinas) ou tecido como produto têxtil (AGENCIA PARA SUBSTANCIAS TÓXICAS Y EL REGISTRO DE ENFERMIDADES, 2001; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

A utilização do asbesto no Brasil começou na década de 1940. A partir dos anos 1970, o consumo foi intenso no Brasil, alcançando entre os anos 1985 e 1992 um pico de 1,5 a 1,6 kg/habitante, diminuindo a uma cifra inferior a 0,6 em 2003. A partir de 2004, aumentou novamente até 1,0 kg/habitante em 2012 (ALGRANTI *et al.*, 2015). Nos anos de grande intensidade de uso do asbesto, seu principal destino foi a fabricação de produtos de cimento-amianto. A mineração, moagem e uso de anfibólios são proibidos desde 1991 (BRASIL, 1991). A indústria automotiva cessou sua utilização em componentes de sistemas de freios e embreagens em 2002. O asbesto *in natura* e inúmeros produtos contendo asbesto foram fabricados e consumidos no país tais como filtros especiais, tecidos, gaxetas, papéis especiais, maquinário industrial, eletrodomésticos, painéis isolantes, materiais de laboratório, fabricação de embarcações e composições ferroviárias. Praticamente, não houve utilização de asbesto em forma de *spray* para isolamento térmico na construção civil brasileira.

É importante salientar que até o início da década de 1980, o Brasil importou e utilizou anfibólios em pequenas quantidades, principalmente na fabricação de tubos de cimento-amianto, empregados em obras de saneamento ambiental.

Quadro 22 - Características gerais e propriedades dos asbestos

Nome comum	Registro CAS	Fórmula química	Cor	Sinônimo	Propriedades
Asbesto	1332-21-4	Inespecífica	Variável	Amianto	Minério fibroso composto de silicatos de magnésio e cálcio com ou sem outros elementos
Grupo serpentina					
Crisotila	12001-29-5	$[Mg_3Si_2O_5(OH)_4]_n$	Branca, cinza, verde ou amarelada	Amianto (asbesto branco)	Silicato de folhas enroladas. Núcleo central oco; feixe > 10 cm de comprimento; flexível. Suspensão estável em água. Degradadas em ácidos diluídos
Grupo anfibólio					
Amosita	12172-73-5	$[(Mg,Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	Marrom, verde, esverdeada	Amianto (asbesto marrom)	Silicato de cadeia dupla. Fibras longas, retas e ásperas; pequena flexibilidade e resistência a ácidos
Tremolita	14567-73-8	$[Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	Branco a verde pálido	Amianto	Silicato de cadeia dupla. Fibras quebradiças, resistentes a ácidos. Contaminante comum em depósitos de crisotila e talco
Actinolita	32-21-4	$[Ca_2(Mg,Fe^{2+})_5Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	Verde	Amianto	Silicato de cadeia dupla. Fibras quebradiças. Não resiste a ácidos. Contaminante comum em depósitos de amosita
Antofilita	17068-78-9	$[(Mg,Fe^{2+})_7Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	Verde, branco, cinza-marrom	Amianto	Silicato de cadeia dupla. Fibras curtas e muito frágeis, porém, muito resistente a ácidos. Relativamente raras. Ocasionalmente ocorre como contaminante em depósitos de talco
Crocidolita	12001-28-4	$[NaFe^{2+}_3Fe^{3+}_2Si_8O_{22}(OH)_2]_n$	Lavanda, verde azulado	Amianto (asbesto azul)	Silicato de cadeia dupla. Fibras mais curtas e mais finas em relação aos outros anfibólios, mas não tão finas como a crisotila. Boa resistência aos ácidos; menor resistência ao calor do que as outras fibras. Geralmente, contém impurezas orgânicas, incluindo algum nível de HAP

Fonte: Adaptado de International Agency for Research on Cancer, 2012.

Exposição ambiental e ocupacional

A exposição ocupacional ocorre em atividades em que o asbesto é a matéria-prima do produto. São chamadas de *situações de exposição típicas*. Os principais exemplos são: mineração, moagem e ensacamento de asbesto, fabricação de produtos de cimento-amianto, fabricação de materiais de fricção e vedação, instalação e manutenção

de vedações térmicas industriais, fabricação de têxteis com asbesto, instalação de produtos de cimento-amianto. A exposição acontece também onde há manipulação de produtos contendo asbesto em *situações inadvertidas*, como por exemplo: mecânicos de autos, mecânicos de manutenção em instalações fabris, demolições e reciclagem de rejeitos da construção. Estima-se que a população exposta em *situações inadvertidas* suplante as situações de *exposição típica* em, pelo menos, uma ordem de magnitude (ALGRANTI, 1998).

A exposição ambiental ocorre em zonas de afloramento do mineral pela desintegração natural de rochas ou provocadas pela atividade humana; em áreas de passivo ambiental de indústrias/minerações que manipularam asbesto, em áreas residenciais/comerciais no entorno de indústrias que manipulam asbesto, e, em familiares de trabalhadores que manipulam a fibra e trazem roupas contaminadas e/ou rejeitos de produtos contendo asbesto para seus domicílios (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

As maiores fontes antropogênicas de asbesto no ar incluem: atividades de mineração (perfuração e detonação); trituração, reciclagem e extração do minério e as seguintes situações que utilizam asbesto: manufatura de produtos; uso de materiais (embreagens e freios de carros e caminhões); transporte e armazenamento de resíduos ou do material produzido; demolição de prédios construídos com materiais contendo asbesto (isolantes térmicos, telhas e pisos, gesso e cimento) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

A exposição humana e de ambientes aquáticos também pode ocorrer pela erosão de pilhas de resíduos contendo asbesto, corrosão de caixas d'água ou filtros contendo amianto, desintegração de coberturas de amianto e escoamento de águas residuais de indústrias que incluem amianto em seu processo de trabalho.

Com exceção do mesotelioma, considerado como a “impressão digital” da exposição ao asbesto, a atribuição causal do câncer de pulmão, laringe e ovário, individualmente, é dificultada pela multicausalidade desses tumores, pelo longo período de latência levando a lapsos de memória sobre atividades e processos de trabalho efetuados pelo paciente e pela frequente ausência da suspeita de câncer ocupacional durante a investigação clínica efetuada

pelo médico atendente. O subdiagnóstico do câncer de pulmão relacionado ao trabalho por conta da exposição ao asbesto é largamente reconhecido na literatura (HENDERSON *et al.*, 2004).

Efeitos tóxicos

A toxicidade das fibras de asbesto depende de suas dimensões, diâmetro e comprimento, composição química, biopersistência e reatividade de superfície. As fibras respiráveis, consideradas potencialmente patogênicas, são menores de 3µm de diâmetro e maiores de 5µm de comprimento (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1985). Fibras de asbesto que se depositam em bronquíolos terminais, respiratórios e dutos alveolares são fagocitadas e inibem a mobilidade macrofágica. Fibras longas (> de 10 µm) são difíceis de serem fagocitadas e removidas do local de depósito e biopersistentes.

A interação fibra-macrófago alveolar resulta em uma complexa cascata inflamatória que pode levar à ativação de fibroblastos, deposição de colágeno, desenvolvimento de autoimunidade e em danos ao DNA (SCHINWALD; CHERNOVA; DONALDSON, 2012). Fibras de asbesto fagocitadas podem se localizar na pleura parietal, por meio de migração linfática iniciando o processo inflamatório local. As taxas de doenças relacionadas ao asbesto variam de acordo com o tipo de indústria que o utiliza e são parcialmente explicadas pelos diferentes tamanhos de fibra utilizados nos processos de produção (BECKLAKE, 1991; MCDONALD, 1984).

O sítio inicial da reação tecidual é o bronquíolo respiratório. Em resposta à ativação da cascata inflamatória, ocorre deposição de colágeno peribronquiolar. Essas áreas de fibrose unem-se em pontes, normalmente na região

subpleural, e com a evolução do quadro levam à distorção arquitetural dos lóbulos pulmonares, dilatações bronquiolares e faveolamento (ROGGLI *et al.*, 2010).

Fibras de asbesto são mutagênicas e genotóxicas. Os danos são causados pela formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), derivadas na interação das fibras com as células de defesa, causando oxidação e quebras no DNA e pela diminuição da ação de mecanismos antioxidantes (NYMARK *et al.*, 2008).

Embora existam evidências epidemiológicas de que a crisotila é menos tóxica do que os anfíbios em relação ao potencial de induzir mesoteliomas, todas as doenças relacionadas ao asbesto são encontradas em trabalhadores expostos à crisotila, incluindo um excesso de mesoteliomas (PIRA *et al.*, 2017).

Alterações pleurais e parenquimatosas não neoplásicas

Derrame pleural

Ocorre quando há acúmulo anormal de líquido na cavidade pleural (espaço entre as pleuras visceral e parietal, as quais deslizam uma sobre a outra, separadas por uma fina película de líquido). O período de latência do derrame é mais curto que o das placas pleurais, mesotelioma maligno, ou câncer de pulmão, ocorrendo em geral nos primeiros 12 a 15 anos após início da exposição (CAPELOZZI, 2001).

Espessamento pleural difuso

É uma doença da pleura visceral, que pode ocorrer mesmo em pacientes com mínima fibrose pulmonar. A fibrose pleural difusa ocorre após curto tempo de intensa exposição ao asbesto, frequentemente após derrame pleural, com tendência à progressão ao longo dos anos. Quando

leve, pode ser assintomática e descoberta como achado radiológico, enquanto a forma difusa da lesão conduz à dispneia, tosse seca crônica e dor torácica, acompanhadas de distúrbio respiratório restritivo, que varia em função direta da fibrose pleural (CAPELOZZI, 2001).

Placas pleurais

Geralmente, são as primeiras manifestações das doenças relacionadas ao asbesto, podendo ocorrer após inalação de qualquer tipo de fibra (MEIRELLES *et al.*, 2005). Surgem como lesões no tecido que circunda os pulmões e a cavidade torácica. Estas são circunscritas, levemente sobrelevadas, esbranquiçadas, irregulares, encontradas na pleura parietal e, raramente, na pleura visceral. Podem ser pequenas ou extensas, comumente localizadas nos segmentos laterais e posterior das zonas médias dos pulmões, onde então acompanham o contorno das costelas e do diafragma. Habitualmente, elas seguem as fissuras lobares e podem invadir o mediastino e pericárdio, raramente, porém, comprometendo os ápices ou sulco costofrênico. Tendem a aumentar lentamente de tamanho durante décadas e calcificar. Radiologicamente, podem ser visibilizadas ao longo da parede lateral, principalmente se calcificadas (CAPELOZZI, 2001).

Atelectasia redonda

Define-se como atelectasia ou colapso pulmonar uma complicação respiratória decorrente da obstrução de um brônquio ou pulmão, impedindo a passagem do ar e levando à diminuição do número de alvéolos funcionantes (AZEREDO, 2002). A atelectasia redonda é uma rara complicação de doença pleural induzida pelo amianto e determinada por cicatrização e fusão dos folhetos parietal e visceral, resultando na invaginação da pleura e aprisionamento do pulmão adjacente, conduzindo à atelectasia e, como resultado, a formação de uma massa pseudotumoral (CAPELOZZI, 2001).

Asbestose

A asbestose é a pneumoconiose decorrente da exposição a quantidades excessivas de asbesto (ROGGLI *et al.*, 2010). Configura-se por fibrose pulmonar difusa a diminuição da expansibilidade do tecido pulmonar (diminuição da complacência). É considerada uma doença grave, majoritariamente laboral, porém, com a disseminação ambiental, pode afetar pessoas que vivem ou transitam em áreas com altos níveis de asbesto no ambiente. O quadro clínico caracteriza-se por tosse, dispneia, estertores basais inspiratórios e baqueteamento digital, este em fases tardias (AGENCIA PARA SUBSTANCIAS TÓXICAS Y EL REGISTRO DE ENFERMIDADES, 2001).

De acordo com o boletim epidemiológico (AGENCIA PARA SUBSTANCIAS TÓXICAS Y EL REGISTRO DE ENFERMIDADES, 2012), os casos de asbestose no Brasil ocuparam o segundo lugar no *ranking* das pneumoconioses notificadas entre 2007-2011. Nesse período, ocorreram 162 casos de um total de 1.776 notificações, perdendo apenas para os casos de silicose.

Asbesto e câncer

As evidências sobre a carcinogenicidade do asbesto têm se acumulado desde o início do século 20. Casos de câncer de pulmão associado à exposição ao asbesto foram relatados na década de 1930 (GLOYNE, 1935; LYNCH, SMITH, 1935). Na década de 1950, foi publicado o primeiro trabalho epidemiológico demonstrando um excesso de risco de câncer de pulmão em trabalhadores têxteis britânicos (DOLL, 1955). Posteriormente, o mesotelioma, causado pela exposição ocupacional e ambiental à crocidolita, foi descrito no ano de 1960 na África do Sul (WAGNER; SLEGGES; MARCHAND, 1960). O asbesto foi um dos primeiros agentes avaliados pela IARC em seu programa

de monografias (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1973).

A avaliação mais recente da carcinogenicidade do asbesto foi realizada em 2009 e publicada no volume 100 das monografias da IARC (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). O grupo de trabalho reiterou haver evidências cumulativas de que todas as formas de asbesto são cancerígenas. A evidência de associação e relação causal foi julgada suficiente para o mesotelioma e câncer de pulmão, laringe e ovário e limitada para câncer de faringe, estômago e colorretal.

Câncer de pulmão

Cerca de 20% de todos os cânceres de pulmão em países desenvolvidos são atribuíveis à ocupação (STRAIF, 2008). O asbesto, isoladamente, é o principal agente, sendo responsável por 4% a 10% de todos os casos de câncer de pulmão em países desenvolvidos (MARKOWITZ, 2016). Entretanto, a atribuição do câncer ao asbesto continua sendo subdiagnosticada pela valorização de riscos concorrentes, como o tabagismo, pela variação do risco relativo entre ocupações e indústrias e pelo desconhecimento da magnitude da exposição na população (MARKOWITZ, 2016).

Do ponto de vista clínico, não há características que diferenciem o câncer de pulmão associado ao asbesto do câncer de pulmão sem associação. Da mesma forma, a distribuição dos tipos histológicos é similar (MARKOWITZ, 2016).

O excesso de risco de câncer de pulmão em trabalhadores expostos exclusivamente à crisotila foi demonstrado na mineração (MCDONALD, J.; LIDDELL; MCDONALD, A., 1997) e na fabricação de têxteis (ELLIOTT, 2012; HEIN *et al.*, 2007). Publicações após a última avaliação da IARC confirmam aumentos significativos do risco relativo de morte por câncer de pulmão, com o aumento da expo-

sição cumulativa à crisotila em trabalhadores chineses (COURTICE *et al.*, 2016; WANG *et al.*, 2014). Esses estudos referem-se a trabalhadores altamente expostos à crisotila.

A potência relativa da crisotila em relação aos anfibólios em causar câncer de pulmão foi reavaliada em uma meta-análise que envolveu 19 estudos, levando em consideração a qualidade dos parâmetros exposição nas estimativas dose-resposta. As diferenças de risco para exposição cumulativa à crisotila em comparação com anfibólios não foram significantes (LENTERS *et al.*, 2011).

Outros estudos demonstraram que o risco relativo aumenta mesmo em exposições cumulativas consideradas como baixas: Hein mostrou um risco excessivo para os trabalhadores cuja exposição cumulativa foi inferior a 1,5 f-ano/ml (por exemplo, 0,1 f/ml durante 15 anos ou 0,5 f/ml durante 3 anos) (HEIN *et al.*, 2007). Dados provenientes dos mesmos estudos analisados por Lenters *et al.* (LENTERS *et al.*, 2011) foram utilizados para estimar o risco de câncer de pulmão em baixas doses de exposição fornecendo estimativas de risco relativo de 1,13 e 1,30 para níveis cumulativos de exposição de 4 e 40 f-ano/ml, respectivamente (VAN DER BIJ *et al.*, 2013). Uma análise conjunta recente, analisando dados provenientes de 14 estudos caso-controle de câncer de pulmão (17 mil casos e 21 mil controles) calculou razões de chance para expostos/não expostos ao asbesto de 1,24 (IC 1,18-1,31) em homens e 1,12 (IC 0,95-1,31) em mulheres (OLSSON *et al.*, 2017). Nesse estudo, homens apresentaram um risco aumentado e estatisticamente significativo para exposições cumulativas a partir de 1,2 f-ano/ml.

O tabagismo é um fator sinérgico no risco de desenvolvimento de câncer de pulmão em expostos ao asbesto. Em estudos de coorte, metanálises e estudos caso-controles, o efeito conjunto da exposição ao asbesto e tabagismo situou-se entre aditivo e multiplicativo (MARKOWITZ *et al.*, 2013; NIELSEN *et al.*, 2014; OLSSON *et al.*, 2017).

Os primeiros trabalhos que levaram à associação entre a exposição ao asbesto e o câncer de pulmão referiam-se a casos com concomitância de asbestose, derivados de populações altamente expostas (DOLL, 1955). Atualmente, sabe-se que a asbestose não é um pré-requisito para a atribuição do câncer ao asbesto (MARKOWITZ, 2016).

Mesotelioma

O mesotelioma é uma neoplasia que afeta a pleura, peritônio, pericárdio e tunica *vaginalis testis*. Pela alta especificidade, é considerado como a “impressão digital” da utilização do asbesto na sociedade. O registro nacional italiano de mesotelioma, congregando milhares de casos com critérios diagnósticos bem definidos, mostra o mesotelioma pleural como largamente predominante, 92,9 %, seguido do peritoneal em 6,4% dos casos (MARINACCIO *et al.*, 2012). Em contraste, um estudo brasileiro de mortalidade por mesotelioma revelou 77,1% de óbitos por mesoteliomas pleural e inespecífico e 15,9% de mesoteliomas peritoneais (ALGRANTI *et al.*, 2015).

O mesotelioma apresenta três tipos histológicos: epitelial, sarcomatoso e misto. Todos com alta letalidade e sobrevida média de 12 meses inferior a 50% (MUSK; KLERK; BRIMS, 2016). O diagnóstico deve ser confirmado por material obtido por biópsia do tecido tumoral ou por citologia do líquido pleural, associado à imuno-histoquímica (MUSK; KLERK; BRIMS, 2016).

Diferentemente do câncer de pulmão, os anfibólios apresentam uma maior potência em causar a doença (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). No entanto, as diferenças em relação a situações de exposição, tipos de indústrias e métodos de estudo, particularmente quanto aos métodos de avaliação da exposição, foram assinalados como fatores potenciais de heterogeneidade nas estimativas de risco observados em

diferentes estudos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Uma publicação de mortalidade de uma coorte de 1.056 mineiros de crisotila revelou sete casos da doença (SMR=5,54 IC 2,21-11,41) (PIRA *et al.*, 2017).

Estimativas de mortalidade por mesotelioma no Brasil com base no Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) demonstraram que, de 1980 a 2003, a mortalidade geral passou de 0,56/1 milhão em 1980 para 1,01/1 milhão no último ano de estudo, correspondendo a um crescimento de 80,4% (PEDRA *et al.*, 2008). Uma análise de mortes cuja causa básica foi codificada como mesotelioma de 2000 a 2012, em adultos de 30 anos ou mais, demonstrou que, apesar de haver uma tendência crescente significativa na mortalidade padronizada ajustada no Estado de São Paulo, isto não se repetiu para o país (ALGRANTI *et al.*, 2015). *Clusters* de mesotelioma foram encontrados em municípios que abrigaram indústrias de cimento-amianto por décadas. A estimativa futura de casos, calculada com base na mortalidade entre 2000 e 2012 e no consumo de asbesto, sugeriu que a mortalidade do mesotelioma crescerá até a próxima década, com um pico em torno de 2021-2026 (ALGRANTI *et al.*, 2015). Entretanto, como houve continuidade do uso do asbesto, após 2012, é possível que o pico seja mais tardio.

Um estudo realizado com dados do Rio de Janeiro encontrou 224 atestados de óbito com câncer de pleura como causa subjacente da morte. Os autores compararam os casos com dados histopatológicos e registros médicos, revelando taxas de confirmação de apenas 35,5% e 59,3%, respectivamente (PINHEIRO *et al.*, 2003).

As baixas taxas padronizadas de óbitos por mesotelioma no Brasil (ALGRANTI *et al.*, 2015; PEDRA *et al.*, 2008), onde o consumo do asbesto foi volumoso, são similares a taxas de mortalidade “de fundo”, i.e, comparáveis a pa-

íses que não utilizaram asbesto. Esses achados, aliados ao estudo efetuado no município do Rio de Janeiro (PINHEIRO, 2003), são fortes indícios de subnotificação e sub-registro de casos no Brasil.

Câncer de laringe e de ovário

O câncer de laringe foi incluído na monografia da IARC dentro da lista de cânceres causalmente associados ao asbesto, após a revisão de 29 estudos de coorte, 15 estudos caso-controle e duas metanálises (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Posteriormente à publicação da IARC, outros estudos de base populacional (OFFERMANS *et al.*, 2014a) e uma metanálise (PENG; MI; JIANG, 2016), confirmando a relação, foram publicados. Os efeitos combinados da exposição ao asbesto, tabagismo e consumo de álcool, foram analisados em outro estudo caso-controle de base populacional, concluindo que o efeito combinado da exposição com o consumo de álcool era aditivo, e com o tabagismo e o tabagismo mais consumo de álcool, superior ao aditivo (MENVIELLE *et al.*, 2016).

Nessa última revisão da IARC, o câncer de ovário foi também classificado como causalmente associado à exposição ao asbesto, ocupacional ou ambiental, embasado na revisão de 11 estudos de coorte e dois estudos caso-controle (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Na monografia, estudos em humanos e experimentais que demonstram o acúmulo de fibras de asbesto em ovário também são citados. Dois aspectos importantes foram salientados: a maioria dos expostos ao asbesto é homem, pois, a maior parte das situações ocupacionais que envolve manipulação ao asbesto é masculina, o que limita o número de pessoas a serem analisadas. Em segundo lugar, pode haver classificação errônea entre o mesotelioma peritoneal e o câncer de ovário (IN-

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Uma metanálise posterior à reunião da IARC chamou a atenção para o fato de que o excesso de risco de câncer de ovário se deu quase sempre em estudos que utilizaram dados de mortalidade e naqueles em que houve revisão do material anatomopatológico, em contraposição a outros que trataram de casos incidentes (REID; KLERK; MUSK, 2011). Em um estudo de coorte de mais de 50 mil trabalhadores ocupacionalmente expostos ao asbesto na Itália, incluindo 5.741 mulheres, demonstrou-se uma taxa de taxa de mortalidade ajustada de câncer de ovário significativamente aumentada (SMR=1,38, IC 1,00-1,87) (FERRANTE *et al.*, 2017).

Cânceres do aparelho digestório

A última avaliação da IARC considerou que ainda não havia evidências suficientes para classificar os cânceres do aparelho digestório como causalmente associados ao asbesto (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Após a publicação da IARC, diversos estudos abordaram os cânceres do aparelho digestório, geralmente demonstrando o aumento do risco de câncer de esôfago, estômago e colorretal, associados à exposição ocupacional ao asbesto. Os três tipos mostraram excesso em uma coorte de população geral na Holanda, com tendências significativas com a duração de exposição para os cânceres gástrico e colorretal em homens (OFFERMANS *et al.*, 2014b). Entre mineradores chineses de crisotila, houve uma tendência significativa dose-resposta para o câncer gástrico (LIN *et al.*, 2014). O risco elevado de câncer colorretal, mas não o câncer de esôfago, também foi relatado em um estudo de trabalhadores em uma fábrica na França, que empregou crisotila e anfíbios no processo produtivo (CLIN *et al.*, 2011).

Taxas de incidência padronizadas elevadas para câncer de esôfago, fígado e colorretal foram estimadas em uma coorte de trabalhadores de reprocessamento de asbesto com duração de exposição superior a 25 anos (BOULANGER *et al.*, 2015). Em outro estudo de coorte francês, em homens expostos ao asbesto, a razão de risco para câncer de cólon foi elevada com associação dose-resposta até uma latência de 40 anos. Os resultados para câncer de reto foram duvidosos, possivelmente pelo número insuficiente de casos (PARIS *et al.*, 2017). Cânceres do aparelho digestório não apresentaram excesso em um recente estudo de coorte de mais de 50 mil trabalhadores expostos ao asbesto na Itália (FERRANTE *et al.*, 2017).

Medidas de controle

Segundo a OMS (KAMEDA, *et al.*, 2014), o controle mais eficiente para eliminar as doenças relacionadas ao asbesto é deixar de usá-lo. As estratégias para garantir essa eliminação incluem:

- Reconhecer a necessidade da cessação de uso de todos os tipos de amianto/asbesto.
- Prover soluções para substituir o asbesto/amianto por agentes mais seguros e desenvolver mecanismos econômicos e tecnológicos para estimular essa substituição.
- Tomar medidas para evitar a exposição ao asbesto/amianto no local onde se encontra e durante a remoção de resíduos contaminados.
- Melhorar o diagnóstico precoce, o tratamento e os serviços de reabilitação para as doenças relacionadas e implementar registros de pessoas com história e/ou exposição ao asbesto.

VOCE SABIA?

Talco

O termo “talco” é uma designação de talco mineral para produtos comercializados que contêm o mineral em proporções que variam de 35% a quase 100%. Deriva de rochas metamórficas compactas, plásticas, de baixa dureza e fina granulação, untuosa ao tato e facilmente riscada pela unha (BEZERRA *et al.*, 2003). O talco comercial é classificado como talco industrial (contém outros minerais), talco cosmético (pó de talco que contém > 98% de talco) e talco farmacêutico (produtos contendo >99% de talco). O talco possui vários usos industriais, sendo empregado principalmente na indústria cerâmica, têxtil, farmacêutica, na produção de inseticidas, cosméticos, sabões, tintas, borrachas, papéis e refratários. Pode atuar como agente antiaderente, antiaglomerante, lubrificante, servir como base, espessante e absorvente, porém alguns talcos podem conter asbesto do tipo tremolita, antofilita e actinolita (BEZERRA *et al.*, 2003; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Legislações e Políticas do uso dos asbestos

Até 1991, todos os tipos de asbesto podiam ser manipulados no país, quando houve a proibição do uso de anfibólios. A produção e a manipulação da crisotila continuaram permitidas no Brasil, amparadas pela Lei Federal n.º 9.055 de 1995 (BRASIL, 1995). A partir dos anos 2000, vários municípios e Estados da Federação promulgaram proibições do uso da fibra, com base na proteção da saúde da população. Essas legislações foram contestadas por ações diretas de inconstitucionalidade, sob a alegação de que leis estaduais não poderiam contrariar Leis federais dentro do regime federativo. Após julgamentos favoráveis à manutenção das Leis estaduais de São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro, no mês de novembro de 2017, o Supremo Tribunal Federal considerou inconstitucional a Lei Federal n.º 9.055, proibindo de forma definitiva a exploração mineral, o beneficiamento, o transporte e a transformação industrial da fibra (BRASIL, 2017).

Anteriormente a essa decisão, as restrições estaduais ao uso do asbesto já haviam levado a uma expressiva diminuição no consumo do asbesto no Brasil. O banimento foi um passo gigantesco no futuro controle das doenças relacionadas ao asbesto. Porém, como os efeitos da exposição manifestam-se tardiamente, são necessários esforços para a identificação da população exposta e implementação de programas de vigilância efetivos ao longo das próximas décadas.

Referências

- AGENCIA PARA SUBSTANCIAS TÓXICAS Y EL REGISTRO DE ENFERMIDADES. **Resumen de Salud Pública:** asbesto (amianto). Atlanta: ATSDR, 2001. Disponível em: http://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs61.html#expos. Acesso em: 19 jul. 2019.
- ALGRANTI, E. Occupational lung diseases in Brazil. *In:* BANKS, D. E.; PARKER, J. E. (ed.). **Occupational lung disease:** an international perspective. London: Chapman & Hall Medical, 1998. p. 105-115.
- ALGRANTI, E. *et al.* The next mesothelioma wave: mortality trends and forecast to 2030 in Brazil. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 39, n. 5, p. 687-692, Oct. 2015.
- AZEREDO, C. A. C. **Fisioterapia respiratória moderna.** 4. ed. São Paulo: Manole, 2002.
- BECKLAKE, M. R. The epidemiology of asbestosis. *In:* LIDDELL, F. D. K.; MILLER, K. (ed.). **Mineral fibers and health.** Boca Raton, Florida: CRC Press, 1991. p. 104-119.
- BERNSTEIN, D. *et al.* Health risk of chrysotile revisited. **Critical Reviews in Toxicology**, London, v. 43, n. 2, p. 154-183, Feb. 2013.
- BEZERRA, O. M. P. A. *et al.* Talc pneumoconiosis among soapstone handicraft workers in a rural area of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 6, p. 1751-1759, 2003.
- BOULANGER, M. *et al.* Digestive cancers and occupational asbestos exposure: incidence study in a cohort of asbestos plant workers. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 72, n. 11, p. 792-797, Nov. 2015.
- BRASIL. Lei nº 9.055, de 1 de junho de 1995. Disciplina a extração, industrialização, utilização, comercialização e transporte do asbesto/amianto e dos produtos que o contenham, bem como das fibras naturais e artificiais, de qualquer origem, utilizadas para o mesmo fim e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil:** seção 1, Brasília, DF, ano 133, n. 105, p. 7889-7890, 2 jun. 1995.
- BRASIL. Portaria DSST nº 1, de 28 de maio de 1991. Altera o Anexo nº 12, da Norma Regulamentadora nº 15, que institui os "limites de tolerância para poeiras minerais" - asbestos. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil:** seção 1, Brasília, DF, ano 129, n. 102, p. 10155, 29 maio 1991.
- BRASIL. Supremo Tribunal Federal. Notícias STF. **STF reafirma inconstitucionalidade de dispositivo que permitia extração de amianto crisotila.** Brasília, DF: Supremo Tribunal Federal, 2017. Disponível em: <http://www.stf.br/portal/cms/verNoticiaDetalhe.asp?idConteudo=363263&caixaBusca=N>. Acesso em: 22 jul. 2019.
- CAPELOZZI, V. L. Asbesto, asbestose e câncer: critérios diagnósticos. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 27, n. 4, p. 206-218, 2001.
- CAPITANI, E. M. de; ALGRANTI, E. Outras pneumoconioses. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, DF, v. 32, supl. 2, p. S72-S77, 2006.
- CASTRO, H.; GIANNASI, F.; NOVELLO, C. A luta pelo banimento do amianto nas Américas: uma questão de saúde pública. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 4, p. 903-911, 2003.
- CLIN, B. *et al.* Cancer incidence within a cohort occupational exposed to asbestos: a study of dose-response relationships. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 68, n. 11, p. 832-836, Nov. 2011.
- COURTICE, M. N. *et al.* Exposure-response estimate for lung cancer and asbestosis in a predominantly chrysotile-exposed Chinese factory cohort. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 59, n. 5, p. 369-378, May 2016.
- DOLL, R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 12, n. 2, p. 81-86, Apr. 1955.
- ELLIOTT, L. *et al.* Lung cancer mortality in North Carolina and South Carolina chrysotile asbestos textile workers. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 69, n. 6, p. 385-390, 2012.
- FERRANTE, D. *et al.* Italian pool of asbestos workers cohorts: mortality trends of asbestos-related neoplasms after long time since first exposure. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 74, n. 12, p. 887-898, 2017.
- GIANNASI, F.; THÉBAUD-MONY, A. Occupational exposures to asbestos in Brazil. **International Journal of Occupational Environmental Health**, Philadelphia, v. 3, n. 2, p. 150-157, Apr. 1997.
- GLOYNE, S. R. Two cases of squamous carcinoma of the lung occurring in asbestosis. **Tubercle**, [s.l.], v. 17, p. 5-10, Oct. 1935.
- HEIN, M. J. *et al.* Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 64, n. 9, p. 616-625, Sep. 2007.
- HENDERSON, D. W. *et al.* After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004. **Pathology**, London, v. 36, n. 6, p. 517-550, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Diretrizes para vigilância do câncer relacionado ao trabalho**. 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Vigilância do câncer relacionado ao trabalho e ao ambiente**. 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2010. 63 p.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Arsenic, metals, fibres and dusts**: review of human carcinogens. Lyon, France: IARC, 2012. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks, v. 100C). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>. Access in: 11 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Overall evaluations of carcinogenicity**: an updating of IARC monographs: volumes 1 to 42. Lyon, France: IARC, 1987. p. 106-116. (IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk to humans, suppl. 7). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/Suppl7.pdf>. Access in: 11 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some inorganic and organometallic compounds**. Lyon, France: IARC, 1973. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans v. 2). Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Some-Inorganic-And-Organometallic-Compounds-1973>. Access in: 16 Dec. 2019.

KAMEDA, T. *et al.* Asbestos: use, bans and disease burden in Europe. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 92, p. 790-797, 2014.

KOGEVINAS, M.; BOFFETTA, P.; PEARCE, N. Occupational exposures to carcinogens in developing countries. **IARC Scientific Publications**, Lyon, v. 129, p. 63-95, 1994.

LEMEN, R. A.; BINGHAM, E. A case study in avoiding a deadly legacy in developing countries. **Toxicology and Industrial Health**, London, v. 10, p. 59-87, 1994.

LENTERS, V. *et al.* A meta-analysis of asbestos and lung cancer: is better quality exposure assessment associated with steeper slopes of the exposure-response relationships?. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 119, n. 11, p. 1547-1555, Nov. 2011.

LIN, S. *et al.* Exposure to chrysotile mining dust and digestive cancer mortality in a Chinese miner/miller cohort. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 71, n. 5, p. 323-328, 2014.

LYNCH, K.; SMITH, W. A. Pulmonary asbestosis III: carcinoma of lung in asbestosis-silicosis. **Am J Cancer**, [s.l.], v. 24, p. 56-64, 1935.

MARINACCIO, A. *et al.* Pleural malignant mesothelioma epidemic: incidence, modalities of asbestos exposure and occupations involved from the Italian National Register. **International Journal of Cancer**, New York, v. 130, n. 9, p. 2146-2154, May 2012.

MARKOWITZ, S. Cancer of the respiratory tract due to asbestos and zeolites. *In*: NEWMAN-TAYLOR, A. *et al.* (ed.). **Parkes' occupational lung disorders**. 4th. ed. Boca Raton: CRC Press, 2016. p. 259-276.

MARKOWITZ, S. B. *et al.* Asbestos, asbestosis, smoking, and lung cancer [.] new findings from the North American insulator cohort. **American Journal of Respiratory Critical Care Medicine**, New York, v. 188, n. 1, p. 90-96, July 2013.

MARSILI, D. *et al.* Prevention of asbestos-related disease in countries currently using asbestos. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, Basel, v. 13, n. 5, p. 494, May 2016.

MCDONALD, J. C. Mineral fibres and cancer. **Annals Academy of Medicine Singapore**, Singapore, v. 13, suppl. 2, p. 345-352, Apr. 1984.

MCDONALD, J. C. LIDDELL, F. D.; MCDONALD, A. D. The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: development from 1904 and mortality to 1992. **The Annals of Occupational Hygiene**, Oxford, v. 41, n. 1, p. 13-36, Jan. 1997.

MEIRELLES, G. S. P. *et al.* Placas pleurais relacionadas ao asbesto: revisão da literatura. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 11, n. 50, p. 487-497, Sep./Oct. 2005.

MENVIELLE, G. *et al.* The joint effect of asbestos exposure, tobacco smoking and alcohol drinking on laryngeal cancer risk: evidence from the French population-based case-control study, ICARE. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 73, n. 1, p. 28-33, Jan. 2016.

MUSK, B.; KLERK, N. de; BRIMS, F. J. H. Asbestos: related non-malignant pleural disease and mesothelioma. *In*: NEWMAN-TAYLOR, A. *et al.* (ed.). **Parkes' occupational lung disorders**. 4th. ed. Boca Raton: CRC Press, 2016. p. 171-186.

NIELSEN, L. S. *et al.* Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature. **Archives of Environmental Occupational Health**, Philadelphia, v. 69, n. 4, p. 191-206, 2014.

NYMARK, P. *et al.* Molecular and genetic changes in asbestos-related lung cancer. **Cancer Letters**, Limerick, v. 265, n. 1, p. 1-15, June 2008.

OFFERMANS, N. S. *et al.* Occupational asbestos exposure and risk of pleural mesothelioma, lung cancer, and laryngeal cancer in the prospective Ne-

therlands cohort study. **Journal of Occupational Environmental Medicine**, Hagerstown, MD, v. 56, n. 1, p. 6-19, Jan 2014a.

OFFERMANS, N. S. *et al.* Occupational asbestos exposure and the risk of esophageal, gastric and colorectal cancer in the prospective Netherlands Cohort Study. **International Journal of Cancer**, New York, v. 135, n. 8, p. 1970-1977, Oct. 2014b.

OGUNSEITAN, O. A. The asbestos paradox: global gaps in the translational science of disease prevention. **Bulletin of the World Health Organization**, Geneva, v. 93, n. 5, p. 359-360, May 2015.

OLSSON, A. C. *et al.* Exposure-response analyses of asbestos and lung cancer subtypes in a pooled analysis of case-control studies. **Epidemiology**, Hagerstown, MD, v. 28, n. 2, p. 288-299, Mar. 2017.

PARIS, C. *et al.* Occupational asbestos exposure and incidence of colon and rectal cancers in French Men: the asbestos-related diseases cohort (ARDCo-Nut). **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 125, n. 3, p. 409-415, Mar. 2017.

PEDRA, F. *et al.* Mesothelioma mortality in Brazil, 1980-2003. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, London, v. 14, n. 3, p. 170-175, 2008.

PENG, W. J.; MI, J.; JIANG, Y. Asbestos exposure and laryngeal cancer mortality. **Laryngoscope**, Philadelphia, v. 126, n. 5, p. 1169-1174, May 2016.

PINHEIRO, G. A. *et al.* Mortality from pleural mesothelioma in Rio de Janeiro, Brazil, 1979-2000: estimation from death certificates, hospital records, and histopathologic assessments. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, London, v. 9, n. 2, p. 147-152, 2003.

PIRA, E. *et al.* Mortality from cancer and other causes among Italian chrysotile asbestos miners. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 74, n. 8, p. 558-563, Aug. 2017.

REID, A.; KLERK, N. de; MUSK, B. Does exposure to asbestos cause ovarian cancer? A systematic literature review and meta-analysis. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v. 20, n. 7, p. 1287-1295, July 2011.

ROGGI, V. L. *et al.* Pathology of asbestosis- an update of the diagnostic criteria: report of the asbestosis committee of the College of American

Pathologists and Pulmonary Pathology Society. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, Northfield, v. 134, n. 3, p. 462-480, Mar. 2010.

SCHINWALD, A.; CHERNOVA, T.; DONALDSON, K. Use of silver nanowires to determine thresholds for fibre length-dependent pulmonary inflammation and inhibition of macrophage migration in vitro. **Particle and Fibre Toxicology**, London, v. 2, n. 9, p. 47, Dec. 2012.

STRAIF, K. The burden of occupational cancer. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 65, n. 12, p. 787-788, Dec. 2008.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA. Instituto de Saúde Coletiva. Morbimortalidade de agravos à saúde relacionados ao amianto no Brasil, 2000 a 2011. **Boletim epidemiológico**. Salvador: UFBA, ano 2, n. 5, ago. 2012. Disponível em: http://renastonline.ensp.fiocruz.br/sites/default/files/arquivos/recursos/bol7_amiantoF9.pdf. Acesso em: 22 jul. 2019.

VAN DER BIJ, S. *et al.* Lung cancer risk at low cumulative asbestos exposure: meta-regression of the exposure-response relationship. **Cancer Causes Control**, Oxford, UK, v. 24, n. 1, p. 1-12, Jan. 2013.

VIRTA, R. L. **Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 through 2003**. Virginia: Department of the Interior; Geological Survey, 2006. (Circular, 1298). Available at: <https://pubs.usgs.gov/circ/2006/1298/c1298.pdf>. Asscess in : 22 Jul 2019.

WAGNER, J. C., SLEGGES, C. A., MARCHAND, P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. **British Journal of Industrial Medicine**, London, v. 17, p. 260-271, Oct. 1960.

WANG, X. *et al.* Exposure-specific lung cancer risks in Chinese chrysotile textile workers and mining workers. **Lung Cancer**, Amsterdam, v. 85, n. 2, p. 119-124, Aug. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Reference methods for measuring airborne man-made mineral fibers (MMMMF)**: WHO/EURO MMMF reference scheme monitoring concentration using a phase contrast optical microscope, determining size using a scanning electron microscope. Copenhagen: WHO, 1985. (Environmental health series, 4).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact Sheets. **Asbestos**: elimination of asbestos-related diseases. Geneva: WHO, 2018. Available at: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asbestos-elimination-of-asbestos-related-diseases>. Access in: 22 July 2019.

POEIRA DE SÍLICA

Introdução

Segundo a IARC, a sílica cristalina está classificada como Grupo 1, reconhecidamente cancerígeno para seres humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1997, 2012).

No Brasil, a Portaria Interministerial n.º 9, de 7 de outubro de 2014, que versa sobre a Lista Nacional de Agentes Cancerígenos para Humanos (Linach), como referência para formulação de políticas públicas reconhece a poeira de sílica, cristalina, em forma de quartzo ou cristobalita, como Grupo 1: carcinogênicos para humanos (BRASIL, 2014).

Características gerais

A sílica é o mineral mais abundante na crosta terrestre, encontrado em rochas e areias. Sua composição química, dada pelo dióxido de silício (SiO_2), é inerte, resistente a altas temperaturas e solúvel em ácido fluorídrico (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). As três formas de sílica cristalina são: quartzo, trimidita e cristobalita (Quadro 23).

Uso

A sílica é amplamente utilizada como produto final, subproduto ou matéria-prima em vários processos industriais (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1997). Os principais estão descritos no Quadro 24.

Quadro 23 - Dados de identificação da sílica

Nome comum	Registro CAS	Fórmula química	Sinônimo	Propriedades
Sílica	7631-86-9	SiO_2	-	Estrutura: cristalina polimorfa Massa Molar: 60,1 g/mol Solubilidade: pouco solúvel em água a 20°C e a muitos ácidos; aumenta com temperatura e pH
Sílica cristalina				
Quartzo	14808-60-70	-	Ágata, areia de sílica, arenito, calcedônia, pedra, jasper e outros	Solubilidade: 6-11 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ (6-11ppm) a temperatura ambiente; pouco solúvel em líquidos corporais
Trimidita	15468-32-3	-	-	-
Cristobalita	1317-95-9	-	-	-

Fonte: Adaptado de International Agency for Research on Cancer, 2012.

Quadro 24 - Setor econômico e atividade com exposição típica à sílica cristalina livre

Setor Econômico	Atividade
Indústria extrativa	Mineração a céu aberto ou de subsolo, lavra por explosivo, perfuração, corte, britagem, moagem, peneiramento e ensacamento, pedreiras. Mineração e atividades de extração de minerais metálicos e não metálicos, incluindo garimpo
Beneficiamento de minério	Marmoraria, lapidação, corte, polimento e moagem de pedras preciosas e semipreciosas como: granito, quartzito, ardósia e materiais artificiais como o silestone
Indústria da construção	Construção pesada: escavação e construção de túneis, barragem de concreto e estradas Construção civil: fundações, polimento de concreto, pisos de granilite, corte de azulejos, acabamento de cerâmicas e pedras, misturas de cimento e areia, alvenaria, jateamento, demolição, instalação de pisos e bancadas
Indústria de cerâmica (fabricação de pisos, azulejos, louças sanitárias, louças domésticas, tijolo, telha, porcelana, cerâmica de revestimento, refratários, vitrificados e isolantes elétricos, artística e outros)	Mistura, moldagem, cobertura vitrificada ou esmaltada, rebarbação, carga de fornos e acabamento
Jateamento de areia - limpeza com abrasivo	Manutenção de peças e estruturas metálicas, opacificação de vidros, acabamento de peças em fundição Manutenção de materiais que utilizam jateamento com areia ou outro abrasivo contaminado com areia. Manipulação de jeans em indústria têxtil. Abrasão de minerais A utilização de areia em processos de jateamento abrasivo é proibida no Brasil desde 2005
Indústria metalúrgica, em particular a fundição	Fundição de peças, operação de moldagem e desmoldagem em moldes de areia, rebarbação, alisamento, limpeza, manutenção industrial. Instalação e reparo de fornos
Escavação de poços	Em solos que apresentam camadas de rocha ricas em quartzo
Agricultura	Aragem, colheita em particular em solos ricos em quartzo
Indústria de cimento e fabricação de vidros	Processamento de matéria-prima como argila, areia, pedras e terra diatomácea
Construção naval	Jateamento, manutenção e limpeza
Indústria da borracha	Fabricação de alguns tipos de borracha, como a produção de borrachas de silicone
Matérias-primas derivadas de rochas inorgânicas	Indústria que utilizam material contendo sílica (quartzito, feldspato, filito, granito, agalmatolito, bentonita, dolomita, argila e caulim), tais como: cosmético, tintas, sabões, farmacêutica, inseticida, terra diatomácea
Serviços diversos	Protéticos, cavadores de poços, artistas plásticos, reparo e manutenção de refratários, indústria de elastômeros
Operações diversas	Que envolvem atividades de: polir, esmerilhar, serrar, cortar, perfurar, jatear, triturar, esmagar e pulverizar, operações de: transvasar, embalar, despejar, peneirar, limpar, entre outras

Fonte: Adaptado de International Agency for Research on Cancer, 1997.

Entre esses setores, o estudo de metanálise de Poinen-Rughooputh (2016) identificou como setores com grande risco para o câncer a indústria da construção, fundição, mineração, indústria de pedra e granito. Todavia, as con-

dições da exposição não permitem reduzir a importância dos demais setores em países em desenvolvimento, notadamente no setor informal, onde persistem exposições excessivas e de difícil controle (CARNEIRO *et al.*, 2017).

Exposição ambiental e ocupacional

A exposição humana ocorre por meio da inalação de poeira contendo sílica livre cristalizada. O local de deposição das partículas no sistema respiratório depende diretamente do seu tamanho. As partículas menores que 100µm são inaláveis e ficam restritas à porção superior da via respiratória, mais especificamente na cavidade nasal e oral. Aquelas partículas que apresentam tamanho inferior a 25µm são capazes de penetrar além da laringe e são classificadas como frações torácicas. Por fim, partículas menores que 10µm são capazes de atingir a região alveolar e são classificadas como frações respiráveis (AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS, 2001).

A exposição ambiental ocorre, basicamente, pela proximidade a ambientes em que a rocha seja fraturada em

pequenas partículas e isso se dá nas proximidades de pedreiras, área de arado etc. A exposição ocupacional ocorre quando o ambiente ou o processo de trabalho possui equipamentos (tecnologia) que propiciam ou não impedem a contaminação do ambiente com poeira de sílica.

O Brasil conta com poucos estudos de avaliação da exposição ocupacional com metodologia confiável e comparáveis entre si. Os dados mais recentes são de Ribeiro (2010), que estudou a frequência da exposição à sílica estimada por especialistas em epidemiologia e higiene ocupacional por meio de uma matriz de exposição ocupacional para a população brasileira no mercado formal de trabalho. Os dados identificam que, em média, 5.447.828 trabalhadores (14,6%) estão expostos à sílica por mais de 1% da jornada semanal de trabalho. Com exposição acima de 30% da jornada semanal de trabalho, são 2.065.935 trabalhadores (5,92%) em 2007, conforme a Tabela 8.

Tabela 8 - Prevalência de trabalhadores expostos à sílica por setor econômico (Brasil, 1985 a 2007)

Setor econômico	1985			2007		
	Ocupados	Expostos	%	Ocupados	Expostos	%
Extração mineral	201.232	125.660	62,45	239.298	125.103	52,28
Mineral não metálico*1	418.521	238.844	57,07	489.39	272.083	55,60
Construção civil	1.856.461	981.402	52,86	3.191.676	2.076.047	65,05
Indústria metalúrgica	766.708	219.552	28,64	989.635	270.847	27,37
Borracha, fumo, couro *2	489.418	20.862	4,26	465.629	9.733	2,09
Agricultura	606.989	21.194	3,49	2.840.920	131.967	4,65
Setor de serviços*3	2.482.649	36.009	1,45	6.589.423	308.036	4,67
Outros	19.513.902	10.283	0,05	39.275.659	19.288	0,05
Total	26.335.880	1.653.806	6,28	54.081.630	3.200.108	5,92

Fonte: Ribeiro, 2010.

Notas: *1 Cerâmica e vidro; *2 Lapidação de pedras; *3 Administração Técnica Profissional.

As diferenças por sexo são descritas em Ribeiro (2004) com a exposição maior entre os homens em todos os setores econômicos. Para o ano de 2007, com exposição acima de 30% da jornada semanal de trabalho, foram estimados 3.200.16 trabalhadores (5,92%) divididos entre homens (prevalência média de 9,1%) e mulheres 0,6%.

A prevalência de 5,92% trabalhadores expostos no Brasil representa uma taxa muito superior aos resultados de estudos similares realizados na Finlândia (3,8%), República Tcheca (3,4%), Áustria (3,1%), Estônia, Alemanha, Grécia e Irlanda (ao redor de 3%) (KAUPPINEN, 1998) e na Costa Rica (2,1%) (PARTANEN *et al.*, 2003).

Estimativas internacionais de exposição ocupacional à sílica dimensionam em 2,2 milhões de trabalhadores americanos expostos à sílica. Entre estes, 1,85 milhão estão na indústria de construção (STEENLAND; WARD, 2014). Mais de dois milhões na Europa (EUROPEAN COMMISSION, 2006; MACIEJEWSKA, 2014) e mais de 23 milhões na China (NATIONAL BUREAU OF STATISTICS OF CHINA, 2011).

Efeitos tóxicos

Os efeitos tóxicos no organismo humano dependem do tipo de exposição e do tipo de resposta orgânica. Atribui-se a origem da variabilidade do risco de sílica principalmente à distribuição de várias porções na superfície da partícula, com maior gravidade para as partículas fraturadas e com os silanóis desempenhando o papel principal.

A poeira de sílica, quando inalada, estimula a região traqueobronquial a produzir muco, auxiliando a função ciliar na remoção das partículas. As partículas que chegam aos

alvéolos pulmonares estimulam o surgimento de macrófagos e outras células de defesa, todos com alta capacidade fagocitária. Partículas de sílica fagocitadas permanecem no interior das células gerando radicais livres e interagem com as membranas dos fagossomos e membranas celulares desencadeando uma cascata inflamatória que inclui a produção de quimiocinas como interleucinas. O organismo tenta reparar esses danos com a integração de um tecido conjuntivo fibroso, caracterizando a fibrose. À medida que a fibrose progride, diminui a área disponível para trocas gasosas. O processo inflamatório que leva à fibrose pode agredir o DNA celular, assim como desencadear fenômenos de autoimunidade (GOELZER; HANDAR, 2002).

A silicose é uma fibrose pulmonar difusa, nodular, intersticial causada por uma reação dos tecidos à inalação do pó de sílica cristalina. Poderá tomar uma forma aguda em situações de exposição intensa, mas normalmente aparece sob forma crônica, levando anos para se revelar. O acometimento pela silicose propicia o aumento do risco de câncer pulmonar e de outras doenças autoimunes. Classicamente, são descritas três formas clínicas distintas: silicose aguda, crônica e subaguda (DIVISION OF ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH, 1998).

A importância da silicose no Brasil vem sendo descrita desde 1939 e atualmente configura-se a pneumoconiose mais prevalente no país (ALGRANTI, 2001). A sua dimensão no Brasil não é totalmente conhecida, estudos recentes permitem apenas aproximações pontuais em algumas atividades industriais. Prevalências de silicose com características definidas pelo padrão da OIT como categoria radiológica OIT 1/1 ou maior, que expressam a profusão radiológica e a alta especificidade para o diagnóstico da silicose, foram encontradas em mais de

20% dos trabalhadores da indústria de construção naval (CASTRO; BETHLEM, 1995), 40,6% cavadores de poços artesanais (HOLANDA *et al.*, 1995), 53,7% em escultores de pedra (ANTÃO *et al.*, 2004), 16,3% em pedreiras (ARAÚJO; RAYMUNDO, 2004), entre 3% e 5% na indústria de cerâmica (OLIVEIRA, 1990) e 5% nas fundições (POLITY, 1995). Nas indústrias de moagem de calcário, 0,9% (AGUIAR *et al.*, 2015).

No relatório de Aguiar *et al.* (2015), foi descrito um resumo da prevalência de silicose nos principais setores econômicos, segundo os estudos brasileiros, conforme descrito na Tabela 9.

A partir dos registros da Previdência Social é possível identificar o registro de 576 casos de silicose entre 2010 e 2015 (BRASIL, [c2017]). No Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN) do SUS, pôde-se identificar 828 casos de silicose registrados como doença ocupacional no mesmo período (UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA, [c2014-]).

Tabela 9 - Prevalência de pneumoconiose em diferentes grupos ocupacionais brasileiros (estudos transversais)

Atividade	Trabalhadores (n.º)	Prevalência de Pneumoconiose
Moageiras de calcário	238	0,9%
Pedreiras	200	3,5%
Cerâmicas	4.000	3,9%
Marmorarias em SP	335	3,9%
Lapidários	70	7,1%
Indústria naval	728	12,6%
Borracheiros	85	13,7%
Pedreiras	447	16,5%
Cavadores de poços	687	40,6%
Moagem de sericita	44	52,3%

Fonte: Adaptado de Aguiar *et al.*, 2015.

Sílica e câncer

A sílica possui poder genotóxico que pode afetar diretamente o DNA das células. Há evidências de que a inflamação constante, persistente e derivados oxidantes de células podem resultar em efeitos genotóxicos no parênquima pulmonar. A sílica é capaz de ativar a produção da inflamação e ROS.

Em geral, aceita-se que os macrófagos alveolares e os neutrófilos assumam um papel central na toxicidade da sílica.

Assim, o potencial citotóxico das partículas de sílica determina o grau da patogenicidade relacionada à sílica. Quanto mais forte a citotoxicidade da sílica para os macrófagos alveolares, maior a intensidade da reação inflamatória e maior a permanência da partícula no pulmão (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012, p. 389, tradução nossa).

Partículas de quartzo respiráveis induzem dano de DNA oxidativo em células epiteliais de pulmão humano e indicam que as propriedades superficiais do quartzo, bem como a absorção de partículas por essas células-alvo, são importantes nos efeitos citotóxicos e genotóxicos do quartzo *in vitro* (TURCI *et al.*, 2016).

Pesquisas recentes mostraram que a cristalinidade não está implícita no processo patogênico da sílica *per se*, enquanto os remendos de silanóis desorganizados na superfície de partículas cristalinas e amorfas podem promover danos e inflamações na membrana, um processo na origem de doenças relacionadas à sílica. A desordem na rede de cristal conduz a reatividade biológica do quartzo. A cristalinidade, até agora considerada responsável pelos efeitos adversos da sílica, não parece relacionada *per se* à toxicidade, porque os cristais de quartzo cultivados com faces intactas foram inertes em vários testes celulares e sem células relevantes para a patogenicidade das parti-

culas de sílica isoladas (PAVAN, FUBINI, 2017; TURCI *et al.*, 2016).

Após a fratura, nas fraturas de superfície concoidais, caracterizadas por uma estrutura de rede menos ordenada e uma morfologia, típicas do quartzo de minério de terra, foi observado o aumento da área superficial específica sem diminuição do tamanho de partícula. Isso confirma que a principal modificação induzida pela fratura ocorre no nível da superfície, determinando a formação de partículas altamente irregulares com uma área de superfície específica aumentada. Os radicais de superfície estável e a capacidade de formar radicais centrados em carbono têm um papel essencial na promoção dos mecanismos complexos de patogenicidade de quartzo (TURCI *et al.*, 2016).

A maior parte da reatividade biológica das poeiras de quartzo é originada por fragmentação, quando as membranas celulares e os tecidos interagem com fraturas concoidais e não com faces cristalinas intactas (TURCI *et al.*, 2016).

A modificação superficial do quartzo afeta a citotoxicidade, a inflamogenicidade e a fibrogenicidade. Em conjunto, esses dados sugerem que a carcinogenicidade do quartzo também está relacionada às características da superfície das partículas. As propriedades superficiais do quartzo desempenham um papel crucial na sua capacidade de formar ROS, que incluem radical hidroxilo, anião superóxido, H₂O₂ e oxigênio singlete, que são geradas não apenas na superfície das partículas, mas também por células fagocíticas que tentam digerir a partícula de sílica. Como as ROS estão implicadas no dano do DNA e na carcinogênese, essas propriedades da superfície intrínseca do quartzo podem, portanto, desempenhar um papel na sua carcinogênese. Embora a formação excessiva e persistente de ROS por neutrófilos e macrófagos ativados

seja considerada um fator crucial nesses efeitos, os efeitos diretos das partículas não podem ser totalmente excluídos em estudos *in vivo*. A formação de ROS pela própria partícula pode efetivamente desempenhar um papel na genotoxicidade do quartzo (FUBINI, HUBBARD, 2003; PAVAN, FUBINI, 2017; SCHINS *et al.*, 2002).

O processo inflamatório pulmonar induzido pela sílica persiste mesmo depois de cessada a exposição. Ela prejudica a clearance mediada pelos macrófagos, secundária à sua citotoxicidade, o que leva essas partículas a se acumularem e persistirem no pulmão (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Os principais tipos histológicos de câncer de pulmão, decorrente da exposição à sílica cristalina, são o carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma e carcinoma de pequenas células (MACIEJEWSKA, 2014).

A partir dos registros da Previdência Social, é possível identificar o registro de 382 casos de câncer de laringe (CID C32), traqueia (CID C33), brônquios e pulmão como relacionado ao trabalho entre o ano de 2010 e 2015. Destes, apenas 14 casos foram registrados com a comunicação de acidente de trabalho (CAT) (BRASIL, 2017).

A mortalidade por câncer de pulmão possui risco duas a três vezes maior entre os trabalhadores expostos à sílica quando comparados com a população em geral, mesmo após o controle por outros fatores como fumo (GOLDSMITH *et al.*, 1995; MACIEJEWSKA, 2014), variando segundo a exposição em diferentes setores industriais. Martin *et al.* (2000) descreveram risco 2,3 maior de câncer de pulmão entre os expostos à sílica na indústria de gás e eletricidade da França. Huges *et al.* (2001) encontraram uma razão de mortalidade proporcional de 1,4 para trabalhadores expostos à areia industrial. Tsuda (2002) apresentou um risco relativo de 2,1 para câncer de pulmão entre trabalhadores expostos à sílica em Okayama, Japão.

A exposição à sílica também pode aumentar o risco de doenças autoimunes, esclerose sistêmica (esclerodermia), artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, dermatomiosite, dermatopolimiosite e anemia hemolítica. Para a doença renal crônica, o risco aumenta 3,93 vezes em altos níveis de exposição à sílica; ou seja, acima de 1,67 mg/m³ por ano (MACIEJEWSKA, 2014; POINEN-RUGHOOPUTH *et al.*, 2016).

As situações em que o risco de câncer de pulmão, decorrente da exposição ao quartzo e à cristobalita, é aumentado podem ser descritas por diversas perspectivas:

- Trabalhadores com silicose: o risco de câncer de pulmão varia de 1,7 a 3,3 vezes maior, com forte relação a depender do tempo decorrido desde o diagnóstico de silicose (MACIEJEWSKA, 2014). O estudo de metanálise de Poinen-Rughooputh *et al.* (2016) demonstrou que o risco do câncer de pulmão aumentou com o nível da exposição. Entre os trabalhadores com silicose, aumentou 2,32 vezes nos estudos de mortalidade e 2,49 vezes nos estudos de incidência. Entre os não silicóticos, foi de 1,78 e 1,18 para os mesmos estudos. Uma relação exposição-resposta positiva foi encontrada entre a exposição cumulativa à sílica e o risco de câncer de pulmão (POINEN-RUGHOOPUTH *et al.*, 2016).
- Relação com exposição: nas situações em que se observou exposição cumulativa à sílica cristalina respirável a pequenas doses (de 1-2 mg/m³ X anos), não houve excesso no risco de câncer de pulmão ou o aumento foi no limite de significância estatística. Nos casos de exposição a doses mais altas, os riscos ficaram em torno de 2,0 vezes (MACIEJEWSKA, 2014). A exposição ao quartzo e à cristobalita a uma concentração de 0,1 mg /m³ provocou silicose em pelo menos uma a várias dúzias de pessoas expostas, causou doenças pulmonares em 10% e o risco adicional de morte por

pneumoconiose e câncer de pulmão em quase 2%. Esse risco provavelmente não depende da fonte de exposição ou das formas de sílica cristalina (MACIEJEWSKA, 2014).

- Gênero: o risco maior de câncer de pulmão em mulheres, assim como ocorre na silicose, foi duas vezes mais elevado do que nos homens (MACIEJEWSKA, 2014).
- Interação: a interação entre tabagismo e exposição à sílica pode ser considerado entre aditivo e multiplicativo (MACIEJEWSKA, 2014).
- Limite seguro de exposição: tanto para a silicose como para o câncer de pulmão, o nível de exposição para o qual não se observa efeito adverso não foi estabelecido, não havendo níveis mínimos de exposição segura (MACIEJEWSKA, 2014).
- Tipos de câncer: além do reconhecido risco de câncer de pulmão pela larc, a exposição à sílica também apresenta risco de câncer de estômago, fígado, esôfago, pâncreas, intestino, ósseo, faríngeo, pele, cérebro e rim (MACIEJEWSKA, 2014; POINEN-RUGHOPUTH *et al.*, 2016).

Entre os diversos tipos de exposição ocupacional, Poinen-Rughooputh *et al.* (2016) identificaram que o maior risco de câncer, considerando os intervalos de confiança, ocorreu na construção civil (risco igual a 1,55), fundição (1,51), mineração (1,48), indústria de pedra e granito (1,32) e indústria da cerâmica (1,14).

Medidas de controle

Na perspectiva do risco de câncer, a melhor forma de prevenção é evitar a exposição, uma vez que não existem limites de frequência ou de intensidade seguros para a exposição a substâncias cancerígenas.

No Brasil, o limite de tolerância para fins de adicional de insalubridade para a sílica cristalina foi estabelecido pelo Ministério do Trabalho e Previdência Social, em 1978, pela Portaria n.º 3.214, NR-15, Anexo 12. Consiste no cálculo da porcentagem de sílica na poeira respirável do ambiente de trabalho, para jornada de até 48 horas semanais, pela fórmula, elaborada por Ribeiro (2010):

Poeira respirável:

$$\text{Limite de tolerância} = \frac{8 \text{ mg/m}^3}{\% \text{ quartzo} + 2}$$

Em legislações internacionais, o limite de exposição ocupacional, descrito em 2006 pela Niosh e a *American Conference of Governmental Industry Hygenists* (ACGIH), é de 0,025 mg/m³ (quartzo como poeira respirável) para 40 horas de trabalho semanais. Pela *Occupational Safety & Health Administration* (OSHA), o limite é de 30 mg/m³ (% de quartzo como poeira total + 3) para oito horas de trabalho diário (PARTANEN, 2003).

O controle da exposição em ambientes de trabalho deve ser priorizado seguindo as recomendações de Kulcsar Neto (1995); ou seja, eliminar a substância, mudança de processo ou operação, umidificação, ventilação, enclausuramento, isolamento, limpeza ou manutenção geral, sinalização e rotulagem, monitoramento ambiental, limitação do tempo de exposição, proteção respiratória, asseio pessoal e exames médicos.

Essas medidas devem ser adotadas em conjunto, segundo as condições da exposição e do processo de trabalho. Além do mais, a natureza da poeira de sílica propicia que a exposição ocorra no ambiente de trabalho, mas também por meio da exposição ambiental, resultante direta ou indiretamente da produção de poeiras. Elas podem

ser responsáveis por riscos a distâncias consideráveis da fonte, dada a sua pequena dimensão e a contribuição de correntes de vento e dos sistemas de exaustão adotado.

A extração mineral em minas a céu aberto ou pedreiras pode representar importante impacto para o equilíbrio climático da região de extração. Alterações de vento, contaminação de solo e de água subterrânea são intercorrências comuns desse processo de trabalho que apresenta um risco singular para a exposição direta e indireta à sílica (AGUIAR *et al.*, 2015). Nesse sentido, o seu caráter cancerígeno amplia o risco ocupacional para um problema ambiental e demanda novas formas de controle e prevenção.

Sites de interesse

- Emedice. Disponível em: <http://www.emedice.com/med/topic2127.htm>
- Fundação Jorge Duprat de Segurança e Medicina do Trabalho. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/silica-e-silicose/inicio>
- Niosh Hazards review: health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. Atlanta: CDC; 2002. Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/02-129A.html>
- Sílica. National Institute for Occupational Safety and Health; Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/topics/silica/default.html>
- Williams Bailey LLP. Disponível em: <http://www.williamsbailey.com/practices/silica-toxic->

Legislação

As doenças decorrentes da exposição à sílica, em especial a silicose e o câncer de pulmão, são objetos de notificação nacional ao Ministério da Saúde desde 2004, regulamentados pela Portaria n.º 777/GM e reiterados pela Portaria n.º 205/GM de 17 de fevereiro de 2016, que dispõe sobre os procedimentos técnicos para a notificação compulsória de agravos à saúde do trabalhador em rede de serviços sentinela específica no Sistema Único de Saúde (SUS).

A Portaria Interministerial n.º 9, de 7 de outubro de 2014, reconhece a poeira de sílica cristalina, em forma de quartzo ou cristobalita, como Grupo 1: carcinogênicos para humanos.

Dois processos de trabalho estão proibidos no Brasil com vistas a restringir a exposição à sílica. O processo de trabalho de jateamento que utilize areia seca ou úmida como abrasivo, regulamentado pela Portaria n.º 99/MTE, de 19 de outubro de 2004; e o processo de corte e acabamento a seco de rochas ornamentais, regulamentado pela Portaria n.º 43/MTE, de 11 de março de 2008.

O Brasil participa do Programa Internacional da OIT/OMS para eliminação global da silicose, com o Programa Nacional de Eliminação da Silicose (GOELZER; HANDAR, 2002), de 2002 a 2017.

Referências

- AGUIAR, J. G. *et al.* **Agentes ambientais na moagem de pedras de mármore no Município de Cachoeiro de Itapemirim-ES e Região e seus impactos na saúde dos trabalhadores**: relatório técnico: projeto 79.09.137. Espírito Santo: Fundacentro, 2015. Disponível em: <http://www.fundacentro.gov.br/silica-e-silicose/inicio>. Acesso em: 22 jul. 2019.
- ALGRANTI, E. Epidemiologia das doenças ocupacionais respiratórias no Brasil. *In*: MENEZES, A. M. B. (ed.). **Epidemiologia das doenças respiratórias**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. p.119-143.
- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS. **2001 TLVs and BEIs**. ACGIH: Cincinnati, 2001.
- ANTÃO, V. C. *et al.* High prevalence of silicosis among stone carvers in Brazil. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 45, n. 2, p. 194-201, Feb. 2004.
- ARAÚJO, A. T.; RAYMUNDO, M. E. Doenças ocupacionais do pulmão. *In*: FREITAS E COSTA, M. **Pneumologia na prática clínica**. Lisboa: Faculdade de Medicina de Lisboa, 2004. p. 689-744.
- BRASIL. Ministério da Economia. Secretaria Especial de Previdência e Trabalho. **Base de dados históricos de acidentes de trabalho**. Brasília, DF: Ministério da Economia, [c2017]. 1 base de dados. Disponível em: <http://www3.dataprev.gov.br/aeat/>. Acesso em: 23 jul. 2019.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 205, de 17 de fevereiro de 2016. Define a lista nacional de doenças e agravos, na forma do anexo, a serem monitorados por meio da estratégia de vigilância em unidades sentinelas e suas diretrizes. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 153, n. 32, p. 24, 18 fev. 2016.
- BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria Interministerial nº 9, de 7 de outubro de 2014. Pública a Lista Nacional de Agentes Cancerígenos para Humanos (LINACH), como referência para formulação de políticas públicas, na forma do anexo a esta Portaria. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 151, n. 194, p. 140-142, 8 out. 2014.
- BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Secretaria de Inspeção do Trabalho. Portaria nº 43, de 11 de março de 2008. Proíbe o processo de corte e acabamento a seco de rochas ornamentais e altera a redação do anexo 12 da Norma Regulamentadora n.º 15. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 145, n. 49, p. 99, 12 mar. 2008.
- BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Secretaria de Inspeção do Trabalho. Portaria nº 99, de 19 de outubro de 2004. [Proíbe o processo de trabalho de jateamento que utilize areia seca ou úmida como abrasivo]. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 141, n. 203, p. 68, 21 out. 2004.
- CARNEIRO, A. P. S. *et al.* Câncer de pulmão em trabalhadores expostos à sílica. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 28, n. 4, p. 233-236, jul./ago. 2002.
- CARNEIRO, A. P. *et al.* Silica exposure and disease in semi-precious stone craftsmen, Minas Gerais, Brazil. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 60, n. 3, 239-247, Mar. 2017.
- CASTRO, H. A.; BETHLEM, E. P. A silicose na indústria naval do Estado do Rio de Janeiro: análise parcial. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 13-16, 1995.
- DIAS, E. C. (coord.). *et al.* **Atenção à saúde dos trabalhadores expostos à poeira de sílica e portadores de silicose, pelas equipes da Atenção Básica/Saúde da Família**: protocolo de cuidado. Belo Horizonte: Nescon/UFMG, 2017.
- DIVISION OF ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH. **What physicians need to know about occupational silicosis and silica exposure sources**. New Jersey: Department of Health and Senior Service, 1998.
- EUROPEAN COMMISSION. Press Release details. **Millions of workers' health to be protected by Europe's first multisector agreement**. Brussels, Belgium: European Commission, 2006. Available at: http://europa.eu/rapid/press-release_IP-06-524_en.htm?locale=en. Access in: 23 July 2019.
- FUBINI, B.; HUBBARD, A. Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) generation by silica in inflammation and fibrosis. **Free Radical Biology Medicine**, New York, v. 34, n. 12, p. 1507-1516, June 2003.
- GOELZER, B.; HANDAR, Z. Programa Nacional de Eliminação da Silicose. *In*: SEMINÁRIO INTERNACIONAL SOBRE EXPOSIÇÃO À SÍLICA "PREVENÇÃO E CONTROLE", 2002, Curitiba. [Anais...]. Curitiba, Santa Catarina: Fundacentro, 2002.
- GOLDSMITH, D. F. *et al.* Respiratory cancer and others chronic disease mortality among silicotics in California. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 28, n. 4, p. 459-467, Oct. 1995.
- HOLANDA, M. A. *et al.* Silicosis in Brazilian pit diggers: relationship between dust exposure and radiological findings. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 27, n. 3, p. 367-378, 1995.

HUGHES, J. M. *et al.* Cohort mortality study of North American industrial sand workers. II. Case-reference analysis of lung cancer and silicosis death. **Annals of Occupational Hygiene**, Oxford, v. 45, n. 3, p. 201-207, Apr. 2001.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Arsenic, metals, fibres and dusts**. Lyon: IARC, 2012. (IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, v. 100C). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/index.php>. Access in: 22 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Silica, some silicates, coal dust and para-arami fibrils**. Lyon, France: IARC, 1997. (IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans, v. 68). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol68/index.php>. Access in: 22 July 2019.

KAUPPINEN T, *et al.* **Occupational exposure to carcinogens in the European Union in 1990-1993**. Helsinki: Finish Institute of Occupational Health, 1998. Available at: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.498.7825&rep=rep1&type=pdf>. Access in: 22 July 2019.

KULCSAR NETO, F. *et al.* **Sílica: manual do trabalhador**. São Paulo: Fundacentro, 1995.

MACIEJEWSKA, A. Health effects of occupational exposure to crystalline silica in the light of current research results. **Medycyna Pracy**, Lodz, v. 65, n. 6, p. 799-818, Jan. 2014.

MARTIN, J. C. *et al.* Occupational risks factors for lung cancer in the French electricity and gas industry: a case-control survey nested in a cohort of active employees. **American Journal of Epidemiology**, Cary, NC, v. 151, n. 9, p. 902-912, May 2000.

NATIONAL BUREAU OF STATISTICS OF CHINA. **China's health statistics yearbook 2011**. Beijing, China: Peking Union Medical College Press, 2011.

NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **NIOSH Hazards review: health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica**. Atlanta: CDC, 2002. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2002-129/default.html>. Access in: 23 July 2019.

OLIVEIRA, J. I. Prevalence of silicosis among ceramic industry workers in the city of Pedreira, Brazil. *In*: INTERNATIONAL PNEUMOCONIOSIS CONFERENCE, 7, 1990. Atlanta. **Proceedings** [...]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control; National Institute for Occupational Safety and Health, 1990. p. 114.

PARTANEN, T. *et al.* Workplace carcinogen and pesticide exposures in Costa Rica. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, Philadelphia, v. 9, n. 2, p. 104-111. Apr./Jun. 2003

PAVAN, C.; FUBINI, B. Unveiling the variability of "quartz hazard" in the light of recent toxicological findings. **Chemical Research in Toxicology**, Washington, v. 30, n. 1, p. 469-485, Jan. 2017.

POLITY, M. P. Programa de proteção respiratória em fundições. **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 21, n. 1, p. 43-47, 1995.

POINEN-RUGHOOPUTH, S. *et al.* Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. **BMC Public Health**, London, v. 16, p. 1137-1154, Nov. 2016.

RIBEIRO, F. S. N. **Exposição ocupacional à sílica no Brasil: tendência temporal, 1985 a 2001**. 2004. 158 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

RIBEIRO, F. S. N. (coord.). **O mapa da exposição à sílica no Brasil**. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/mapa_exposicao_silica_brasil.pdf. Acesso em: 23 jul. 2019.

SCHINS, R. P. *et al.* Surface Modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake, and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells. **Chemical Research in Toxicology**, Washington, v. 15, n. 9, p. 1166-1173, 2002.

STEENLAND, K.; WARD, E. Silica: a lung carcinogen. **CA: Cancer Journal for Clinicians**, Hoboken, v. 64, n. 1, p. 63-69, Jan./Feb. 2014.

TSUDA, T. *et al.* A case-control study of lung cancer in relation to silica exposure and silicosis in a rural area of Japan. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 12, n. 5, p. 288-294, July 2002.

TURCI, F. *et al.* Revisiting the paradigm of silica pathogenicity with synthetic quartz crystals: the role of crystallinity and surface disorder. **Particle and Fibre Toxicology**, [s.l.], v. 13, n. 32, Jun. 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA. Instituto de Saúde Coletiva. Programa Integrado em Saúde Ambiental e do Trabalhador. **Sistema de Informação de Agravos de notificação: SINAN**. Bahia: UFBA, [c2014-]. Disponível em: <http://ccvisat.wixsite.com/pisat/sobre-1>. 1 base de dados. Acesso em: 23 jul. 2019.

POEIRA DE COURO

Introdução

Os atributos naturais do couro, aliados a diversos processos físicos e químicos, permitem a confecção de diversos artigos e utensílios utilizados em todo o mundo.

No Brasil, existem aproximadamente 700 empresas ligadas ao setor, abrangendo desde organizações familiares a grandes conglomerados industriais, gerando 65 mil empregos diretos (CENTRO DAS INDÚSTRIAS DE CURTUMES DO BRASIL, 2015).

Todo o processo relacionado à fabricação de materiais à base de couro (sapatos, casacos, cintos, carteiras, malas, tapetes etc.) expõe os trabalhadores a poeira que é gerada, bem como a outras substâncias utilizadas nas indústrias de confecção de tais produtos como, por exemplo, solventes, o que pode trazer graves consequências à saúde desses trabalhadores.

Características gerais

O couro é um produto obtido por curtimento de couros e peles de animais por meio da utilização de diversos métodos. O curtimento, método mais empregado, é definido como qualquer método de processamento de couros crus ou peles cruas de animais que tem como finalidade impedir a sua putrefação, conservando-os, sem prejudicar a

sua flexibilidade após a secagem e possibilitando, dessa forma, utilizá-los pelas indústrias, a fim de serem comercializados. Os agentes de curtimento mais utilizados são os taninos vegetais presentes em cascas de árvores, folhas e frutas e o SO_4^{2-} de cromo (III). Este último, apesar de ser altamente tóxico para a saúde humana e ambiental, tem sido empregado largamente nesses processos em função do seu menor custo. Durante os processos de curtimento do couro, a poeira é gerada mecanicamente por seu manuseio, sendo composta por fibras e grãos, encontrados em dimensões perigosas que vão desde 10 a 30 micra de diâmetro no caso das fibras 0,5 a 10 micra, no caso dos grãos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1981).

Por convenção, o termo “couro” geralmente se refere à pele de animais de grande porte como vacas, bois, cavalos e búfalos, enquanto o termo “pele” se aplica aqueles de pequeno porte, tais como vitelos, ovelhas, cabras e porcos. Embora haja variação nas propriedades físicas entre as mais variadas peles/couros, a sua base química, física e características histológicas são semelhantes (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1981, 2012).

A pele é composta principalmente de proteínas, embora também contenha lipídios, hidratos de carbono, sais inorgânicos e água. Do ponto de vista do fabrico de couros, as proteínas da pele são os componentes mais importantes, sendo agrupadas em proteínas fibrosas e não fibrosas.

As primeiras são compostas por colágeno, que constitui a maior parte da porção fibrosa, a reticulina, semelhante ao colágeno, mas que difere na sua capacidade de se combinar com sais de prata e a elastina presente em quantidades muito pequenas. A maioria das proteínas não colagenosas é removida durante as operações de pré-curtimento para o preparo de uma matriz de colágeno pura, que deverá ser posteriormente estabilizada pelo processo de curtimento (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1981, 2012).

Uso

Os couros e peles de animais possuem diferentes propriedades físicas que são inerentes ao animal, em grande parte, pelas diferenças climáticas ou pelo tipo de alimentação a que o animal é exposto. Em função disso, os couros são utilizados para finalidades diversas, conforme especificado no Quadro 25 (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Exposição ambiental e ocupacional

As indústrias de produção de couro e de produtos à base de couro têm migrado dos países industrializados para os países em desenvolvimento. Dados da literatura referidos na monografia da IARC (2012) indicam que, entre a década de 1960 e o ano 2000, ocorreu uma redução de mais de 90% da produção de sapatos de couro nos países dos Estados Unidos e aumento nos países asiáticos, sendo a China responsável por 40% da produção mundial ao final do século passado e empregar nesse setor mais de dois milhões de pessoas. A China lidera a produção de sapa-

tos de couro, seguida da Indonésia, Vietnã, Tailândia, e por último Paquistão. Todos esses países asiáticos juntos são responsáveis por abastecer 80% do mercado mundial de calçados de couro. Outros países que apresentam uma produção importante de produtos à base de couro são Brasil, México, Itália e Rússia. Apesar de milhões de pessoas estarem envolvidas na produção de couro e de produtos à base de couro, apenas uma fração dessas pessoas está exposta a poeiras de couro e outros contaminantes presentes nos ambientes de trabalho. Não há ainda nenhuma estimativa mundial do total de indivíduos expostos a poeiras de couro.

Durante o processamento do curtimento do couro, ocorrem emissões de compostos voláteis no ar que causam odores, por vezes perceptíveis que ultrapassam as barreiras físicas do ambiente das indústrias de curtume, dependendo das instalações e dos procedimentos operacionais empregados. No local de armazenamento do couro, é emitida NH_3 , proveniente da decomposição parcial da proteína das peles. Na fase de pré-acabamento, podem ser geradas substâncias como gás sulfídrico, NH_3 e subprodutos aminados. Já na etapa de acabamento, podem-se ter emissões de compostos voláteis provenientes de solventes orgânicos (DUARTE, 2012).

Tratando-se especificamente da poeira de couro, a exposição ocupacional se dá nas diversas fases de seu processamento. Entretanto, no setor de produção de couro, há exposição adicional, por parte dos trabalhadores, a diversos produtos químicos potencialmente carcinogênicos (STERN *et al.*, 2001). Destacam-se os setores de curtimento, pelo uso de ácidos e sais de cromo e o de acabamento, pelo contato com tintas, anilinas, lacas, solventes, fixadores e fragmentos de couro com resquícios de cromo (SBRANA, CARETTO, BATTAGLIA, 1991; STUPAR *et al.*, 1999).

Quadro 25 - Uso do couro em relação ao tipo de couro ou pele

Origem da pele	Uso
Vaca e boi	Sapatos (parte superior), solas, palmilhas, forros, couro, vestuário, luvas de trabalho, cintos, bagagem, estofados, correias de transmissão, artigos esportivos, embalagens
Bezerro	Sapatos (parte superior), chinelos, bolsas, carteiras, chapéus, encadernações
Carneiros e cordeiro	Revestimentos de sapatos, chinelos, vestido e luvas de trabalho, chapéus, encadernações
Cabras e cabritos	Sapatos (revestimento e parte superior), luvas, vestuário, bolsas
Porco	Calçados de camurça, vestido e luvas de trabalho, carteiras, artigos sofisticados
Cervo	Luvas, mocassins, roupas
Cavalo	Sapatos (parte superior), cintas, artigos esportivos
Répteis	Sapatos (parte superior), bolsas, artigos sofisticados

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2012.

Três tipos de resíduos são gerados pelas indústrias de couro: pó de partículas (<10 µm), fibras de couro (30-1200µm) e efluentes. A poeira emitida do processamento do couro contém 0,1-4,5% de cromo (III), um metal altamente tóxico que pode causar graves riscos para a saúde trabalhadores expostos. Além disso, os efluentes das indústrias de couro são reconhecidos como o principal poluente do meio ambiente porque contêm mais de 40 produtos químicos diferentes, incluindo metais pesados, ácidos e corantes (DIXITI *et al.*, 2015; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

A quantidade de exposição ao pó de couro varia de acordo com o setor econômico e a atividade desenvolvida. Na indústria de calçados, as atividades de corte, montagem, finalização e acabamento são as que mais expõem os trabalhadores não apenas à poeira de couro gerada, mas também a solventes, compostos fenólicos e cromo; no setor de curtimento do couro e processamento industrial, as maiores exposições se dão durante o carregamento

das baterias de autocurtimento e outros procedimentos mecânicos, como polimento. A concentração de pó depende da idade e tipo de máquina, e o desempenho de sua exaustão local (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1981).

Efeitos sobre a saúde humana

Segundo o Ministério da Saúde, a asma ocupacional é a obstrução difusa e aguda das vias aéreas, de caráter transitório, ocorrida em função da inalação de substâncias alergênicas, presentes nos ambientes de trabalho, como, por exemplo, as poeiras de couro. Os sintomas podem aparecer no local da exposição ou após algumas horas, e desaparecer quando cessa a exposição (COSTA, 2007). Entre os principais sintomas da asma relacionada ao trabalho (ART), podem ser destacados: falta de ar, sensação de pressão no tórax, respiração ruidosa e tosse.

A ART pode ser induzida por mecanismos imunogênicos e não imunogênicos. Entre os principais mecanismos imunogênicos, destaca-se o papel da IgE, normalmente presente por exposições a agentes de alto peso molecular, como antígenos biológicos e, também, agentes de baixo peso molecular, como por exemplo sais de platina que atuam como haptenos (moléculas de baixo peso molecular que só induzem a reações imunológicas quando ligadas a proteínas). Costumam causar reações do tipo imediato ou bifásica (imediate e tardia). Entretanto, uma série de agentes, como por exemplo, metais e isocianatos, não se demonstram IgE específicos, sendo provável a participação de linfócitos T na patogênese da asma. A asma ocupacional não imunogênica é causada por exposição a irritantes, que agem diretamente na mucosa brônquica, como em exposições a névoas ácidas, NH_3 e outras e, normalmente, dependem da concentração do irritante e do tempo de exposição (FERNANDES; STELMACH; ALGRANTI, 2006).

Além do adoecimento causado pela ART, a exposição à poeira de couro também está associada à ocorrência de câncer em trabalhadores ligados a esse setor produtivo provocado principalmente pela exposição por via inalatória. Tais poeiras induzem carcinogênese provavelmente a partir de três mecanismos descritos na literatura: a) indução de processos inflamatórios crônicos; b) sua propriedade química de toxicidade intrínseca; c) atuação como carreadores de outros compostos carcinogênicos. O estudo realizado por Junaid *et al.* (2017) no Paquistão, na cidade de Sialkot, com 40 trabalhadores da indústria de couro, teve como objetivo avaliar o estresse oxidativo induzido por metais pesados (cromo) presentes nas poeiras de couro. Os achados do estudo apontaram diferenças significativas quanto às concentrações da enzima superóxido dismutase (SOD) entre trabalhadores expostos e controles ($134,59 \pm 35,170$ vs $108,29 \pm 6,10$, $p < 0,01$)

indicando que nos primeiros há uma maior indução de estresse oxidativo decorrente da exposição, uma vez que a atividade da SOD está mais elevada.

Poeira de couro e câncer

De acordo com o sistema de classificação de agentes cancerígenos da IARC, a poeira de couro é reconhecida comprovadamente como carcinogênica para seres humanos e animais, sendo classificada no Grupo 1 para câncer da cavidade nasal e seio paranasal (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2009, 2012). Segundo o grupo de especialistas da IARC (2012), a partir da análise de estudos epidemiológicos, o emprego do couro na indústria de botas e sapatos está associado ao desenvolvimento de adenocarcinomas nasais e outros cânceres da cavidade paranasal, sendo a poeira de couro o principal componente dessa associação de causalidade. Também foram verificados excessos de casos de câncer de bexiga entre os trabalhadores da indústria do couro e a possibilidade de associação com câncer de pulmão, cavidade oral, faringe e estômago.

Fu *et al.* (1996), ao seguirem duas coortes de trabalhadores da indústria de fabricação de sapatos entre os anos de 1939-1982 na Inglaterra ($n=4215$) e no período de 1950 a 1984 na Itália ($n=2008$), observaram que o risco de morte por câncer foi maior na Itália (taxa de mortalidade padronizada - TMP = 116; IC95%: 96-138) do que na Inglaterra (TMP = 75; IC95%= 69-81). Destaca-se que a TMP para câncer nasal foi significativamente elevada para as duas coortes, sugerindo que esse grupo de trabalhadores se encontra em uma situação de maior risco de óbito para esse tipo de câncer.

Estudo de caso-controle de base populacional realizado em Boston, no período de 1999 a 2003 (Fase 1) e de 2006

a 2011 (Fase 2), com 951 casos incidentes de câncer e 1.193 controles, demonstrou uma associação positiva entre a exposição a poeiras de couro (chance aumentada por década de exposição) e ocorrência de câncer de cabeça e pescoço (carcinoma de células escamosas), mesmo após análise de regressão logística ajustada por idade, tabagismo, consumo de álcool, sexo, escolaridade, raça e sorologia positiva para HPV-16 (OR=1,5; IC95% : 1,2-1,9). Verificou-se também no modelo ajustado associação positiva com câncer de laringe (OR=1,7; IC95%: 1,2-2,2) (LANGEVIN *et al.*, 2013).

A revisão sistemática desenvolvida por Bonneterre *et al.* (2007), no período de janeiro de 1980 a novembro de 2006, com o objetivo de investigar associação entre exposição ocupacional a poeiras de couro e câncer da cavidade nasal e/ou paranasal, identificou 15 estudos (5 caso-controles, 5 de coorte - mortalidade, 4 de coorte - incidência e uma metanálise) com resultados variáveis quanto à força da associação. Os autores concluíram que há um excesso de risco para câncer da cavidade nasal e paranasal em trabalhadores expostos a poeiras de couro que exercem atividades na indústria de fabricação de sapatos, principalmente àqueles que desenvolvem atividades de costura, polimento e acabamento. Mas não para aqueles que trabalham na indústria de curtimento de couro.

Medidas de controle

Segundo Carvalho (1999), as medidas de controle devem ser relativas à eliminação ou a redução dos agentes presentes no ambiente de trabalho, até concentrações que não resultem em danos para a saúde da maioria dos trabalhadores expostos. No entanto, em se tratando de substâncias carcinogênicas, como as poeiras de couro, não há limites seguros aceitáveis de exposição a esse agente. A adoção de algumas medidas, tais como: (1) ven-

tilação dos locais onde há presença de poeira por meio de exaustores, para remoção dos contaminantes do ambiente de trabalho; (2) umidificação de locais cuja quantidade de poeira seja intensa; (3) limpeza local das áreas que contêm poeira; (4) utilização e conservação de equipamentos de proteção individual (EPI), incluindo máscaras respiráveis e luvas; (5) asseio pessoal; e (6) treinamento dos trabalhadores, apenas reduzem a exposição dos trabalhadores a esses agentes, mas não a elimina, o que não é garantia de integralidade da proteção à saúde dos trabalhadores e prevenção dos cânceres nasal e paranasal.

Legislação

No Brasil, não há limites de referência ou tolerância para exposição a poeiras de couro definidos por legislação.

Sites de interesse

- International Agency for Research on Cancer: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Evaluation-Of-Carcinogenic-Risks-To-Humans/Arsenic-Metals-Fibres-And-Dusts-2012>
- International Labor Organization: <http://www.ilo.org>
- The National Institute for Occupational Safety and Health: <https://www.cdc.gov/niosh/index.htm>
- Centro das Indústrias de Curtumes no Brasil: <http://www.cicb.org.br/>
- Companhia Ambiental do Estado de São Paulo: <http://www.cetesb.sp.gov.br/Tecnologia/producaolimpa/documentos/curtume.pdf>
- Programa de Pós-Graduação em engenharia Química da UFRGS: http://www.ppgeq.ufrgs.br/projetos/curtumes/projeto_fluxograma_under.htm

Referências

- BONNETERRE, V. *et al.* Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. **Occupational Medicine**, London, v. 57, n. 6, p. 438-443, 2007.
- CARVALHO, S. A. M. **Apostilas de higiene industrial**: agentes químicos. Rio de Janeiro, 1999. Apostila do curso de Engenharia de Segurança do Trabalho da Universidade Federal Fluminense.
- CENTRO DAS INDÚSTRIAS DE CURTUMES DO BRASIL. Brasília, DF, c2019. Disponível em: <http://www.cicb.org.br/>. Acesso em: 23 jul. 2019.
- COSTA, A. D. **Dossiê técnico**: avaliação dos agentes químicos na construção civil. Bahia: Rede de Tecnologia da Bahia, 2007.
- DIXIT, S. *et al.* Toxic hazards of leather industry and technologies to combat threat: a review. **Journal of Cleaner Production**, [s.l.], v. 87, p. 39-49, 2015.
- DUARTE, K. L. D. S. **Diagnóstico dos impactos ambientais decorrentes do beneficiamento de pele**. 2012. Dissertação (Mestrado) - Centro de Ciências e Tecnologia, Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, 2012.
- FERNANDES, A. L. G.; STELMACH, R.; ALGRANTI, E. Asma ocupacional. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, São Paulo, v. 32, supl. 1, p. S27-S34, 2006.
- FU, H. *et al.* Cancer mortality among shoe manufacturing workers: an analysis of two cohorts. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 53, n. 6, p. 394-398, Jun. 1996.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Arsenic, metals, fibres, and dusts**: review of human carcinogens. Lyon, France: IARC, 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, v 100 C). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>. Access in: 23 July 2019.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Wood, leather and some associated industries**. Lyon, France: IARC, 1981. (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, v. 25). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono25.pdf>. Access in: 23 July 2019.
- JUNAID, M. *et al.* Potential health risk of heavy metals in the leather manufacturing industries in Sialkot, Pakistan. **Scientific Reports**, [s.l.], v. 7, n. 8848, 2017.
- LANGEVIN, S. M. *et al.* Occupational dust exposure and head and neck squamous cell carcinoma risk in a population-based case-control study conducted in the greater Boston area. **Cancer Medicine**, [Malden, MA], v. 2, n. 6, p. 978-986, Dec. 2013.
- PACHECO, J. W. F. **Curtaumes**. São Paulo: CETESB, 2005. (Série P+L).
- SBRANA, I.; CARETTO, S.; BATTAGLIA, A. Chromosomal aberration analysis of workers in tannery industries. **Mutation Research**, [s.l.], v. 242, p. 331-336, 1991.
- STERN, M. C. *et al.* DNA repair gene XRCC1 polymorphisms, smoking, and bladder cancer risk. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v. 10, n. 2, p. 125-131, Feb. 2001.
- STUPAR, J. *et al.* Chromium status of tannery workers in relation to metabolic disorders. **Journal of Applied Toxicology**, Philadelphia, v. 19, p. 437-446, Nov./Dec. 1999.

POEIRA DE MADEIRA

Introdução

O pó de madeira é uma mistura complexa gerada quando a madeira é processada – cortada, serrada, torneada, perfurada ou lixada. As árvores têm diferentes cores, graus de densidade, tamanho de fibras e outras características que as classificam como (1) gimnospermas, geralmente madeiras macias, como as coníferas (ex.: pinhos, pinus), árvores de folhas persistentes que mantêm suas folhas o ano todo; e (2) como angiospermas, árvores de folhas caducas que caem durante o clima frio, por isso costumam ser mais duras (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Sua composição química depende da espécie de árvore e consiste principalmente de celulose, polioses (hemiceluloses), lignina, além de uma grande e variável quantidade de substâncias de baixo peso molecular como álcoois, esteróis, gliceróis, taninas, flavonoides, quinonas, alcaloides e proteínas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012; NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2014).

Uso

O pó da madeira é produzido a partir dos processos de fabricação de madeira serrada, madeira para celulose, madeira para postes e suportes, madeiras para outros fins como painéis de partículas e painéis de fibra - MDF (painéis

de fibra de média densidade) e, mais recentemente, uso conjunto com plásticos. Nesse processo, são utilizados plásticos de polietileno de alta e baixa densidades, polipropileno, poliestireno e cloreto de polivinila (PVC), mais comumente usados na fabricação da madeira plástica, assim denominada (NAJAFI, TAJVIDI, HAMIDINA, 2007; RAHMAN *et al.*, 2013).

Para a formação do MDF, utiliza-se resina para ligar as fibras. O principal ligante primário é a ureia formaldeído. Alguns produtos em MDF utilizam colas ainda mais fortes, como fenol-formaldeído. Ressalta-se que o formaldeído está classificado no Grupo 1 da IARC relacionado principalmente ao câncer de nasofaringe. O pó de MDF libera além de resíduos de madeira, aditivos e resinas (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Exposição ambiental e ocupacional

A presença de poeira de madeira no meio ambiente advém de processos industriais que geram, manipulam e/ou utilizam pó de madeira, tais como: indústria moveleira, marcenaria, silvicultura, construção de barcos e navios, serralherias, produção de outros produtos da madeira, produção de pranchas de madeira, produção de contêineres de madeira, produção de polpa e papel, construção civil, entre outros (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

A exposição ocupacional ao pó de madeira ocorre durante o uso de máquinas ou ferramentas para cortar ou moldar a madeira. Uma vez inalado, o pó é depositado no nariz, garganta, e outras vias respiratórias. A quantidade de pó depositado dentro das vias aéreas depende do tamanho, forma e densidade das partículas e da força (turbulência e velocidade) do fluxo de ar. As partículas com um diâmetro maior do que 5 µm (partículas inspiráveis) são depositadas quase totalmente no nariz, enquanto as partículas 0,5 a 5 µm de diâmetro (partículas respiráveis) são depositadas nas vias aéreas inferiores (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2014).

No período de 1990 e 1993, foi instituído em 15 países da União Europeia o programa “A Europa contra o Câncer”, que teve como propósito desenvolver um sistema de vigilância da exposição a agentes cancerígenos presentes nos ambientes de trabalho - sistema CAREX (Carcinogen exposure), produzindo informações sobre a força de trabalho e a prevalência das exposições ocupacionais nos países participantes. Nesse momento, estimou-se que 2,6 milhões de trabalhadores estavam expostos a poeiras de madeira (KOGEVINAS *et al.*, 1998).

Na Costa Rica, no ano de 2003, do total de trabalhadores expostos a agentes cancerígenos (n=1,3 milhão), a exposição a poeiras de madeira contribui com 2%, havendo uma maior proporção de homens expostos (CHAVES *et al.*, 2005). No Panamá e na Nicarágua, em 2011, as prevalências de exposição ao pó de madeira em trabalhadores eram na ordem de 2,3% em ambos os países, estando muito próximo ao encontrado na Costa Rica há oito anos (BLANCO-ROMERO *et al.*, 2011). Em 2012, o sistema CAREX-Colômbia estimou 129.965 trabalhadores expostos ao pó de madeira, em diferentes setores da economia, representando 1,85% do total de trabalhadores exposto a agentes cancerígenos (COLOMBIA, 2016).

Além da exposição ao pó de madeira, trabalhadores da indústria moveleira também podem estar expostos a solventes e a formaldeído durante a colagem e revestimentos das superfícies de madeira. Alguns móveis produzidos para áreas externas têm sido impregnados por compostos de arsênio-cobre-cromo, além do uso de colas, que tem como base o formaldeído e vernizes. A produção de compensados pode resultar em exposição de trabalhadores a solventes, fenóis e conservantes. Serralheiros podem ser expostos ainda a esporos de fungos. Com o intuito de proteger a madeira contra a ação dos fungos, são aplicados conservantes de madeiras contendo sais de clorofenol e agrotóxicos organoclorados (OC) como fungicidas, o que aumenta ainda mais o risco de intoxicação do trabalhador por esses agentes químicos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1995, 2012). As fumaças da queima de resíduos de madeira ocorrem em muitas serrarias e a queima cotidiana geralmente é próxima aos locais de trabalho (PIGNATI; MACHADO, 2005). Trabalhadores da construção civil podem ser ainda expostos a poeiras como amianto e sílica nos ambientes de trabalho. Muitos deles também envernizam pisos de madeiras com solventes, formaldeído ou vernizes (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1995, 2012). Ressalta-se que esse grupo de trabalhadores estão expostos às múltiplas exposições em seu ambiente de trabalho que extrapolam os riscos decorrentes exclusivamente da produção de pó de madeira.

Efeitos tóxicos

A inalação é a via de penetração mais comum das poeiras de madeira no organismo. Os efeitos do pó de madeira inalado, sobre a saúde humana, dependem de fatores relacionados à exposição (concentração no ar, o tamanho da partícula inalada, o local de deposição no sistema res-

piratório e a duração da exposição) e de fatores individuais, tais como o estado funcional do trato respiratório superior, o funcionamento e estrutura dos pulmões, o estado imunológico geral e reatividade bioquímica do indivíduo exposto (principalmente o trabalhador). Todos esses fatores desempenham seu papel na origem de doenças respiratórias (SANTOS, 2001).

O tamanho da partícula inalada é determinante para o local de deposição no sistema respiratório. Assim, as partículas são classificadas em três grupos segundo o seu tamanho e local de deposição:

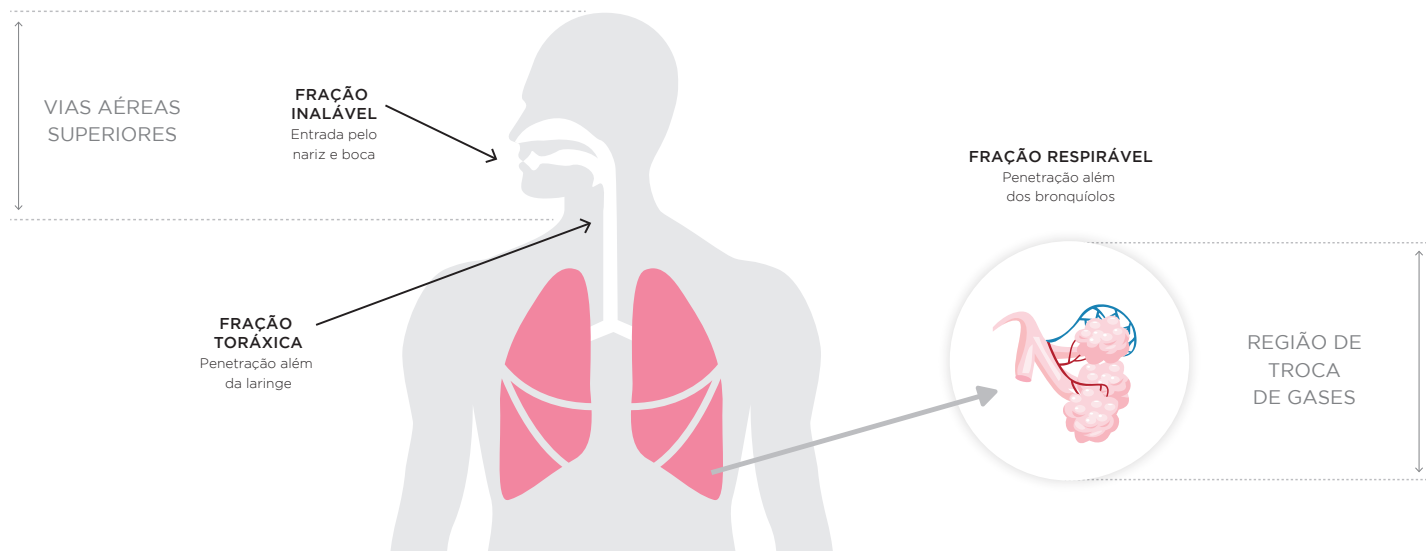
- inaláveis – partículas menores que 100 μm , capazes de penetrar pelo nariz e pela boca, podendo ficar retidas em qualquer lugar do trato respiratório;
- torácicas – partículas menores que 25 μm , capazes de penetrar além da laringe e são capazes de se depositarem nas regiões traqueobrônquicas (vias aéreas dos pulmões) e nas regiões de troca de gases;

- respiráveis – partículas menores que 10 μm , capazes de penetrar na região alveolar e se depositarem nos alvéolos.

O esquema a seguir representa as frações de MP e seus locais de deposição no trato respiratório (Figura 12).

Em função da sua capacidade de se depositar no trato respiratório, a exposição ao pó de madeira tem sido associada a uma variedade de efeitos adversos incluindo, efeitos respiratórios alérgicos e não alérgicos como tosse seca, mal-estar, bronquite crônica, dispneia, dor torácica, rinite, asma ocupacional, alveolites e déficit da função pulmonar. A literatura científica também revela outras doenças relacionadas à exposição a poeiras de madeira, tais como dermatites, conjuntivite, cefaleia e câncer (MEO, 2004; OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION, 2016).

Figura 12 - Esquema ilustrativo das frações de material particulado e seus locais de deposição no trato respiratório



Fonte: Santos, 2001.

Poeira de madeira e câncer

Há evidência científica suficiente de que a poeira de madeira é carcinogênica para seres humanos, sendo classificada pela IARC como pertencente ao Grupo 1, quanto ao risco carcinogênico. Isto é, estudos desenvolvidos em seres humanos já comprovaram a relação de causalidade entre a exposição a poeiras de madeira e câncer (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1995; 2012).

No ano de 1995, a IARC publicou uma monografia em que associava a exposição a poeiras de madeira ou atividades/ocupações relacionadas à madeira ao câncer da cavidade nasal e seios paranasais, nasofaringe, laringe, pulmão, estômago, cólon e reto, bem como leucemia, linfoma de Hodgkin, linfoma não Hodgkin e mieloma múltiplo (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1995). Porém, em revisão mais recente, o grupo de trabalho da IARC concluiu que há fortes evidências de associação entre poeiras de madeira e câncer da cavidade nasal, seios paranasais e nasofaringe (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

O estudo caso-controle realizado por Ekpanyaskul *et al.* (2010), na Tailândia, com 327 casos de câncer de nasofaringe e 327 controles, revelou ausência de associação significativa entre a exposição ocupacional ao pó de madeira e o risco de câncer de nasofaringe para todos os indivíduos (OR=1,61, IC 95%: 0,99-2,59). No entanto, o risco tornou-se significativo quando as análises consideraram apenas os tipos 2 e 3 de câncer de nasofaringe (OR=1,62, IC 95% 1,03-2,74). A associação significativa foi mais forte para aqueles expostos à poeira de madeira por mais de dez anos (OR=2,26, IC 95% 1,10-4,63), para aqueles com primeira exposição aos 25 anos de idade (OR=2,07, IC 95% 1,08-3,94) e para aqueles que apresentaram alta ex-

posição cumulativa (OR=2,17, IC95% 1,03-4,58) quando comparados com aqueles considerados não expostos.

Em revisão sistemática sobre a exposição ocupacional a poeiras de madeira e câncer, conduzida por Alonso-Sardón *et al.* (2015), um total de 70 estudos foram identificados, durante o período de 1957 a 2013, na base de dados do PubMed. Destes, 22 estudos analisaram a associação entre poeira de madeira e câncer nasal, 11 estudos com câncer de pulmão e nove estudos com outros tipos de câncer. Os estudos apresentaram qualidade de baixa à moderada quanto às evidências científicas das poeiras de madeira atuarem como agente cancerígeno. Observou-se forte associação entre poeira de madeira e adenocarcinoma nasal e fraca associação com câncer de pulmão. Posteriormente, foi realizada uma metanálise que incluiu quatro estudos caso-controles. Os pesquisadores verificaram que os trabalhadores expostos à poeira de madeira apresentaram maiores taxas de adenocarcinoma nasal do que outros trabalhadores (OR=10,28; IC95%: 5,92- 17,85; $p < 0,0001$), embora tenha sido encontrado um grande grau de heterogeneidade entre os estudos.

No Brasil, o estudo ecológico desenvolvido por Arias Bahia, Enchenique Mattos e Koifman (2004) observou a distribuição do câncer no Estado do Pará em trabalhadores expostos a poeiras de madeira, quando comparados à população de trabalhadores que não desenvolviam atividades no setor madeireiro em outras regiões do país, e constatou que a taxa de incidência proporcional de câncer foi significativamente maior no Pará para os seguintes tumores: câncer da cavidade oral/faringe (TI=2,44; IC95%: 1,44-3,85), câncer de estômago (TI=3,57; IC95%: 2,41-5,12) e doença de Hodgkin (TI=5,30 IC95% 1,09-15,47) ao comparar a população de Goiânia e também a população de Porto Alegre (câncer da cavidade oral/faringe: TI= 1,97; IC95%: 1,17-3,12; e câncer de estômago: TI=3,12; IC95%: 2,11-4,47).

Estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* revelaram que a carcinogenicidade das poeiras de madeira ocorre pela indução de danos no DNA por mutagênese em razão da presença de dois agentes químicos mutagênicos - delta-3-carene e quercetina, em sua composição. Além desse mecanismo, estudos em seres humanos demonstraram outros danos no DNA por meio da formação de micronúcleos e aberrações cromossômicas (principalmente quebras de cromátides). As taxas elevadas de danos ao DNA (principalmente rupturas de uma única linhagem e deficiência de reparo do DNA) e formação de micronúcleos foram observadas em linfócitos do sangue periférico de pessoas expostas ao pó de madeira ocupacionalmente (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2016). Brusweiler *et al.* (2014) realizaram um estudo na Suíça, entre os anos de 2010 a 2012, que teve como objetivo investigar a associação entre poeiras de madeiras e danos no DNA de células da mucosa nasal e bucal em 31 trabalhadores expostos a poeiras e 19 trabalhadores não expostos. Os pesquisadores observaram que a frequência de micronúcleos foi significativamente maior nos expostos quando comparados aos não expostos, confirmando o risco aumentado de instabilidade no DNA em células da mucosa nasal e oral de pessoas expostas a poeiras de madeira.

A literatura também propõe como outro possível mecanismo de ação das poeiras de madeiras a alteração do sistema de proteção das vias aéreas superiores, com a redução da depuração mucociliar das poeiras de madeiras, favorecendo a sua deposição nas vias aéreas, tendo como consequência o desenvolvimento de reações inflamatórias. Foram observadas na mucosa nasal de carpinteiros modificações nos processos de crescimento e diferenciação celular, com maiores frequências de metaplasia e displasia, favorecendo o estabelecimento de condições pré-cancerígenas (NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM, 2016).

Legislação

No Brasil, a legislação estabelece limites de tolerância para algumas poeiras com vistas à classificação de insalubridade. Porém, não há documentos que estabeleçam limites de referência ou tolerância para exposição a poeiras de madeiras.

Na NR-15 do Ministério do Trabalho, há critérios para exposição a poeiras minerais de asbestos, manganês e seus compostos, sílica livre cristalizada e negro de fumo. Ou ainda, o Anexo 13, no qual são caracterizadas como insalubres as poeiras de arsênio, carvão, silicatos, cádmio, bagaço de cana, cal e cimento, enxofre e sulfitos. Porém, como pode ser observado, no Brasil, nenhuma menção é feita sobre a poeira de madeira, apesar de seu potencial carcinogênico.

Segundo o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (do inglês, *Center Disease Control* - CDC), a ACGIH recomenda que o limite de exposição permitido seja de 5 mg/m³/8h para madeiras duras ou macias.

Sites de interesse

- Fundacentro: <http://www.fundacentro.gov.br/multimedia/detalhe-do-podcast/2013/8/programa-14-exposicao-a-poeira-de-madeira-nas-industrias-moveleiras-do-agreste-alagoano>
- Occupational Safety and Health Administration: <https://www.osha.gov/SLTC/wooddust/index.html>
- Canadian Centre for Occupational, Health and Safety: http://www.ccohs.ca/oshanswers/chemicals/wood_dust.html
- IARC MONOGRAPHS: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-15.pdf>

Referências

- ALONSO-SARDÓN, M. *et al.* Association between occupational exposure to wood dust and cancer: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**, California, v. 10, n. 7, July 2015.
- ARIAS BAHIA, S. H.; ENCHENIQUE MATTOS, I.; KOIFMAN, S. Cancer and wood-related occupational exposure in the Amazon region of Brazil. **Environmental Research**, Amsterdam, v. 99, n. 1, p. 132-140, 2005.
- BLANCO-ROMERO, L. *et al.* CAREX Nicaragua and Panama: worker exposures to carcinogenic substances and pesticides. **International Journal of Occupational and Environmental Health**, Abingdon, UK, v. 17, n. 3, p. 251-257, Jul./Sep. 2011.
- BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 14, de 20 de dezembro de 1995. Altera a redação do item "Substâncias Cancerígenas" do Anexo XIII da Norma Regulamentadora NR-15 - Atividades e Operações Insalubres - e inclui o Anexo XIII-A "Benzeno". **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 133, n. 245, p. 21865, 22 dez. 1995.
- BRUSCHWEILER, E. D. *et al.* Workers exposed to wood dust have an increased micronucleus frequency in nasal and buccal cells: results from a pilot study. **Mutagenesis**, Oxford, v. 29, n. 3, p. 201-207, May 2014.
- CHAVES, J. *et al.* TICAREX: exposiciones laborales a agentes cancerígenos y plaguicidas en Costa Rica. **Archivos de Prevención de Riesgos Laborales**, Barcelona, v. 8, n. 1, p. 30-37. 2005.
- COLOMBIA. Ministerio del Trabajo. Instituto Nacional de Cancerología. **Sistema de información sobre la exposición ocupacional a agentes carcinógenos para Colombia**: Colombia CAREX 2012: población asegurada. Bogotá, D.C.: Ministerio del Trabajo, Junio de 2016. Disponível em: <http://fondoriesgoslaborales.gov.co/documents/publicaciones/guias/Colombia%20CAREX.pdf>. Acesso em: 18 dez. 2019.
- EKPANYASKUL, C. *et al.* Case-control study of occupational categories and breast cancer risk in thailand. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v. 11, p. 793-797, 2010.
- EKPANYASKUL, C. *et al.* Semi-quantitative exposure assessment of occupational exposure to wood dust and nasopharyngeal cancer risk. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, Bangkok, v. 16, n. 10, p. 4339-4345, 2015.
- SANTOS, A. M. dos A. **O tamanho das partículas de poeira suspensas no ar dos ambientes de trabalho**. [Brasília, DF]: Fundacentro, 2001.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Arsenic, metals, fibres, and dusts**: review of human carcinogens. Lyon, France: IARC, 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, v. 100 C). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>. Access in: 23 July 2019.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Wood dust and formaldehyde**. Lyon, France: IARC, 1995. (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk to Humans, v. 62). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono62.pdf>. Access in: 23 July 2019.
- KOGEVINAS, M. *et al.* **Occupational exposure to carcinogens in European Union in 1990-93**: preliminary results. Helsinki, Finland: Finnish Institute of Occupational Health, 1998. Available at: https://www.ttl.fi/wp-content/uploads/2018/01/gre_1_description_and_summary_of_results.pdf. Access in: 24 July 2019.
- MEO, S. A. Effects of duration of exposure to wood dust on peak expiratory flow rate among workers in small scale wood industries. **International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health**, Lodz, Poland, v. 17, n. 4, p. 45-455, 2004.
- NAJAFI, S. K.; TAJVIDI, M.; HAMIDINA, E. Effect of temperature, plastic type and virginity on the water uptake of sawdust/plastic composites. **Holz als Roh-und Werkstoff**, Berlin, v. 65, n. 5, p. 377-382, Oct. 2007.
- THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **Wood dust**. Washington, DC: NIOSH, c2011. Available at: <http://www.cdc.gov/niosh/pel88/wooddust.html>. Access in: 24 July 2019.
- NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. Wood dust. *In*: NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. **Report on carcinogens**. 13. ed. [Washington, DC]: National Toxicology Program, 2014.
- NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. Wood dust. *In*: NATIONAL TOXICOLOGY PROGRAM. **Report on carcinogens**. 14. ed. [Washington, DC]: National Toxicology Program, 2016. Available at: <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/wooddust.pdf>. Access in: 24 July 2019.
- OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION. Health hazards. **Wood dust**. Washington, DC: OSHA, 2016. Available at: <https://www.osha.gov/SLTC/etools/sawmills/dust.html>. Access in: 24 July 2019.
- PIGNATI, W. A.; MACHADO, J. M. H. Riscos e agravos à saúde e à vida dos trabalhadores das indústrias madeireiras de Mato Grosso. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 961-973, 2005.
- RAHMAN, K. S. *et al.* Flat-pressed wood plastic composites from sawdust and recycled polyethylene terephthalate (PET): physical and mechanical properties. **Springer Plus**, Switzerland, v. 2, n. 629, 2013.

RADIAÇÃO

Introdução

Todos são expostos a um espectro de radiação que inclui as radiações ionizantes e não ionizantes por meio de fontes naturais ou produzidas pelo homem. Os níveis de exposição variam de acordo com as atividades e práticas do homem. Dependendo da intensidade e da duração da exposição, entre outros fatores, a radiação pode trazer benefícios ou riscos à saúde da população exposta. Usinas nucleares, equipamentos médicos, tecnologias de comunicação sem fio e transmissores Wi-Fi são exemplos de tecnologias que proporcionam conveniências para o nosso cotidiano, mas também possuem algum risco à saúde (EVANS *et al.*, 2009).

Para que o risco à saúde seja minimizado são necessárias medidas para controlar a exposição a essas fontes de radiação que ocorre diariamente em milhões de pessoas em todo o mundo.

Características gerais

Definição

Uma definição bem usual de radiação é: “... a energia que provém de uma fonte e viaja pelo espaço e pode penetrar vários materiais” (HEALTH PHYSICS SOCIETY, c2016). Fontes naturais e não naturais de radiação geram energia sob a forma de ondas eletromagnéticas. A luz visível, a luz UV e os raios cósmicos são exemplos de radiações prove-

nientes de fontes naturais. Fontes não naturais de radiação são as ondas de rádio, as micro-ondas, os raios-X e os raios gama (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

Essas ondas eletromagnéticas são caracterizadas pelo seu comprimento, frequência e pela energia que transportam. O espectro da radiação eletromagnética é amplo e consiste em radiações de baixa frequência e energia até radiações de alta frequência e energia.

As radiações de alta frequência e energia, chamadas de radiações ionizantes, podem causar danos ao DNA e provocar o aparecimento do câncer. As radiações ionizantes incluem os raios-X, os raios gama e os raios cósmicos.

Formas de radiação de intermediária-baixa frequência e energia, também chamadas de radiações não ionizantes, não causam danos ao DNA e não estão comprovadamente relacionadas com o aparecimento do câncer. A luz visível, luz infravermelha, as ondas eletromagnéticas de baixa frequência (linhas de transmissão elétrica), ondas de radiofrequência de telefones celulares, telefones sem fio e Wi-Fi são exemplos de radiações não ionizantes (KESMINIENE, SCHÜZ, 2014; NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2015).

Fontes de radiação

As radiações podem ser emitidas por elementos químicos com núcleos atômicos instáveis (fontes naturais) ou por equipamentos construídos pelo homem (fontes não naturais). Os elementos químicos radioativos podem ser en-

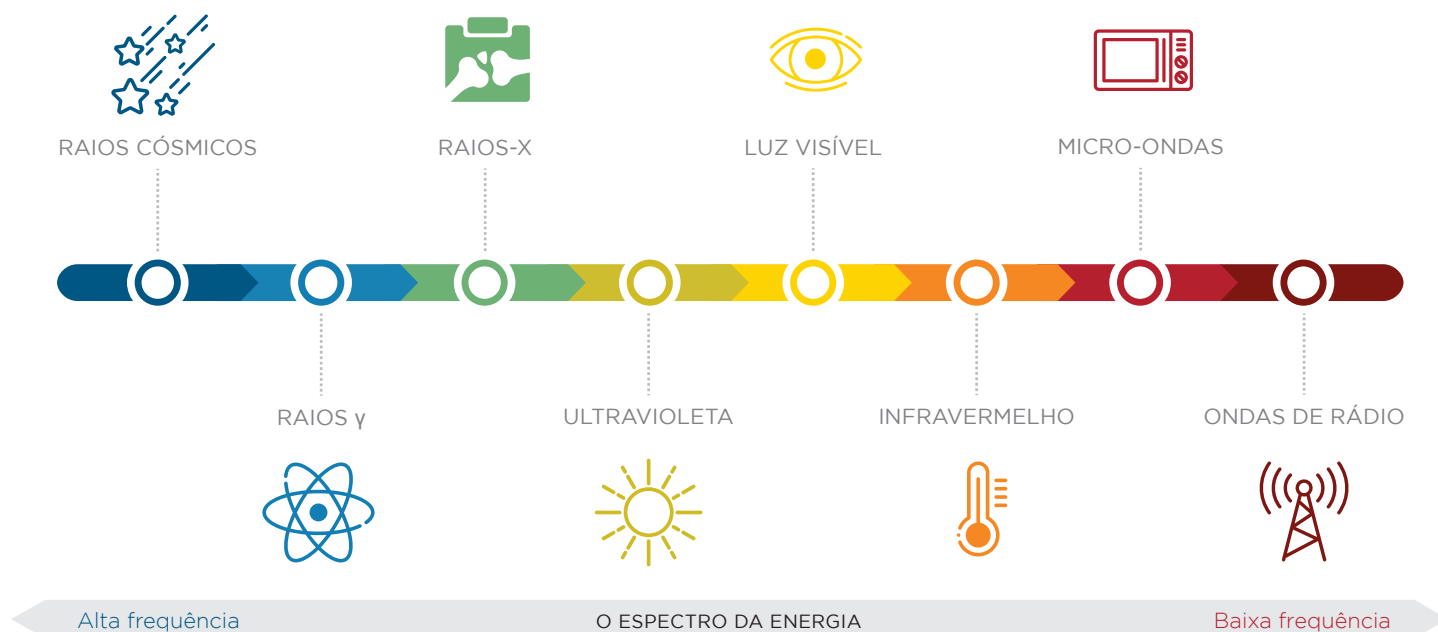
contrados na natureza (como o urânio natural ou o tório das areias monazíticas) ou produzidos pelo homem por meio de reações específicas em aceleradores de partículas ou reatores nucleares. Os aceleradores de partículas e tubos de raios-X são fontes de radiação sem a utilização de elementos químicos radioativos. Quando desligados, não emitem radiação (SCHABERLE; SILVA, 2000).

As fontes de radiação variam de acordo com o tipo de radiação. Os principais tipos de radiação provêm tanto de fontes naturais como de fontes não naturais. As fontes naturais da radiação ionizante são os raios cósmicos e os radionuclídeos provenientes da crosta terrestre. Os radionuclídeos são encontrados em locais como no solo, nas rochas, nos materiais de construção, na água potável e no próprio corpo humano (KESMINIENE; SCHÜZ, 2014). O Rn-222 é um gás radioativo desprendido do solo e das

rochas. O Rn-222, que tem origem nos elementos radioativos urânio e tório, é a principal fonte de exposição de radiação ionizante natural em humanos correspondendo a cerca da metade da dose média anual (KESMINIENE; SCHÜZ, 2014).

Fontes não naturais, ou produzidas pelo homem, de radiações ionizantes são comumente encontradas nos cuidados em saúde (equipamentos médicos) e na geração de energia (usinas nucleares). Exposição por ocasião de cuidados médicos ocorre ao realizar procedimentos diagnósticos com raios-X ou tomografia computadorizada (TC) e tratamento com radioterapia. Em alguns países, o percentual médio de exposição individual a radiações ionizantes não naturais ultrapassa o de radiação proveniente de fontes naturais (KESMINIENE; SCHÜZ, 2014).

Figura 13 - Tipos de radiação



Fonte: Adaptado de World Health Organization, 2005.

Exemplos de fontes naturais de radiações não ionizantes são a luz visível (proveniente do sol) e a luz infravermelha proveniente do corpo humano ou do sol. Fontes não naturais de radiações não ionizantes são os aparelhos elétricos (TV, rádios, secadores de cabelo), luz elétrica (incandescente ou fluorescente), torres de transmissão e distribuição elétrica, fiação elétrica em construções, equipamentos que emitem radiação infravermelha, telefones celulares, telefones sem fio, redes Wi-Fi e torres e antenas de transmissão e distribuição de voz e dados (EVANS *et al.*, 2009).

Tipos de radiação

A radiação possui uma faixa de energia que forma um espectro eletromagnético. É interessante dividir esse espectro em duas partes: radiação não ionizante e ionizante.

Radiação não ionizante

A radiação não ionizante é uma modalidade de radiação de baixa frequência e baixa energia. São radiações de frequência igual ou menor que a faixa de frequência da luz visível, possui energia suficiente para mover átomos em torno de uma molécula ou fazê-la vibrar, mas não é suficiente para remover elétrons de sua órbita e ionizar átomos. Esse tipo de radiação pode ser capaz de provocar efeitos biológicos. As radiações não ionizantes estão presentes em nosso cotidiano como luz, calor, ondas de rádio, micro-ondas, ondas de TV, ondas de celular, entre outras. Os dois principais subtipos de campos eletromagnéticos de interesse para esta publicação são os campos eletromagnéticos de frequência extremamente baixa e radiofrequência/micro-ondas (EVANS *et al.*, 2009; UNITED STATES, 2004).

A radiofrequência é emitida por telefones celulares e sem fio, antenas de telefonia celular instaladas nos aparelhos móveis e nas torres, radares e transmissões de rádio e TV. Campos eletromagnéticos de frequência extremamente baixa são oriundos da rede elétrica e dos equipamentos elétricos e eletrônicos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010).

O uso de telefones celulares vem se tornando bastante frequente nas últimas décadas em todo o mundo. Estima-se que existam cinco bilhões de linhas (assinantes) de telefonia móvel no mundo (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2011). A utilização de telefones celulares por crianças também vem aumentando, em particular pela utilização de jogos, música e mensagens e eventualmente para facilitar e coordenar as atividades familiares e como meio de comunicação em situações de emergência. Com o aumento da energia associada ao incremento da radiofrequência por causa da maior expansão dos aplicativos (funcionalidades) e da sofisticação dos equipamentos, existe uma maior preocupação com os potenciais danos à saúde (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2010).

A tecnologia sem fio, que inclui telefones móveis e sem fio e redes locais Wi-Fi, é baseada em uma extensa rede de antenas e estações de base para transmissão de sinais de radiofrequência. Milhões de estações de base estão espalhadas pelo mundo e o seu crescimento é significativo e acompanha o surgimento de novas tecnologias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Algumas redes de transmissão sem fio que permitem acesso à Internet estão se tornando bastantes comuns em residências, escritórios e muitas áreas públicas como aeroportos, escolas e áreas urbanas. Quanto maior o incremento dessas redes, maior também a exposição da população à radiofrequência proveniente dessas redes.

Inquéritos recentes mostram que a exposição à radiofrequência é muito baixa e dependem de uma variedade de fatores como a proximidade de uma antena e o ambiente externo. De qualquer modo, os níveis de exposição à radiofrequência são menores ou semelhantes aos níveis das transmissões de rádio ou TV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

A exposição domiciliar a campos eletromagnéticos de frequência extremamente baixa é mínima, porém é muito maior em residências próximas às torres de transmissão e distribuição de eletricidade. Para a maioria dos indivíduos, a ocorrência de maior exposição à radiofrequência ocorre quando da utilização de telefones celulares próximos da cabeça, daí a recomendação para uso dos fones de ouvido. Níveis muito mais baixos de radiação têm origem nas antenas de transmissão de rádio e TV (EVANS *et al.*, 2009; KESMINIENE; SCHÜZ, 2014).

Efeitos sobre a saúde humana

A exposição aos campos não ionizantes não são um fenômeno recente, embora a exposição não natural tenha aumentado no século XXI em função das demandas por eletricidade, aprimoramento tecnológico e mudanças no comportamento social. Os campos eletromagnéticos interagem com o corpo humano, bem como qualquer outro

material que contenha carga elétrica. Quanto maior a intensidade do campo magnético externo, maior a circulação de corrente no interior do corpo humano. Tanto os campos elétricos como magnéticos podem, quando suficientemente intensos, produzir estimulação em nervos e músculos ou afetar outros processos biológicos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, c2019).

Um crescente corpo de evidências sugere que a exposição crônica à radiação não ionizante de baixa frequência (radiofrequência e micro-ondas) e fontes de campos eletromagnéticos de frequência extremamente baixa (redes de transmissão e distribuição de energia elétrica) podem aumentar o risco de câncer em crianças e adultos. Apesar da grande quantidade de estudos realizados, a evidência da magnitude do efeito permanece controversa. Se os campos eletromagnéticos (radiação não ionizante) têm algum efeito no aumento do risco de câncer, ele será extremamente baixo (KESMINIENE, SCHZ, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006, c2019).

Em 2011, a IARC classificou os campos eletromagnéticos de radiofrequência como possíveis carcinogênicos para humanos (Grupo 2B) com base no aumento do risco de glioma (um tipo de câncer do cérebro) associado ao uso de telefones sem fio (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2011; 2013).

Quadro 26 - Tipos de radiação não ionizante e cânceres em humanos

Tipo de radiação	Câncer em humanos	Classificação IARC
Campos eletromagnéticos de frequência extremamente baixa	Evidência limitada - Leucemia em crianças	Grupo 2B
Radiofrequência	Evidência limitada - Glioma, neuroma acústico	Grupo 2B

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2002, 2011, 2013.

Exposição ocupacional

Qualquer pessoa que viva em sociedades modernas está exposta à radiação eletromagnética que acompanha os dispositivos elétricos. Os trabalhadores podem ser expostos a campos eletromagnéticos de frequência extremamente baixa se trabalharem próximos de sistemas elétricos que utilizam grandes potências como geradores ou cabos de força. A potência do campo eletromagnético vai depender do tipo de equipamento. A quantidade de exposição durante um turno de trabalho varia conforme a potência do campo eletromagnético, da distância do trabalhador em relação à fonte e do tempo de exposição. As maiores exposições ocorrem entre os soldadores e eletricitas e as menores exposições entre os trabalhadores de escritório (THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, 1996).

Medidas de controle

As medidas de proteção dos trabalhadores incluem controles físicos e administrativos, programas de proteção individual e vigilância médica. Medidas de controle devem ser instituídas para manter os níveis de exposição dos trabalhadores dentro das normas estabelecidas. Medidas administrativas de limitação de acesso e sinais de alerta precisam ser utilizadas em adição ao controle físico. Medidas de proteção individual devem ser instituídas, mas não substituem as medidas físicas e administrativas (AHLBOM *et al.*, 1998).

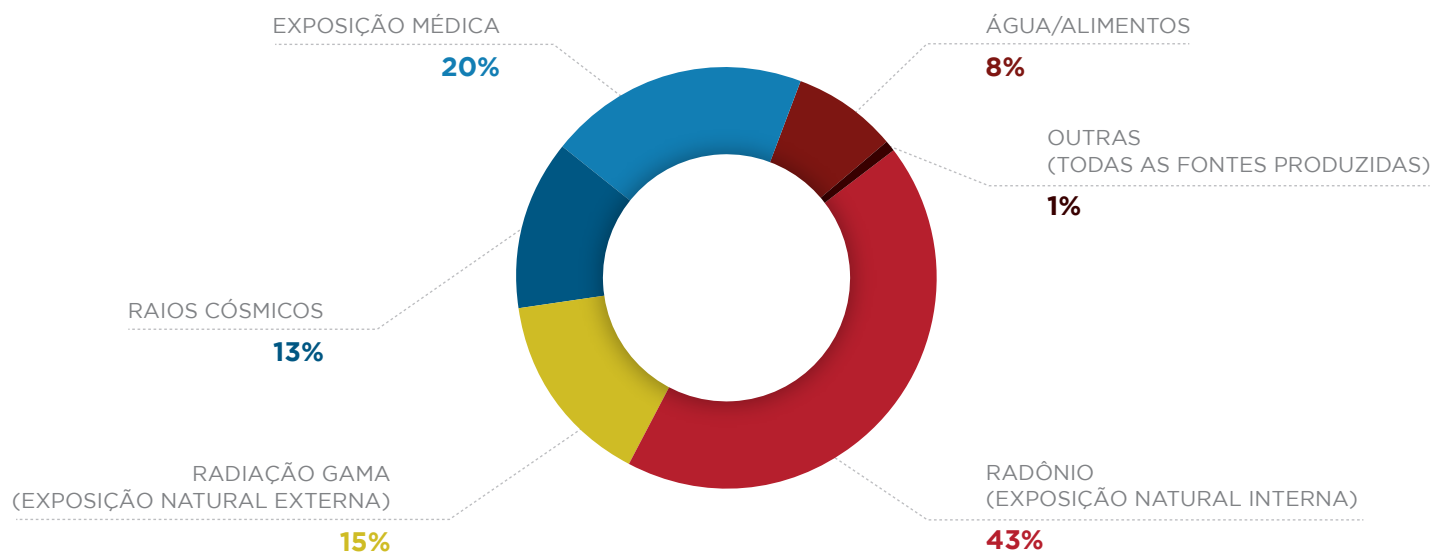
Radiação ionizante

Radiação ionizante é aquela que tem energia suficiente para remover, dos átomos, elétrons firmemente dispostos, criando então os íons. Pode ser encontrada na forma de partículas ou ondas eletromagnéticas. Os íons produzidos nesse processo permitem a detecção da radiação.

Pode-se considerar como benefício da radiação ionizante a geração de energia para utilização em muitos processos industriais. Podem também ser úteis no tratamento de doenças por meio de radioterapia externa e braquiterapia; e no diagnóstico, pela radiografia, tomografia, mamografia e mapeamento com radiofármacos. Sua aplicação se dá desde a área da medicina até a indústria bélica (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2005; SCHABERLE, SILVA, 2000; UNITED STATES, 2004).

A radiação ionizante inclui os raios-X, os raios gama, raios cósmicos, partículas alfa e beta e nêutrons. Cada tipo de radiação difere em função do grau de energia e da profundidade de penetração nas células do corpo. O dano provocado pela radiação ionizante pode ser direto no DNA da célula ou indireto por meio de danos causados pela produção de radicais livres. As fontes de radiação ionizante podem ser naturais (p.ex.: Rn-222) ou não naturais como equipamentos de diagnóstico radiológico (raios-X ou TC), armas nucleares ou usinas nucleares (EVANS *et al.*, 2009).

A radiação natural é a maior fonte de exposição humana à radiação ionizante e à inalação do Rn-222 e a seus produtos de decaimento (filhos do Rn-222) e é a que mais contribui na elevação da dose efetiva. O homem sempre esteve exposto à radiação natural, capaz de ser detectada por instrumentos de medição precisos. Essa exposição ocorre pelos elementos radioativos contidos no solo e rochas; pelos raios cósmicos que chegam à atmosfera; pela incorporação de elementos radioativos provenientes da alimentação e inalação e, ainda, pelos elementos radioativos contidos no sangue e ossos: potássio-40, carbono-14 e rádio-226 e diferentes fontes de exposição a radiações distribuídas no ambiente em que vivemos. O tipo de material utilizado na construção civil, a arquitetura das residências e os sistemas de ventilação influenciam fortemente nos níveis de exposição ao gás Rn-222 (TAUHATA *et al.*, 2012; UNITED NATIONS, 2008).

Figura 14 - Distribuição das fontes de exposição


Fonte: Adaptado de World Health Organization, 2005.

A recomendação adotada, portanto, é que se deve evitar toda e qualquer radiação adicional à existente no ambiente, exceto se os benefícios desse uso o justificarem (TAUHATA *et al.*, 2012).

Efeitos sobre a saúde humana

A radiação ionizante é a mais antiga e melhor estudada causa de câncer em humanos. Centenas de estudos têm mostrado evidência convincente de susceptibilidade de que muitas partes do corpo humano sofrem com o efeito carcinogênico das radiações ionizantes.

O câncer é considerado, por muitos, um efeito primário da exposição à radiação. Geralmente, o processo natural do organismo controla a taxa em que as células crescem e são substituídas, reparando o tecido danificado. O dano pode ocorrer no nível celular ou molecular, quando

o controle do crescimento é rompido, permitindo o aumento descontrolado de células cancerosas, uma vez que a radiação ionizante, como potente carcinógeno, tem a habilidade de quebrar os elos químicos dos átomos e moléculas (UNITED STATES, 2011).

A radiação pode também causar alterações no DNA. O processo que assegura o reparo da célula produz uma cópia perfeita da célula original. As alterações no DNA são denominadas de mutações. Algumas vezes, o corpo falha no reparo dessas mutações ou mesmo cria mutações durante esse reparo e estas podem gerar efeitos teratogênicos ou genéticos (UNITED STATES, 2011).

O dano ao DNA das células expostas à radiação é cumulativo durante toda a nossa vida. Os tecidos do corpo mais sensíveis à carcinogênese induzida pela radiação ionizante são a tireoide, as mamas, os pulmões e a medula óssea (EVANS *et al.*, 2009).

Ao contrário da exposição crônica a baixas doses de radiação, a exposição aguda se refere a altos níveis de radiação em curto espaço de tempo. Diferentemente do que ocorre com o câncer, os efeitos na saúde decorrentes da exposição aguda à radiação geralmente aparecem rapidamente. Os sintomas incluem: náuseas, fraqueza, perda de cabelo, queimaduras na pele ou diminuição da função orgânica. Pacientes tratados com radiação frequentemente experimentam os efeitos agudos, em virtude da exposição em altas doses. A radiação pode ainda causar envelhecimento precoce ou mesmo a morte (UNITED STATES, 2011).

As radiações ionizantes foram classificadas no Grupo 1 pela IARC; ou seja, com evidência epidemiológica suficiente para carcinogenicidade em humanos e em animais (GHISASSI *et al.*, 2009; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2000).

Tipos de radiação ionizante e risco de câncer

Cada tipo de radiação ionizante transfere energia para as células produzindo uma variedade de danos moleculares e no DNA. O processamento subsequente desses danos produz várias respostas orgânicas como morte celular, aberrações cromossômicas, mutações, instabilidade genômica, entre outras, que contribuem para o processo de carcinogênese.

RAIOS-X/RAIOS GAMA

Os raios-X e gama são formas de radiação ionizante de baixa intensidade que penetram os tecidos de seres vivos e produzem danos celulares. Estudos em sobreviventes de bombas nucleares mostram aumento de risco em diferentes partes do corpo (GHISASSI *et al.*, 2009).

Casos de leucemia e outros cânceres têm sido observados em pacientes tratados com raios-X e gama. Evi-

dência importante dessa relação foi relatada em estudo realizado em mulheres com câncer cervical, de 15 países, submetidas ao tratamento com radioterapia. Foi observado também no Canadá e nos Estados Unidos um aumento de câncer de mama em pacientes submetidas ao tratamento para tuberculose, com fluoroscopia e com raios-X de tórax. Segundo a IARC, existem mais de 100 estudos que relacionam a exposição à radioterapia e ao excesso de casos de câncer. Indivíduos expostos a altas doses de radiação apresentam um risco cinco vezes maior para leucemia e câncer de tireoide em relação aos não expostos e o dobro do risco para câncer de mama quando a exposição ocorreu antes da menopausa (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2000; 2012).

As outras localizações primárias de câncer relacionadas à exposição a raios-X ou gama, descritas pela IARC, são estômago e cólon. Em altas doses, pode-se observar ainda câncer ósseo, de tecidos moles, do reto, colo do útero e pele. Cânceres como leucemia linfocítica crônica (LLC) não têm sido relacionados à exposição a raios-X ou gama (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2000, 2012).

O risco de câncer decorrente da exposição a raios-X ou gama depende da dose, da duração da exposição, do sexo, da idade em que se deu a exposição e de outros fatores como, por exemplo, a sensibilidade dos tecidos frente aos efeitos carcinogênicos da radiação (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2000, 2012).

Esses efeitos têm sido estudados extensivamente em populações humanas. Em epidemiologia, associações entre exposição e doença são frequentemente aceitas como causais quando há consistência com outros estudos, plausibilidade biológica e quando a magnitude da associação é forte. Outra questão importante é a existência

de um gradiente dose-resposta; ou seja, quanto maior a dose (a exposição), maior é o desfecho (n.º de casos, taxa etc.). Esses critérios são satisfeitos em relação à radiação ionizante e ao câncer. Em sobreviventes de Hiroshima e Nagasaki, expostos à radiação gama e acompanhados ao longo de 45 anos após a exposição, o efeito dose-resposta tem sido observado para várias localizações primárias de câncer, como leucemia, câncer de mama e outros cânceres, uma vez que a dose individual recebida pôde ser estimada com acurácia significativa (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2000, 2012).

Nas últimas duas décadas, vem ocorrendo um aumento significativo de indivíduos expostos à radiação ionizante em consequência de procedimentos diagnósticos. Embora o uso de raios-X convencional tenha diminuído, a utilização de mamografia, TC e exames de medicina nuclear vem aumentando. A dose emitida por um exame de TC é 100 a mil vezes maior comparada aos raios-X tradicionais. A exposição de crianças à TC aumenta o risco de desenvolver um câncer na idade adulta. Uma vez que o risco de câncer aumenta, de acordo com a dose recebida, é prudente minimizar a exposição sempre e quando possível (EVANS *et al.*, 2009).

NÊUTRONS

Os nêutrons são produzidos por uma reação nuclear e é o principal componente das radiações cósmicas. Eles são altamente penetrantes nos tecidos e, embora os estudos epidemiológicos em humanos sejam inadequados, as evidências em animais são suficientes para classificá-los no Grupo 1 da IARC (GHISSASSI *et al.*, 2009).

PARTÍCULAS ALFA E BETA

Partículas alfa são tipos de radiação ionizante com pouca capacidade de penetrar nos tecidos (<0,1 mm). As partículas beta são menos ionizantes que as partículas alfa, mas

penetram mais nos tecidos (0,1 mm a 10 mm). Os danos causados por radionuclídeos que emitem essas partículas ocorrem após a internalização (ingestão ou inalação). As partículas alfa e beta aumentam o risco de câncer em diferentes tecidos (ossos, pulmão, tireoide, glândulas salivares, entre outros) (GHISSASSI *et al.*, 2009).

O Rn-222 é um gás encontrado em grande quantidade na natureza e é um produto do decaimento radioativo do urânio/tório e seus filhos radioativos. Sua presença na natureza varia de acordo com o tipo de solo. Pela sua alta capacidade de dispersão, quando em ambientes não confinados, a sua concentração é relativamente baixa. O Rn-222 pode ser encontrado em baixas concentrações em materiais de construção como concreto, gesso e tijolo. Estudos de caso-controle estimam que a exposição residencial ao gás Rn-222 seja a maior causa de câncer de pulmão após o uso de tabaco. Existe também associação entre a exposição ao Rn-222 e à leucemia (GHISSASSI *et al.*, 2009; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

RADÔNIO

O radônio é um gás radioativo que ocorre naturalmente. Não tem cheiro, cor ou sabor e é produzido a partir da decomposição radioativa natural do urânio, encontrado no solo e nas rochas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O gás radônio escapa facilmente das rochas e dos solos para o ar e tende a se concentrar em espaços fechados, como minas subterrâneas e outros ambientes ocupacionais, residências, escolas etc. A exposição ao radônio se dá por meio da infiltração do gás a partir do solo, atravessando rachaduras em pisos e paredes, juntas, espaços vazios entre o alicerce da construção e janelas. Outras fontes de radônio incluem materiais de construção (arenito, concre-

to, tijolo, pedra natural, gesso ou granito) e água das fontes naturais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009)

RADÔNIO E CÂNCER

O radônio é a segunda causa de câncer de pulmão, perdendo apenas para o tabagismo. Em não fumantes, é a principal causa desse tipo de câncer (UNITED STATES, 2020). Estima-se que 3% a 14% dos casos de câncer de pulmão estão associados ao radônio, variando de acordo com os seus níveis médios e a prevalência de tabagismo em cada país (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Existe um efeito sinérgico entre a exposição ao radônio e o tabagismo. Em indivíduos que fumam e estão expostos ao radônio, o risco de câncer de pulmão aumenta cerca de 25 vezes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Prevenção: Mantenha a casa e locais de trabalho arejados. Por se tratar de um gás, pode ser disperso em ambientes com boa ventilação (MINAS GERAIS, 2013).

Exposição ocupacional

Indivíduos que trabalham na indústria nuclear ou em torno de equipamentos que emitem radiação (por exemplo: em instituições médicas ou laboratórios) estão expostos à radiação ionizante (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2000; TAUHATA *et al*, 2014). A média anual de dose efetiva de raios-X e gama provenientes de fontes naturais é de 0,5-5,0 mSv. Em países desenvolvidos, os procedimentos médicos resultam em uma dose efetiva anual de 1-2 mSv, dos quais dois terços são decorrentes de diagnósticos utilizando radiografias. A dose efetiva anual para trabalhadores monitorados varia de 1-10 mSv (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2000).

Trabalhadores em minas subterrâneas de hematita possuem maior risco de câncer de pulmão pela exposição ao Rn-222 (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Quadro 27 - Tipos de radiação não ionizante e cânceres em humanos

Tipo de radiação	Câncer em humanos	Classificação IARC
Raios-x	Evidência suficiente - glândula salivar, esfôfago, estômago, colón, pulmão, ossos, mama feminina, bexiga, rim, pele (basocelular), cérebro e SNC, tireoide e leucemia	Grupo 1 - Carcinogênico
Raios gama		
Nêutrons	Evidência insuficiente em humanos Evidência suficiente em animais	Grupo 1 - Carcinogênico
Partículas alfa	Evidência suficiente para Radômnio 222 e seus produtos de decaimento - pulmão e leucemia Evidência suficiente para mineração subterrânea de hematita - pulmão	Grupo 1 - Carcinogênico
Partículas beta	Evidência suficiente para Iodo 131, Fósforo 32, Estrôncio 90 - tireoide, leucemia, glândula salivar, osso e sarcomade partes moles	Grupo 1 - Carcinogênico

Fonte: International Agency for Research on Cancer, 2019.

Medidas de controle

A minimização dos efeitos da radiação nos trabalhadores se inicia pela avaliação de risco, o correto planejamento das atividades que serão desenvolvidas, a utilização de instalações e de práticas corretas, de tal forma a diminuir a magnitude das doses individuais, o número de pessoas expostas e a probabilidade de exposições acidentais. Os equipamentos de proteção (EPC e EPI) devem ser utilizados por todos os trabalhadores, além de ser observada a otimização dessa proteção pela elaboração e execução correta de projeto de instalações laboratoriais, na escolha adequada dos equipamentos e na execução correta dos procedimentos de trabalho (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, [2005]).

Legislação em radiação ionizante

A Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), na Resolução n.º 27, de 17 de dezembro de 2004, publicada em Diário Oficial da União (D.O. 06/01/2005), descreve as “Diretrizes Básicas de Radioproteção”. Nessa Resolução, podem-se encontrar a limitação de dose individual (dose

efetiva e dose equivalente) e o monitoramento da avaliação da exposição ocupacional.

O Anexo B da publicação do Instituto de Radioproteção e Dosimetria (IRD) /CNEN “Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos”, em sua 10ª revisão, apresenta uma excelente revisão sobre radiações ionizantes e legislação para trabalhadores.

As normas da CNEN são constantemente atualizadas, assim, recomenda-se a consulta ao *site* www.cnen.gov.br/seguranca/normas/normas.asp.

Terminologia em radiação ionizante

A CNEN, por meio da Divisão de Normas (Dinor), publicou em setembro de 2015 um glossário de segurança nuclear no qual apresenta algumas definições importantes.

A publicação “Radioproteção e Dosimetria: Fundamentos”, do IRD/CNEN, publicada em 2014, em sua 10ª revisão, apresenta um glossário de termos básicos utilizados em proteção radiológica que vale a pena ser consultado.

Referências

AHLBOM, A. *et al.* Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (up to 300 GHz). **Health Physics**, Herndon, v. 74, n. 4, p. 494-521, Apr. 1998.

EVANS, N. *et al.* **Radiation and cancer: a need for action.** [California]: Collaborative on Health and the Environment’s, January 2009. Available at: <https://www.healthandenvironment.org/docs/xaruploads/RadiationAndCancer2009.pdf>. Access in: 25 July 2019.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Sistema de Informação em Biossegurança. Tópicos em Biossegurança. Hipertextos. **Radiação.** Rio de Janeiro: Fiocruz, [2005]. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/biosseguranca/Bis/StartBIS.htm>. Acesso em: 16 ago. 2019.

GHISSASSI, F. E. *et al.* A review of human carcinogens – part D: radiation. **The Lancet: oncology**, London, v. 10, n. 8, p. 751-752, Aug. 2009. Special

report: policy. Available from: [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045\(09\)70213-X.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanonc/PIIS1470-2045(09)70213-X.pdf). Access in: 24 July 2019.

HEALTH PHYSICS SOCIETY. **What is radiation?** [Herndon, Virginia]: Health Physics Society, c2016. Available at: <http://hps.org/publicinformation/ate/faqs/whatisradiation.html>. Access in: 25 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. IARC classifies radiofrequency electromagnetic fields as possibly carcinogenic to humans. **Press release nº 208**, Lyon, France: IARC, 2011.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Ionizing radiation**, part 1: X- and Gamma (γ)-radiation, and neutrons. Lyon, France: IARC; 2000. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 75). Available at: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-46/>. Access in: 23 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **List of classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, volumes 1 to 124.** Lyon, France: IARC, 2019. Available at: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Classifications_by_cancer_site.pdf. Access in: 20 Nov. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Non-ionizing radiation, part 1:** static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. Lyon, France: IARC, 2002. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 80). Available at: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-41/>. Access in: 24 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Non-ionizing radiation, part 2:** radiofrequency electromagnetic fields. Lyon, France: IARC, 2013. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 102.) Available at: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-14/>. Access in: 24 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Radiation:** a review of human carcinogens. Lyon, France: IARC, 2012. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100D). Available at: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-18/>. Access in: 24 July 2019.

INTERNATIONAL COMMISSION ON NON-IONIZING RADIATION PROTECTION. Guidelines for limiting exposure to time-varying electric, magnetic, and electromagnetic fields (1 Hz to 100kHz). **Health Physics**, Herndon, v. 99, n. 6, p. 818-836, Dec. 2010.

KESMINIENE, A.; SCHÜZ, J. Radiation: ionizing, ultraviolet, and electromagnetic. *In*: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **World cancer report 2014.** Lyon, France: IARC, 2014. p. 143-150.

MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde. **Projeto Planalto Poços de Caldas:** pesquisa câncer e radiação natural: incidência e comportamento de risco. Belo Horizonte: ESP-MG, 2013.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. About cancer. Causes and prevention. **Radiation.** Bethesda, EUA: National Cancer Institute, c2019. Available at: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/radiation>. Access in: 24 July 2019.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **EMFs in the workplace.** Washington, DC: NIOSH, 1996. (DHHS (NIOSH) Publication Number, 96-129). Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/96-129/default.html>. Access in: 24 July 2019.

SCHABERLE, F. A.; SILVA, N. C. **Introdução à física da radioterapia.** 2000. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Licenciatura Pela em Ciências e Matemática) - Departamento de Física, Centro de Ciências Físicas e Matemática, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2000.

TAUHATA, L. *et al.* **Radioproteção e dosimetria:** fundamentos. 10. rev. Rio de Janeiro: Instituto de Radioterapia e Dosimetria; Comissão Nacional de Energia Nuclear, 2014. 344 p.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. **Reducing environmental cancer risk:** what we can do now. Elaboration: The President's Cancer Panel. Bethesda, EUA: National Cancer Institute, Apr. 2010. Available at: https://deainfo.nci.nih.gov/advisory/pccp/annualreports/pccp08-09rpt/pccp-report_08-09_508.pdf. Access in: 24 July 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **EPA Radiogenic cancer risk models and projections for the U.S. population.** Washington, DC: EPA, 2011. Available at: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-05/documents/bbfinalversion.pdf>. Access in: 18 Feb. 2020.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **Radiation protection:** radiation basics. [Washington, DC]: EPA, c2019. Available at: <https://www.epa.gov/radiation/radiation-basics>. Access in: 16 ago. 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Randon. **Health risk of radon.** Washington, DC: EPA, 2020. Available at: <https://www.epa.gov/radon/health-risk-radon#head>. Access in: 11 Aug. 2020.

UNITED NATIONS. General Assembly. **Report of the United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation:** fifty-sixth session (10-18 July 2008). New York: United Nations, 2008. (Supplement, n. 46).

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Eletromagnetic fields (EMF). **Electromagnetic fields and public health:** base stations and wireless technologies. WHO, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Eletromagnetic fields (EMF).** What are electromagnetic fields?. Geneva: WHO, c2019. Available at: <http://www.who.int/peh-emf/about/WhatisEMF/en/>. Access in: 24 July 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact sheets. **Radon and health.** Geneva: WHO, 2016. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/radon-and-health#:~:text=Radon%20is%20the%20most%20important%20cause%20of%20lung%20cancer%20after%20smoking,-It%20is%20estimated&text=The%20risk%20of%20lung%20cancer%20increases%20by%2016%25%20per%20100,proportionally%20with%20increasing%20radon%20exposure>. Access in: 11 Aug. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ultraviolet radiation and health**. Geneva: WHO, 2005. Available at: https://www.who.int/uv/uv_and_health/en/. Access in: 10 Jan. 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO handbook on indoor radon: a public health perspective**. Geneva: WHO, 2009. Available at: [https://apps.](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44149/9789241547673_eng.pdf;jsessionid=BBD003A856E8E9B410931A4AD03492EF?sequence=1)

[who.int/iris/bitstream/handle/10665/44149/9789241547673_eng.pdf;jsessionid=BBD003A856E8E9B410931A4AD03492EF?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44149/9789241547673_eng.pdf;jsessionid=BBD003A856E8E9B410931A4AD03492EF?sequence=1). Access in: 12 Aug. 2020.

RADIAÇÃO SOLAR

Introdução

Radiação solar é a energia emitida pelo sol na forma de radiação eletromagnética não ionizante e é a principal fonte de exposição humana à radiação UV. Além da fonte natural (solar), fontes artificiais de radiação UV como lâmpadas e câmaras de bronzamento são fontes habituais de exposição à radiação UV (KESMINIENE, SCHÜZ, 2014; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1992).

Habitualmente, a radiação UV é classificada em três tipos: UVA, UVB e UVC. Os raios UV possuem comprimento de onda que variam de 100 a 400 nm e podem ser divididos em três bandas: UVA (315 a 400 nm), UVB (280 a 315 nm) e UVC (100 a 280 nm). A radiação solar UV que alcança a superfície terrestre é composta por 95% de radiação UVA e 5% de UVB. A radiação UVC é completamente filtrada pela atmosfera e 90% da UVB é absorvida pela camada de O₃, vapor de água, oxigênio e CO₂. A radiação UVA é menos afetada pela atmosfera, conseqüentemente, a radiação proveniente da superfície terrestre é largamente composta de radiação UVA e um pequeno componente de UVB (AUSTRALIAN RADIATION PROTECTION AND NUCLEAR SAFETY AGENCY, 2004a; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1992; NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL, 1996; WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.*, 2002).

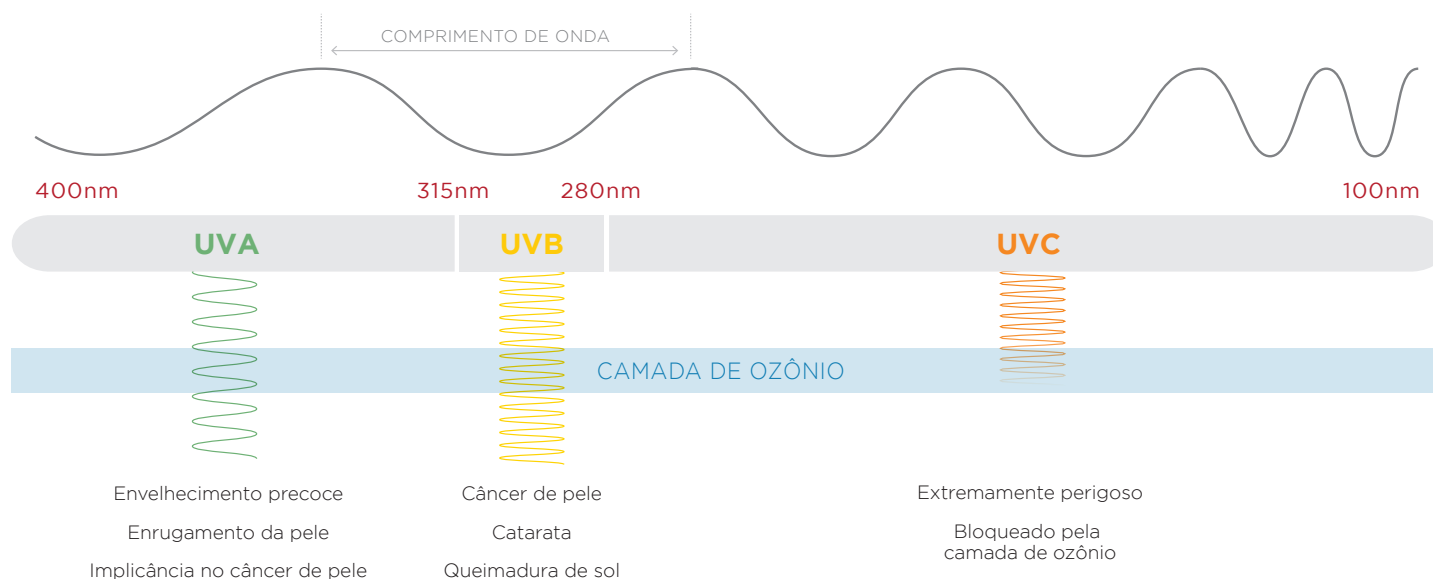
As lâmpadas e câmaras de bronzamento emitem principalmente radiação UVA, com menos de 5% de radiação

UVB. A intensidade da radiação emitida por esses equipamentos são dezenas de vezes mais intensas do que a radiação natural (KESMINIENE; SCHÜZ, 2014).

Há também muitos tipos de fontes artificiais de radiação UV, como as lâmpadas fluorescentes, vapor de mercúrio e outros materiais utilizados na indústria, escritórios e em casa. Durante o trabalho, os soldadores são capazes de produzir e de se exporem a uma intensa emissão de radiação UV. Esses trabalhadores poderão ter efeitos danosos à saúde análogos aos trabalhadores expostos diretamente ao sol. Semelhantemente, os funcionários que trabalham com superfícies refletoras, como o concreto, a água, o aço não pintado e o alumínio, podem receber radiação UV adicional (AUSTRALIAN RADIATION PROTECTION AND NUCLEAR SAFETY AGENCY, 2004a, 2004b, 2004c).

A radiação solar (exposição natural à radiação UV) pode atingir as pessoas de três maneiras: diretamente, dispersa em céu aberto e refletida no ambiente. Dessa forma, mesmo que uma pessoa esteja na sombra, ainda pode estar significativamente exposta à radiação UV por meio da claridade natural. Também alguns pisos e superfícies são bastante refletoras da radiação UV, inclusive pintura branca, de cores claras e superfícies metálicas. Essas superfícies podem refletir a radiação UV na pele e nos olhos. As superfícies refletoras podem reduzir o efeito de medidas protetoras (AUSTRALIAN RADIATION PROTECTION AND NUCLEAR SAFETY AGENCY, 2004a).

Figura 15 - Tipos de radiação UV



Fonte: Adaptado de World Health Organization *et al.*, 2002.

Exposição natural e níveis de radiação UV

O nível de radiação solar que atinge a superfície da Terra varia de acordo com alguns fatores ambientais. A OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.*, 2002) descreve alguns fatores ambientais capazes de influenciar o nível de radiação UV natural:

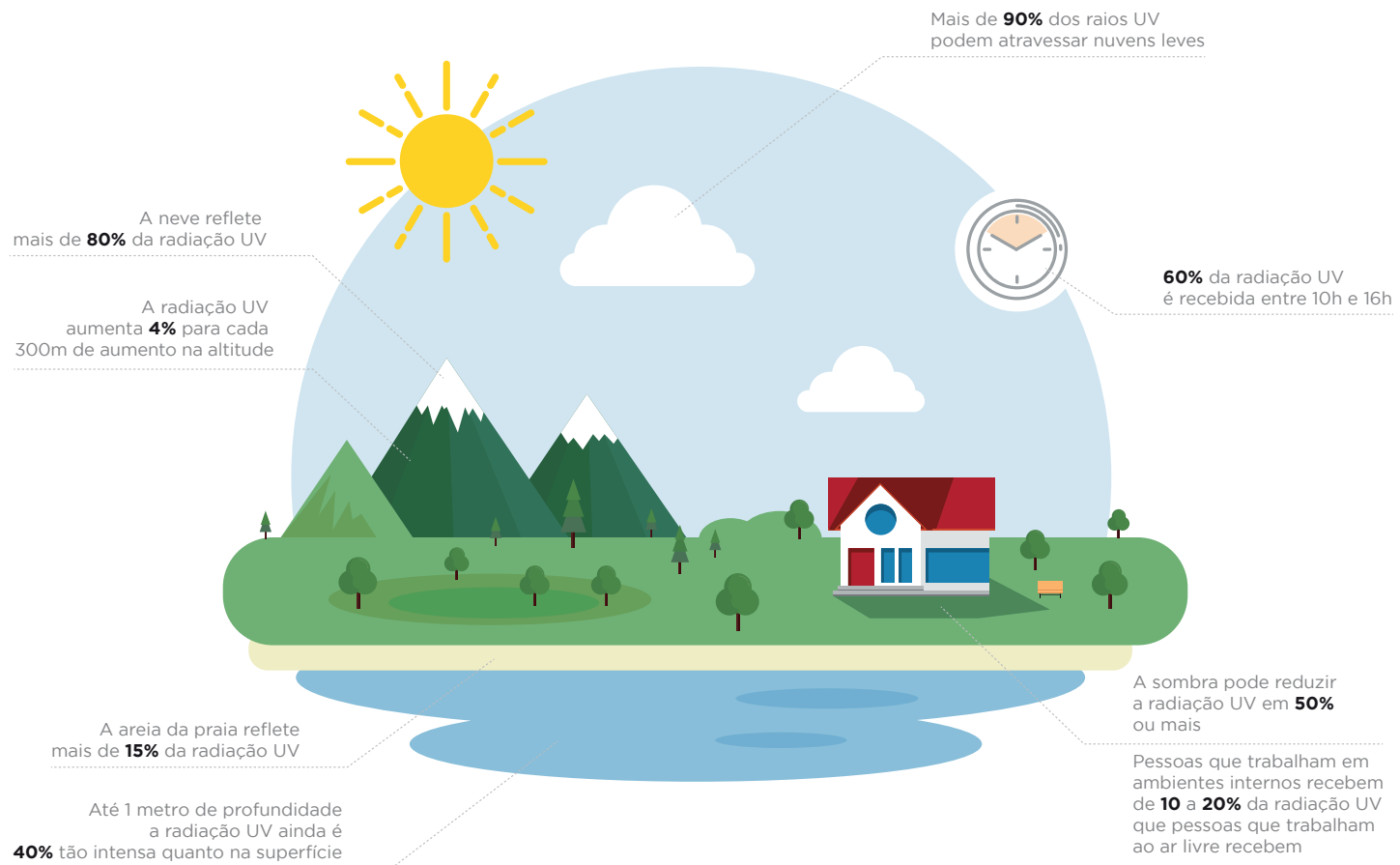
- Altura do sol - quanto mais elevado o sol está no céu, maior o nível de radiação UV. Essa varia com a hora do dia e o período do ano, atingindo níveis máximos quando o sol está em sua elevação máxima, por volta do meio-dia (lua solar) durante os meses de verão. A radiação solar apresenta maior intensidade nos horários entre dez da manhã e quatro da tarde.
- Latitude - quanto mais próximo à linha do equador, mais elevados são os níveis de radiação UV. Em grandes latitudes, a radiação solar atinge a superfície da Terra com menor intensidade.
- Céu encoberto por nuvens - os níveis de radiação estão mais elevados sob as nuvens, porém, mesmo com tempo encoberto, os níveis de radiação podem ser altos por conta da dispersão da radiação pelas moléculas d'água e partículas presentes na atmosfera. Além das nuvens, poluição atmosférica, névoas e neblinas reduzem os níveis de radiação UV.
- Altitude - em altitudes mais elevadas, há menor filtração da radiação UV por meio da atmosfera. A cada aumento de mil metros de altitude, os níveis de UV aumentam em 10% a 12%.

- O_3 - o O_3 absorve alguma radiação UV capaz de alcançar a superfície terrestre. Os níveis de O_3 variam durante o ano e até mesmo durante o dia. A depleção da camada de O_3 provoca um aumento da quantidade de radiação UV que alcança a superfície da Terra, em especial de radiação UVB.
- Reflexão no solo - a radiação UV é refletida ou dispersada em graus diversos dependendo do tipo de

superfície. A neve pode refletir até 80% da radiação UV, a areia da praia reflete até 15% e a espuma do mar até 25%. A sombra reduz a exposição à radiação UV em graus variáveis de acordo com o tipo de sombra (guarda-sol, marquises, árvores, folhagem densa etc.).

A melhor estratégia para reduzir a exposição natural à radiação UV é evitar o sol das 10 às 16 horas cuja intensidade de radiação é maior.

Figura 16 - Níveis de radiação UV de acordo com fatores ambientais



Fonte: Adaptado de World Health Organization *et al.*, 2002.

Camada de ozônio

A depleção da camada de O_3 provavelmente agrava os efeitos à saúde causados pela exposição à radiação UV. A camada de O_3 funciona como filtro protetor. Com a depleção, ela fica mais fina e progressivamente reduzida em sua capacidade. Em consequência disso, os seres humanos e o ambiente ficam expostos a maiores níveis de radiação UV, especialmente os níveis de UVB que apresentam maior impacto à saúde humana, à saúde dos animais, de organismos marinhos e plantas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2006).

Efeitos sobre a saúde humana

A reação mais comum da pele após exposição aos raios solares é o eritema (vermelhidão), também chamado de queimadura solar. O bronzeamento é outra forma de reação à exposição aos raios UV. Ambos refletem um dano às células da pele e em geral é provocado pela radiação UVB (KESMINIENE; SCHÜZ, 2014).

A pele e os olhos são as principais áreas de risco à saúde decorrentes da exposição à radiação UV, dado que a penetração da radiação UV é muito curta. Em trabalhadores expostos sem proteção adequada ou medidas de controle dos níveis de radiação solar UV, os limites de exposição geralmente aceitáveis podem ser excedidos. Superexposição à radiação UV pode causar queimaduras, doenças e câncer de pele. Uma pessoa com exposição cumulativa à radiação UV, com um número de queimaduras graves recebidas especialmente durante a infância, tem o risco aumentado de desenvolver câncer de pele. A exposição ao sol faz com que as camadas exteriores da pele engrossem e, em longo prazo, podem causar enrugamento e enrijecimento da pele. Nos olhos, podem causar ceratites,

conjuntivites e cataratas (AUSTRALIAN RADIATION PROTECTION AND NUCLEAR SAFETY AGENCY, 2004a).

A exposição à radiação UV natural também provoca efeitos benéficos no organismo. Ela está envolvida na produção de vitamina D na pele. Acredita-se que exposições modestas diárias ao sol são suficientes para manter níveis normais de vitamina D (KESMINIENE; SCHÜZ, 2014).

A pele e os melanócitos

A pele é constituída de três camadas: epiderme, derme e hipoderme (tecido subcutâneo). É a camada mais externa da pele, aquela que você pode ver a olho nu. A função da epiderme é formar uma barreira protetora do corpo, protegendo contra danos externos e dificultando a saída de água (do organismo) e a entrada de substâncias e de micróbios no organismo. Na epiderme, estão os melanócitos, as células que produzem melanina, o pigmento que dá cor à pele, além das células espinhosas e basais (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, c2017).

A derme é a camada intermediária da pele que dá tonicidade, elasticidade e equilíbrio à pele, e possui grande quantidade de vasos sanguíneos e terminações nervosas. Na derme, estão localizados os folículos pilosos, os nervos sensitivos, as glândulas sebáceas, responsáveis pela produção de sebo, e as glândulas sudoríparas, responsáveis pelo suor (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, c2017).

A hipoderme é a terceira e última camada da pele, formada basicamente por células de gordura. Sua espessura é bastante variável, conforme o tipo físico de cada pessoa. Ela apoia e une a epiderme e a derme ao resto do seu corpo. Além disso, a hipoderme mantém a temperatura corporal e acumula energia para o desempenho das fun-

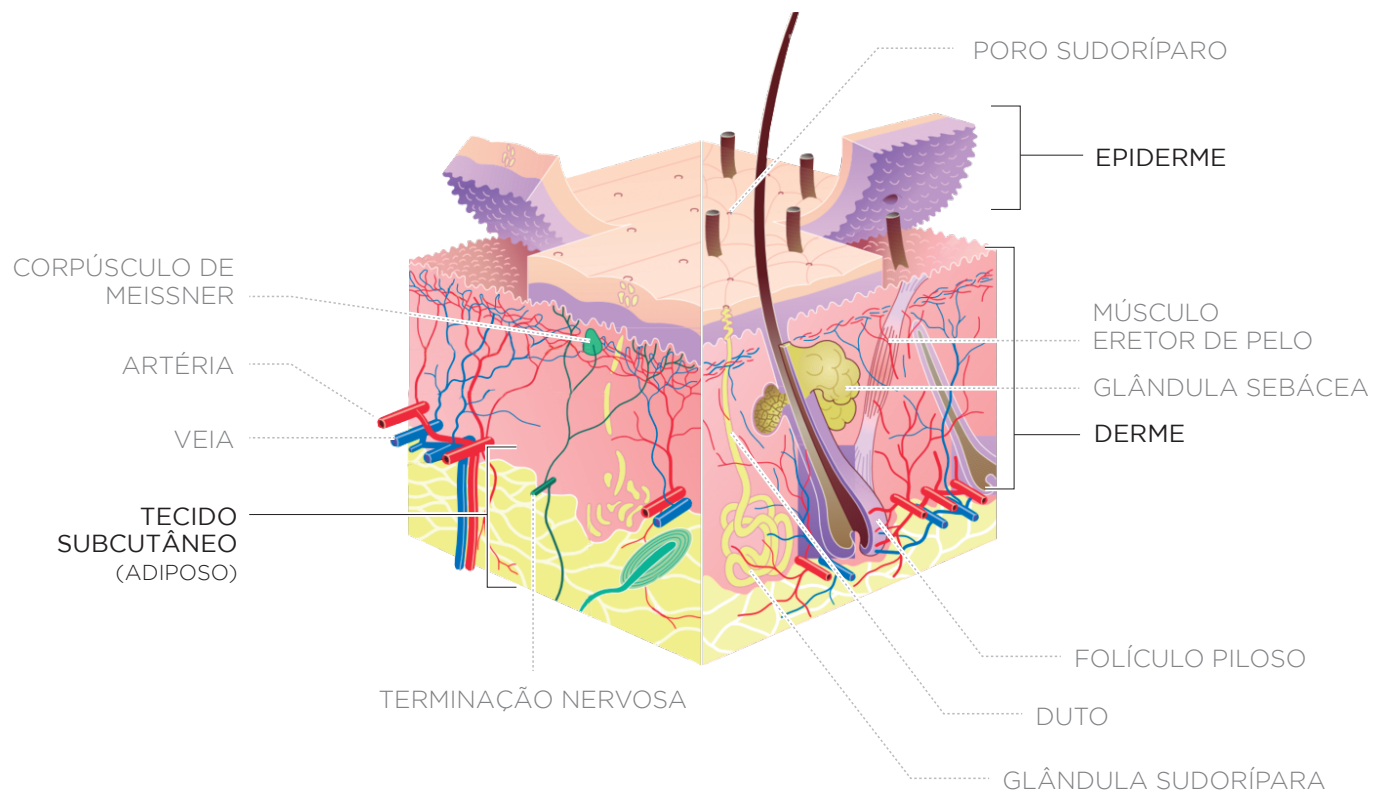
ções biológicas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, c2017).

Os melanócitos são as células responsáveis pela proteção da pele à radiação solar. Quanto mais melanócitos na superfície da pele, maior proteção aos raios UV. As mudanças na distribuição e multiplicação dos melanócitos podem ocasionar o desenvolvimento de lesões precursoras do câncer de pele, como o nevo melanocítico benigno, nevo displásico, assim como melanoma de crescimento radial, melanoma de crescimento vertical e melanoma metastático. Tanto o nevo melanocítico benigno quanto o displá-

sico são considerados marcadores para o melanoma, e sua presença aumenta o risco de desenvolvê-lo. Considera-se o nevo displásico como uma lesão precursora do melanoma (SOUZA; FISCHER; SOUZA, 2004).

A ampla variabilidade individual de sensibilidade à exposição aos raios solares de acordo com o tipo de pele (fototipo cutâneo) se deve à quantidade de melanina produzida pelos melanócitos. A pele se “adapta” à exposição frequente aos raios solares por meio do bronzeamento e espessamento da pele (INTERNATIONAL COMMISSION ON NON-IONIZING RADIATION PROTECTION, 2007).

Figura 17 - A pele e suas estruturas e camadas



Fonte: Google Imagens.

Tipo de pele e sensibilidade aos raios solares

As reações individuais à exposição aos raios solares dependem fortemente do tipo de pele, assim classificadas de acordo com a susceptibilidade para bronzear ou apresentar queimaduras solares. Geralmente, as pessoas com pele clara tendem a apresentar queimaduras após a exposição solar ao invés de bronzeamento como ocorre com pessoas de pele morena ou mais escura. O bronzeamento oferece alguma proteção contra os efeitos agudos da exposição solar e provavelmente contra os efeitos crônicos (KESMINIENE; SCHÜZ, 2014). Entretanto, o estímulo que desencadeia a via do bronzeamento é o dano do DNA. Desse modo, é pouco provável que o bronzeamento possa ocorrer sem o devido aumento de risco de câncer. Portanto, bronzeamento deve ser considerado como um sinal de agressão à pele e não como sinal de saúde (GREINERT *et al.*, 2016).

A escala mais comumente utilizada para classificar o tipo de pele em função da resposta à exposição solar em termos dos graus de queimadura ou bronzeamento foi desenvolvida por Fitzpatrick na década de 1980. A escala classifica seis tipos de pele de acordo com parâmetros genéticos, reações da pele frente à exposição solar e tendência de bronzeamento.

As reações na pele causadas pela exposição à radiação UV são os eritemas (queimaduras solares) e o bronzeamento. A exposição às radiações UV naturais (exposição solar) é a principal causa de câncer de pele, incluindo o melanoma maligno, o carcinoma basocelular e o carcinoma espinocelular. O câncer de pele é o câncer mais frequente na população de pele clara e sua incidência vem aumentando nas últimas décadas.

Em 2009, a IARC classificou a radiação UV solar, assim como a radiação UV dos dispositivos artificiais de bronzeamento, como carcinógenos para humanos (Grupo 1) (GREINERT *et al.*, 2016).







Carcinogenicidade

Evidências de estudos epidemiológicos apontam que a exposição solar é a principal causa de câncer de pele. Os carcinomas espinocelular e basocelular representam os tipos mais frequentes de câncer de pele e contribuem para o aumento de morbidade associado a esse câncer. O melanoma de pele contribui para a maioria das mortes devidas ao câncer de pele por sua tendência a produzir metástases (KESMINIENE; SCHÜZ, 2014).

Os efeitos deletérios da radiação UV na pele são considerados decorrentes dos danos diretos nas células e alterações nas funções imunológicas. O principal alvo das radiações solares na célula é o DNA. Embora a radiação UVA penetre mais profundamente na pele em comparação com a radiação UVB, sua capacidade de ser absorvida pelo DNA celular é muito fraca. O aparecimento do câncer de pele também está relacionado à incapacidade de apresentar uma resposta imunológica antitumoral adequada. A imunossupressão pode facilitar o desenvolvimento de câncer de pele induzido por radiação UV (GREINERT *et al.*, 2016; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1992).

O risco individual de câncer varia de acordo com características pessoais (tipo de pele) e fatores externos (intensidade da radiação solar). Segundo as estimativas do INCA, foram esperados aproximadamente 98 mil casos novos de câncer de pele não melanoma nos homens e 83 mil nas mulheres no Brasil em 2014. Esses valores correspondem a um risco estimado de cerca de 100 casos novos para cada 100 mil homens e 80 para cada 100 mil mulheres (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

Quadro 28 - Fototipos de pele

Fenótipo		Sensibilidade à radiação UV	Risco de câncer	
Tipo I	 Pele clara, pálida, branca, cabelo louro ou ruivo, muitas pintas	++++	Pele queima muito fácil, e nunca, ou dificilmente, bronzeia	Alto risco de câncer de pele
Tipo II	 Pele clara, cabelo louro e olhos azuis ou castanhos. Alguns podem ter cabelos pretos	+++	Pele queima facilmente, e bronzeia lentamente	Alto risco de câncer de pele
Tipo III	 Pele morena clara, cabelo preto e olhos castanhos ou verdes	++	Pele não queima facilmente, e bronzeia	Alto risco de câncer de pele
Tipo IV	 Pele morena, olhos castanhos e cabelo preto	+	Pele raramente queima, e bronzeia facilmente	Risco de câncer de pele
Tipo V	 Pele morena escura, olhos castanhos e cabelo preto	+/-	Pele nunca queima, naturalmente mais escura	Câncer de pele relativamente raro. Estágio avançado quando detectado
Tipo VI	 Pele muito pigmentada, morena escura/preta, olhos castanhos escuros e cabelo preto	-	Pele nunca queima, naturalmente escura	Câncer de pele relativamente raro. Estágio avançado quando detectado

Fonte: Adaptado de Greinert *et al.*, 2015.

Câncer de pele do tipo melanoma

O melanoma é menos comum do que os cânceres basocelular e espinocelular, entretanto é considerado o mais perigoso pela tendência a produzir metástases, e ser mais invasivo. Em populações mais jovens, ocorre principalmente em regiões do corpo expostas ao sol de forma intermitente, enquanto, em populações mais velhas, ocorrem mais frequentemente na região da cabeça e pescoço (KESMINIENE; SCHÜZ, 2014).

Os fatores de risco geralmente relacionados ao melanoma são ambientais (radiação solar) e genéticos (história familiar, nevos, tipo de pele). O excesso de exposição à radiação UV interagindo com características fenotípicas geneticamente herdadas, utilizando-se de diferentes vias oncogênicas, constituem os principais mecanismos para o desenvolvimento do melanoma (NIKOLAU; STRATIGOS, 2014). Nos indivíduos de pele negra, o melanoma é mais encontrado nas regiões palmo plantares (áreas mais claras).

Na Austrália, onde há as mais altas taxas de câncer de pele, mais de 200 mil novos casos de câncer de pele são relatados a cada ano, sendo que mais de seis mil são melanomas potencialmente fatais (AUSTRALIAN RADIATION PROTECTION AND NUCLEAR SAFETY AGENCY, 2004b). No Brasil, são estimados cerca de três mil casos novos tanto para homens como para mulheres, com as maiores taxas estimadas de casos novos para ambos os sexos encontradas na Região Sul (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2014).

Um estudo caso-controle realizado no Brasil para avaliar a etiologia do melanoma maligno entre 1995 e 1998, no Hospital das Clínicas, em Porto Alegre, revelou como fatores de risco para melanoma maligno pessoas com os fototipos de pele I (sempre se queimam e nunca se bronzeiam) e II (sempre se queimam e, às vezes, se bronzeiam); com sardas; com um grande número de nevos adquiridos, com nevos displásicos e com proteção inadequada ao sol. As cores dos olhos e dos cabelos apresentaram uma fraca significância estatística. Episódios de intensas queimaduras solares surgiram como o mais importante fator de risco associado ao melanoma maligno nessa população (BAKOS *et al.*, 2002).

Câncer de pele do tipo não melanoma (basocelular e espinocelular)

O câncer de pele não melanoma é o mais frequente tipo de câncer no mundo. Espera-se que ocorram entre dois a três milhões de casos por ano, com uma maior ocorrência nas populações de pele clara. O carcinoma basocelular corresponde a 80%-85% de todos os cânceres de pele, raramente produz metástases para outros órgãos. Sua incidência vem aumentando no mundo com as maiores taxas na população idosa e crescimento na população de mulheres jovens. Embora a mortalidade por esse câncer seja baixa, o carci-

noma basocelular provoca importante morbidade e sobrecarregando os sistemas de saúde (KESMINIENE, SCHÜZ, 2014; NARAYANAN, SALADI, FOX, 2010).

Os carcinomas espinocelulares correspondem a 10%-15% dos cânceres de pele. Esses cânceres são mais propensos a invadirem outros tecidos e provocarem morte pela doença. Embora a ocorrência seja quatro vezes menor em relação aos carcinomas basocelulares, os riscos de morte e metástases são dez vezes maiores (NARAYANAN; SALADI; FOX, 2010).

Os cânceres de pele não melanomas são geralmente encontrados em áreas expostas ao sol, especialmente na região da cabeça e pescoço. Eles são positivamente relacionados com a intensidade de exposição à radiação solar e inversamente proporcional ao grau de pigmentação da pele. Portanto, quanto mais pigmentada for a pele, menor a ocorrência desses cânceres (NARAYANAN; SALADI; FOX, 2010).

No Brasil, foram estimados mais de 170 mil casos de câncer de pele não melanoma para 2018 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2018).

Prevenção

A primeira ação organizada para promoção de ações coletivas de proteção à exposição solar aconteceu na Austrália nos anos 1960. Na década de 1980, surgiram programas educacionais e campanhas de saúde nos Estados Unidos e na Europa (KESMINIENE, SCHÜZ, 2014; NARAYANAN, SALADI, FOX, 2010).

Em geral, as estratégias de prevenção abordam medidas individuais ou coletivas (para a população). Ao ser informado sobre os riscos ou efeitos deletérios da exposição excessiva à radiação solar, um indivíduo pode mudar alguns hábitos e estilo de vida de modo a prevenir danos

na pele provocados pelo sol e câncer de pele. Medidas como minimizar a exposição solar nos períodos de maior intensidade (10h-16h), utilizar roupas, chapéus e óculos que bloqueiem as radiações UVA e UVB e usar protetores solares em áreas expostas diminuem o risco de ter um câncer de pele (NARAYANAN; SALADI; FOX, 2010).

As medidas coletivas incluem políticas públicas para diminuir a exposição à radiação solar, criar e manter ambientes que protejam da exposição solar, ações de educação em saúde em escolas e em serviços de saúde, campanhas de saúde por meio da grande mídia, e unificar os protocolos de abordagem desses tumores pelos profissionais de saúde.

Protetor solar

Os protetores solares protegem a pele refletindo ou absorvendo as radiações UVA e UVB provenientes do sol. Os protetores solares são identificados de acordo com o fator de proteção solar (FPS) que representa o grau de proteção contra queimaduras. Os FPS indicam a proteção somente contra a radiação UVB. Por essa razão, é adequado que se avalie se o produto oferece proteção contra radiação UVA.

A numeração do FPS representa o tempo adicional que a pele fica protegida em relação a uma pele desprotegida. A pele desprotegida corresponde aos tipos de pele I, II e III. Portanto, o FPS representa a razão entre tempo de exposição necessário para a indução de eritema (vermelhidão) com o protetor e o tempo necessário para a produção de eritema sem o protetor. Se o tempo de exposição para a indução de eritema em um determinado tipo de pele sem protetor for de cinco minutos, um protetor com FPS 10 aumentaria esse tempo para 50 minutos.

Em geral, recomenda-se usar protetores solares com FPS maior ou igual a 15. Esse FPS oferece 93% de proteção

contra radiação UVB, enquanto um FPS 30 oferece 97% de proteção (UNITED STATES, 2006).

O protetor solar (ou filtro solar), segundo a IARC (2001), reduz o risco de queimaduras solares em humanos, porém as evidências são inadequadas sobre o efeito protetor em relação ao carcinoma basocelular e melanoma da pele. Existe evidência limitada da associação do uso de protetor solar e diminuição de ceratose solar e câncer espinocelular. Melhores estratégias para investigar o papel do protetor solar na prevenção do câncer de pele devem ser incentivadas. O uso de protetores solares possibilita maior tempo de exposição às radiações solares e potencialmente incrementa o risco de cânceres basocelulares e melanoma (BERWICK, 2011; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2001).

Até o momento, não existe suficiente evidência de que os protetores solares usados isoladamente ofereçam proteção contra as radiações solares. Dessa forma, os protetores solares devem ser utilizados como adjuvantes nas estratégias de prevenção do câncer de pele (BERWICK, 2011; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2001).

Detecção precoce

A maior parte dos cânceres de pele podem ser tratados com sucesso se diagnosticados precocemente. É importante se familiarizar com a aparência habitual de sua pele para que mudanças possam ser notadas rapidamente. O aparecimento ou a mudança no formato, cor ou tamanho de manchas ou sinais, deve motivar a procura por uma avaliação médica.

Os três principais tipos de câncer de pele possuem características clínicas distintas que precisam ser destacadas. Seguem suas apresentações mais comuns:

Carcinoma basocelular:

Em geral, aparecem na cabeça, pescoço e parte superior do tórax e crescem muito lentamente.

- Pequeno caroço/sinal/mancha ou área com descamação seca;
- Coloração vermelha, perolada ou descolorida;
- Úlcera ou ferida que não cicatriza ou cicatriza e volta a ulcerar;
- Aspecto friável.

Carcinoma espinocelular:

Em geral, aparecem nas áreas expostas ao sol e crescem lentamente.

- Caroço/sinal/mancha espessa, vermelha e descamada;
- Sangra facilmente, úlcera e forma crosta.

Melanoma:

Em geral, tem a aparência de uma pinta ou de um sinal na pele, em tons acastanhados ou enegrecidos e aparecem nas áreas expostas ao sol, mas também em áreas não expostas. A regra ABCDE pode ser utilizada ao examinar sinais ou pintas suspeitas.

- Assimetria (A): diâmetro desigual.
- Borda (B): contorno borrado ou irregular.
- Cor (C): presença de mais de uma cor.
- Diâmetro (D): maior que 6mm.
- Evolução (E): mudanças no formato, cor e tamanho.

Segundo uma das principais agências que recomendam ações de prevenção em saúde no mundo, não há evidência suficiente para recomendar a favor ou contra o rastre-

amento (autoexame ou exame clínico) do câncer de pele (WOLFF; TAI; MILLER, 2009).

A detecção precoce do câncer de pele está fortemente sedimentada no autoconhecimento da pele, no conhecimento dos principais sinais e sintomas da doença e na procura imediata de um serviço de saúde sempre que notar algo de anormal.

Em vista da superespecialização médica, é aconselhável que esses pacientes com lesões cutâneas suspeitas sejam avaliados por um dermatologista experiente.

Exposição no trabalho (ocupacional)³

Trabalhadores que se expõem a trabalhos ao ar livre estão sob risco de ter um câncer de pele pela exposição à radiação solar. O dano à pele é permanente e aumenta com a frequência e intensidade da exposição.

As ocupações com especial risco em função da natureza do trabalho são: trabalhadores da construção civil, agricultores, salva-vidas, policiais de trânsito, carteiros, jardineiros, treinadores e educadores físicos de atividades ao ar livre, motoristas de transportes coletivos ou de carga, pescadores e outras ocupações com atividades ao ar livre.

É preciso que os empregadores protejam seus empregados reduzindo os riscos associados à exposição solar por meio de medidas como: avaliar o risco de exposição ao trabalhador, instituir medidas de proteção específica alinhadas com as ações de segurança no trabalho, capacitar os trabalhadores para adotar medidas de proteção sob o sol, e instituir e monitorar programas de proteção.

³ Toda esta seção foi escrita com base no documento: CANCER COUNCIL VICTORIA. **Skin cancer and outdoor work**: a guide for employers. Melbourne: Cancer Council Victoria, 2007.

Os programas de proteção ao trabalhador devem incluir medidas de mudanças no ambiente de trabalho (oferecer sombra), medidas administrativas (ajustar os horários de trabalho) e EPI (óculos, chapéus, vestimentas e protetor solar).

A saúde ocupacional e a sua respectiva legislação requerem que os empregadores monitorem a saúde de seus

empregados regularmente. No caso da exposição ocupacional à radiação solar e do risco de câncer de pele, deve ser encorajado aos empregados examinar regularmente sua pele e procurar os serviços de saúde tão logo percebam alterações suspeitas.

Referências

AUSTRALIAN RADIATION PROTECTION AND NUCLEAR SAFETY AGENCY. **Ultraviolet radiation**. Australia: ARPANSA, [2004a].

AUSTRALIAN RADIATION PROTECTION AND NUCLEAR SAFETY AGENCY. **Solar UVR and the UV Index**. Australia: ARPANSA, [2004b].

AUSTRALIAN RADIATION PROTECTION AND NUCLEAR SAFETY AGENCY. **Materials and protection against ultraviolet radiation**. Australia: ARPANSA, [2004c].

BAKOS, L. *et al.* Sunburn, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil. **International Journal of Dermatology**, Oxford, v. 41, n. 9 p. 557-562, Sep. 2002.

BERWICK, M. The good, the bad, and the ugly of sunscreens. **Clinical pharmacology & Therapeutics**, [Hoboken], v. 89, n. 1, p. 31-33, Jan. 2011.

CANCER COUNCIL VICTORIA. **Skin cancer and outdoor work: a guide for employers**. Melbourne: Cancer Council Victoria, 2007.

GREINART, R. *et al.* European Code against Cancer 4th Edition: Ultraviolet radiation and cancer. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 39, Suppl. 1, p. S75-S83, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2014: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Solar and ultraviolet radiation**. Lyon, France: IARC, 1992. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 55). Available at: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-66/>. Access in: 24 July 2019

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Sunscreens**. IARC, Lyon, France: IARC, 2001. (IARC handbooks of cancer prevention, v. 5).

INTERNATIONAL COMMISSION ON NON-IONIZING RADIATION PROTECTION. **Protecting workers from ultraviolet radiation**. Germany: ICNIRP, 2007. Made in collaboration with International Labour Organization and World Health Organization.

KESMINIENE, A.; SCHÜZ, J. Radiation: ionizing, ultraviolet, and electromagnetic. *In*: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **World cancer report 2014**. Lyon, France: IARC, 2014. p.143-150.

NARAYANAN, D. L.; SALADI, R. N.; FOX, J. L. Ultraviolet radiation and skin cancer. **International Journal of Dermatology**, Oxford, v. 49, n. 9, p. 978-986, Sep. 2010.

NATIONAL HEALTH AND MEDICAL RESEARCH COUNCIL. **Primary prevention of skin cancer in Australia: report of the sun protection programs working party**. Australia: National Health and Medical Research Council, 1996.

NIKOLAOU, V.; STRATIGOS, A. J. Emerging trends in the epidemiology of melanoma. **British Journal of Dermatology**, v. 170, n. 1, p. 11-19, Jan. 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Conheça a pele**. [Rio de Janeiro]: SBD, c2017.

SOUZA, S. R.P.; FISCHER, F. M.; SOUZA, J. M. P. Bronzeamento e risco de melanoma cutâneo: revisão da literatura. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 588-598. 2004.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **Sunscreen: the burning facts: air and radiation**. September, 2006. Available at: <https://www.epa.gov/sites/production/files/documents/sunscreen.pdf>. Access in: 26 July 2019.

WOLFF, T.; TAI, E.; MILLER, T. Screening for skin cancer: an update of the evidence for the U.S. preventive services task force. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 150, n. 3, p. 194-198, Feb. 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *et al.* **Global solar UV Index**: a practical guide. Geneva: WHO, 2002. 28 p. A joint recommendation of the World Health Organization, World Meteorological Organization, United Nations Environment Programme, and the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/>

[handle/10665/42459/9241590076.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/handle/10665/42459/9241590076.pdf?sequence=1&isAllowed=y). Access in: 24 July 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide**: global update 2005: summary of risk assessment. Geneva: WHO, 2006. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/69477>. Access in: 18 Dec. 2019.

AGENTES BIOLÓGICOS

Introdução

Doenças infecciosas são causadas por microrganismos patogênicos (bactérias, vírus, parasitos ou fungos) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, c2019) ou por seu produto tóxico, com potencial de transmissão para um hospedeiro susceptível (GORDIS, 2008; ROTHMAN, GREENLAND, 1998).

De um modo geral, o processo de transição epidemiológica ocasionou a substituição das doenças transmissíveis por doenças não transmissíveis e causas externas em todo o mundo. No Brasil e demais países em desenvolvimento, as doenças infecciosas ainda configuram importante causa de adoecimento e morte na população sob condições de vulnerabilidade econômica, social e ambiental (PRATA, 1992).

Dessa maneira, até a década de 1940, as doenças infecciosas e parasitárias figuraram como principal causa de morte no Brasil, caindo para segunda posição na década de 1970 e para a quarta nos anos 1990. No período compreendido entre 2011 e 2015, esse grupo de doenças ocupava a oitava e a quinta posições, considerando as taxas de mortalidade e de morbidade hospitalar respectivamente, conforme mostra a Figura 18 (BRASIL, c2008).

Os agentes infecciosos podem ser transmitidos de um hospedeiro a outro, e a manutenção dos ciclos de trans-

missão pode depender de hospedeiros intermediários, reservatórios (podendo ser qualquer matéria orgânica que abrigue e seja vital ao agente infeccioso, com possibilidade de transmissão para outros hospedeiros) ou vetores, considerados veículos para a transmissão de agentes infecciosos (GORDIS, 2008; ROTHMAN, GREENLAND, 1998).

Características gerais

As doenças infecciosas são causadas por agentes transmissíveis e podem resultar da interação entre estes, hospedeiros humanos e um ambiente que facilite a exposição, caracterizando o que se convencionou chamar de tríade epidemiológica das doenças (Figura 19).

Para o melhor entendimento de como as doenças se disseminam de um indivíduo para outro, há uma série de aspectos que necessitam ser considerados como as características específicas dos agentes infecciosos: poder de infectividade (capacidade de causar infecção em um indivíduo susceptível), patogenicidade (potencial de produzir doença), virulência (potencial de produzir doença grave) e imunogenicidade (capacidade de produzir imunidade protetora a reinfecções) são determinantes para ocorrência ou não de infecção ou doença (GORDIS, 2008; ROTHMAN, GREENLAND, 1998).

Figura 18 - Taxa de mortalidade e de morbidade hospitalar por grupos de causas no Brasil entre 2011 e 2015



Fonte: Brasil, c1975, c2016; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015.

Figura 19 - Tríade epidemiológica das doenças infecciosas



Fonte: Adaptado de Gordis, 2008.

Outro aspecto a ser considerado é o *status* de susceptibilidade do indivíduo infectado que pode estar relacionado a fatores genéticos, imunológicos, nutricionais, demográficos, comportamentais, entre outros (GORDIS, 2008; ROTHMAN, GREENLAND, 1998).

O início do processo infeccioso se dá quando o indivíduo susceptível é exposto ao agente. A exposição deve levar à infecção, inicialmente sem sinais e sintomas, período este conhecido como de incubação. Passado esse momento, surgem sinais, sintomas clínicos e achados laboratoriais que são reconhecidos como doença, que é seguida por cura ou morte. Em muitos casos, os indivíduos curados tornam-se portadores da infecção e podem se tornar imunes à doença, pois não manifestam mais os sintomas, mas ainda carregam consigo agentes infecciosos que

continuam a se multiplicar, levando à infecciosidade contínua. É interessante destacar que há casos em que os sinais e sintomas da doença permanecem sem resolução, tornando a doença crônica (GORDIS, 2008; ROTHMAN, GREENLAND, 1998). No primeiro caso, na infecção latente (por exemplo, os herpesvírus), mudanças nas condições imunológicas do indivíduo podem levar à reativação da infecção. No caso das infecções crônicas, como aquelas causadas pelo HBV e pelo HCV, a evolução ao longo do tempo está associada ao risco de desenvolver câncer (CHAN; MOORE; WEISS, 2017).

Nos casos em que o indivíduo é infectado, mas não desenvolve doença, após a exposição ao agente, ocorre um período denominado de latência, no qual o agente infeccioso permanece viável nos tecidos do hospedeiro,

porém sem transmissão a outros. A seguir, vem o período infeccioso, no qual há efetivamente transmissão, e finaliza quando o indivíduo já não está mais infectante, seja por morte ou por cura da infecção (ROTHMAN; GREENLAND, 1998).

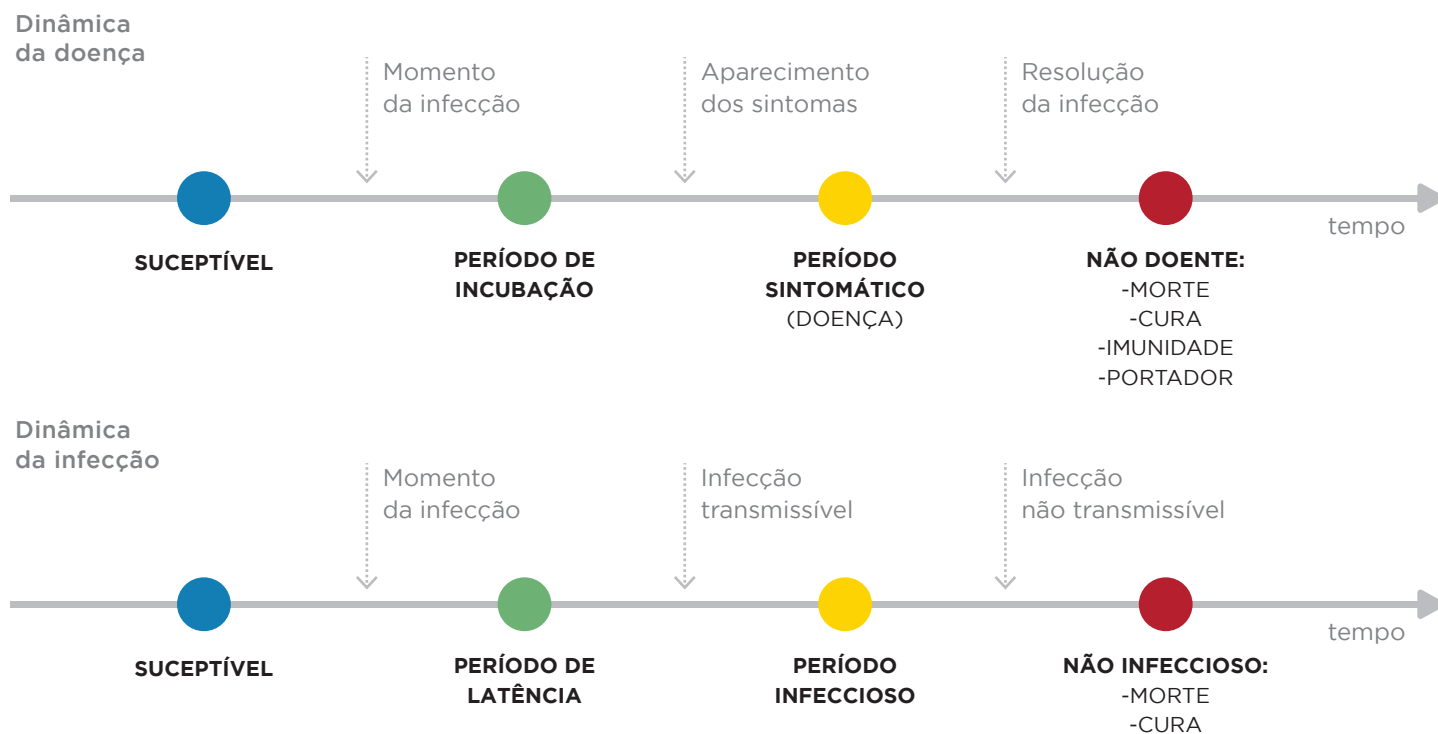
A relação entre o processo de desenvolvimento da infecção e da doença é específica para cada agente infeccioso. A Figura 20 mostra o espectro do processo infeccioso no tempo.

A transmissão desses agentes pode se dar de forma direta ou indireta. A transmissão é considerada direta quando ocorre pelo contato de um indivíduo com outro da mes-

ma espécie pelo contato sexual, via placentária, pele ou secreções oronasais ou entre indivíduos de espécies diferentes, pela mordedura de animais, por exemplo.

A transmissão indireta ocorre por meio de um propagador comum, tal como uma fonte de água que abastece uma comunidade, ou por intermédio de vetor ou de hospedeiro intercalado, que são aqueles necessários para o ciclo evolutivo do agente, porém sem participação no ciclo de transmissão. A transmissão indireta pode ocorrer por exposições únicas, múltiplas ou contínuas. Muitas infecções podem apresentar mais de um tipo de transmissão (GORDIS, 2008; ROTHMAN, GREENLAND, 1998).

Figura 20 - Linha do tempo geral do processo infeccioso



Fonte: Adaptado de Longini Jr, 2010.

Agentes infecciosos e câncer

Existem evidências suficientes de que infecções crônicas estão associadas ao processo de desenvolvimento de alguns cânceres. Em 2008, análises apontaram que os agentes infecciosos foram responsáveis por causar cerca de dois milhões de casos novos de câncer no mundo, o que representou 16,1% de todos os cânceres. Estima-se que as infecções sejam responsáveis por cerca de 30% dos casos de câncer em países em desenvolvimento (PLUMMER *et al.*, 2016; MORALEZ-SÁNCHEZ, FUENTES-PANANÁ, 2014).

O peso dessas infecções relacionadas ao câncer é muito maior em países menos desenvolvidos, uma vez que essa fração atribuível foi mais alta nos países menos desenvolvidos (22,9%) do que nos países mais desenvolvidos (7,4%) (JEMAL *et al.*, 2014).

Dessa maneira, os cânceres associados a agentes infecciosos são um problema de saúde pública, principalmente nos países menos desenvolvidos, uma vez que dois terços dos cânceres associados à infecção (~1,4 milhão de casos) ocorrem nos países mais pobres (PLUMMER *et al.*, 2016). No Brasil, um estudo sobre fatores de risco para câncer mostrou que os agentes infecciosos ficaram atrás apenas do tabagismo em ordem de importância para o surgimento da doença (AZEVEDO E SILVA *et al.*, 2016).

De acordo com a classificação da IARC, os agentes infecciosos podem pertencer a diferentes grupos de classificação de agentes cancerígenos, podendo ser carcinogênico para humanos (Grupo 1), provavelmente ou possivelmente carcinogênico para humanos (Grupo 2A e 2B, respectivamente), ou não classificados como carcinogênico para humanos (Grupo 3) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Na atualidade, sete vírus (HBV, HCV, HIV-1, HPV e seus tipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, e 59), EBV,

vírus do herpes humano tipo 8 (também conhecido como vírus do sarcoma de Kaposi), vírus linfotrópico da célula humana (HTLV-1), uma bactéria (*Helicobacter pylori*) e três helmintos (*Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, e *Schistosoma haematobium*) são associados causalmente ao surgimento do câncer, a partir do estabelecimento de infecções latentes e/ou crônicas prolongadas (PLUMMER *et al.*, 2016).

Essas infecções são controladas pelo sistema imune do hospedeiro normal, sendo considerado que o desenvolvimento do câncer é associado a mecanismos de evasão da resposta imune. A infecção pela maioria desses agentes é comum na população humana, e apenas uma fração dos infectados desenvolvem câncer, indicando a existência de cofatores não infecciosos na carcinogênese associada a esses agentes (CHAN; MOORE; WEISS, 2017).

Os principais agentes infecciosos causadores de câncer – *Helicobacter pylori*, HPV, HBV e HCV – são responsáveis pela maioria dos cânceres relacionados à infecção em todo o mundo (principalmente câncer gástrico, cervical e hepático, respectivamente). A seguir, serão destacados os principais agentes, bem como um quadro-resumo das principais características das infecções associadas ao desenvolvimento do câncer e grupo de classificação para carcinogenicidade dos agentes.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori é uma bactéria gram-negativa cuja presença no estômago de indivíduos infectados está relacionada ao desenvolvimento de doenças gástricas, em especial a gastrite crônica. Embora as estimativas apontem que 50% da população mundial esteja infectada pela bactéria, apenas um pequeno número de pacientes infectados desenvolve patologias mais graves, como úlceras (10%-15%) e adenocarcinomas de estômago (menos de

1%). Esses valores sugerem que, embora relevante para o desenvolvimento de doenças graves, incluindo câncer gástrico, esse patógeno também poderia desempenhar outros papéis no hospedeiro humano.

O *Helicobacter pylori* infecta aproximadamente 50% da população humana mundial e a infecção pode acometer mais de 70% da população de países em desenvolvimento. As consequências da infecção têm sido associadas ao desenvolvimento de diferentes doenças gastrointestinais, como úlceras gástricas, câncer gástrico, linfoma do tecido linfóide associado à mucosa e câncer do trato biliar. Além disso, a infecção por *Helicobacter pylori* também tem sido associada a doenças gástricas extras, tais como doenças isquêmicas do coração, *diabetes mellitus* tipo 2, anemia, características metabólicas adversas em indivíduos obesos e resistência à insulina (ALSHAREEF *et al.*, 2018).

Apesar da existência de tais associações, essas doenças ocorrem apenas em uma pequena percentagem de pessoas infectadas, sugerindo que a bactéria persiste frequentemente no hospedeiro humano sem induzir quaisquer sinais óbvios de doença, e tem sido sugerido que o *Helicobacter pylori* também pode desempenhar um papel benéfico na saúde humana. De fato, estudos recentes indicam que a incidência decrescente de *Helicobacter pylori* no mundo em desenvolvimento é acompanhada por um aumento na incidência de alergias e doenças autoimunes. Além disso, a ausência de *Helicobacter pylori* tem sido associada à elevada incidência de doenças, como esclerose múltipla e doença celíaca, entre outras (BRAVO *et al.*, 2018).

Por outro lado, dados apontam que a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* é responsável por quase 90% dos cânceres de estômago em todo o mundo e aproximadamente 33% de todos os cânceres relacionados à infecção. A prevalência de infecção é especialmente comum em

regiões menos desenvolvidas, embora tenha diminuído nas gerações recentes (JEMAL *et al.*, 2014).

Papilomavírus humano (HPV)

Os HPV pertencem à família *Papillomaviridae* e inclui 16 gêneros diferentes, com 52 cepas descritas, nem todas associadas a neoplasias. Os tipos mais comuns, relacionados ao desenvolvimento de câncer, são os das cepas 16 e 18 (BOCH; SANJOSE, 2003). A mais importante neoplasia relacionada ao HPV é a do colo uterino, mas não é a única (Quadro 1). No Brasil, esse tipo de câncer representa 8,1% das neoplasias malignas em mulheres (BRASIL, c2008).

As infecções por HPV são transmitidas principalmente por meio de contato direto pele-a-pele ou pele-mucosa, principalmente por via sexual, seja ele oral, genital, anal ou manual. Pode haver ainda transmissão durante o parto. O número de parceiros sexuais é considerado o principal determinante da infecção anogenital, tanto em homens como em mulheres, com maior incidência entre adolescentes e jovens adultos (DUNNE *et al.*, 2006; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

O HPV é responsável por 28% de todos os cânceres relacionados à infecção mundialmente. A infecção persistente por HPV é a causa de quase todos os cânceres do colo do útero e vários outros tipos de câncer: vulvar (43%), vaginal (70%), anal (88%), peniano (50%) e orofaríngeo (26% em todo o mundo). Embora existam mais de 100 tipos de HPV, os tipos 16 e 18 do HPV causam aproximadamente 70% de todos os cânceres do colo do útero e cerca de 90% de outros cânceres relacionados ao HPV. O câncer do colo do útero continua sendo uma das principais causas de morte por câncer entre mulheres em muitas regiões menos desenvolvidas do mundo, onde o rastreamento e o tratamento geralmente são limitados ou não estão disponíveis (JEMAL *et al.*, 2014).

Atualmente duas vacinas profiláticas contra o HPV são disponibilizadas para a população, e são indicadas para prevenir a infecção por HPV e doenças relacionadas a ele, e não para fins de tratamento de pessoas já infectadas ou doentes (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2011; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2009).

Vírus da hepatite B (HBV) e C (HCV)

O HBV pertence à família dos *Hepadnaviridae* e o HCV à família *Flaviviridae*. Ambos são vírus hepatotróficos; ou seja, infectam as células hepáticas ou hepatócitos. O HBV é um dos vírus infecciosos mais comuns em todo o mundo. Estima-se que bilhões de pessoas em todo o mundo sofrem hepatites virais, sendo 325 milhões cronicamente por HBV e 71 milhões por HCV (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). De acordo com a OMS, foram registradas 1,34 milhão de mortes em 2015, um número comparável às mortes causadas pela tuberculose e superiores às causadas pelo HIV. As principais doenças hepáticas crônicas relacionadas a esses vírus são as hepatites crônicas, cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

O HBV é altamente contagioso e é transmitido por exposição percutânea e permucosa a sangue infectado, contato sexual, transmissão vertical, uso de drogas injetáveis e acidentes ocupacionais. As formas de transmissão do HCV são semelhantes às das HBV. Ao tornar-se infectada, a pessoa pode ter uma doença sintomática (hepatite aguda B ou C) ou uma infecção assintomática, sem sinais ou sintomas da doença. Ambas as pessoas, sintomáticas e assintomáticas, podem se recuperar da infecção e desenvolver imunidade, ou desenvolver uma infecção crônica que geralmente dura por toda a vida, o que configura fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias he-

páticas, principalmente (mas não exclusivamente) carcinoma hepatocelular (Quadro 1) (HEPATITIS C..., 2018).

Vacina e tratamentos antivirais contra HBV estão disponíveis para o controle da infecção pelo HBV, o que já representou significativo impacto na transmissão e prevalência da infecção e doenças relacionadas. Entretanto, ainda não existe vacina para HCV, em função da grande heterogeneidade genética desse vírus (HEPATITIS C..., 2018).

Vírus Epstein-Barr (EBV)

O EBV foi o primeiro vírus a ser associado a um câncer em humanos (linfoma de Burkitt endêmico), no início da década de 1960. O EBV é um herpesvírus associado causalmente a um conjunto de cânceres de origem linfoide (linfomas de Burkitt, Hodgkin e de células T/NK, assim como linfoproliferações no paciente imunossuprimido ou submetido a transplante) e epitelial (carcinoma de nasofaringe e ~10% do câncer gástrico) (YOUNG; RICKINSON, 2004).

O EBV é transmitido principalmente por meio da saliva e mais de 90% dos adultos em todo o mundo está infectado pelo vírus, a grande maioria de maneira latente e assintomática. A infecção em idade precoce é majoritariamente subclínica, mas durante a adolescência e a idade adulta pode resultar em mononucleose infecciosa (MNI), em aproximadamente 50% dos casos (IARC). A soroconversão precoce está associada ao maior risco de linfoma de Burkitt da infância, enquanto a soroconversão tardia e MNI, ao linfoma de Hodgkin EBV+. Um sistema imunológico saudável mantém o vírus em estado latente, e os estados de imunossupressão aumentam a susceptibilidade aos cânceres relacionados ao EBV (LUNN; JAHNKE; RABKIN, 2017).

Vírus da imunodeficiência humana (HIV)

O HIV é um lentivírus, da família *Retroviridae*, cujo genoma de RNA está contido em um capsídeo e um envelope lipídico, e está fortemente associado à síndrome da imunodeficiência adquirida. O HIV atua no sistema imunológico, podendo ficar latente por longo tempo. A infecção não acompanhada do devido tratamento pode levar à deficiência imunológica, que ocorre em função da perda de células de defesa, conhecidas como células T CD4, resultando em desenvolvimento de infecções oportunistas e neoplasias (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012; ROYCE *et al.*, 1997). De acordo com o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/aids (Unaid), em 2016, existiam 36,7 milhões de pessoas vivendo com HIV, sendo que 1,8 milhão dessas infecções ocorreu naquele ano, com um milhão de óbitos.

Pacientes infectados pelo HIV/aids apresentam maior risco para o desenvolvimento de câncer quando comparados com a população em geral (Robbins *et al.*, 2015). Três tipos de neoplasias são as mais comuns: Sarcoma de Kaposi, carcinomas cervicais e linfomas não Hodgkin (CARBONE *et al.*, 2014). Estes são denominados cânceres que definem aids (ADC) (do inglês, *aids-defining cancers*). Nos países desenvolvidos, os ADC têm sofrido uma diminuição com o tempo (ENGELS *et al.*, 2008), mas o seu risco ainda permanece 10-100 vezes maior que na população não infectada pelo HIV. No Brasil, isto é observado em menor escala (CASTILHO *et al.*, 2015), sendo os ADC ainda muito prevalentes. Possivelmente, isso ocorre porque a imunodepressão pode favorecer a sobrevivência de células alteradas por conta do comprometimento da vigilância imunológica e pelo risco de reativação de vírus oncogênicos como o EBV ou o herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, que, na situação de déficit imune, podem expressar o seu potencial carcinogênico completo. A

propensão às infecções múltiplas pode ser outro fator. É importante ressaltar que outros tipos de câncer também podem estar associados ao HIV (Quadro 1) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

O vírus HIV pode ser transmitido por meio de contato sexual, contato com sangue contaminado ou de mãe para filho durante a gestação, parto ou lactação, também chamada de transmissão vertical, uso de drogas injetáveis ou por acidentes ocupacionais. Apesar de se tratar de uma infecção sem cura, a introdução de terapias antirretrovirais melhorou notadamente a sobrevivência de pessoas infectadas com HIV e, conseqüentemente, diminuiu a incidência de infecções associadas nessa população, incluindo alguns tipos de câncer (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012; ROYCE *et al.*, 1997).

As infecções crônicas causadas pelo HBV e/ou o HCV são responsáveis por mais de 75% dos cânceres hepáticos e 28% de todos os cânceres relacionados à infecção. Essas infecções são a causa infecciosa mais comum de câncer entre homens em regiões menos desenvolvidas do mundo. A infecção pelo HCV também causa alguns casos de linfoma não Hodgkin. As infecções menos comuns que causam câncer incluem o EBV, o herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi, o vírus linfotrópico de células T humanas, a doença do fígado e as infecções por esquistossomas. A infecção pelo HIV também causa alguns tipos de câncer indiretamente, especialmente cânceres relacionados à infecção. Pesquisas futuras provavelmente identificarão infecções adicionais que causam câncer e mais cânceres associados a infecções conhecidas (JEMAL *et al.*, 2014).

As transições globais associadas ao desenvolvimento (incluindo saneamento) e à prevenção primária, incluindo as vacinas contra o HBV e o HPV, podem diminuir a carga de câncer relacionada à infecção. A prevenção é fundamental para enfrentar o crescente ônus do câncer,

particularmente para os países de baixa e média rendas com sistemas de saúde deficientes. Os tratamentos para *Helicobacter pylori* e infecções por HCV estão disponíveis, mas não são amplamente utilizados em razão da falta de demonstração de eficácia para prevenir o câncer

gástrico e alto custo. Há uma necessidade de desenvolver medidas de prevenção e tratamento de baixo custo e baixa tecnologia para uso em locais com recursos limitados, nos quais os cânceres relacionados à infecção são mais comuns (JEMAL *et al.*, 2014).

Quadro 29 - Principais características dos agentes infecciosos associados ao desenvolvimento de neoplasias, grupo de classificação para carcinogenicidade dos agentes e suas formas de transmissão

Agente	Grupo	Tipos de câncer em humanos	Transmissão
Infecção com <i>Helicobacter pylori</i>	1	Estômago, esôfago, carcinoma hepatocelular, pâncreas	Saliva e ingestão de alimentos ou água contaminada
Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	1 e 2B*	Ânus, fígado, ductos biliares, pele não melanoma, endotélio, vulva, vagina, colo do útero, pênis, sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin, linfoma de Hodgkin	Exposição percutânea e permucosa a sangue infectado, contato sexual, transmissão vertical, uso de drogas injetáveis e acidentes ocupacionais
Vírus das hepatites B (HBV) e C (HCV)	1	Carcinoma hepatocelular, ductos biliares, leucemia	Exposição percutânea e permucosa a sangue infectado, contato sexual, transmissão vertical, uso de drogas injetáveis e acidentes ocupacionais
Papilomavírus humano (HPV)	1	Faringe, nasofaringe, ânus, laringe, pele não melanoma, vulva, vagina, colo do útero, pênis, cavidade oral, amígdala	Contato direto pele-a-pele ou pele-mucosa, principalmente por via sexual
Sarcoma de Kaposi, herpesvírus (KSHV) ou herpesvírus Humano 8 (HHV-8)	1	Sarcoma de Kaposi	Saliva ou sangue contaminados
Vírus Epstein-Barr (EBV) ou herpesvírus humano 4	1	Linfoma de Burkitt, linfoma não Hodgkin, linfoma T/NK, linfoma de Hodgkin e carcinoma nasofaríngeo	Contato com saliva de indivíduo infectado
Papilomavírus das células do sarcoma de Merkel (MCPyV)	2A	Tumor de células de Merkel (carcinoma cutâneo neuroendócrino primário)	Não completamente definida. Infecção primária na infância, vírus componente da microbiota da pele
Vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 1 (HTLV-1)	1 e 3*	Leucemia/linfoma T adulto	Transmissão vertical (aumentando o risco de desenvolvimento de L/LTA), sexual e parentérica
Infecção com <i>Opisthorchis</i> ou <i>Clonorchis sinensis</i> **	1 e 2A	Fígado e ductos biliares	Ingestão de peixes infectados crus (seco, conserva ou salgado) ou mal cozidos, que contêm metacercárias
Infecção com <i>Schistosoma haematobium</i> ***	1	Bexiga, colo do útero e outros tumores dos órgãos genitais femininos	Contato humano com água doce contaminada com cercárias

Fonte: Bouvard, 2009.

Notas:*Há identificação de mais de um tipo de agente infeccioso, com diferentes potenciais carcinogênicos.

**Endêmico em países da África.

***Endêmico em países do Oriente Médio e África.

Exposição ambiental e ocupacional

As doenças infecciosas constituem um grupo de doenças de grande importância para saúde pública por sua associação à pobreza e a condições de vida inadequadas. Segundo a Opa, essas más condições figuram entre os principais entraves para o não alcance de metas voltadas para a eliminação de doenças infecciosas (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 2016).

Se faz necessária a formulação de políticas públicas não apenas no setor saúde, mas também em práticas intersectoriais de habitação, saneamento, educação e demais serviços que conjuntamente poderão alcançar melhorias nas condições de vida e de saúde dessas populações (PAES; SILVA, 1999).

Em termos de ambiente laboral, os acidentes com material biológico que demandam serviços e cuidados em saúde configuram relevante problema para a saúde pública, uma vez que o contato direto com sangue e outros fluidos corporais de pacientes pode aumentar o risco de algumas categorias de profissionais de saúde de aquisição de infecções virais, em especial por HIV, hepatites B e C (FACCHIN *et al.*, 2013; RAPITI, PRÜSS-ÜSTÜN, HUTIN, 2005).

De acordo com a Classificação Brasileira de Ocupações (CBO), as ocupações mais expostas às infecções associadas ao desenvolvimento de câncer por ocorrência de acidente envolvendo material biológico são as de técnico de enfermagem e auxiliar de enfermagem (35,9 e 12,8% respectivamente), porém outras ocupações tais como enfermeiro, médico clínico, empregado nos serviços gerais, entre outros, também são bastante afetadas.

Acredita-se que há subnotificação desse tipo de acidente, o que se torna um problema relevante para todos os profissionais envolvidos, seja dificultando o conhecimento da situação epidemiológica, seja prejudicando a tomada de decisão por parte dos gestores. As infecções adquiridas, assim como seus possíveis desdobramentos, trazem consigo importantes implicações sociais, ocupacionais e econômicas, pois podem evoluir para formas incapacitantes e óbito (ALVES *et al.*, 2013; CASTIEL, CHAÍN, 2004). Entre 2011 e 2015, foram notificados 245.191 casos de acidente de trabalho envolvendo material biológico no Brasil, perfazendo uma prevalência de 67,14/100 mil habitantes (BRASIL, c2008).

Medidas de controle

Uma série de fatores pode levar à ocorrência de acidente envolvendo material biológico, tais como desconhecimento, por parte dos profissionais de saúde, sobre os riscos de ocorrência de acidente ou importância das infecções que poderão ser adquiridas, ou sobre uso de EPI. Aspectos como *design* dos materiais perfurocortantes favorecendo a ocorrência de acidentes, *stress* e a sobrecarga de trabalho são considerados fatores de risco para acidentes (ALVES, PASSOS, TOCANTINS, 2009; JULIO, FILARDI, MARZIALE, 2014; MARZIALE, RODRIGUES, 2002; SPAGNUOLO, BALDO, GUERRINI, 2008; SILVA *et al.*, 2009).

Campanhas de vacinação e orientação em serviço (JULIO, FILARDI, MARZIALE, 2014; SPAGNUOLO, BALDO, GUERRINI, 2008) também são de fundamental importância para o controle de algumas infecções em ambientes de trabalho.

O reconhecimento institucional da importância da vigilância de acidentes com material biológico, visando a

modificações nos processos de trabalho com o intuito de evitar acidente (DONATELLI *et al.*, 2015), é de fundamental importância para idealizar e implementar planos preventivos que garantam a integridade física dos seus trabalhadores. A sua construção efetiva deve passar por processos contínuos de formação, discussão e colaboração de todas as partes envolvidas, a fim de impactar positivamente essa realidade.

O fortalecimento da vigilância desses agravos depende de informações de qualidade que permitam identificar grupos mais expostos, com o objetivo de implementação de ações que promovam efetiva segurança desses profissionais (ALVES *et al.*, 2013; BRASIL, 2006).

Legislação

Os acidentes de trabalho envolvendo material biológico são eventos de notificação compulsória no Brasil desde 2004, pois são considerados acidentes emergenciais para os quais se recomenda início imediato de tratamento, quando necessário. Sua ocorrência também deve ser comunicada ao Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS) por meio da CAT (BRASIL, 2004). Em 2011, o Ministério do Trabalho incluiu o Anexo III à NR-32, designando a obrigatoriedade do Plano de Prevenção de Riscos de Acidentes com Materiais Perfurocortantes cujo descumprimento submete as instituições a sanções legais (BRASIL, 2005). A seguir, está listado o histórico de Portarias e Resoluções relativas a esse tipo de evento.

Quadro 30 - Aspectos regulatórios relacionados aos agentes biológicos

Ano	Legislação	Órgão	Especificação
1978	Portaria n.º 3.214, atualizadas em 01/08/2007 (Portaria SIT n.º 17)	MTE	NR 4 - Serviços Especializados em Engenharia de Segurança e em Medicina do Trabalho (Sesmt)
1978	Portaria n.º 3.214, de 08/06/1978, atualizadas em 10/05/2001 (Portaria SIT n.º 16)	MTE	NR-5 - Comissão Interna de Prevenção de Acidentes de Trabalho (Cipa)
1978	Portaria n.º 3.214, atualizadas em 22/12/2006 (Portaria n.º 194)	MTE	NR-6 - Equipamentos de Proteção Individual
1978	Portaria n.º 3.214, de 08/06/1978, atualizadas em 09/04/1998 (Portaria SSST n.º 19)	MTE	NR-7 - Programa de Controle Médico em Saúde Ocupacional (PCMSO)
1978	Portaria n.º 3.214, de 08/06/1978, atualizadas em 29/12/1994 (Portaria SSST n.º 25)	MTE	NR-9 - Programa de Prevenção de Riscos Ambientais (PPRA)
1978	Portaria n.º 3.214 de 08/06/1978	MTE	NR-26 - Sinalização de Segurança
1998	Portaria n.º 2616/GM de 12/05/1998	MS	Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH)

Continua

Continuação

1999	Portaria n.º 1339/GM de 18/11/1999	MS	Lista de doenças relacionadas ao trabalho
2002	Portaria n.º 1679/GM de 19/09/2002	MS	Dispõe sobre a estruturação da Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador (Renast) no Sistema Único de Saúde e dá outras providências
2004	Portaria n.º 777/GM de 28/04/2004	MS	Dispõe sobre os procedimentos técnicos para a notificação compulsória de agravos à saúde do trabalhador em rede de serviços sentinela específica, no SUS
2004	RDC n.º 306 de 07/12/2004	MS	Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde
2005	Portaria GM n.º 485 de 11/11/2005, atualizada em 31/08/2011 (Portaria n.º 1.748)	MTE	NR-32 - Segurança e Saúde no Trabalho em Serviços de Saúde
2014	Resolução - RDC n.º 20, de 10/04/2014	MS	Dispõe sobre regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano

Fonte: Elaboração INCA.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 306, de 7 de dezembro de 2004**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde. Brasília, DF: ANVISA, 2004.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 20, de 10 de abril de 2014. Dispõe sobre regulamento sanitário para o transporte de material biológico humano. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 151, n. 70, p. 67-70, 11 abr. 2014.

ALSHAREEF, S. A. *et al.* Helicobacter pylori infection, gestational diabetes mellitus and insulin resistance among pregnant Sudanese woman. **BMC Research Notes**, London, v. 1, n. 1, p. 517, 2018.

ALVES, A. P. *et al.* Subnotificação de acidentes ocupacionais com material biológico pela enfermagem no bloco cirúrgico. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, [Goiânia], v. 15, n. 2, p. 375-381, 2013.

ALVES, S. S. de M.; PASSOS, J. P.; TOCANTINS, F. R. Acidentes com perfurocortantes em trabalhadores de enfermagem: uma questão de biossegurança. **Revista de Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 3, p. 373-377, Jul./Set. 2009.

AZEVEDO E SILVA, G. *et al.* The fraction of cancer attributable to ways of life, infections, occupation, and environmental agents in Brazil in 2020. **PLoS One**, [California], v. 11, n. 2, p. e0148761, 2016.

BOSCH, F. X.; SANJOSE, S. de. Human papillomavirus and cervical cancer: burden and assessment of causality. **Journal of the National Cancer Institute Monographs**, Bethesda, v. 31, p. 3-13, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. **Estatísticas vitais**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, c2008. 1 base de dados. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10>. Acesso em: 26 jul. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Exposição a materiais biológicos**. Brasília, DF: Editora MS, 2006. (Saúde do trabalhador, 3. Protocolos de complexidade diferenciada) (Série A. Normas e manuais técnicos). Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_expos_mat_biologicos.pdf. Acesso em: 18 dez. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 777, de 28 de abril de 2004. Dispõe sobre os procedimentos técnicos para a notificação compulsória de agravos à saúde do trabalhador em rede de serviços sentinela específica, no SUS. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 141, n. 81, p. 37-38, 29 abr. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1339, de 18 novembro de 1999. [Institui a Lista de Doenças relacionadas ao Trabalho]. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 137, n. 221-E, p. 21-29, 19 nov. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1679, de 19 de setembro de 2002. Dispõe sobre a estruturação da Rede Nacional de Atenção Integral à Saúde do Trabalhador (RENAST) no Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 139, n. 183, p. 53-56, 20 nov. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria nº 2616, de 12 de maio de 1998**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. **SIM**: Sistema de Informação sobre Mortalidade. Brasília, c1975. 1 banco de dados. Acesso restrito.

BRASIL. Ministério da Saúde. **SIHSUS**: Sistema de Informações Hospitalares do SUS. Brasília, c2016. 1 banco de dados. Acesso restrito.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 485, de 11 de novembro de 2005. Aprova a Norma Regulamentadora n.º 32 (Segurança e Saúde no Trabalho em Estabelecimentos de Saúde). **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 142, n. 219, p. 80-94, 16 nov. 2005.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria nº 3.214, 08 de junho 1978. Aprova as Normas Regulamentadoras-NR-do capítulo V, Título II, da Consolidação das Leis do Trabalho, relativas à Segurança e Medicina do Trabalho. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 116, n. 127, p. 10423, 06 jul. 1978.

BRAVO, D. *et al.* Helicobacter pylori in human health and disease: Mechanisms for local gastric and systemic effects. **World Journal of Gastroenterology**, Pleasanton, CA, v. 24, n. 28, p. 3071-3089, 2018.

BOUVARD, V. *et al.* Special Report: Policy. A review of human carcinogens - part B: biological agents. **The Lancet**: oncology, v. 10, n. 12, p. 321-322, Apr. 2009. Special Report: Policy. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(09\)70096-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(09)70096-8/fulltext). Access in: 18 Dec. 2019.

CARBONE, A. *et al.* Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. **Nature Review Clinical Oncology**, London, v. 11, n. 4, p. 223-238, 2014.

CASTIEL, J. F.; CHAÍN, G. M. Gestion del riesgo de exposicion ocupacional a material biológico: del conocimiento a la accion. **Medicina Clínica**, [s.l.], v. 122, n. 20, p. 782-783, 2004.

CASTILHO, J. L. *et al.* HIV and cancer: a comparative retrospective study of Brazilian and U.S. clinical cohorts. **Infectious Agents and Cancer**, London, v. 10, p. 4, Feb. 2015.

CHANG, Y.; MOORE, P. S.; WEISS, R. S. Human oncogenic viruses: nature and discovery. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London: Series B Biological Sciences**, London, v. 372, n. 1732, 20160264, Oct. 2017.

DONATELLI, S. *et al.* Acidente com material biológico: uma abordagem a partir da análise das atividades de trabalho. **Saúde e Sociedade**, São Paulo, v. 24, n. 4, p. 1257-1272, 2015.

DUNNE, E. F. *et al.* Prevalence of HPV infection among men: a systematic review of the literature. **The Journal of Infectious Diseases**, Oxford, v. 194, n. 8, p. 1044-1057, Oct. 2006.

ENGELS, E. A. *et al.* Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. **International Journal of Cancer**, New York, v. 123, n. 1, p. 187-194, July 2008.

FACCHIN, L. T. **Prevalência de subnotificação de acidentes com material biológico pela equipe de enfermagem de um hospital de urgência**. 2009. 98 f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

FACCHIN, L. T. *et al.* Under-reporting of accidents involving biological material by nursing professionals at a Brazilian emergency hospital. **International Journal of Occupational Safety and Ergonomics**, London, v. 19, n. 4, p. 623-629, 2013.

GORDIS, L. **Epidemiology**. 4th. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008.

HEPATITIS C. *In*: CENTRES FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **CDC yellow book 2018**: health information for international travel. Atlanta, GA: Oxford University Press, 2017. cap. 4. Available at: <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-b>. Access in: 27 Aug 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Biological agents**: a review of carcinogen. Lyon, France: IARC, 2012. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100B). Available at: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-20/>. Access in: 25 July 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estatísticas. Downloads. **Estimativas de população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2011. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/downloads-estatisticas.html>. Acesso em: 28 fev. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estatísticas. Downloads. **Estimativas de população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2012. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/downloads-estatisticas.html>. Acesso em: 28 fev. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estatísticas. Downloads. **Estimativas de população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2013. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/downloads-estatisticas.html>. Acesso em: 28 fev. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estatísticas. Downloads. **Estimativas de população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/downloads-estatisticas.html>. Acesso em: 28 fev. 2020.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estatísticas. Downloads. **Estimativas de população**. Rio de Janeiro: IBGE, 2015. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/downloads-estatisticas.html>. Acesso em: 28 fev. 2020.

JEMAL, A. et. al. (ed). **The cancer atlas**. 2nd. ed. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2014. Available at: www.cancer.org/canceratlas. Access in: 25 July 2019.

JULIO, R. S.; FILARDI, M. B. S.; MARZIALE, M. H. P. Acidentes de trabalho com material biológico ocorridos em municípios de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, DF, v. 67, n. 1, p. 119-126, 2014.

LONGINI JÚNIOR, I. M.; HALLORAN, M. E. STRUCHINER, C. J. **Design and analysis of vaccine studies**. New York: Springer, 2010.

LUNN, R. M.; JAHNKE, G. D.; RABKIN, C. S. Tumour virus epidemiology. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.**, London, v. 372, n. 1732, p. 20160266, Oct. 2017.

MARZIALE, M. H. P.; RODRIGUES, C. M. A produção científica sobre os acidentes de trabalho com material perfurocortante entre trabalhadores de enfermagem. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, São Paulo, v. 10, n. 4, p. 571-577, 2002.

MORALES-SÁNCHEZ, A.; FUENTES-PANAMÁ, E. Human viruses and cancer. **Viruses**, Basel, Switzerland, v. 6, n. 10, p. 4047-4079, Oct. 2014.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. 55ª Conselho diretor. 68ª Sessão do Comitê Regional da OMS para as Américas. **Plano de ação para a eliminação de doenças infecciosas negligenciadas e ações pós-eliminação 2016-2022**. Washington, D.C.: OPAS; OMS, Setembro de 2016. Available at: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/CD55-15-p.pdf>. Access in: 18 Dec. 2019.

PAES, N. A.; SILVA, L. A. A. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil: uma década de transição. **Revista Panamericana de Salud Publica**, São Paulo, v. 6, n. 2, p. 99-109, 1999.

PLUMMER, M. et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. **Lancet Global Health**, [England], v. 4, n. 6, p. e609-616, Sep. 2016.

PRATA, P. R. A transição epidemiológica no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 168-175, abr./jun. 1992.

PROGRAMA CONJUNTO DAS NAÇÕES UNIDAS SOBRE HIV/AIDS. Resumo informativo: dia mundial contra a AIDS 2017. **Estatísticas globais sobre HIV**. Brasília, DF: UNAIDS Brasil, c2019. Disponível em: https://unaids.org.br/wp-content/uploads/2017/12/UNAIDSBR_FactSheet.pdf. Acesso em: 26 jul. 2019.

RAPITI, E.; PRÜSS-ÜSTÜN, A.; HUTIN, Y. (ed.). **Sharps injuries: a assessing the burden of disease from sharps injuries to health-care workers at national and local levels**. Geneva: World Health Organization, 2005. (Environmental burden of disease series, n. 11). Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43051>. Access in: 25 July 2019.

ROBBINS, H. A. et al. Epidemiologic contributions to recent cancer trends among HIV-infected people in the United States. **AIDS**, London, v. 28, n. 6, p. 881-890, Mar. 2014.

ROTHMAN, J. K.; GREENLAND, S. **Modern epidemiology**. 2. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

ROYCE, R. A. et al. Sexual transmission of HIV. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 336, n. 15, p. 1072-1078, Apr. 1997.

SILVA, J. A. D. et al. Investigação de acidentes biológicos entre profissionais de saúde. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p. 508-516, jul./set. 2009.

SPAGNUOLO, R. S.; BALDO, R. C. S.; GUERRINI, I. A. Análise epidemiológica dos acidentes com material biológico registrados no Centro de Referência em Saúde do Trabalhador - Londrina - PR. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 315-323, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Meeting of the immunization strategic advisory group of experts, November 2008 - conclusions and recommendations. **Weekly Epidemiological Record**, Geneva, v. 84, n. 1-2, p. 1-16, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global health sector strategies on viral hepatitis 2016-2021**: report by the secretariat. Geneva: WHO, 2016. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?sequence=1>. Access in: 18 Dec. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Health topics. **Infectious diseases**. [Geneve]: WHO, c2019. Available at: https://www.who.int/topics/infectious_diseases/en/. Access in: 18 Dec. 2019.

YOUNG, L. S.; RICKINSON, A. B. Epstein-Barr virus: 40 years on. **Nature Review Cancer**, London, v. 4, n. 10, p. 757-768, 2004.

FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Introdução

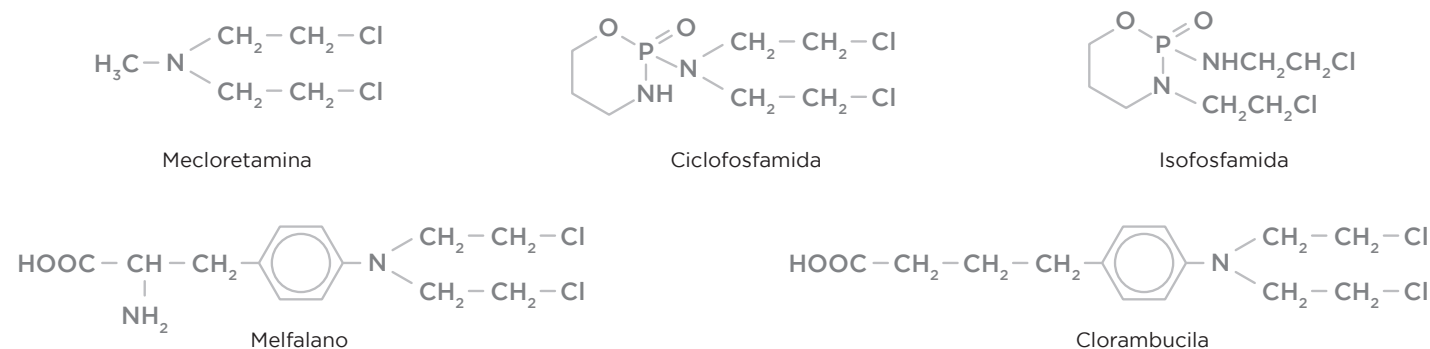
No início de 1900, o químico alemão Paul Ehrlich deu início ao desenvolvimento de medicamentos para tratar doenças infecciosas e, mais tarde, definiu o termo quimioterapia como o uso de substâncias químicas para tratar doenças. Foi ele também o primeiro cientista a documentar a eficácia de modelos animais para o rastreamento de substâncias químicas quanto à sua potencial atividade contra doenças, um feito que teve grandes implicações para o desenvolvimento de fármacos antineoplásicos (DEVITA; CHU, 2008). A quimioterapia antineoplásica ou antilástica é definida pelo emprego de fármacos no tratamento do câncer atuando em nível celular, interferindo no processo de crescimento e divisão celular, no entanto sem especificidade; ou seja, os medicamentos não destroem exclusivamente as células tumorais. As pesquisas recentes nesse campo pretendem desenvolver fármacos de atuação específica; isto é, que preservem as células normais do organismo (BONASSA, 1992).

O amplo emprego de gás mostarda como arma química na primeira guerra mundial e os efeitos de um derrame acidental com o gás mostarda sobre as tropas de um navio bombardeado na Itália durante a segunda guerra mundial levaram à observação de que tanto a medula óssea quanto os linfonodos foram depletados nas pessoas expostas a essa substância (DEVITA, CHU, 2008, SIDELL, TAKAFUJI, FRANZ, 1997).

Uma pesquisa realizada com gás mostarda em camundongos portadores de tumor linfóide transplantado teve

o objetivo de avaliar os efeitos terapêuticos dessa substância e os resultados apontaram para a administração de mecloretamina, uma mostarda nitrogenada, em pacientes com linfoma não Hodgkin e obstrução grave das vias aéreas resultando na remissão expressiva transitória desses pacientes. O estudo inicial foi realizado em 1943, mas, por causa do sigilo associado ao programa de gás de guerra, os resultados só foram publicados em 1946. Tais resultados desencadearam um grande suporte para a síntese e testes de vários compostos análogos de agentes alquilantes, incluindo os derivados administrados por via oral, como clorambucil e ciclofosfamida, antineoplásicos amplamente utilizados até os dias de hoje (Figura 21) (DEVITA; CHU, 2008).

A cirurgia e a radioterapia dominaram a terapia do câncer na década de 1960 até que as taxas de cura após os tratamentos locais, cada vez mais radicais, se estabilizaram em 33% em virtude da presença de micrometástases (CHU, SARTORELLI, 2014; DEVITA, CHU, 2008). Estudos posteriores concluíram que o tratamento com quimioterápico antineoplásico combinado a essas duas modalidades terapêuticas poderia curar pacientes até então com doenças incuráveis por tratar precocemente as metástases não identificáveis (CHABNER, 2012; CHU, SARTORELLI, 2014; DEVITA, CHU, 2008). Atualmente, cerca de 50% dos pacientes com diagnóstico inicial de câncer conseguem obter a cura, no entanto, o tratamento com quimioterapia isolada consegue curar menos de 10% dos pacientes quando diagnosticados em estágio avançado (CHU; SARTORELLI, 2014).

Figura 21 - Estrutura química de mostardas nitrogenadas alquilantes


Fonte: Chabner, 2012.

Nos últimos 20 anos, em função dos avanços do conhecimento da biologia molecular e celular do câncer, iniciou-se o desenvolvimento de fármacos voltados para a terapia-alvo molecular com objetivo de bloquear mutações que causam cânceres específicos como mutações nos receptores aberrantes de fatores de crescimento, na desregulação de vias de sinalização intracelular, nos defeitos no reparo do DNA e na apoptose e angiogênese tumoral (CHABNER *et al.*, 2012). Além disso, por serem fármacos-alvo específicos, apresentam efeitos tóxicos menos agressivos a células saudáveis e a órgãos-alvo (coração, pulmões, cérebro e rins) (BONASSA *et al.*, 2012).

Apesar dos avanços no tratamento do câncer, as estimativas mundiais apontam que, em 2015, foram registradas 8,8 milhões de mortes por câncer, representando a segunda principal causa de morte no mundo. As expectativas apontam ainda para o aumento do número de casos em cerca de 70% nas próximas duas décadas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018). No Brasil, estima-se a ocorrência de 600 mil novos casos de câncer por ano durante o biênio 2018-2019 (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2017). Por conta do alto número de casos de câncer no mundo, os antineoplá-

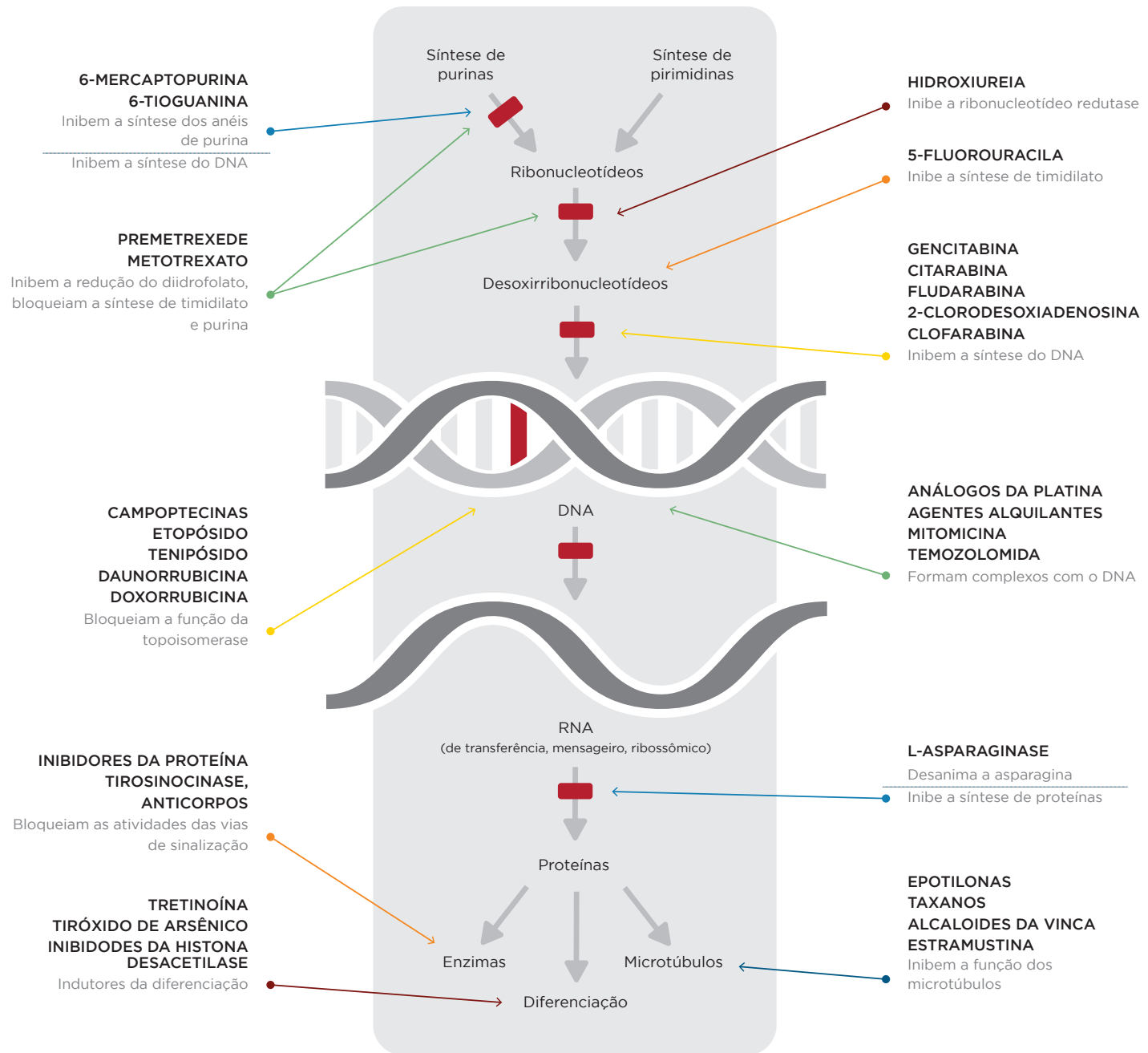
sicos citotóxicos são amplamente utilizados no tratamento da doença (CHABNER, 2012). Portanto, é fundamental que os riscos à saúde dos trabalhadores que manipulam essas substâncias sejam mapeados e medidas de segurança implantadas (BOIANO; STEEGE; SWEENEY, 2014).

Características gerais

Os fármacos antineoplásicos constituem um grupo heterogêneo de substâncias químicas que, usados de forma isolada ou em combinação, são capazes de inibir a proliferação e os processos vitais de células tumorais e saudáveis com efeitos tóxicos indesejáveis. Variam na estrutura química, apresentação farmacêutica, via de administração, efeitos tóxicos e são classificados conforme estrutura química e mecanismo de ação celular (BONASSA *et al.*, 2012).

A Figura 22 mostra alguns fármacos utilizados na terapia do câncer. Estes apresentam uma grande diversidade estrutural e de mecanismo de ação incluindo os agentes alquilantes, análogos antimetabólitos do ácido fólico, das pirimidinas e das purinas, produtos naturais, hormônios e antagonistas hormonais e uma variedade de agentes-alvo moleculares específicos (CHABNER, 2012).

Figura 22 - Resumo dos mecanismos de ação de alguns fármacos empregados na terapia antineoplásica



Fonte: Chabner, 2012.

A terapia-alvo molecular permite a modulação da resposta imunológica e controle da cascata bioquímica envolvida na divisão celular, proporcionando a destruição de células neoplásicas e diminuindo a ocorrência de efeitos colaterais atrelados à quimioterapia (BONASSA, 2012). Embora os fármacos-alvo moleculares tenham causado uma grande transformação no tratamento do câncer, é pouco provável que a nova terapia substitua integralmente os agentes citotóxicos na terapia antineoplásica. A associação desses dois agentes garante uma maior efetividade do tratamento. Além disso, os fármacos-alvo moleculares auxiliam na diminuição da resistência aos agentes quimioterápicos por meio da normalização do fluxo sanguíneo, promoção da apoptose e inibição de sinais das vias de fatores de crescimento para a sobrevivência (CHABNER, 2012).

Uso

Os fármacos antineoplásicos são principalmente utilizados no tratamento de pacientes com câncer. São utilizados em doses o mais próximo possível das doses máximas individuais toleradas e devem ser administrados com a maior frequência possível para desestimular o novo crescimento do tumor. São também usados no tratamento da artrite reumatoide (metotrexato e ciclofosfamida), doença de Crohn (6-mercaptopurina), transplante de órgãos (metotrexato e azatioprina), anemia falciforme (hidroxiureia), psoríase (metotrexato) e outras condições patológicas não oncológicas (CHABNER, 2012).

São empregados com o objetivo de cura ou como paliativo, dependendo do tipo de tumor, da extensão da doença e da condição física do paciente. As modalidades terapêuticas podem ser classificadas em:

- Terapia de indução primária: quimioterapia administrada como tratamento primário em pacientes portadores de câncer avançado para os quais não existe tratamento alternativo. É a principal indicação terapêutica em pacientes com doença metastática avançada, e tem como objetivo avaliar os sintomas relacionados ao tumor, melhorar a qualidade de vida global e prolongar o tempo de progressão do tumor (CHU; SARTORELLI, 2014);
- Terapia neoadjuvante: uso da quimioterapia em pacientes que apresentam doença localizada, para o qual existem terapias locais alternativas, como a cirurgia e a radioterapia, mas que não são totalmente efetivas (CHU; SARTORELLI, 2014). O tratamento sistêmico é realizado antes do procedimento local (BONASSA, 2012);
- Terapia adjuvante: a quimioterapia tem por objetivo reduzir a incidência de recidiva tanto local quanto sistêmica e melhorar a sobrevivência global dos pacientes. Tem potencial curativo após ressecção cirúrgica do tumor primário (CHU; SARTORELLI, 2014);
- Terapia paliativa: emprego da quimioterapia para tratamento e palição dos sintomas da doença. Pode ou não prolongar a sobrevivência (BONASSA, 2012).

Exposição ambiental e ocupacional

A exposição ocupacional aos antineoplásicos pode abranger trabalhadores envolvidos na produção industrial, no armazenamento, no transporte, no processo de manipulação e administração, no descarte dos resíduos, na limpeza e na manutenção de equipamentos e na limpeza do am-

biente (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2006; SORSA, ANDERSON, 1996).

Atualmente, a absorção dérmica e a ingestão não intencional, por meio do contato da mão contaminada por antineoplásicos na boca, são as vias mais prováveis de exposição ocupacional. O emprego da cabine de segurança biológica (CSB), para o preparo de fármacos em condições assépticas, contribuiu para minimizar a exposição por inalação durante o preparo (LE *et al.*, 2017). Ainda existe a possibilidade de esse tipo de contaminação ocorrer, por causa dos casos de derramamento ou de escape de aerossóis das conexões dos frascos de quimioterapia com as seringas e, durante a administração, por meio do derramamento das conexões da bolsa com quimioterápico dos equipos de infusão. A fim de evitar esses tipos de contaminação, os trabalhadores devem seguir as regras de biossegurança durante todo o processo de manipulação dos fármacos (MEADE, 2014).

Estudos realizados no final de 1970 por Falck *et al.* (1979) indicaram que enfermeiros que trabalhavam em atividades de manipulação e administração apresentaram níveis mais elevados de substâncias mutagênicas na urina em comparação a trabalhadores não expostos. Estudos posteriores ratificaram essa informação e identificaram a presença de aberrações cromossômicas, trocas de cromátides irmãs e maior incidência de toxicidade reprodutiva em trabalhadores expostos a esses agentes (GOLONI-BERTOLLO *et al.*, 1992; GRUMT, GRUMT, SCHOTT, 1993; ROGERS, EMMETT, 1987; STÜCKER *et al.*, 1990).

A partir desses estudos, diversos órgãos regulamentadores internacionais publicaram guias com recomendações para o manuseio seguro de medicamentos de risco voltados para a segurança ambiental e ocupacional. A primeira normatização publicada foi em 1986 pela *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA), sendo posteriormente

revisada em 1995 e em 1999. Em 1990, a *American Society of Health System Pharmacists* (ASHP) publicou o boletim de assistência técnica para o manuseio de medicamentos citotóxicos e perigosos, sendo atualizada em 2006. Em 2004, o Niosh emitiu o alerta *preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings*, no qual se encontram as recomendações para o manuseio seguro de agentes antineoplásicos e amplia a definição de fármacos perigosos realizados pela ASHP em 1990. Em 2007, a *International Society of Oncology Pharmacy Practitioners* (ISOPP) publicou um documento para boas práticas de manuseio de quimioterápicos, *Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics* (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2006; INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTITIONERS, 2007; SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA, 2014).

Contudo, questões relacionadas à exposição ocupacional e ambiental não foram resolvidas de modo satisfatório, como mostram várias publicações (BOIANO, STEEGE, SWEENEY, 2014; DAVIS, MCLAUCHLAN, CONNOR, 2011; GRAEVE *et al.*, 2017). Estudos demonstram a presença de traços de agentes antineoplásicos na urina de profissionais de saúde envolvidos no preparo e administração desses medicamentos (FRANSMAN *et al.*, 2007; HON *et al.*, 2015; YOSHIDA *et al.*, 2010), contaminação dérmica dos trabalhadores (HON *et al.*, 2015), assim como a presença de resíduos químicos nas superfícies de trabalho (CHU *et al.*, 2011; GRAEVE *et al.*, 2017; HAMA *et al.*, 2012; SCHIERL, BOHLANDT, NOWAK, 2009), nas superfícies externas dos frascos dos medicamentos (FLEURY-SOUVERAIN *et al.*, 2014; TOUZIN *et al.*, 2008), e na área de armazenamento (SCHIERL; BOHLANDT; NOWAK, 2009).

Uma variedade de desfechos biológicos tem sido usada para avaliar a exposição do trabalhador aos quimioterápi-

cos. Estes incluem a identificação de substâncias mutagênicas na urina, danos cromossômicos, troca de cromátide irmã, indução de micronúcleos, danos no DNA, mutações no gene *HPRT* e excreção de tioéter. Além disso, métodos analíticos têm sido usados para documentar a exposição do trabalhador aos agentes antineoplásicos medindo esses fármacos ou os seus metabólitos na urina e o nível de contaminação no ambiente de trabalho (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018).

A associação de métodos de biomonitoramento e monitoramento do ambiente contaminado com antineoplásicos são ferramentas importantes que podem auxiliar na avaliação da eficácia das medidas de proteção e segurança implementadas e das atividades praticadas pelos trabalhadores, a fim de evitar um impacto negativo à saúde dos profissionais expostos (BROTO, GALVE, MARCO, 2017; SUSPIRO, PRISTA, 2011; TURCI *et al.*, 2010). No entanto, as medidas de prevenção mais eficazes para reduzir o nível de exposição estão relacionadas às boas práticas de manuseio desses agentes e ao uso de dispositivos de segurança. Sendo assim, são fundamentais a vigilância e o contínuo processo de educação e treinamento dos trabalhadores quanto às condutas e à adesão às práticas recomendadas nos *Guidelines* para o manuseio de fármacos perigosos (CRICKMAN, FINNEL, 2016; HON *et al.*, 2015; ODRASKA *et al.*, 2013; POUPEAU *et al.*, 2017).

Quanto à exposição ambiental, a principal fonte de contaminação é o descarte inadequado de quimioterápicos com validade expirada e os resíduos contidos nas embalagens utilizadas em unidades hospitalares ou clínicas de oncologia. Em razão do seu mecanismo de ação de caráter citotóxico, genotóxico, mutagênico e teratogênico, os antineoplásicos podem causar severo impacto ao ecossistema (ZHANG *et al.*, 2013).

Efeitos tóxicos

O uso de antineoplásicos no tratamento oncológico está associado à melhoria da qualidade de vida de pacientes, aumento de sobrevida, impedimento de recidiva após cirurgias e até mesmo a cura de algumas doenças malignas antes fatais (câncer de testículo, linfomas e leucemias) (CHABNER, 2012; SORSA, ANDERSON, 1996). Apesar do sucesso terapêutico, poucos fármacos apresentam índice terapêutico tão estreito e alto potencial de causar efeitos prejudiciais quanto os agentes antineoplásicos (CHABNER, 2012).

Em virtude do mecanismo de ação dos agentes antineoplásicos citotóxicos, estes podem atuar tanto em células sadias quanto nas neoplásicas, sendo, então, responsáveis por reações adversas graves, tais como: náuseas, erupções cutâneas, efeitos reprodutivos a longo prazo ou efeitos mutagênicos (toxicidade subcrônica) (LE *et al.*, 2017). Para o entendimento da toxicologia dos fármacos antineoplásicos, é necessário compreender o ciclo celular e os mecanismos de ação desses agentes (CHABNER, 2012).

A função básica do ciclo celular é duplicar o DNA dos cromossomos e, em seguida, separar as duas cópias em células-filhas geneticamente idênticas.

Em linhas gerais, o ciclo celular é dividido em fases, como mostra a Figura 23 (CHABNER, 2012):

- G1, produção de proteínas necessárias para fase seguinte e pontos de checagem.
- S, síntese do DNA.
- G2, intervalo após a síntese de DNA com produção de proteínas.
- M, fase mitótica, fase na qual a célula que contém um duplo complemento de DNA, divide-se em duas células filhas.

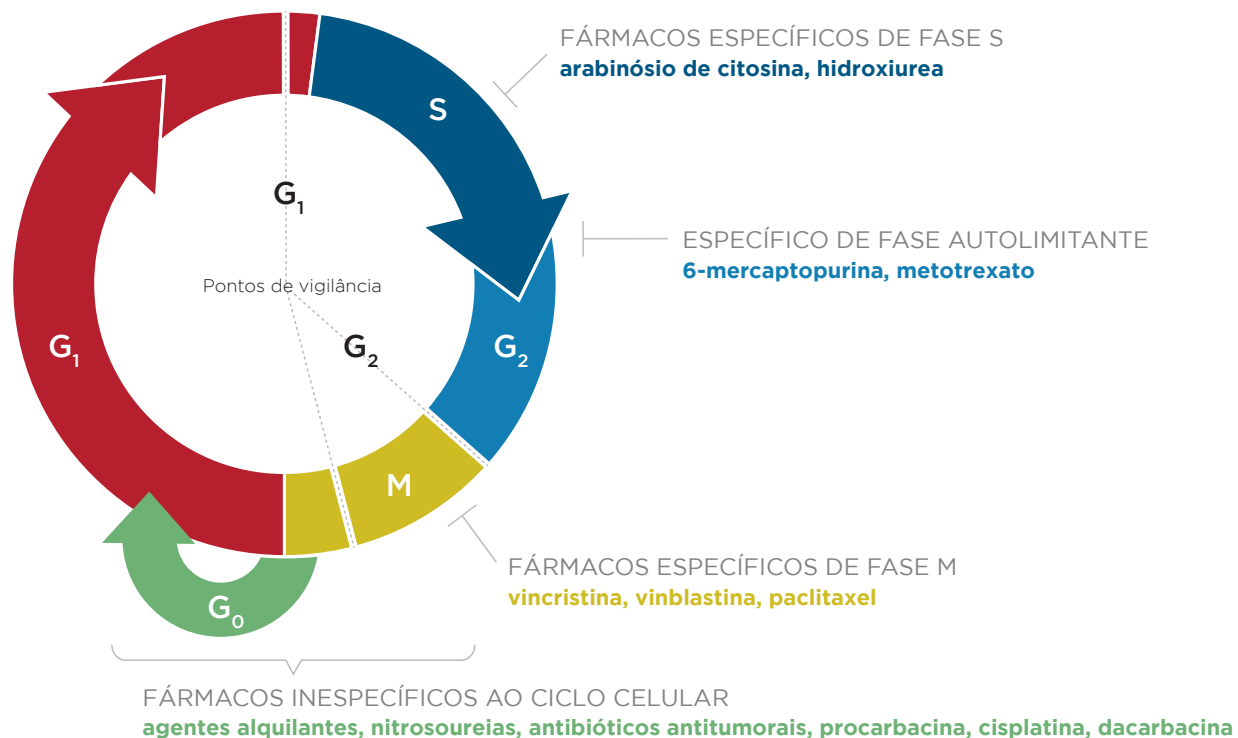
- G₀, fase de aquiescência, fase em que as células estão metabolicamente ativas, mas em repouso. Se dividem quando estimuladas por sinais extracelulares.

Os agentes antineoplásicos podem atuar de modo específico no ciclo celular, como, por exemplo, citosina arabinósídeo e hidroxiurea que atuam na fase S, 6-mercaptopurina e metotrexato, que são específicos de fases autolimitantes, vincristina, vinblastina e paclitaxel que atuam durante a fase M (mitose). Porém, existem também diversos agentes que atuam de forma inespecífica no ciclo celular, a exemplo, os agentes alquilantes, nitrosoureas e cisplatina. Em cada ponto de transição do ciclo celular, proteínas

específicas monitoram a integridade do DNA, podendo este sofrer reparos ou direcionar a célula à apoptose, morte celular (CHABNER, 2012).

A toxicidade dos quimioterápicos é máxima durante a fase S, síntese do DNA, do ciclo celular (Figura 23). Logo, as neoplasias mais suscetíveis ao tratamento quimioterápico são aquelas que apresentam alta taxa de proliferação celular, como a medula óssea, epitélio gastrointestinal, folículos pilosos e epitélio germinativo. Isso explica a maior parte dos efeitos colaterais causados pela quimioterapia (CHABNER, 2012).

Figura 23 - Especificidade dos agentes antineoplásicos no ciclo celular



Fonte: Chabner, 2012.

O aparecimento de neoplasia secundária constitui uma complicação tardia ao tratamento com alguns agentes quimioterápicos, como, por exemplo, ciclofosfamida (agente alquilante) e etoposido (epipodofilotoxina). Em geral, ocorre desenvolvimento de LMA entre 2-9 anos após o início do tratamento. Com o advento de melhores resultados dos esquemas de quimioterapia e prolongamento de sobrevida e cura, a possibilidade de desenvolvimento de uma doença secundária influenciando a sobrevida a longo prazo torna-se uma preocupação (CHU; SARTORELLI, 2014).

Nem todos os pacientes conseguem tolerar o tratamento quimioterápico, e nem todos os esquemas farmacológicos são apropriados para determinado paciente. A função renal e a hepática, a reserva da medula óssea, o estado físico geral e os problemas clínicos concomitantes devem ser considerados na realização de um plano terapêutico. Para minimizar os potenciais efeitos tóxicos, torna-se fundamental não só conhecer a farmacologia, as interações medicamentosas e a farmacocinética desses agentes, mas também é necessária a avaliação da tolerância física e emocional do paciente aos efeitos adversos, a fim de promover o uso seguro e efetivo desses agentes (CHABNER, 2012).

O controle das reações adversas dos agentes citotóxicos tornou-se mais efetivo com o desenvolvimento de medicamentos antieméticos, fator de estimulação de colônias de granulócitos e a eritropoietina para restaurar a função da medula óssea (CHABNER, 2012). Além disso, a evolução dos testes moleculares e a aplicação da terapia-alvo molecular associada à quimioterapia promoveram a ação seletiva nas células neoplásicas, redução da toxicidade em células normais e o uso de doses máximas, minimizando as reações adversas e melhorando o desfecho para o paciente (BONASSA, 2012; CHABNER, 2012).

Antineoplásicos e câncer

Segundo a Niosh, os antineoplásicos são classificados como fármacos perigosos, por apresentarem, no mínimo, uma das seguintes características: capacidade de causar carcinogenicidade, genotoxicidade, teratogenicidade ou toxicidade no desenvolvimento, toxicidade reprodutiva e em órgãos em baixas doses ou fármacos novos que mimetizam, em estrutura ou toxicidade, fármacos perigosos existentes, tanto em animais quanto em humanos (THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, 2016).

Estudos publicados mostraram que a exposição de profissionais da saúde a fármacos perigosos pode causar efeitos agudos e crônicos sobre a saúde, como erupções cutâneas, desfechos reprodutivos adversos (incluindo infertilidade, abortos espontâneos e malformações congênitas) e, possivelmente, leucemia e outros tipos de câncer. O risco para a saúde depende da quantidade de exposição que um trabalhador tem para esses fármacos e quão tóxico elas são (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018).

Apesar dos riscos, não foram estabelecidos limites de exposição para esses tipos de fármacos. A ciclofosfamida, um agente alquilante, foi o único quimioterápico com o limite de contaminação ambiental estabelecido pela Farmacopeia Americana. Limite acima de 0,1 ng/cm² indica nível de alerta e necessidade de ações para conter a causa da contaminação (THE UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2017).

Uma publicação feita em 2012 pela IARC - *Pharmaceuticals. Volume 100A. A review of human carcinogens* - relaciona diversos fármacos nos quais o uso isolado ou combinado a outros podem estar associados ao risco de carcinogênese. Para cada fármaco antineoplásico citado, foi feita

a descrição carcinogênica do agente e como as pessoas podem ser expostas, revisões críticas de estudos epidemiológicos, bioensaios em animais, revisão da toxicocinética do fármaco, mecanismos de carcinogênese, populações potencialmente suscetíveis e os estágios de vida (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012). Os antineoplásicos podem ser classificados

em três grupos pela IARC: Grupo 1 (substância carcinógena humana); Grupo 2A (provável carcinógeno humano); Grupo 2B (possível carcinógeno humano) (THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, 2016). O Quadro 31 lista os antineoplásicos descritos nesta publicação.

Quadro 31 - Relação dos antineoplásicos avaliados pela IARC, relação com desenvolvimento de câncer, mecanismo carcinogênico e classificação IARC

Agente do Grupo 1	Desenvolvimento de câncer com elementos de prova suficientes baseados em seres humanos	Mecanismo carcinogênico	Classificação IARC
Bussulfano (Busilvex)	Leucemia mieloide aguda	Genotoxicidade (agente alquilante)	Grupo 1
Clorambucila (Leukeran)	Leucemia mieloide aguda	Genotoxicidade (agente alquilante)	Grupo 1
Ciclofosfamida (Genuxal)	Leucemia mieloide aguda, bexiga	Genotoxicidade (metabolismo de agentes alquilantes)	Grupo 1
Melfalano (Alkeran)	Leucemia mieloide aguda	Genotoxicidade (agente alquilante)	Grupo 1
Lomustina (Citostal)	Leucemia mieloide aguda	Genotoxicidade (agente alquilante)	Grupo 1
Thiotepa	Leucemia	Genotoxicidade (agente alquilante)	Grupo 1
Treossulfano	Leucemia mieloide aguda	Genotoxicidade (agente alquilante)	Grupo 1
MOPP* quimioterapia combinada	Leucemia mieloide aguda, pulmão	Genotoxicidade	Grupo 1
Etoposídeo em combinação com cisplatina e bleomicina	Leucemia mieloide aguda	Genotoxicidade, translocações envolvendo gene MLL	Grupo 1
Etoposídeo	--	Genotoxicidade, translocações envolvendo gene MLL	Grupo 1

Fonte: Adaptado de Grosse *et al.*, 2009.

Nota: *MOPP = mecloretamina, vincristina (oncovin), procarbazona e prednisona.

Foi verificado que o desenvolvimento de LMA induzida por agentes alquilantes como, bussulfano, em que é observado perda clonal (parcial ou total) do cromossomo 5 ou 7, distinguiu da LMA induzida por inibidores da topoisomerase II, como o etoposido, no qual o mecanismo carcinogênico, translocação clonal, envolve o gene MLL no cromossomo 11 (11q23). A partir dessa evidência, o antineoplásico etoposido, até então classificado como do Grupo 2A pela publicação *IARC Monographs on the Evaluation of carcinogenic Risks to humans* de 2000, passou a ser classificado como do Grupo 1 (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

O conhecimento quanto ao risco de carcinogenicidade desses agentes e seus efeitos tóxicos à saúde dos trabalhadores expostos foi fundamental para o estabelecimento das primeiras recomendações e o manuseio seguro dos quimioterápicos por diretrizes internacionais e órgãos reguladores, ASHP *Guidelines on Handling Hazardous Drugs*, ISOPP *Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics*, Osha - *Technical manual: controlling occupational exposure to hazardous drugs* e Niosh *Alert Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings* (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2006; INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTITIONERS, 2007).

As contínuas pesquisas e atualizações de informações quanto à toxicidade dos quimioterápicos são fundamentais para ampliar as exigências feitas por órgãos reguladores e estimular ações voltadas à prevenção, controle ou eliminação dos riscos relacionados ao manuseio desses agentes.

Mitigação

A exposição ocupacional a agentes químicos cancerígenos ainda apresenta riscos aos trabalhadores, sendo de difícil mensuração. Muitos casos não são relatados por causa do período, muitas vezes décadas, entre a exposição a um cancerígeno e o câncer resultante. Entretanto, o desenvolvimento da doença pode ter causa não ocupacional, dificultando a determinação da causalidade em casos individuais (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017).

A fim de prevenir, controlar ou eliminar os riscos da exposição ocupacional, contaminação do ambiente e do produto inerente às atividades de manipulação de fármacos perigosos, órgãos regulamentadores internacionais e nacionais, assim como associações de profissionais da área, passaram a estabelecer protocolos e guias com orientações para o manuseio seguro desses agentes - ASHP, Niosh, ISOPP, Farmacopeia Americana, *British Columbia Cancer Agency* (BCCA), Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 67, de 8 de outubro de 2007, RDC n.º 220, de 21 de setembro de 2004 e Sociedade Brasileira de farmacêuticos em Oncologia (Sobrafo). Tais medidas de prevenção e vigilância podem contribuir para minimizar os prejuízos inerentes ao tratamento quimioterápico.

O manuseio seguro desses agentes deve estar de acordo com uma política de segurança previamente estabelecida (biossegurança), na qual toda a equipe multiprofissional, que de alguma forma esteja exposta a esses medicamentos, seja incluída. As ações de biossegurança devem ser implementadas em todas as etapas do processo de preparo de antineoplásicos, tais como: recebimento, armazenamento, manipulação, transporte e descarte dos resíduos, bem como na administração destes e limpeza de ambientes relacionados (AGÊNCIA NACIONAL DE VI-

GILÂNCIA SANITÁRIA, 2007; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2006; BRASIL, 2004; INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTITIONERS, 2007).

Em relação ao processo de preparo dos medicamentos perigosos, é exigido o uso de EPI, como a prática de uso de dois pares de luvas estéreis, sem talco e frequentes trocas, uso de uniforme/avental de uso restrito, de manga longa e punho elástico, impermeável e com baixa liberação de partículas, sem abertura frontal e que cubra todo o corpo, gorro ou capuz, propé ou bota antiderapante, óculos de segurança e máscaras respiratórias. Esses equipamentos têm o objetivo de minimizar e evitar a exposição por contato e inalação, evitando também a contaminação microbiológica do produto e do ambiente de trabalho. O Emprego de EPC, como CSB classe II B2 ou isoladores (classe III), uso de dispositivos de transferência em sistema fechado para a manipulação e o preparo em áreas limpas com pressão negativa e dotadas de antecâmaras têm função de evitar a contaminação dos ambientes por aerossóis provenientes da manipulação, preservando, dessa forma, a saúde do trabalhador, além de evitar a contaminação do produto e do ambiente externo. A qualificação da CSB e a manutenção dos parâmetros do sistema de tratamento de ar da área limpa (diferencial de pressão, contagem de partículas totais, volume de ar, velocidade e uniformidade do fluxo de ar e integridade do filtro absoluto) e seu monitoramento *High Efficiency Particulate Air* (HEPA) são fundamentais para garantir a qualidade e segurança do ambiente de produção (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2006; INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTITIONERS, 2007).

Muitos antineoplásicos são disponíveis para uso injetável e, portanto, a obrigatoriedade do preparo e a admi-

nistração de soluções parenterais em sistema fechado, determinadas pela Resolução RDC n.º 45, de 12 de março de 2003, que dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Utilização das Soluções Parenterais em Serviços de Saúde, foram fatores que trouxeram avanço na segurança e qualidade no processo de preparo e administração. O sistema fechado, diferente do aberto, não permite o contato da solução estéril com o meio ambiente. Dessa forma, o preparo e a administração de medicamentos antineoplásicos em sistema fechado preserva a saúde do trabalhador envolvido em tais atividades, o ambiente de trabalho e oferta ao paciente uma solução com maior qualidade e eficácia.

Além da infraestrutura adequada, equipamentos com bom desempenho e uso efetivo de EPI são necessários para documentação e validação de processos de descontaminação e desinfecção dos equipamentos, dos materiais e do ambiente, de processos em caso de acidentes ambientais e pessoais e do manejo dos resíduos químicos gerados durante todas as etapas do processo de manipulação e administração (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004, 2007; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH -SYSTEM PHARMACISTS, 2006; INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTITIONERS, 2007).

As ações de biossegurança em casos de acidentes devem ser aplicadas em todos os locais que tenham atividades de manuseio de medicamentos antineoplásicos. No caso de medicamentos injetáveis, todos os locais devem conter um “kit de derramamento” com especificação das responsabilidades, das ações a serem realizadas, dos EPI suficientes para a remoção dos resíduos e descontaminação do local, do alcance do processo de descontaminação e do descarte apropriado desses resíduos. Tais ações devem ser realizadas por profissionais treinados e a notificação de acidente deve ser registrada

em formulário específico (CAT) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004, 2007; AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2006; BRASIL, 1996).

Os enfermeiros podem ser expostos aos antineoplásicos durante o manuseio, a administração, em casos de acidentes e derramamentos e na manipulação de excretas do paciente, suor, vômitos, fezes e urina. Dessa forma, torna-se notória a necessidade da utilização de medidas de segurança por esses profissionais durante o manuseio de substâncias ou de pacientes (INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, 2015). A legislação nacional, RDC n.º 220/2004, exige para essa categoria profissional, o uso de EPI como avental e luvas durante a administração. Diretrizes internacionais da OSHA, *Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drug*, e da Niosh, *Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Health Care Settings* (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2004; OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION, [2016]) orientam algumas práticas de biossegurança durante a administração desses agentes:

- Lavar as mãos rigorosamente antes e após a colocação das luvas.
- Usar duas luvas e avental longo, com baixa liberação de partículas, baixa permeabilidade, frente fechada, com mangas longas e punho elástico. Quando contaminados, devem ser trocados imediatamente.
- Usar máscara facial em casos de acidentes. As máscaras cirúrgicas não devem ser usadas por não oferecerem proteção respiratória contra os aerossóis liberados.
- Utilizar equipos, seringas e conectores, preferencialmente *luer-lock*, para evitar desconexões acidentais.
- Utilizar um campo absorvente e com suporte de plástico na área de aplicação do quimioterápico antineoplásico.
- Usar gaze estéril próximo aos locais de conexão para absorção de vazamentos.
- Não remover os equipos de infusão das bolsas contendo antineoplásicos.
- Não retirar o ar de seringas e equipos. Esse procedimento deve ser feito dentro de CSB ou por meio de dispositivo de transferência em sistema fechado.
- Não preencher os equipos de infusão com a solução que contenha antineoplásico. Esses devem ser preenchidos com soro dentro de CSB pela equipe de farmácia.
- Observar todas as conexões de infusão para detectar vazamentos.
- As bolsas, seringas e agulhas de infusão devem ser descartadas intactas em recipientes resistentes a puncturas.
- Descartar as luvas externas e o avental no mesmo recipiente de descarte das bolsas com resíduos de antineoplásicos. Após o descarte, retirar o par de luvas interno.
- Utilizar dispositivos de transferência de medicamentos em sistema fechado e sistemas sem agulhas para proteger os enfermeiros durante a administração do medicamento.

Enfermeiros ou outras categorias de profissionais de saúde e cuidadores expostos às excretas (urina, fezes e vômitos) de pacientes que realizaram tratamento com quimioterápicos nas últimas 48 horas devem ser orien-

tados a usar EPI (avental, duas luvas, protetor facial e óculos de segurança, caso haja risco de respingo). O EPI deve ser descartado após o uso ou imediatamente quando contaminado. As mãos devem ser lavadas com água e sabão após a remoção das luvas ou imediatamente após o contato com as excretas (OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION, [2016]).

Da mesma forma, outros grupos de trabalhadores, não envolvidos diretamente no manuseio de antineoplásicos, mas que apresentam grande risco de exposição, são os trabalhadores responsáveis pela limpeza e manutenção da área de manipulação e da administração dos antineoplásicos, dos banheiros utilizados pelos pacientes e da lavanderia. Os lençóis contaminados com antineoplásicos ou excretas de pacientes que receberam antineoplásicos nas últimas 48 horas devem ser tratados cuidadosamente para minimizar a exposição dos funcionários e a contaminação do ambiente de trabalho. Estes precisam ser colocados em sacos identificados como “contaminado com medicamento perigoso”. O saco com a roupa contaminada deve ser pré-lavado separado das demais, para posterior lavagem com outras roupas. Os trabalhadores da lavanderia devem ser orientados a usar luvas e aventais enquanto manuseiam esse tipo de material (INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTITIONERS, 2007; OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION, [2016]).

O treinamento inicial dos profissionais que direta ou indiretamente são expostos a esses agentes, e a sua capacitação continuada, a fim de promover a adesão rigorosa aos procedimentos operacionais por meio de suas práticas de trabalho, são fundamentais para minimizar sua potencial exposição e garantir a segurança dos processos, a preservação do ambiente de trabalho e a saúde dos trabalhadores. Para isso, é necessário que o treinamento

seja realizado por profissionais capacitados e familiarizados com os potenciais riscos à saúde (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2006; INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTITIONERS, 2007). Deve contemplar informações quanto às vias de exposição ocupacional, toxicidade desses medicamentos a longo e curto prazo, normas e procedimentos padronizados relativos ao manuseio, preparo, transporte, administração, distribuição e descarte dos quimioterápicos antineoplásicos, bem como os procedimentos a serem adotados no caso de ocorrência de acidentes (BRASIL, 2005).

As RDC ns.º 67/2007 e 220/2004, baseadas na legislação do Ministério do Trabalho, NR-7, republicada pela Portaria SSST n.º 8 de maio de 1996, estabelecem a obrigatoriedade de elaboração e implementação do Programa de Controle Médico em Saúde Ocupacional (PCMSO) com o objetivo de promover e preservar a saúde dos trabalhadores. A admissão de funcionários deve ser precedida de exames médicos, de forma a atender ao PCMSO (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2004, 2007). Recomendando-se ainda que seja adotado sistema de rodízio no trabalho (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

O PCMSO compreende a avaliação clínica, abrangendo anamnese ocupacional e exame físico e mental, podendo ser realizados exames complementares usados normalmente em patologia clínica para avaliar o funcionamento de órgãos e sistemas orgânicos (hemograma completo, provas de função hepática e renal e análise de urina). Deve incluir, entre outros, a realização obrigatória dos exames médicos admissional, periódico, de retorno ao trabalho, de mudança de função e demissional. O exame médico periódico deve ser realizado anualmente ou em intervalos menores, para trabalhadores expostos a riscos ou a situ-

ações de trabalho que impliquem o desencadeamento ou agravamento de doença ocupacional, como no caso dos trabalhadores que manuseiam antineoplásicos, de acordo com a necessidade e a critério médico (BRASIL, 1996; SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA, 2014). Além disso, a NR-32, aprovada pela Portaria do Ministério do Trabalho n.º 485, de 11 de novembro de 2005, determina que gestantes e nutrizes devem ser afastadas das atividades laborais que ofereçam risco de exposição aos quimioterápicos antineoplásicos (BRASIL, 2005).

Legislações e políticas

As legislações que estabelecem as diretrizes básicas quanto à segurança da saúde do trabalhador, são as Portarias n.º 3.214, de 8 de junho de 1978, do Ministério do Trabalho, que aprova a NR-6, que dispõe sobre EPI; a NR-7, republicada pela Portaria SSST n.º 8 de maio de 1996, a qual estabelece a obrigatoriedade de elaboração e a implementação do PCMSO; NR-9, que estabelece a obrigatoriedade da elaboração e implementação do Programa de Prevenção de Riscos Ambientais; e a Portaria n.º 485, de 11 de novembro de 2005, que aprova a NR-32, a qual dispõe sobre Segurança e Saúde no Trabalho em Estabelecimentos de Saúde. Essa Norma tem por finalidade estabelecer as diretrizes básicas para a implementação de medidas de proteção à segurança e à saúde dos trabalhadores dos serviços de saúde, bem como daqueles que exercem atividades de promoção e assistência à saúde em geral. O objetivo dessas diretrizes é tornar o ambiente laboral mais agradável, seguro e saudável, visando à saúde e à segurança do trabalhador, prevenindo acidentes e adoecimentos provocados pelo trabalho em profissionais de saúde, por meio da eliminação ou controle das condições de risco presentes nos serviços de saúde.

As legislações que regulamentam o processo de preparo de medicamentos antineoplásicos são a Resolução RDC n.º 50, de 21 de fevereiro de 2002, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração e avaliação de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde; Resolução RDC n.º 220, de 21 de setembro de 2004, que determina o regulamento técnico de funcionamento para os serviços de terapia antineoplásica; e a Resolução RDC n.º 67, de 8 de outubro de 2007, que dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em Farmácias, todas da Diretoria Colegiada da Anvisa.

A RDC n.º 220/2004 estabelece a formação da Equipe Multidisciplinar em Terapia Antineoplásica e suas atribuições, além de orientações gerais para as Boas Práticas de Administração da Terapia Antineoplásica, Biossegurança e Boas Práticas de Preparação da Terapia Antineoplásica com ênfase na análise da prescrição médica, preparação, transporte e descarte da terapia antineoplásica.

A RDC n.º 67/2007 classifica as atividades desenvolvidas pela farmácia em seis grupos e determina as disposições a serem realizadas para atender às Boas Práticas de Manipulação tanto no serviço público quanto no privado. Fixa os requisitos mínimos exigidos para a manipulação de medicamentos citostáticos e manipulação de preparações estéreis em farmácias. Essa Resolução complementa as exigências da RDC n.º 220/2004 resultando no aumento do rigor com relação aos requisitos mínimos exigidos para o preparo dos medicamentos, que atinge questões relacionadas a todas as etapas de produção como instalações e equipamentos adequados, recursos humanos suficientes e capacitados, controle de qualidade dos excipientes e do produto final, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, conservação, transporte, dispensação das preparações e atenção

farmacêutica visando à garantia da qualidade, segurança e eficácia do produto de forma a promover o uso seguro desses medicamentos à população.

Para o gerenciamento dos resíduos gerados decorrente dos processos de preparo e administração de medicamentos antineoplásicos em serviços de saúde, duas legislações são empregadas, a Resolução RDC n.º 222, de 29 de março de 2018, que dispõe sobre o Regulamento Técnico para o gerenciamento de resíduos de serviços de saúde; e a Resolução do Conama n.º 358, de 29 de abril de 2005, que dispõe sobre o tratamento e a disposição final dos resíduos dos serviços de saúde e dá outras providências. A RDC n.º 222/2018 tem como objetivo minimizar a produção de resíduos e proporcionar aos resíduos gerados, um encaminhamento seguro, de forma eficiente, visando à proteção dos trabalhadores, à preservação da saúde pública, dos recursos naturais e do meio ambiente. Estabelece que todo gerador deve elaborar um Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviços de Saúde, baseado nas características dos resíduos gerados e na sua classificação, estabelecendo as diretrizes de manejo dos Resíduos em Serviços de Saúde.

Os resíduos contaminados com antineoplásicos são classificados como resíduos do Grupo B e, por apresentarem risco à saúde ou ao meio ambiente, não são submetidos a processo de reutilização, recuperação ou reciclagem, e sim a tratamento ou disposição final específicos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

Duas diretrizes internacionais recomendam que todos os resíduos gerados durante a manipulação como, equipos,

seringas, agulhas, frascos vazios ou parcialmente utilizados, luvas, máscaras respiratórias, avental, e materiais empregados na descontaminação de derramamentos citotóxicos devem ser alocados em um recipiente ou saco resistente à punção e em seguida selados. Estes precisam ser colocados em recipientes secundários para garantir que não ocorra vazamento e devem ser rotulados para indicar a presença de resíduos citotóxicos (AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS, 2006; INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTITIONERS, 2007). A RDC n.º 222/2018 estabelece que os resíduos necessitam ser acondicionados em materiais de embalagem que não interajam quimicamente de forma a enfraquecer ou deteriorá-la e que não sejam permeáveis aos componentes do resíduo. Todas as embalagens devem ser rotuladas com etiquetas com símbolos de risco associado e com discriminação de substância química e frases de risco, facilmente identificáveis pelos funcionários envolvidos no tratamento desse resíduo (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

Os resíduos gerados pelos serviços de assistência domiciliar devem ser acondicionados, identificados e recolhidos pelos próprios agentes de atendimento ou por pessoa treinada para a atividade e encaminhados ao estabelecimento de saúde de referência (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

As excretas de pacientes tratados com quimioterápicos antineoplásicos podem ser eliminadas no esgoto, desde que haja sistema de tratamento de esgotos na Região onde se encontra o serviço (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2018).

Referências

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 45, de 12 de março de 2003**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico de Boas Práticas de Utilização das Soluções Parenterais em serviços de saúde. Brasília, DF: ANVISA, 2003.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução RDC nº 50, de 21 de fevereiro de 2002**. Dispõe sobre o Regulamento Técnico para planejamento, programação, elaboração de projetos físicos de estabelecimentos assistenciais de saúde. Brasília, DF: ANVISA, 2002.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 144, n. 195, p. 29-58, 08 out. 2007.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004. Aprova o Regulamento Técnico de funcionamento dos Serviços de Terapia Antineoplásica. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 141, n. 184, p. 72-75, 23 set. 2004.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução RDC nº 222, de 28 de março de 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 155, n. 61, p. 228-233, 29 mar. 2018.
- AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. **American Journal of Health-System Pharmacy**, Oxford, v. 63, n. 12, p. 1172-1191, June 2006.
- BOIANO, J. M.; STEEGE, A. L.; SWEENEY, M. H. Adherence to safe handling guidelines by health care workers who administer antineoplastic drugs. **Journal Occupational and Environmental Hygiene**, London, v. 11, n. 11, p. 728-740, 2014.
- BONASSA, E. M. A. **Enfermagem em quimioterapia**. São Paulo: Atheneu, 1992.
- BONASSA, E. M. A. *et al.* Conceitos gerais em quimioterapia antineoplásica. *In*: BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R. **Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos**. 4. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2012. p. 1-16.
- BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. Portaria GM nº 485, de 11 de novembro de 2005. Norma Regulamentadora NR-32. Dispõe sobre segurança e saúde no trabalho em serviços de saúde. **Diário oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 142, n. 219, p. 80-94, 16 nov. 2005.
- BRASIL. Ministério do Trabalho. Portaria SST nº 8, de 8 de maio de 1996. Altera a Norma Reguladora NR-7-Programa de Controle Médico da Saúde Ocupacional (PCMSO). **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 134, n. 89, p. 7876-7877, 9 maio 1996.
- BROTO, M.; GALVE, R.; MARCO, M. P. Bioanalytical methods for cytostatic therapeutic drug monitoring and occupational exposure assessment. **Trends in Analytical Chemistry**, [s.l.], v. 93, p. 152-170, Aug. 2017.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Institute for Occupational Safety and Health. **Antineoplastic agents**. Atlanta, GA: CDC, 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/antineoplastic.html>. Access in: 29 July 2019.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **NIOSH alert**: preventing occupational exposure to anti-neoplastic and other hazardous drugs in health care settings, 2004. Cincinnati, OH: Centers for Disease Control and Prevention; National Institute for Occupational Safety and Health, 2004. (Publication, n. 2004-165). Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2004165>. Access in: 29 July 2019.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Institute for Occupational Safety and Health. **Hazardous drug exposures in health care**. Atlanta, GA: CDC, 2018. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hazdrug/default.html>. Access in: 29 July 2019.
- CHABNER, B. A. Terapias dirigidas para alvos: inibidores de tirosinocinase, anticorpos monoclonais e citocinas. *In*: BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12th. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-Hill, 2012. p. 1731-1754.
- CHU, C.W. *et al.* Pilot assessment of the antineoplastic drug contamination levels in British Columbian hospitals pre- and post-cleaning. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, London, v. 18, n. 1, p. 46-51, Mar. 2011.
- CHU, E.; SARTORELLI, A. C. Quimioterapia do câncer. *In*: KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 12. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2014. p. 949-975.
- CRICKMAN, R.; FINNEL, D. Systematic review of control measures to reduce hazardous drug exposure for health care workers. **Journal of Nursing Care Quality**, Hagerstown, MD, v. 31, n. 2, p. 183-190, Apr./June 2016.

DEVITA, V. T.; CHU, E. A history of cancer chemotherapy. **Cancer Research**, v. 68, n. 21, p. 8643-8653, Nov. 2008.

FALCK, K. *et al.* Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. **Lancet**, London, v. 1, n. 8128, p. 1250-1251, 1979.

FLEURY-SOUVERAIN, S. *et al.* Determination of the external contamination and cross-contamination by cytotoxic drugs on the surfaces of vials available on the Swiss Market. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, London, v. 20, n. 2, p. 1700-111, Apr. 2014.

FRANSMAN, W. *et al.* A pooled analysis to study trends in exposure to antineoplastic drugs among nurses. **The Annals of Occupational Hygiene**, Oxford, v. 51, n. 3, p. 231-239, Apr. 2007.

GOLONI-BERTOLLO, E. M. *et al.* Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in lymphocytes of nurses handling antineoplastic drugs. **International Journal of Cancer**, New York, v. 50, n. 3, p. 341-344, 1992.

GRAEVE, C. U. *et al.* Occupational Exposure to Antineoplastic Agents. An Analysis of Health Care Workers and Their Environments. **Workplace Health & Safety**, Thousand Oaks, CA, v. 65, n. 1, p. 9-20, Jan. 2017.

GRAEVE, J.; MCLAUCHLAN, R.; CONNOR, T. H. Exposure to hazardous drugs in healthcare: an issue that will not go away. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, London, v. 17, n. 1, p. 9-13, 2011.

GROSSE, Y. *et al.* A review of human carcinogens--Part A: pharmaceuticals. **The Lancet: oncology**, London, v. 10, n. 1, p. 13-14, 2009.

GRUMT, T.; GRUMT, H. J.; SCHOTT, G. Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of nurses and physicians handling antineoplastic drugs. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 302, n. 1, p. 19-24, May 1993.

HAMA, K. *et al.* Verification of surface contamination of Japanese cyclophosphamide vials and an example of exposure by handling. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, London, v. 18, n. 2, p. 201-206, 2012.

HON, C.Y. *et al.* Antineoplastic drug contamination on the hands of employees working throughout the hospital medication system. **The Annals of Occupational Hygiene**, Oxford, v. 58, n. 6, p. 761-770, July 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Manual de boas práticas: exposição ao risco químico na central de quimioterapia: conceitos e deveres**. Rio de Janeiro: INCA, 2015.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Pharmaceuticals: a review of human carcinogens**. Lyon, France: IARC, 2012. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, v. 100A). Available at: <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-21/>. Access in: 25 July 2019.

INTERNATIONAL SOCIETY OF ONCOLOGY PHARMACY PRACTITIONERS. ISOPP Standards of Practice: Safe Handling of Cytotoxics. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, London, v. 13, n. 3, Suppl., p. 1-81, 2007.

LE, L. M. M. *et al.* Safety analysis of occupational exposure of healthcare workers to residual contaminations of cytotoxic drugs using FMECA security approach. **The Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 599-600, p. 1939-1944, 2017.

MEADE, E. Avoiding accidental exposure to intravenous cytotoxic drugs. **British Journal of Nursing**, London, v. 23, n. 16, Suppl. 34, p. S36-S39, Sep. 2014.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **Current Intelligence Bulletin 68: NIOSH chemical carcinogen policy**. Washington, DC: NIOSH, 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2017-100/pdf/2017-100.pdf>. Access in: 29 July 2019.

THE NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016**. Cincinnati, OH: Centers for Disease Control and Prevention; National Institute for Occupational Safety and Health, 2016. (Publication, n. 2016-161). Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf?id=10.26616/NIOSH-PUB2016161>. Access in: 29 July 2019.

OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION. **Controlling occupational exposure to hazardous drugs**. Washington, DC: Occupational Safety and Health Administration, [2016]. Available at: https://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/controlling_occx_hazardousdrugs.html. Access in: 29 July 2019.

ODRASKA, P. *et al.* Evaluation of the efficacy of additional measures introduced for the protection of healthcare personnel handling antineoplastic drugs. **The Annals of Occupational Hygiene**, Oxford, v. 57, n. 2, p. 240-250, Mar. 2013.

POUPEAU, C. *et al.* Pilot study of biological monitoring of four antineoplastic drugs among Canadian healthcare workers. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, London, v. 23, n. 5, p. 323-332, July 2017.

ROGERS, B., EMMETT, E. A. Handling antineoplastic agents: urine mutagenicity in nurses. **Journal of Nursing Scholarship**, Indianapolis, v. 19, n. 3, 1987.

SCHIERL, R.; BOHLANDT, A.; NOWAK, D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in german pharmacies. **The Annals of Occupational Hygiene**, Oxford, v. 53, n. 7, p. 703-711, Oct. 2009.

SIDELL, F. R.; TAKAFUJI, E. T.; FRANZ, D. R. **Medical aspects of chemical and biological warfare**: textbook of military medicine. Washington, DC: Office of Surgeon General, 1997.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA. **I Consenso brasileiro para boas praticas de preparo da terapia Antineoplasica**. São Paulo: Segmento Farma, 2014. Disponível em: http://itarget.com.br/newclients/sobrafo.org.br/wp-content/uploads/2018/12/1_Consenso_Brasileiro_para_Boas_Praticas_de_Preparo_da_Terapia.pdf. Acesso em: 25 jul. 2019.

SORSA, M; ANDERSON, D. Monitoring of occupational exposure agentes to cytostatic anticancer. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 355, n. 1-2, p. 253-261, Aug. 1996.

STÜCKER, I. *et al.* Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. **Scandinavian Journal of Work Environment Health**, Helsinki, Finland, v. 16, n. 2, p. 102-107, Apr. 1990.

SUSPIRO, A; PRISTA, J. Biomarkers of occupational exposure do anticancer agents: a minireview. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 207, n. 1, p. 42-52, Nov. 2011.

TOUZIN, K. *et al.* Cyclophosphamide contamination observed on the external surfaces of drugs vial and the efficacy of cleaning on vial contamination. **The Annals of Occupational Hygiene**, Oxford, v. 52, n. 8, p. 765-771, July 2008.

TURCI, R. *et al.* Occupational exposure to antineoplastic drugs in seven Italian hospitals: The effect of quality assurance and adherence to guidelines. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, London, v. 17, n. 4, p. 320-332, Dec. 2010.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. **Pharmaceutical compounding: sterile preparations**. 40. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Conventional, 2017. 1 CD-ROM.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Fact Sheet. **Cancer**. [Geneva]: WHO, 2018. Available from: <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>. Access in: 21 June 2019.

YOSHIDA, J. *et al.* Association between occupational exposure levels of antineoplastic drugs and work environment in five hospitals in Japan. **Journal of Oncology Pharmacy Practice**, London, v. 17, n. 1, p. 29-38, Mar. 2010.

ZHANG, J. *et al.* Removal of cytostatic drugs from aquatic environment: a review. **Science of The Total Environment**, [s.l.], v. 445-446, p. 281-298, Feb. 2013

METAIS

Introdução

Metais são elementos que ocorrem naturalmente, são onipresentes e resistentes à degradação natural e, por isso, são persistentes no ambiente. Diferenciam-se de outras substâncias por suas propriedades físicas e químicas, sendo algumas dessas de interesse toxicológico por afetarem a toxicocinética, levando a efeitos biológicos (DONKIN; OHLSON; TEAF, 2000). Os metais podem existir no ambiente no estado elementar e sob a forma de complexos com outras substâncias, que apresentam propriedades químicas e toxicológicas completamente diferentes (NORDBERG *et al.*, 2007).

A toxicidade dos metais pode ser atribuída basicamente a uma forte afinidade por proteínas e à competição ou deslocamentos de cátions essenciais. Embora cada metal possua uma toxicologia única, o mimetismo, o dano oxidativo e a formação de ligações com o DNA e com proteínas são mecanismos de toxicidade comuns a muitos desses elementos (COPE, LEIDY, HODGSON, 2010; JESUS, MOREIRA, 2015).

Os metais são amplamente utilizados, com aplicação em vacinas, cosméticos, agrotóxicos, combustíveis, lâmpadas fluorescentes, tintas e pilhas, entre outros (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018; GOYER, CLARKSON, 2008). A retirada do chumbo tetraetila como aditivo da gasolina por vários países contribuiu para re-

dução dos níveis desse metal na atmosfera. Atualmente, apenas a Argélia, Lêmen e Iraque ainda utilizam o chumbo como aditivo na gasolina (UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME, 2010, 2017).

Além do uso industrial, alguns metais são importantes para o funcionamento dos sistemas orgânicos, podendo ser classificados quanto à função biológica, sendo os metais essenciais aqueles necessários ao funcionamento e à manutenção dos organismos. Entre estes, por exemplo, estão o cobalto, cromo, cobre, ferro, manganês, molibdênio e o zinco. Por outro lado, metais como alumínio, níquel, tálio, chumbo, mercúrio, entre outros, sem função biológica conhecida, são classificados como não essenciais (PRASHANTH *et al.*, 2015).

Apesar da classificação, todos os metais podem ser prejudiciais aos organismos, inclusive os essenciais a partir de certas concentrações. Os metais não essenciais, como cádmio, chumbo, mercúrio, níquel e o metaloide arsênio, apresentam elevada toxicidade, mesmo em doses baixas, sendo classificados como elementos de grande ameaça para a saúde humana em consequência de suas características toxicológicas e da elevada frequência de exposição (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2017; JESUS, MOREIRA, 2015). Esses elementos tóxicos podem causar uma série de efeitos adversos à saúde, entre os quais se destacam os danos neurológicos e renais, bem como problemas dérmicos,

respiratórios, ósseos, hormonais, hepáticos, cardíacos e reprodutivos, além de alguns serem carcinogênicos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018; COPE, LEIDY, HODGSON, 2010; CHEN, A. *et al.*, 2013; CHRISTENSEN, 2013).

Características gerais

Os metais são encontrados no ambiente, podendo estar presentes em quase todos os lugares. Todavia, as atividades antropogênicas são as principais responsáveis pela sua emissão, tendo o processo de industrialização elevado significativamente os níveis desses elementos no ambiente. Entre as inúmeras propriedades físicas e químicas que os diferenciam de outras substâncias, estão incluídas a refletividade, condutividades elétrica e térmica, maleabilidade, ductilidade, elasticidade e tenacidade, além da capacidade de perder elétrons para formar íons positivos. Algumas dessas propriedades são de interesse toxicológico por afetarem a absorção, distribuição e metabolismo dos metais, levando a seus efeitos biológicos (GOYER, CLARKSON, 2008; JAISHANKAR *et al.*, 2014).

Os metais essenciais como sódio, potássio, cálcio, cobalto, ferro, zinco, cobre, manganês, molibdênio, selênio e magnésio exercem importante papel biológico para a manutenção da saúde humana e de outros organismos vivos em pequenas concentrações, contudo, podem ser tóxicos quando presentes em altas quantidades. Apesar de alguns metais serem essenciais em doses baixas para animais e/ou humanos, também são motivo de sérias preocupações em níveis mais elevados de concentração, quando se apresentam sob determinadas formas. Por exemplo, vanádio, estanho e níquel são essenciais para algumas espécies animais e plantas, enquanto o arsênio e o cromo são essenciais, em doses baixas, para animais e humanos, respectivamente.

Como podem existir no ambiente com diferentes valências, indo desde o estado elementar até a forma de complexos, as substâncias formadas diferem enormemente quanto às propriedades químicas e toxicológicas. Assim, a capacidade para participar de reações nos organismos, com perda de um ou mais elétrons na camada de valência, formando cátions e, dessa forma, ficando disponíveis para estabelecer ligações iônicas com diferentes radicais, é de fundamental importância para a toxicologia (DONKIN, OHLSON, TEAF, 2000; NORDBERG *et al.*, 2007).

Não existe um único mecanismo de ação para todos os metais em razão da grande variação nas propriedades químicas e toxicológicas, o que dificulta o estabelecimento de umnexo causal. Apesar dessas diferenças, existem características toxicológicas comuns a muitos deles. Para um metal exercer sua toxicidade, precisa atravessar a membrana e entrar na célula. Caso seja lipossolúvel, penetra imediatamente na membrana, como o metil-mercúrio. Quando ligado à proteína, ingressa na célula por endocitose (por exemplo, cádmio na metalotioneína) ou difusão passiva, como o chumbo. O metal livre tem afinidade por certos processos bioquímicos, membranas celulares e subcelulares, sendo essa interação normalmente responsável pelos seus efeitos tóxicos (COPE, LEIDY, HODGSON, 2010; NORDBERG *et al.*, 2007).

Os metais reagem com sistemas biológicos, formando compostos orgânicos e produzindo assim sua toxicidade. Dessa forma, as moléculas biológicas modificadas perdem sua capacidade de funcionar adequadamente, resultando no mau funcionamento ou morte das células afetadas. Em geral, esses elementos se ligam ao oxigênio, enxofre e nitrogênio presentes nos compostos orgânicos, e as substâncias formadas podem inativar sistemas enzimáticos ou afetar a estrutura de proteínas (GOYER, CLARKSON, 2008; JAISHANKAR *et al.*, 2014).

Alguns metais mimetizam os elementos essenciais e participam das funções fisiológicas e metabólicas normais do organismo, como, por exemplo, o chumbo, que assume o lugar do cálcio no organismo, e o cádmio, que substitui o zinco. Logo, diversas funções mediadas pela ligação metal-célula são prejudicadas por essa mimetização, o que também pode explicar a bioacumulação desses elementos nos seres vivos. Diferentes tipos de proteínas, com afinidade pelos metais, desempenham função de transporte dos metais essenciais pelo organismo e, similarmente, na eliminação dos elementos tóxicos. Por esse motivo, a interação metal-proteína também é um aspecto fundamental na toxicidade dos metais. Entre as proteínas de transporte que interagem com esses elementos, estão a albumina (chumbo), hemoglobina (ferro), metalotioneína (cádmio, cobre, mercúrio, prata e zinco), transferrina (ferro e manganês), ferritina (alumínio, berílio, cádmio, ferro e zinco) e ceruloplasmina (cobre) (DONKIN, OHLSON, TEAF, 2000; NORDBERG *et al.*, 2007; JESUS, MOREIRA, 2015).

O dano oxidativo causado pelos metais é outra reação química importante na toxicologia desses elementos. Muitos metais reagem com radicais à base de oxigênio, carbono e enxofre, ou outros oxidantes endógenos, produzindo modificação oxidativa de biomoléculas como proteínas ou DNA, o que pode ser de grande importância na carcinogenicidade de certos metais. Esses elementos em sua forma iônica podem ser muito reativos e formar adutos de DNA e proteína em sistemas biológicos, importantes na genotoxicidade do cromo, por exemplo. Também podem causar anomalias nas expressões gênicas, produzindo efeitos adversos, como na hepatocarcinogênese por arsênio (GOYER, CLARKSON, 2008; NORDBERG *et al.*, 2007; SAGE *et al.*, 2017).

Uso

A indústria moderna está baseada grandemente nos metais ou compostos metálicos. A produção de plásticos, como o PVC, envolve o uso desses compostos, especialmente como estabilizantes térmicos. A galvanização e a fabricação de lubrificantes utilizam metais em pilhas, baterias, aços, tintas, utensílios de cozinha, embalagens de alimentos e bebidas, esquadrias de portas e janelas, indústrias automobilística, ferroviária e naval, construção de aviões e até ônibus espaciais. A fabricação de borrachas, preservativos de madeira, roupas impermeáveis assim como “cimento” dentário, absorventes, abrasivos e materiais refratários também fazem uso de diferentes metais (GOYER; CLARKSON, 2008).

As aplicações industriais e comerciais dos metais crescem continuamente. Novas utilidades têm sido encontradas para os elementos metálicos mais conhecidos, assim como para os menos familiares. Seus usos mais notáveis estão no desenvolvimento e produção de semicondutores, supercondutores, vidros, ligas magnéticas, bem como aço de alta resistência e nanomateriais. O desenvolvimento de alta tecnologia resultou em novos produtos que demandam mais metais em sua composição como, por exemplo, equipamentos eletrônicos, células a combustível e escapamento de carros. Alguns metais raros têm novas aplicações, tais como na quimioterapia e microeletrônica. Nos últimos 25 anos, tem aumentado o uso de metais como gálio, índio e germânio em semicondutores por obra, especialmente, do desenvolvimento dos países (GOYER, CLARKSON, 2008; NORDBERG *et al.*, 2007).

Exposição ambiental e ocupacional

A exposição aos metais pode ocorrer pelas vias digestiva, respiratória ou dérmica. O consumo de alimentos é a principal fonte de exposição para a população em geral, enquanto a inalação é a rota de exposição predominante nos ambientes de trabalho (GOYER; CLARKSON, 2008).

Diferentes indústrias emitem metais em seus processos produtivos, como refinarias, fundições, siderúrgicas, metalúrgicas, fábricas de vidro, ligas, agrotóxicos, cimentos, tintas, plásticos, baterias, e indústrias de couro e cloro-

soda, entre outras (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018; JAISHANKAR *et al.*, 2014). Trabalhadores desses setores produtivos ou que realizem atividade desenvolvendo metais, como, por exemplo, pulverizadores de madeira, agricultores, produtores de animais, garimpeiros, dentistas e pintores, apresentam níveis de exposição mais elevados para esses elementos quando comparados à população em geral (KALAHASTHI, RAJMOHAN, RAJAN, 2006; LI, P. *et al.*, 2008; TELISMAN *et al.*, 2004; WANG *et al.*, 2010). Ocupações e operações que podem representar riscos para os trabalhadores estão listadas no Quadro 32.

Quadro 32 - Atividades relacionadas aos metais, reconhecidas como fatores de risco para trabalhadores, e doenças associadas

Elemento	Atividades de risco	Doenças associadas ao trabalho
Arsênio (As)	Metalurgia de minérios arsenicais; indústria eletrônica; extração do As e preparação de seus compostos; fabricação, preparação e emprego de tintas, lacas (gás arsina), inseticidas, parasiticidas e raticidas; processos industriais com desprendimento de hidrogênio arseniado; preparação e conservação de peles e plumas (empalhamento de animais); conservação de madeira; produção de vidros, ligas de chumbo, medicamentos e semicondutores	Angiossarcoma do fígado, neoplasias malignas da pele, brônquios e pulmões, polineuropatia, encefalopatia, blefarite, conjuntivite, queratite e queratoconjuntivite, arritmias cardíacas, rinite crônica, ulceração ou necrose do septo nasal, bronquiolite obliterante crônica, enfisema crônico difuso ou fibrose pulmonar crônica, estomatite ulcerativa crônica, gastroenterite e colites tóxicas, hipertensão portal, dermatite de contato, hiperpigmentação pela melanina (melanodermia), leucodermia, ceratose palmar e plantar adquiridas
Berílio (Be)	Extração, trituração e tratamento de Be; fabricação e fundição de ligas e compostos; indústria aeroespacial e de manufatura de instrumentos de precisão e ordenadores; ferramentas cortantes para a indústria petrolífera; fabricação de tubos fluorescentes, ampolas de raios-X, eletrodos de aspiradores, catodos de queimadores e moderadores de reatores nucleares; fabricação de cadinhos, vidros especiais e de porcelana para isolantes térmicos	Neoplasia maligna dos brônquios e pulmões, conjuntivite, beriliose, bronquite e pneumonite, edema pulmonar, bronquiolite obliterante crônica, enfisema crônico difuso ou fibrose pulmonar crônica, dermatite de contato
Cádmio (Cd)	Extração, tratamento, preparação e fundição de ligas; fabricação de compostos de Cd; soldagem; galvanização, pigmento e estabilizante em plásticos, acumuladores de níquel-cádmio e soldagem de prata	Neoplasia maligna dos brônquios e pulmões; transtornos do nervo olfatório; bronquite e pneumonite; edema pulmonar; síndrome de disfunção reativa das vias aéreas; bronquiolite obliterante crônica, enfisema crônico difuso ou fibrose pulmonar crônica; enfisema intersticial; alterações pós-eruptivas da cor dos tecidos duros dos dentes; gastroenterite e colites tóxicas; osteomalácia; nefropatia tubulointersticial; desregulação endócrina

Continua

Continuação

Chumbo (Pb)	Extração de minérios, metalurgia e refino do chumbo; fabricação de acumuladores e baterias; fabricação e uso de chumbo tetraetila e tetrametila; fabricação e aplicação de tintas, esmaltes e vernizes à base de chumbo; fundição, laminação, fabricação ou manipulação de chumbo e seus compostos e ligas; fabricação de objetos e artefatos de chumbo, inclusive munições; vulcanização da borracha pelo litargirio ou outros compostos de chumbo; soldagem; manufatura de produtos para impressão; fabricação de vidro, cristal e esmalte vitrificado; sucata, ferrovelho; fabricação de pérolas artificiais; olaria; fabricação de fósforo; combustível	Anemia, hipotireoidismo, transtornos mentais, polineuropatia, encefalopatia, hipertensão arterial, arritmias cardíacas, cólicas abdominais e constipação severa, gota, nefropatia tubulointersticial, insuficiência renal crônica, infertilidade masculina
Cromo (Cr)	Fabricação e manipulação de ácido crômico, cromatos e bicromatos, e ligas de ferrocromo; galvanoplastia; trabalhos com couro; pintura com pigmentos de compostos de cromo, polimento de móveis; soldagem de aço inoxidável; fabricação de cimento e trabalhos na construção civil; impressão e técnica fotográfica	Neoplasia maligna dos brônquios e pulmões, rinites, ulceração ou necrose do septo nasal, asma, dermatoses pápulo-pustulosas, dermatite de contato, úlcera crônica da pele
Manganês (Mn)	Extração, tratamento e trituração de pirolusita (dióxido de manganês); fabricação de ligas e compostos do manganês; siderurgia; fabricação de pilhas secas e acumuladores; fabricação e preparação de permanganato de potássio e corantes; fabricação de vidros especiais e cerâmica; soldagem com eletrodos contendo manganês; fabricação de tintas e fertilizantes; curtimento de couro	Demência e outros transtornos mentais, transtornos mentais, de personalidade e comportamentais, episódios depressivos e neurastenia; além de inflamação coriorretiniana, bronquite e pneumonite, bronquiolite obliterante crônica, enfisema crônico difuso ou fibrose pulmonar crônica
Mercúrio (Hg)	Extração e fabricação de Hg e seus compostos; fabricação de espoletas com Hg; fabricação de tintas; fabricação de solda; fabricação de aparelhos: barômetros, manômetros, termômetros, interruptores, lâmpadas, válvulas eletrônicas, ampolas de raios-X, retificadores; amalgamação de zinco, pilhas e acumuladores; douração e estanhagem de espelhos; empalhamento de animais com sais de mercúrio; recuperação de mercúrio por destilação de resíduos industriais; tratamento a quente de amálgamas de ouro e prata para recuperação desses metais; secretação de pêlos, crinas e plumas, e feltagem à base de compostos de mercúrio; fungicida no tratamento de sementes e brilhos vegetais e na proteção da madeira	Transtornos mentais, de personalidade e comportamentais, episódios depressivos, neurastenia, ataxia, tremor, transtorno extrapiramidal do movimento, encefalopatia, arritmias cardíacas, gengivite crônica, estomatite ulcerativa crônica, dermatite alérgica de contato, doença glomerular crônica, nefropatia tubulointersticial
Tungstênio*	Produção de carbonetos sinterizados (mistura, pulverização, modelado, aquecimento em forno, ajuste, pulverização de precisão), na fabricação de ferramentas e de componentes para máquinas e no afiamento das ferramentas	Rinites alérgicas, asma, pneumoconiose

Fonte: Brasil, 1999.

Nota: *Carbonetos metálicos de tungstênio sinterizados.

Além da exposição ocupacional, indivíduos residentes em áreas próximas às indústrias ou a áreas contaminadas também apresentam níveis mais elevados de contaminação por metais (ANCONA *et al.*, 2016; KHLIFI *et al.*, 2014; VIMERCATI *et al.*, 2016). O tabagismo configura uma importante via de exposição da população fumante aos metais. Podem ser encontrados no cigarro elementos como cádmio, chumbo, mercúrio e níquel, cromo, alumínio, cobre e zinco (APREA *et al.*, 2018; BERNHARD, ROSSMANN, WICK, 2005). Por outro lado, a dieta é a principal fonte de metais para população não fumante e não expostas ocupacionalmente. Alguns alimentos são ricos nesses elementos, como frutas, vegetais, chás e carnes em geral (CHEN, S. *et al.*, 2013; CHERFI, ABDOUN, GACI, 2014; ZHENG *et al.*, 2014). A ingestão de peixes e outros frutos do mar pode se constituir na principal rota de exposição a mercúrio, chumbo, cádmio, cobre, zinco e arsênio, por exemplo (BESADA, GONZALEZ, SCHULTZE, 2006; BESADA, SERICANO, SCHULTZE, 2014). Outras importantes fontes de contaminação a serem consideradas são o descarte de esgoto e o uso de fertilizantes e agrotóxicos, que podem contaminar o solo e ambientes aquáticos, e, conseqüentemente, os alimentos e água de consumo (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2012; BARAKAT, 2011). Ademais, a presença de metais nas tintas, cosméticos, amálgama dentário, medicamentos, embalagens, cerâmicas, bijuterias e diversos outros produtos utilizados cotidianamente configuram outras vias de exposição da população que merecem atenção (HUSS, 2011).

Efeitos à saúde humana

Os danos causados à saúde humana pelos metais variam em função da espécie química, dose, susceptibilidade individual, via e tempo de exposição, entre outros fatores.

Os metais potencialmente tóxicos apresentam características semelhantes aos metais essenciais, podendo se ligar às proteínas transportadoras e interferir no metabolismo dos organismos (JAISHANKAR *et al.*, 2014; JESUS, MOREIRA, 2015).

Entre os efeitos adversos causados à saúde humana, destacam-se danos aos sistemas renal, hepático, respiratório, cardiovascular, dérmico, gastrointestinal, endócrino, hematológico, neurológico, ósseo e reprodutivo, além da carcinogenicidade comprovada de alguns metais (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2018; COPE, LEIDY, HODGSON, 2010; CHEN, A. 2013; CHRISTENSEN, 2013; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Arsênio

O arsênio inorgânico apresenta maior toxicidade que o arsênio orgânico. Esse metal pode causar danos à maior parte dos órgãos. As exposições estão associadas a danos no sistema vascular, e com maior morbidade e mortalidade para doenças cardiovasculares. Ademais, o arsênio pode causar efeitos neurológicos, como encefalopatia e neuropatias periféricas, bem como problemas gastrointestinais (COPE; LEIDY; HODGSON, 2010). A exposição em longo prazo ao arsênio tem um efeito depressor sobre o sistema hematopoiético, podendo interferir na síntese do heme, com aumento na excreção da porfirina urinária. A pele é um órgão-alvo importante na exposição ocupacional ao arsênio inorgânico, que causa uma série de alterações características no tecido epitelial, tais como: dermatite de contato, hiperqueratose e hiperpigmentação. A exposição crônica ao arsênio também tem sido associada a efeitos hepáticos, respiratórios, metabólicos, imunológicos e oftalmológicos, assim como tumores de pele, bexiga e pulmão, e possivelmente rins, fígado e

próstata (FEKI-TOUNSI *et al.*, 2013; GOYER, CLARKSON, 2008; JOMOVA *et al.*, 2011; NORDBERG *et al.*, 2007).

Cádmio

O cádmio é um metal extremamente tóxico, com efeitos principalmente sobre os rins, ossos e aparelho respiratório. Além disso, o cádmio pode provocar disfunções hormonais e no sistema nervoso (BERNARD, 2008; CHEN, A., 2013). Estudos epidemiológicos também têm relatado associação entre cádmio e diabetes, hipertensão, doença arterial periférica, doença periodontal e degeneração macular relacionada à idade. Entretanto, o potencial papel desempenhado pelo cádmio em tais efeitos justifica o desenvolvimento de mais pesquisas a esse respeito (SATARUG *et al.*, 2010). Os compostos de cádmio são considerados como carcinogênicos para os humanos. A exposição ocupacional por inalação tem sido mais claramente associada ao câncer de pulmão, enquanto a ligação desse elemento ao câncer de próstata não foi confirmada em humanos por trabalhos mais recentes, apesar das evidências em ratos (NORDBERG *et al.*, 2007).

Chumbo

O chumbo pode causar efeitos tóxicos em inúmeros órgãos e tecidos, induzindo uma grande variedade de respostas adversas em humanos, dependendo da dose e duração da exposição. Entre os danos causados estão alterações hematológicas, reprodutivas, cardiovasculares, endócrinas, gastrointestinais, renais e neurológicas (MOREIRA, MOREIRA, 2004; NORDBERG *et al.*, 2007). No que se refere ao potencial neurotóxico do chumbo, este tem sido associado, por exemplo, à encefalopatia, à neuropatia periférica e aos efeitos neurocomportamentais. Para os efeitos reprodutivos, há evidências de associação entre o chumbo e o aborto, baixo peso ao nascer, redu-

ção de libido e alterações espermáticas. Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado risco aumentado dos trabalhadores expostos ocupacionalmente ao chumbo para cânceres de rins, pulmões e estômago, embora o padrão carcinogênico em humanos ainda não seja consistente (GIDLOW, 2015; GOYER, CLARKSON, 2008).

Cromo

As três principais formas de cromo diferem significativamente quanto ao seu potencial de afetar a saúde humana. O cromo metálico é pouco comum e seus efeitos não estão bem caracterizados. O cromo trivalente (III) é a forma mais estável e, por isso, de ocorrência natural. A forma hexavalente (VI) é incomum em um ambiente natural e facilmente reduzida à forma trivalente no ambiente (COPE; LEIDY; HODGSON, 2010). O cromo III é um metal essencial, enquanto o VI apresenta elevada toxicidade. O cromo pode causar danos respiratórios, como broncoconstrição e asma, e renais, entre os quais, estão a necrose tubular e insuficiência renal (WANG *et al.*, 2010). Outro desfecho associado a esse metal, especialmente mediante exposição ocupacional, é a pneumoconiose. O cromo IV é corrosivo, transportado pelo ar no ambiente de trabalho, e pode causar ulceração crônica e perfuração do septo nasal, além de ulceração da pele. Também provoca dermatite alérgica de contato em indivíduos previamente sensibilizados. O cromo é um carcinogênico humano conhecido por provocar o câncer de pulmão em trabalhadores expostos ocupacionalmente (COPE, LEIDY, HODGSON, 2010; NORDBERG *et al.*, 2007; SONG *et al.*, 2012).

Mercúrio

O mercúrio existe sob três formas químicas principais no ambiente, o elementar (Hg^0), inorgânico (Hg^{2+}) e o orgâ-

nico, cujo principal composto é o metilmercúrio (CH_3Hg). A inalação de vapor de mercúrio elementar pode causar distúrbios na função renal e no Sistema Nervoso Central. Também pode produzir efeitos danosos aos sistemas digestivo, respiratório, imunológico e reprodutivo, além de alterações dérmicas (JESUS; MOREIRA, 2016). Na exposição crônica ao mercúrio inorgânico, os rins são os órgãos críticos. No entanto, o sistema imunológico, músculos e a tireoide também são sítios-alvos no organismo (NORDBERG *et al.*, 2007). A neurotoxicidade é o principal efeito à saúde humana da exposição ao metilmercúrio (EKINO *et al.*, 2007). Outros desfechos aos quais o mercúrio também está associado são alterações hormonais, hematológicas e problemas cardíacos (CHRISTENSEN, 2013; RICE *et al.*, 2014).

Níquel

A inalação de níquel, especialmente em casos de exposição ocupacional, pode afetar gravemente o sistema respiratório, causando problemas pulmonares, como, por exemplo, pneumonia, enfizema, fibrose e pneumoconiose. Além disso, também são afetadas a cavidade e mucosa nasal, rins, fígado e cérebro (SCHAUMLÖFFEL, 2012; SEET *et al.*, 2005). Já a exposição oral está associada a problemas gastrointestinais, hematológicos, hepáticos, renais e neurológicos (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2005), enquanto o contato dérmico com níquel pode provocar dermatites, que, em casos extremos, podem evoluir para pústulas e úlceras na pele (SCHAUMLÖFFEL, 2012). Nas refinarias de níquel, o câncer do trato respiratório é o principal efeito desse elemento nos trabalhadores expostos ocupacionalmente, sendo os cânceres de pulmão e nasal os mais prevalentes (AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY, 2005; BEVERIDGE *et al.*, 2010).

Metais e câncer

Os metais estão emergindo como uma classe importante de carcinogênicos humanos. Pelo menos cinco metais ou metaloides (arsênio, cádmio, cromo VI, berílio e níquel) são aceitos como carcinógenos, demonstrados principalmente pela rota de inalação por meio de estudos experimentais e com humanos. Por outro lado, chumbo é classificado como provável carcinógeno humano pela IARC, pois só ficou comprovado ser carcinogênico para animais (DONKIN *et al.*, 2000; NORDBERG *et al.*, 2007).

Os mecanismos responsáveis pela carcinogênese dos metais ainda são obscuros, em parte por causa da natureza complexa das interações dos metais nos sistemas biológicos. Cada metal cancerígeno parece ter um mecanismo único de ação. Alguns formam adutos fortemente ligados ao DNA e proteínas, enquanto outros se acumulam nas células, gerando radicais de oxigênio, que parecem ser a causa do dano genotóxico associado à sua carcinogenicidade. Tem ainda aqueles que provavelmente agem como um carcinógeno indireto não genotóxico, pela indução da expressão do oncogene e inibição no reparo do DNA. Alguns elementos tiveram sua carcinogenicidade delimitada apenas a uma espécie ou composto específico como nos casos do cromo VI e arsênio (sulfeto). Além das espécies e compostos formados, também deve ser dada atenção à rota de exposição, importante para a carcinogenicidade do metal, visto que alguns elementos apresentam essa potencialidade apenas por inalação, enquanto outros exibem potencial carcinogênico mais amplo, por inalação, via oral e talvez até pela via dérmica (DONKIN *et al.*, 2000; NORDBERG *et al.*, 2007).

Estudos epidemiológicos têm encontrado associação entre exposição a metais e diferentes tipos de câncer (BEVERIDGE *et al.*, 2010; FEKI-TOUNSI *et al.*, 2013; GATTO *et al.*, 2010; GRIMSRUD, PETO, 2006; LINOS *et al.*, 2011;

SHANKAR, SHANKER, SHIKHA, 2014; WELLING *et al.*, 2015). A IARC classifica os metais berílio, arsênio inorgânico, cádmio, cromo VI, níquel, bem como exposição ocupacional à tinta (pintor) e fundição de ferro e aço, entre outras, como agentes e atividades carcinogênicos para humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2012).

Conforme destacado no Quadro 33, esses elementos podem provocar efeitos citotóxicos, criando estresse oxi-

dativo pela formação de ROS e nitrogênio, interferência no ciclo e diferenciação celular, e supressão das células *natural killer*. Quanto ao potencial genotóxico dos metais, há evidências da capacidade desses elementos em causar danos como quebra de DNA, troca de cromátides irmãs, aberrações cromossômicas, alteração da capacidade de reparo do DNA e indução da expressão gênica (JOMOVA *et al.*, 2011; LI, Y. *et al.*, 2008; SCHAUMLÖFFEL, 2012; SHEN, ZHANG, 1994; SONG *et al.*, 2012; TCHOUNWOU *et al.*, 2012; SHANKAR, SHANKER, SHIKHA, 2014).

Quadro 33 - Carcinogenicidade dos principais metais tóxicos

Elemento	Mecanismos de Ação	Forma Química	Classificação IARC	Tipo de Câncer
Arsênio	Interferência no ciclo e diferenciação celular, apoptose e proliferação celular, mutações, dano oxidativo, ruptura dos filamentos de DNA, troca de cromátides irmãs e aberrações cromossômicas	Arsênio inorgânico	Grupo I	Bexiga, pele, rins, fígado e pulmão
		Arsinobetaína	Grupo III	-
Cádmio	Estresse oxidativo, efeito citotóxico, dano e diminuição da capacidade de reparo do DNA, indução da expressão gênica	Cádmio	Grupo I	Pulmão, bexiga, pâncreas, mama, endométrio e próstata
Chumbo	Efeito mutagênico, inibição da síntese e reparo do DNA, estresse oxidativo, interação com proteínas de ligação do DNA e de supressão de tumor	Chumbo inorgânico	Grupo IIA	-
		Chumbo orgânico	Grupo III	-
Cromo	Efeito oxidativo, anomalias cromossômicas e quebra do DNA	Cromo trivalente	Grupo III	-
		Cromo hexavalente	Grupo I	Pulmão
Mercúrio	Estresse oxidativo, espécies reativas de oxigênio, disfunção mitocondrial	Mercúrio inorgânico	Grupo III	-
		Metil mercúrio	Grupo IIB	-
Níquel	Efeito mutagênico, supressão das células <i>natural killer</i> , produção de interferon, interação com proteínas nucleares	Níquel	Grupo I	Pulmão e seios nasais

Fonte: Elaboração INCA.

Nota: Grupo I: carcinogênico para humanos; Grupo IIA: provável carcinogênico para humanos; Grupo IIB: possível carcinogênico para humanos; Grupo III: não classificável como carcinogênico para humanos.

Mitigação

Mitigação é a ocorrência de mudanças e substituições tecnológicas para reduzir ou eliminar os impactos ambientais. Dessa forma, os planos de mitigação devem reverter danos parciais e minimizar situações de risco e de impactos ambientais (BRASIL, 2009; UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA, [2018?]).

Os metais tóxicos são considerados os mais prejudiciais para o ecossistema em razão da sua persistência. No entanto, alguns desses elementos podem se apresentar naturalmente em altas concentrações na água potável. Apesar disso, os seres humanos também desempenham um papel importante na mobilização, transformação e transporte dos metais pelo meio ambiente (TÜRKMEN, A., TEPE, TÜRKMEN, M., 2008; UL-HAQ *et al.*, 2011). Logo, diversas estratégias de mitigação têm sido propostas na tentativa de reduzir ou até mesmo eliminar esses elementos do meio ambiente.

Os resultados de uma pesquisa sobre a mitigação do estresse causado pelo cádmio no cultivo da *Arabidopsis thaliana*⁴ com o uso do silício revelaram que esse elemento desempenha um papel importante, uma vez que pode reduzir a captação de cádmio e seu acúmulo nas plantas, diminuindo assim o seu estresse oxidativo (CARNEIRO *et al.*, 2017).

Pesticidas contendo chumbo e arsênio foram amplamente utilizados ao longo do século XX. Assim, a capacidade do fosfato juntamente com variação nos níveis de ferro e/ou manganês adicionados ao solo foram testadas para estabilizar chumbo e arsênio, impedindo a sua circulação nos vegetais (PALTSEVA *et al.*, 2018).

A mitigação com fertilizantes à base de ferro quelado pode diminuir a disponibilidade de cádmio no solo, o que

resulta em menor acúmulo de cádmio nos brotos e grãos de arroz (CHEN *et al.*, 2017). O manejo microbiano com o uso de rizobactérias foi avaliado como estratégia adequada e promissora para aumentar a produção de milho em solos poluídos por metais (RIZVI; KHAN, 2018).

A eficiência de espécies vegetais na extração de chumbo de solos e corpos aquáticos tem sido amplamente estudada. Espécies de girassol, tabaco e capim vetiver demonstraram potenciais como fitoextratoras de chumbo do solo, enquanto as biomassas de macrófitas apresentaram uma enorme funcionalidade, podendo ser usadas em processos similares àqueles utilizados com carvão ativado e resinas de troca iônica para os corpos hídricos. O uso de plantas na adsorção do chumbo presente no solo e na água, como forma de mitigação do metal, pode ser uma solução adequada para os problemas da contaminação (SOUZA; KONRAD; GONÇALVES JUNIOR, 2016). Como uma possível solução para proteger a qualidade da água em área de captação, utilizada como recurso de água potável, um pequeno bolsão de zona úmida foi construído para o tratamento dos escoamentos de rodovias e ferrovias (SENDURAN *et al.*, 2018).

Alguns estudos apresentam alternativas para água potável sem arsênio e várias tecnologias (oxidação, coagulação-floculação, adsorção e microbiana) para mitigação do problema da contaminação da água subterrânea (SHANKAR; SHANKER; SHIKHA, 2014). O potencial de uma área úmida construída com canal principal foi avaliado para mitigação de metais em sedimentos, solo, água e plantas aquáticas a partir da água de fonte poluída (WANG, B.; WANG, Y.; WANG, W., 2014). No Egito, plantas aquáticas também têm sido utilizadas na mitigação dos corpos hídricos e sedimentos poluídos por metais (GALAL *et al.*, 2017). Es-

⁴ *Arabidopsis thaliana* é uma planta com flor, de pequenas dimensões, nativa da Europa e Ásia. É uma planta herbácea da família das Brassicaceae, a que também pertence a mostarda (ARABIDOPSIS..., 2019).

estratégias de mitigação, tais como: diminuir o congestionamento do tráfego, melhorar a qualidade do combustível e do veículo, e eliminar gradualmente o uso de materiais para cobertura revestidos com zinco, foram sugeridas para mitigar a poluição por metais no ar atmosférico da cidade de Kandy (WEERASUNDARA *et al.*, 2018).

Além do meio ambiente, a mitigação também pode acontecer no ambiente de trabalho, por exemplo, pela mudança de tecnologia no processo de produção, como ocorreu em uma indústria de cloro e soda, que trocou a célula de mercúrio por uma de membrana (PORTO; MATTOS, 1994). Na mineração de ouro, uma abordagem eficaz para mitigar a contaminação do solo por metais é o controle eficiente das fontes de exposição e aplicação rigorosa das regulamentações ambientais, especialmente em relação à descarga de resíduos, além da troca de tecnologia (LI *et al.*, 2014). Outras formas apresentadas, agora na mitigação do ar, foram o uso de retortas e capelas de exaustão (CORDY *et al.*, 2013).

Algumas políticas e programas

O crescimento da população mundial nas últimas décadas veio acompanhado de profundas mudanças nos modos de vida dos indivíduos nos mais variados aspectos. Mais recentemente, a introdução de tecnologias cada vez mais sofisticadas, em grande velocidade, tem demandado a utilização de um volume imenso de materiais de diversas origens nos quais os metais têm papel relevante. Como consequência, as sociedades estão tendo de lidar com resíduos de materiais gerados pela utilização de máquinas e equipamentos eletroeletrônicos, como telefones celulares e computadores, onde os metais são importantes componentes, ou após estes terem cumprido o seu ciclo de utilização. Apesar do grande volume de resíduos tec-

nológicos gerados na atualidade, o país ainda não dispõe de um sistema eficaz de coleta e reciclagem desses resíduos (IEIS, 2011).

A fim de minimizar os impactos negativos ao meio ambiente e à saúde, oriundos de descartes inadequados, aí incluídos os resíduos derivados de novas tecnologias e uma quantidade imensa de metais, um conjunto de iniciativas normativas foi estabelecido pelas esferas governamentais. Destacam-se algumas legislações aprovadas a partir de 2008, como a Lei n.º 12.305 de agosto de 2010, que estabeleceu a Política Nacional de Resíduos Sólidos (PNRS), a Resolução Conama n.º 401 de 2008, a Lei n.º 13.576, de julho de 2009, do Estado de São Paulo, a Lei n.º 15.851, de junho de 2008, do Estado do Paraná e a Lei municipal n.º 13.509, de junho de 2010, da cidade de Curitiba (IEIS, 2011). Dada a sua abrangência nacional, as duas primeiras merecem destaque. A Resolução Conama n.º 401 é um importante instrumento de gerenciamento ambiental de pilhas e baterias, em especial as que contêm em suas composições os metais chumbo, mercúrio ou cádmio. Essa norma estabelece limites máximos desses elementos e critérios e padrões para o gerenciamento ambiental adequado no que tange à coleta, reutilização, reciclagem, tratamento ou disposição final das pilhas e baterias (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 2008).

De grande relevância também é a legislação que estabeleceu a PNRS, por meio da Lei n.º 12.305 de 2010. Esta dispõe sobre o gerenciamento de resíduos sólidos provenientes de atividades produtivas em que é relevante a presença de metais pesados ou produtos que os contenham, como pilhas e baterias, lâmpadas fluorescentes, de vapor de sódio e mercúrio, produtos eletrônicos e seus componentes, entre outros. Com essa Lei, torna-se obrigatória a implementação de sistemas de logística reversa, pelo retorno dos produtos após o seu uso pelos consumido-

res, independente do serviço público de limpeza urbana. Dessa forma, determina o compartilhamento da responsabilidade da redução do volume de resíduos e dos impactos adversos destes nos ambientes, entre os fabricantes, importadores, distribuidores, comerciantes, consumidores e responsáveis pelos serviços públicos de limpeza urbana. Em outras palavras, responsabiliza pessoas físicas ou jurídicas que, direta ou indiretamente, são responsáveis pela geração de resíduos sólidos ou desenvolvam ações relacionadas ao gerenciamento desses resíduos, por meio da redução do uso, reciclagem, tratamento e disposição final dos rejeitos de forma adequada no ambiente (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 2010; NATUME, SANT'ANNA, 2011).

Na atualidade, cabe ao Ministério do Meio Ambiente elaborar e implementar a Política Nacional de Segurança Química com o objetivo de assegurar que substâncias químicas sejam produzidas e usadas de forma a minimizar os efeitos adversos ao meio ambiente e à saúde de seres humanos (BRASIL, 2003). Nesse contexto, o Brasil é signatário da Abordagem Estratégica Internacional para a Gestão de Substâncias Químicas (SAICM) que trata, desde 2006, de uma política internacional de promoção de segurança química no mundo, por meio do engajamento e compromisso de governos, organizações internacionais intergovernamentais, organizações não governamentais e indústrias. Tem como meta atingir a produção e o uso adequados de substâncias químicas, até 2020, atenuando as consequências do seu uso no meio ambiente e na saúde.

A SAICM aponta questões emergentes em que os seus signatários devem promover ações prioritárias em algumas áreas, a saber: chumbo em tintas, disruptores endócrinos, nanotecnologia, substâncias químicas em equipamentos eletrônicos. Na maioria dessas questões, a presença de metais está fortemente correlacionada (BRASIL, 2006). A

restrição do chumbo em tintas, no Brasil, teve relevância com a Lei n.º 11.762, de 2008, que determinou limite máximo de concentração de 600 ppm desse metal em tintas imobiliárias, escolares e infantis. Seguindo a tendência internacional para a diminuição da exposição ambiental ao chumbo e em conformidade com a recomendação da SAICM, o Ministério do Meio Ambiente tem feito esforços para a reformulação da legislação atual acerca da concentração do chumbo em tintas. Para tanto, elaborou uma proposta de lei com especificações e diretrizes para a utilização do chumbo em tintas e a revisão do limite máximo da concentração permitida, de 600 ppm para 90 ppm. Até o início de 2018, o anteprojeto de lei estava aberto para consulta pública e, atualmente, aguarda o encaminhamento para o Congresso Nacional (BRASIL, [2017-2018]).

No ano de 2017, entrou em vigor, no Brasil, a Convenção de Minamata sobre o mercúrio. Embora sendo um tratado internacional, firmado por aproximadamente 140 países em 2013, no Brasil, foi ratificada pelo setor legislativo somente em novembro de 2017. Esse instrumento estabelece uma série de diretrizes de gerenciamento por meio de medidas que interferem em possibilidades geradoras de exposição ao metal, visando a diminuir e a eliminar o uso desse metal e reduzir suas emissões em todos os continentes.

Prevê-se que a implementação coordenada das obrigações da Convenção conduzirá a uma redução geral dos níveis de mercúrio no meio ambiente ao longo do tempo, atendendo, assim, o objetivo da Convenção de proteger a saúde humana e o meio ambiente das emissões e liberações antropogênicas de mercúrio e compostos de mercúrio (BRASIL, 2013, p. 5).

Mesmo já tendo adotado medidas previstas no tratado, no Brasil, são encontradas atividades que ocasionam emissões globais relevantes desse metal. Este é o caso

das indústrias de cloro-álcalis e das lâmpadas fluorescentes e das atividades de garimpo, da utilização de mercúrio em tratamentos odontológicos como amalgamas dentários e da produção de equipamentos de medição não eletrônicos como, por exemplo, barômetros, termômetros e esfigmomanômetros (BRASIL, 2013).

Legislação

Dependendo da forma como se dá, a exposição a alguns metais pode ocasionar efeitos danosos à saúde. As exposições podem ter origem no meio ambiente afetando a população geral ou podem ocorrer nos ambientes de trabalho. Nesses casos, segundo características da substância, das circunstâncias da exposição e de peculiaridades individuais, os trabalhadores poderão ter a saúde comprometida. A fim de prevenir tais efeitos, entre outras medidas, é recomendada a monitorização das exposições, com dosagens periódicas em matrizes biológicas como sangue e urina e, quando indicado, no ar ambiental. A avaliação em matrizes biológicas é de grande valia, uma vez que indica a absorção daquele elemento nos indivíduos e, em geral, complementa a monitorização dos ambientes (TRUCHON *et al.*, 2012). Os valores dessas medições precisam ser confrontados com indicadores específicos, produzidos por organizações governamentais ou não governamentais, de competência reconhecida, para que a exposição possa ser qualificada como excessiva ou não. No controle das exposições ocupacionais, tal prática é bem fundamentada, havendo legislações específicas, com a finalidade, primordial, de controlar as exposições, protegendo, assim, a saúde dos trabalhadores.

Existem diversas organizações governamentais ou não governamentais, que têm, entre os seus objetivos, propor parâmetros toxicológicos, biológicos e do meio ambiente, a serem seguidos. Essas recomendações, que podem ter valor legal ou serem somente recomendações, em geral, apresentam valores mais restritos com o passar do tempo, à medida que o conhecimento científico se aprimora. Para um mesmo agente químico, os valores podem variar entre as organizações, até em um mesmo país, contribuindo, para isso, a finalidade da sua utilização e a metodologia com a qual foram obtidos.

Assim, a Agência para Saúde e Segurança no Trabalho da União Europeia, a *European Agency for Safety and Health at Work* (Eashw), estabelece limites de exposição denominados *Occupational Exposure Limits* (OEL) ou *Occupational Exposure Limits Value* (OELV). Nos Estados Unidos, a ACGIH, uma organização não governamental, publica a cada ano, guias de orientação, sem valor legal, a partir da literatura científica, denominados *Threshold Limit Values* (TLV) e *Biological Exposure Indices* (BEI), relacionados aos limites de exposição ambiental e biológico de substâncias químicas, respectivamente. O BEI, geralmente, indica uma concentração abaixo da qual quase nenhum trabalhador deveria apresentar efeitos adversos na saúde e não deve ser usado para exposições não ocupacionais. Os TLV, segundo a ACGIH, representam as condições nas quais a maioria dos trabalhadores pode estar repetidamente exposta sem sofrer efeitos adversos na saúde (BUSCHINELLI; KATO, 2011). As Tabela 10 e 11 mostram alguns metais que possuem TLV e BEI e seus respectivos valores.

Tabela 10 - Limites de exposição (TLV) da ACGIH para ar dos ambientes de trabalho

Substâncias	TWA (mg m ⁻³)	STEL (mg m ⁻³)
Alumínio		
Elementar e compostos insolúveis	1	-
Arsênio		
Elementar e compostos insolúveis	0,01	-
Cádmio		
Elementar e compostos	0,002	-
Chumbo		
Elementar e compostos inorgânicos	0,05	-
Chumbotetraetila	0,1	-
Chumbotetrametila	0,15	-
Cobre		
Fumos	0,2	-
Poeiras e névoas	1	-
Cromo		
Elementar e compostos inorgânicos	0,5	-
Compostos inorgânicos Cr VI solúveis água	0,05	-
Compostos inorgânicos Cr VI insolúveis	0,01	-
Estanho		
Elementar	0,1	0,2

Continua

Continuação

Manganês		
Elementar	0,02	-
Compostos inorgânicos	0,1	-
Mercurio		
Elementar e formas inorgânicas	0,025	-
Compostos alquila	0,01	0,03
Compostos arila	0,1	-
Níquel		
Elementar	1,5	-
Compostos inorgânicos solúveis	0,1	-
Compostos inorgânicos insolúveis	0,2	-
Sulfeto de níquel	0,1	-
Prata		
Elementar, poeiras e fumos	0,1	-
Compostos solúveis	0,01	-
Selênio e compostos	0,2	-

Fonte: Garry *et al.*, 2001.

Notas: TLV: Referem-se às concentrações das substâncias químicas dispersas no ar e representam condições, às quais, acredita-se que a maioria dos trabalhadores possa estar exposta, repetidamente, dia após dia, durante toda uma vida de trabalho, sem sofrer efeitos adversos à saúde.

TWA (média ponderada no tempo de 8 horas): É a concentração média ponderada no tempo para uma jornada normal de 8 horas diárias e 40 horas semanais, à qual, acredita-se que a maioria dos trabalhadores possa estar exposta, repetidamente, dia após dia, durante toda uma vida de trabalho, sem sofrer efeitos adversos à saúde.

STEL (Limite para exposição de curta duração): É a exposição média aceitável por um curto período, 15 minutos, que não deve ser ultrapassada em nenhum momento da jornada de trabalho, mesmo que a concentração média ponderada (TWA) em 8 horas esteja dentro dos limites de exposição-média ponderada (TLV-TWA).

Tabela 11 - Indicadores Biológicos de Exposição (BEI) da ACGIH

Agente	Indicador	BEI	Horário de coleta
Arsênio elementar e compostos inorgânicos solúveis (excluindo arsenato de gálio e arsina)	Arsênio inorgânico mais metabólitos metilados na urina	35 µg L ⁻¹	Final da semana de trabalho
Cádmio e compostos inorgânicos	Cádmio na urina	5 µg g ⁻¹ creat.	Não crítico
	Cádmio no sangue	5 µg L ⁻¹	
Chumbo inorgânico	Chumbo no sangue	30 µg dL ⁻¹	Não crítico
Cromo hexavalente	Cromo total na urina	25 µg/L	Não crítico
	Cromo total no sangue	10 µg/L	
Mercurio elementar	Mercurio inorgânico total na urina	20 µg g ⁻¹ creat.	Antes da jornada

Fonte: Garry *et al.*, 2001.

Nota: BEI: Identifica as substâncias para as quais existem Índices Biológicos de Exposição.

A OSHA, agência do governo dos Estados Unidos, tem, entre outros objetivos, estabelecer parâmetros toxicológicos, com valor legal, para aquele país. São denominados *Permissible Exposure Limit* e se referem à exposição média que não deve ser excedida em uma jornada diária de oito horas, em uma semana de 40 horas de trabalho. Em 2013, frente à desatualização dos seus limites oficiais, os empregadores foram orientados a seguir limites recomendados por outras agências ou organizações reconhecidas como, por exemplo, Niosh, agência federal americana responsável por pesquisas e recomendações no campo da saúde e segurança ocupacional, a Cal/OSHA, agência estadual da Califórnia, considerada a mais avançada e progressista das agências estaduais dos Estados Unidos, e a ACGIH (BUSCHINELLI; KATO, 2011). Uma tabela com os indicadores de exposição ambiental, implementados por agências como Osha, Niosh, Cal/OSHA e ACGIH, para inúmeras substâncias químicas, incluindo alguns metais,

pode ser encontrada na página da OSHA (OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION, [2018]).

No Brasil, as normas acerca da segurança e medicina do trabalho foram estabelecidas pelo Ministério do Trabalho, por meio de NR. São obrigatórias para empresas privadas e públicas e pelos órgãos públicos da administração direta e indireta, bem como pelos órgãos dos Poderes Legislativo e Judiciário que possuam empregados regidos pela Consolidação das Leis do Trabalho (CLT) (BRASIL, 1978a).

Sobre os indicadores biológicos e de exposição ambiental ocupacional, foram incluídas algumas substâncias químicas, entre elas, poucos metais. A NR-7, que trata do PCMSO, apresenta os indicadores biológicos de exposição de variadas substâncias químicas e entre elas, somente cinco metais. No Anexo 3 da NR-7, encontram-se, além de outras informações, os valores de referência de normalidade (VR: valor possível de ser encontrado em populações não

expostas ocupacionalmente), o índice biológico máximo permitido (IBMP): valor máximo do indicador biológico para o qual se supõe que a maioria das pessoas ocupacionalmente expostas não corre risco de danos à saúde desses metais (BRASIL, 1978b). Na NR-15, Anexo 11, acerca de atividades e operações insalubres, os limites de exposição ambiental são designados como limites de tolerância. Entre diversos tipos de gases e solventes, foram inclui-

dos também o chumbo (limite de tolerância: 0,1 mg m⁻³) e o mercúrio (limite de tolerância: 0,04 mg m⁻³) (BRASIL, 1978c). Tais limites de exposição são válidos para jornadas de 48 horas semanais. Os limites de tolerância dessa NR foram elaborados a partir da ACGIH de 1976 e corrigidos apenas para a jornada de trabalho de 48 horas (SOTO *et al.*, 2010). Desde então, as NR vêm sendo reeditadas, sem atualização dos limites propostos.

Tabela 12 - Parâmetros para Controle Biológico da Exposição Ocupacional a Metais da NR7

Agente Químico	Material Biológico	Análise	VR	IBMP	Método Analítico	Amostragem	Interpretação
Arsênio	Urina	Arsênio	10 µg g ⁻¹ creat	50 µg g ⁻¹ creat	E ou EAA	FS+T-6	EE
Cádmio	Urina	Cádmio	2 µg g ⁻¹ creat	5 µg g ⁻¹ creat	EAA	NC T- 6	SC
Chumbo inorgânico	Sangue	Chumbo e ALA ou ZPP	40 µg 100 mL ⁻¹	60 µg 100 mL ⁻¹	EAA	NC T-1	SC
	Urina		4,5 mg g ⁻¹ creat	10 mg g ⁻¹ creat.	E	NC T-1	SC
	Sangue		40 µg 100 mL ⁻¹	100 µg 100 mL ⁻¹	HF	NC T-1	SC
Cromo hexavalente	Urina	Cromo	5 µg g ⁻¹ creat	30 µg g ⁻¹ creat	EAA	FS	EE
Mercúrio inorgânico	Urina	Mercúrio	5 µg g ⁻¹ creat	35 µg g ⁻¹ creat	EAA	PU T-12	EE

Fonte: Garry *et al.*, 2001.

Legendas: IBMP = Índice Biológico Máximo Permitido: valor máximo do indicador biológico para o qual se supõe que a maioria das pessoas ocupacionalmente expostas não corre risco de dano à saúde. A ultrapassagem desse valor significa exposição excessiva; VR = Valor de Referência da Normalidade: valor possível de ser encontrado em populações não expostas ocupacionalmente; ALA = Ácido delta aminolevulínico; ZPP = Zinco protoporfirina.

MÉTODO ANALÍTICO RECOMENDADO

E: Espectrofotometria UV/Visível.

EAA: Espectrometria de Absorção Atômica.

HF: Hematofluorimetria.

CONDIÇÕES DE AMOSTRAGEM

FS: Final do último dia de jornada da semana.

T-6: Recomenda-se iniciar a monitorização após seis meses de exposição.

NC: Momento de amostragem "não crítico". Pode ser feita em qualquer dia e horário, desde que o trabalhador esteja em trabalho contínuo nas últimas quatro semanas sem afastamento maior que quatro dias.

T-1: Recomenda-se iniciar a monitorização após um mês de exposição.

PU: Primeira urina da manhã.

T-12: Recomenda-se iniciar a monitorização após 12 meses de exposição.

INTERPRETAÇÃO

EE - O indicador biológico é capaz de indicar uma exposição ambiental acima do limite de tolerância, mas não possui, isoladamente, significado clínico ou toxicológico próprio; ou seja, não indica doença, nem está associado a um efeito ou disfunção de qualquer sistema biológico.

SC - Além de mostrar uma exposição excessiva, o indicador biológico tem também significado clínico ou toxicológico próprio; ou seja, pode indicar doença, estar associado a um efeito ou uma disfunção do sistema biológico avaliado.

No Brasil, além da normatização das exposições a substâncias químicas no ar ambiente, as concentrações em outros meios também são monitoradas por órgãos governamentais e estaduais. Assim, existem legislações acerca de limites, por exemplo, no solo, na água potável, água subterrânea, águas doces, águas salinas, águas salobras e efluentes além de alimentos. Por exemplo, a Resolução Conama n.º 420, de 28 de dezembro de 2009, dispõe sobre critérios e valores orientadores da qualidade do solo e águas subterrâneas quanto à presença de substâncias químicas, aí incluídos metais, como, alumínio, arsênio, cádmio, chumbo, cobre, cromo, manganês, mercúrio, níquel, zinco, entre outros (CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE, 2009). A Portaria n.º 2.914, de 12 de dezembro de 2011, do Ministério da Saúde, dispõe sobre os procedimentos de controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de qualidade. Nesse instrumento, para uma série de metais, diversos valores máximos permitidos são determinados, incluindo o padrão de potabilidade (BRASIL, 2011).

Também no Brasil, a Companhia Ambiental do Estado de São Paulo (Cetesb) disponibiliza informações toxicológicas e um resumo de padrões e valores orientadores de alguns metais, em diversos meios. Por exemplo, para o arsênio, baseia-se na Portaria n.º 2.914/2011 como referência para concentração na água potável, enquanto, para água subterrânea, baseia-se na Resolução Conama n.º 396/2008 e nos valores orientadores para solo e água subterrânea do Estado de São Paulo Cetesb - DD 256/2016/E. No caso das águas doces, salinas e salobras,

a referência foi a Resolução Conama n.º 357/2005 e, para o solo, a Resolução Conama n.º 420/2009 e valores orientadores para solo e água subterrânea do Estado de São Paulo Cetesb - DD 256/2016/E (COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO, 2017).

Sendo elementos amplamente dispersos nos ambientes e universalmente presentes, os metais podem ser encontrados em praticamente todos os meios. Dessa forma, existem no país vários outros mecanismos reguladores da exposição a metais presentes em diferentes substâncias como, por exemplo, alimentos (RDC n.º 42) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013), fertilizantes (Instrução Normativa SDA n.º 27, 5 de junho de 2006) (BRASIL, 2006), tintas (Lei n.º 11.762, de 1º de agosto de 2008) (BRASIL, 2008). Essa Lei limita a presença de chumbo nos materiais de uso infantil, como brinquedos, material escolar, tintas imobiliárias, vernizes e materiais similares de revestimento utilizados em locais onde crianças possam frequentar.

Quanto à exposição ocupacional, a legislação brasileira, por meio do decreto n.º 3.048, de 6 de maio de 1999, que aprovou o regulamento da previdência social, admite uma lista de ocupações que oferecem risco de exposições aos metais berílio, cádmio, cromo, chumbo, manganês, mercúrio, tungstênio e o metaloide arsênio, e reconhece estes como agentes patogênicos causadores de doenças relacionadas ao trabalho. Essas ocupações podem ser encontradas no Quadro 32.

Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Resolução - RDC nº 42, 29 de agosto de 2013. Dispõe sobre o Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Limites Máximos de Contaminantes Inorgânicos em Alimentos. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 150, n. 168, p. 33-35, 30 ago. 2013.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for cadmium**. Atlanta: ATSDR, 2012. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=48&tid=15>. Access in: 29 July 2019.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for nickel**. Atlanta: ATSDR, 2005. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf>. Access in: 29 July 2018.

AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Priority list of hazardous substances that will be the subject of toxicological profiles**. [Atlanta]: ATSDR, 2017. Available at: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/>. Access in: 30 July 2019.

ANCONA, C. *et al.* A survey on lifestyle and level of biomarkers of environmental exposure in residents in Civitavecchia (Italy). **Annali dell'Istituto Superiore Di Sanita**, Roma, v. 52, n. 4, p. 488-494, Oct./Dec. 2016.

APREA, M. C. *et al.* Urinary levels of metal elements in the non-smoking general population in Italy: SIVR study 2012-2015. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 298, p. 177-185, Dec. 2018.

ARABIDOPSIS thaliana. *In*: WIKIPEDIA: a enciclopédia livre. Flórida: Wikimedia Foundation, 2019. Disponível em: https://pt.wikipedia.org/w/index.php?title=Arabidopsis_thaliana&oldid=56524927. Acesso em: 27 dez. 2019.

BARAKAT, M. A. New trends in removing heavy metals from industrial wastewater. **Arabian Journal of Chemistry**, [s.l.], v. 4, n. 4, p. 361-377, Oct. 2011.

BERNARD, A. Cadmium & its adverse effects on human health. **Indian Journal of Medical Research**, Mumbai, v. 128, n. 4, p. 557-564, Oct. 2008.

BERNHARD, D.; ROSSMANN, A.; WICK, G. Metals in cigarette smoke. **IUBMB Life**, London, v. 57, n. 12, p. 805-809, Dec. 2005.

BESADA, V.; GONZALEZ, J. J.; SCHULTZE, F. Mercury, cadmium, lead, arsenic, copper and zinc concentrations in albacore, yellow fin tuna and big eye tuna from the Atlantic Ocean. **Ciencias Marinas**, Ensenada, Mexico, v. 32, n. 2B, p. 439-445, 2006.

BESADA, V.; SERICANO, J. L.; SCHULTZE, F. An assessment of two decades of trace metals monitoring in wild mussels from the Northwest Atlantic and Cantabrian coastal areas of Spain, 1991-2011. **Environment International**, Amsterdam, v. 71, p. 1-12, 2014.

BEVERIDGE, R. *et al.* Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. **American Journal of Industrial Medicine**, New York, v. 53, n. 5, p. 476-485, May 2010.

BRASIL. Decreto no 3.048, de 6 de maio de 1999. Aprova o Regulamento da Previdência Social, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 137, n. 88, p. 50, 7 maio 1999.

BRASIL. Lei nº 11.762, de 1 de agosto de 2008. Fixa o limite máximo de chumbo permitido na fabricação de tintas imobiliárias e de uso infantil e escolar, vernizes e materiais similares e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 145, n. 148, p. 1, 4 ago. 2008.

BRASIL. Lei nº 12.187, de 29 de dezembro de 2009. Institui a Política Nacional sobre Mudança do Clima - PNMC e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 146, n. 248-A, p. 109-110, 29 dez. 2009.

BRASIL. Lei nº 12.305, de 2 de agosto de 2010. Institui a Política Nacional de Resíduos Sólidos; altera a Lei n. 9.605, de 12 de fevereiro de 1998; e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 147, n. 147, p. 3-8, 03 ago. 2010.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa SDA nº 27, de 5 de junho de 2006**. Dispõe sobre a importação ou comercialização, para produção, de fertilizantes, corretivos, inoculantes e biofertilizantes. Brasília, DF: Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2006. Disponível em <http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-agricolas/fertilizantes/legislacao/in-sda-27-de-05-06-2006-alterada-pela-in-sda-07-de-12-4-16-republicada-em-2-5-16.pdf>. Acesso em: 14 ago. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.914, 12 de dezembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 148, n. 239, p. 39-46, 14 dez. 2011.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Consulta pública**: chumbo em tintas. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente, [2017-2018]. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/component/k2/item/11618-participe-da-consulta-p%C3%BAblica-%E2%80%93-chumbo-em-tintas>. Acesso em: 14 ago. 2019.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Convenção de Minamata sobre mercúrio**: texto e anexos. [Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente], 2013. Disponível em http://www.mma.gov.br/images/arquivo/80037/Mercurio/Convencao_Minamata.pdf. Acesso em: 19 ago. 2019.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. **Segurança química**. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente, [2003?]. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/seguranca-quimica>. Acesso em: 14 ago. 2019.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Segurança química. **Gestão de substâncias químicas**. Brasília, DF: Ministério do Meio Ambiente, [s. d]. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/seguranca-quimica/gestao-das-substancias-quimicas>. Acesso em: 14 ago. 2019.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. **Normas Regulamentadoras**. Brasília, DF: Ministério do Trabalho e Emprego, 1978a. Disponível em: <https://enit.trabalho.gov.br/portal/index.php/seguranca-e-saude-no-trabalho/sst-menu/sst-normatizacao/sst-nr-portugues?view=default>. Acesso em: 19 ago. 2019.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. **NR7**: Programa de Controle Médico em Saúde Ocupacional. Brasília, DF, 1978b. Disponível em <http://trabalho.gov.br/images/Documentos/SST/NR/NR7.pdf>. Acesso em 24 jul. 2018.

BRASIL. Ministério do Trabalho e Emprego. **NR 15**: Atividades e Operações Insalubres. Brasília, DF, 1978c. Disponível em: <http://trabalho.gov.br/seguranca-e-saude-no-trabalho/normatizacao/normas-regulamentadoras/norma-regulamentadora-n-15-atividades-e-operacoes-insalubres>. Acesso em: 19 ago. 2019.

BUSCHINELLI, J. T.; KATO, M. **Manual para interpretação de informações sobre substâncias químicas**. São Paulo: Fundacentro, 2011.

CARNEIRO, J. M. T. *et al.* Evaluation of silicon influence on the mitigation of cadmium-stress in the development of Arabidopsis thaliana through total metal content, proteomic and enzymatic approaches. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, Stuttgart, v. 44, p. 50-58, June 2017.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Fourth national Report on human exposure to environmental chemicals**: updated tables. Atlanta, GA: CDC, 2018. v. 1. Disponível em: https://www.cdc.gov/exposure-report/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Mar2018.pdf. Acesso em: 28 ago. 2019.

CHEN, A. *et al.* Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008. **Environmental Health Perspectives**, Durham, v. 121, n. 2, p. 181-186, Feb. 2013.

CHEN, S. S. *et al.* Trace elements and heavy metals in poultry and livestock meat in Taiwan. **Food Additives & Contaminants: Part B Surveillance**, Abingdon, v. 6, n. 4, p. 231-236, 2013.

CHEN, Z. *et al.* Mitigation of Cd accumulation in paddy rice (*Oryza sativa* L.) by Fe fertilization. **Environmental Pollution**, Essex, England, v. 231, p. 549-559, Dec. 2017.

CHERFI, A.; ABDOUN, S.; GACI, O. Food survey: levels and potential health risks of chromium, lead, zinc and copper content in fruits and vegetables consumed in Algeria. **Food Chemical Toxicology**, v. 70, p. 48-53, Aug. 2014.

CHRISTENSEN, K. L.Y. Metals in blood and urine, and thyroid function among adults in the United States 2007-2008. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, Jena, Germany, v. 216, n. 6, p. 624-632, Nov. 2013.

COMPANHIA AMBIENTAL DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Ficha de informação toxicológica**: arsênio. São Paulo: CETESB, 2017. Disponível em: <https://cetesb.sp.gov.br/laboratorios/wp-content/uploads/sites/24/2013/11/Arsenio.pdf>. Acesso em: 28 ago. 2019.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 401, de 4 de novembro de 2008. Estabelece os limites máximos de chumbo, cádmio e mercúrio para pilhas e baterias comercializadas no território nacional e os critérios e padrões para o seu gerenciamento ambientalmente adequado, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 145, n. 215, p. 108-109, 5 nov. 2008.

CONSELHO NACIONAL DO MEIO AMBIENTE (Brasil). Resolução nº 420, de 28 de dezembro de 2009. Dispõe sobre critérios e valores orientadores de qualidade do solo quanto à presença de substâncias químicas e estabelece diretrizes para o gerenciamento ambiental de áreas contaminadas [...]. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 146, n. 249, p. 81-84, 30 dez. 2009.

COPE, W. G.; LEIDY, R. B.; HODGSON, E. Classes of toxicants: use classes - metals. *In*: Hodgson, E. (ed.). **A textbook of modern toxicology**. 4th. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2010. p. 49-55.

CORDY, P. *et al.* Characterization, mapping, and mitigation of mercury vapour emissions from artisanal mining gold shops. **Environmental Research**, Amsterdam, v. 125, p. 82-91, Aug. 2013.

DONKIN, S. G.; OHLSON, D. L.; TEAF, C. M. Properties and effects of metals. *In*: WILLIAMS, P. L.; JAMES, R. C.; ROBERTS, S. M. (ed.). **Principles of toxicology**. 2nd. ed. New York: John Wiley & Sons, Inc, 2000. p. 325-343.

EKINO, S. *et al.* Minamata disease revisited: an update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. **Journal of the Neurological Sciences**, Amsterdam, v. 262, n. 1-2, p. 131-144, Nov. 2007.

FEKI-TOUNSI, M. *et al.* Low-level arsenic exposure is associated with bladder cancer risk and cigarette smoking: a case-control study among men in Tunisia. **Environmental Science and Pollution Research**, Landsberg, Germany, v. 20, n. 6, p. 3923-3931, June 2013.

GALAL, T. M. *et al.* Metal uptake capability of *Cyperus articulatus* L. and its role in mitigating heavy metals from contaminated wetlands. **Environmental Science Pollution Research**, Landsberg, Germany, v. 24, p. 21636-21648, Sep. 2017.

GATTO, N. M. *et al.* Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: a meta-analysis. **Cancer Epidemiology**, Amsterdam, v. 34, n. 4, p. 388-399, Aug. 2010.

GARRY, V. F. *et al.* Biomarker Correlations of Urinary 2,4-D Levels in Foresters: Genomic Instability and Endocrine Disruption. **Environm Health Perspect.**, Research Triangle Park, v. 109, n. 5, p. 495-500, 2001.

GIDLOW, D. A. Lead toxicity. **Occupational Medicine**, Oxford, UK, v. 65, n. 5, p. 348-356, July 2015.

GOYER, R. A.; CLARKSON, T. W. Toxic effects of metals. *In*: KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett & doull's toxicology: the basic science of poisons**. 7th. ed. New York: McGraw-Hill, 2008. cap. 23.

GRIMSRUD, T. K.; PETO, J. Persisting risk of nickel related lung cancer and nasal cancer among Clydach refiners. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 63, n. 5, p. 365-366, 2006.

HUSS, J. Health hazards of heavy metals. *In*: COUNCIL OF EUROPE. **Parliamentary assembly**. Luxembourg: Social, Health and Family Affairs Committee, 2011. Available at: <http://semantic-pace.net/tools/pdf.aspx?doc=aHR0cDovL2Fzc2VtYmx5LmNvZS5pbmQvbnVveG1sL1hS-ZWYvWDJlURxLWV4dHluYXNwP2ZpbGVpZD0xMjg0OCZsYW5nPU-VO&xsl=aHR0cDovL3NlbnVudGljcGFjZS5uZXQvWHNsdc9QZGYvWFJl-Zi1XRClBVC1YTUwyUERGLnhzbA==&xsltparams=ZmlsZWlkPTEyODE4>. Access in: 28 ago. 2019.

IEIS, A. C. Riscos socioambientais dos resíduos tecnológicos: uma análise do tema na legislação e suas implicações para a sociedade. **Revista Tecnologia e Sociedade**, Curitiba, v. 14, n. 33, 2011.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Arsenic, metals, fibres and dusts**: a review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 100-C). Available at: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>. Access in: 21 Dec. 2019.

JAISHANKAR, M. *et al.* Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. **Interdisciplinary Toxicology**, Bratislava, v. 7, n. 2, p. 60-72, June 2014.

JESUS, L. D.; MOREIRA, F. R. Impact of exposure to low levels of mercury on the health of dental workers. **Acta Scientiarum**, Maringá, v. 38, n. 2, p. 219-229, 2016.

JESUS, L. D.; MOREIRA, M. F. R. Riscos ocasionados pelos elementos metálicos para a saúde pública e meio ambiente. *In*: BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde e ambiente para as populações do campo, da floresta e das águas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2015. p. 155-174.

JOMOVA, K. *et al.* Arsenic: toxicity, oxidative stress and human disease. **Journal of Applied Toxicology**, Chichester, v. 31, n. 2, p. 95-107, Mar. 2011.

KALAHASTHI, R. B.; RAJMOHAN, H. R.; RAJAN, B. K. Assessment of functional integrity of liver among workers exposed to soluble nickel compounds during nickel plating. **Indian Journal of Occupational and Environmental Medicine**, Mumbai, v. 10, n. 2, p. 78-81, 2006.

KHLIFI, R. *et al.* Biomonitoring of cadmium, chromium, nickel and arsenic in general population living near mining and active industrial areas in Southern Tunisia. **Environmental Monitoring and Assessment**, Dordrecht, v. 186, n. 2, p. 761-779, Feb. 2014.

LI, P. *et al.* Mercury exposures and symptoms in smelting workers of artisanal mercury mines in Wuchuan, Guizhou, China. **Environmental Research**, Amsterdam, v. 107, n. 1, p. 108-114, 2008.

LI, Y. *et al.* The hazard of chromium exposure to neonates in Guiyu of China. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 403, n. 1-3, p. 99-104, Sep. 2008.

LI, Z. *et al.* A review of soil heavy metal pollution from mines in China: Pollution and health risk assessment. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 468-469, p. 843-853, Jan. 2014.

LINOS, A. *et al.* Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial area of Greece - An ecological study. **Environmental Health**, London, v. 10, n. 1, p. 50, May 2011.

MOEIRA, F. R.; MOREIRA, J. C. Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e seu significado para a saúde. **Revista Panamericana de Salud Publica**, Washington, DC, v. 15, n. 2, p. 119-129, 2004.

NATUME, R.Y.; SANT'ANNA, F.S.P. Resíduos eletroeletrônicos: um desafio para o desenvolvimento sustentável e a nova lei da Política Nacional de Resíduos Sólidos. *In*: INTERNATIONAL WORKSHOP ADVANCES IN CLEANER PRODUCTION, 3., 2011, São Paulo. **Trabalhos apresentados [...]**. São Paulo: Universidade Paulista, 2011.

NORDBERG, G. F. *et al.* (ed.). **Handbook on the toxicology of metals**. California: Elsevier, 2007.

OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION. Permissible Exposure Limits - OSHA. **Annotated table Z-1**. Washington, DC: Occupational Safety and Health Administration, [2018]. Available at: <https://www.osha.gov/dsg/annotated-pels/tablez-1.html>. Access in: 30 July 2019.

PALTSEVA, A. *et al.* Accumulation of arsenic and lead in garden-grown vegetables: factors and mitigation strategies. **Science of the Total Environment**, Amsterdam, v. 640-641, p. 273-283, 2018.

PORTO, M. F. S.; MATTOS, U. A. O. TEMA: a tecnologia ecologicamente mais adequada como uma estratégia preventiva a ser perseguida. **Produção**, São Paulo, v. 4, n. 3, p. 25-31, 1994.

PRASHANTH, L. *et al.* A review on role of essential trace elements in health and disease. **Journal of Dr. NTR University of Health Sciences**, India, v. 4, n. 2, p. 75-85, 2015.

RICE, K. M. *et al.* Environmental mercury and its toxic effects. **Journal of Preventive Medicine & Public Health**, Seoul, v. 47, n. 2, p. 74-83, Mar. 2014.

RIZVI, A.; KHAN, M. S. Heavy metal induced oxidative damage and root morphology alterations of maize (*Zea mays* L.) plants and stress mitigation by metal tolerant nitrogen fixing *Azotobacter chroococcum*. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, Amsterdam, v. 157, p. 9-20, Mar. 2018.

SAGE, A. P. *et al.* Oncogenomic disruptions in arsenic-induced carcinogenesis. **Oncotarget**, Albany, NY, v. 8, n. 15, p. 25736-25755, Apr. 2017.

SATARUG, S. *et al.* Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. **Environmental Health Perspectives**, Bethesda, Maryland, v. 118, n. 2, p. 182-190, Feb. 2010.

SCHAUMLÖFFEL, D. Nickel species: analysis and toxic effects. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, [s.l.], v. 26, n. 1, p. 1-6, Jan. 2012.

SEET, R. C. *et al.* Inhalational nickel carbonyl poisoning in waste processing workers. **Chest**, [s.l.], v. 128, n. 1, p. 424-429, 2005.

SENDURAN, C. *et al.* Mitigation and treatment of pollutants from railway and highway runoff by pocket wetland system: a case study. **Chemosphere**, Oxford, v. 204, p. 335-343, Aug. 2018.

SHANKAR, S.; SHANKER, U.; SHIKHA. Arsenic contamination of groundwater: a review of sources, prevalence, health risks, and strategies for mitigation. **Scientific World Journal**, New York, v. 2014, 18 p., Oct. 2014.

SHEN, H. M.; ZHANG, Q. F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. **Environmental Health Perspectives**, [Durham], v. 102, Suppl. 1, p. 275-282, 1994.

SONG, Y. *et al.* Effects of chronic chromium(vi) exposure on blood element homeostasis: An epidemiological study. **Metallomics**, Cambridge, v. 4, n. 5, p. 463-472, May 2012.

SOTO, J. M. O. G. *et al.* Norma regulamentadora (NR -15), da Portaria n. 3214, de 8.6.1978, do Ministério do Trabalho (atual Ministério do Trabalho e Emprego): um pouco de sua história e considerações do grupo que a elaborou: parte 1. **Revista ABHO de Higiene Ocupacional**, São Paulo, ano 9, n. 21, p. 6-17, Set. 2010.

SOUZA, V. de; KONRAD, O.; GONÇALVES JUNIOR, A. C. Contaminação por chumbo, riscos, limites legais e alternativas de remediação. **Vereadas do Direito**, Belo Horizonte, v. 13, n. 25, p. 249-276, jan./abr. 2016.

TCHOUNWOU, P. B. *et al.* Heavy Metals Toxicity and the Environment. **Experientia Supplementum**, Basel, v. 101, p. 133-164, 2012.

TELISMAN, S. *et al.* Lead effect on blood pressure in moderately lead-exposed male workers. **American Journal of Industrial Medicine**, [Hoboken], v. 45, n. 5, p. 446-454, May 2004.

TRUCHON G. *et al.* **Guide de surveillancebiologique de l'exposition**: stratégie de prélèvement et interprétation des résultats. 7. ed. Montréal: Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, 2012. Disponível em: <http://www.irsst.qc.ca/media/documents/PubIRSST/T-03.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2018.

TÜRKMEN, A.; TEPE, Y.; TÜRKMEN, M. Metal levels in tissues of the European anchovy, *Engraulis encrasicolus* L., 1758, and picarel, *Spicara smaris* L., 1758, from Black, Marmara and Aegean Seas. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, New York, v. 80, n. 6, p. 521-525, June 2008.

UL-HAQ, N. *et al.* Drinking water: a major source of lead exposure in Karachi, Pakistan. **East Mediterranean Health Journal**, Cairo, v. 17, n. 11, p. 882-886, Nov. 2011.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. **Final review of scientific information on lead**. [Nairobi, Kenya]: UNEP, 2010. Available at: https://www.cms.int/sites/default/files/document/UNEP_GC26_INF_11_Add_1_Final_UNEP_Lead_review_and_appendix_Dec_2010.pdf. Access in: 31 July 2019.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. **Leaded petrol Pphase-out: global status as at March 2017**. [Nairobi, Kenya]: UNEP, 2017. 1 Map. Available at: https://wedocs.unep.org/bitstream/handle/20.500.11822/17542/MapWorldLead_March2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Access in: 31 July 2019.

UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA. Mercado em foco. **Conheça as medidas de prevenção, mitigação e remediação ambiental**. [Santa Catarina]: Universidade do Sul de Santa Catarina, [2018?]. Disponível em: <https://mercadoemfoco.unisul.br/conheca-as-medidas-de-prevencao-mitigacao-e-remediacao-ambiental/>. Acesso em: 19 Dec. 2019.

VIMERCATI, L. *et al.* Non-occupational exposure to heavy metals of the residents of an industrial area and biomonitoring. **Environmental Monitoring and Assessment**, Dordrecht, v. 188, n. 12, p. 673, Dec. 2016.

WANG, B.; WANG, Y.; WANG, W. Retention and mitigation of metals in sediment, soil, water, and plant of a newly constructed root-channel wetland

(China) from slightly polluted source water. **SpringerPlus**, Switzerland, v. 3, p. 326, June 2014.

WANG, T. *et al.* Renal impairment caused by chronic occupational chromate exposure. **International Archives of Occupational and Environmental Health**, Berlin, v. 84, n. 4, p. 393-401, Apr. 2010.

WEERASUNDARA, L. *et al.* Health risk assessment of heavy metals in atmospheric deposition in a congested city environment in a developing country: Kandy City, Sri Lanka. **Journal of Environmental Management**, London, v. 220, p. 198-206, Aug. 2018.

WELLING, R. *et al.* Chromium VI and stomach cancer: a meta-analysis of the current epidemiological evidence. **Occupational and Environmental Medicine**, London, v. 72, n. 2, p. 151-159, Feb. 2015.

ZHENG, H. *et al.* Analysis of trace metals and perfluorinated compounds in 43 representative tea products from South China. **Journal of Food Science**, Chicago, v. 79, n. 6, p. C1123-1129, 2014.

AGROTÓXICOS

Introdução

No Brasil, o Decreto Federal n.º 4.074, de 4 de janeiro de 2002, que regulamenta a Lei Federal n.º 7.802, de 11 de julho de 1989, em seu Artigo 1º, Inciso IV, define o termo agrotóxico como:

Produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso nos setores de produção, no armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas, nas pastagens, na proteção de florestas, nativas ou plantadas, e de outros ecossistemas e de ambientes urbanos, hídricos e industriais, cuja finalidade seja alterar a composição da flora ou da fauna, a fim de preservá-las da ação danosa de seres vivos considerados nocivos, bem como as substâncias e produtos empregados como desfolhantes, dessecantes, estimuladores e inibidores de crescimento (BRASIL, 2002, p. 1).

Entende-se que os agrotóxicos são substâncias utilizadas para combater organismos indesejados (insetos, larvas, fungos e carrapatos) e para controle do crescimento de vegetação, entre outras funções.

Outros termos têm sido utilizados para se referir a agrotóxicos, como venenos, remédios, defensivos, praguicidas ou pesticidas. Apesar disso, cada termo carrega significados que podem minimizar o risco do agente ou levar a medidas mais cuidadosas de prevenção de intoxicações como o termo veneno, que deve estar expresso nas embalagens dos produtos, conforme legislação vigente. É importante destacar que o termo agrotóxico utilizado na legislação brasileira, ao invés de defensivo agrícola, foi uma grande conquista obtida pela sociedade, a fim de evidenciar o efeito tóxico dessas substâncias contra os

interesses dos setores econômicos que procuram minimizar e ocultar os danos para que aumente o uso (LONDRES, 2012).

O uso dos agrotóxicos foi amplamente difundido após a segunda guerra mundial, sendo essas substâncias empregadas na agricultura e na saúde pública com o objetivo de aumentar a produtividade agrícola e controlar os vetores de doenças infecciosas, respectivamente (CARSON, 2010). Além dessas aplicações, os agrotóxicos também são utilizados em atividades pecuárias, no tratamento de madeira, no armazenamento de grãos e sementes, no controle de parasitas e em produtos sanitários de uso domiciliar (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 1996; RIGOTTO, AGUIAR, 2015).

No Brasil, os agrotóxicos começaram a ser utilizados na década de 1950, primeiramente na saúde pública para o controle dos vetores de doenças como a malária, doença de chagas, entre outras (BRASIL, 2003). Posteriormente, com a expansão da monocultura no país, essas substâncias passaram a ser utilizadas em grande escala na agricultura (MORAGAS; SCHNEIDER, 2003). Um dos principais fatores determinantes do uso de agrotóxicos pela agricultura brasileira foram os grandes incentivos governamentais que condicionavam o crédito agrícola à aquisição de agrotóxicos, a partir da instalação de multinacionais no país, ao final da década de 1970 (PORTO, 2013).

Desde 2008, o Brasil está entre os maiores consumidores de agrotóxicos do mundo (CARNEIRO *et al.*, 2015). De acordo com os dados oficiais (Sindiveg) hospedados no

site da Campanha Permanente contra os Agrotóxicos e pela Vida, entre os anos de 2012 a 2014, a comercialização de agrotóxicos no país cresceu de 823.226 toneladas para 914.220 toneladas, o que correspondeu no ano de 2014 a uma movimentação de 12.248.546 US\$. Com relação à comercialização dos ingredientes ativos no país, o relatório de Indicadores de Desenvolvimento Sustentável (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2017) apresenta alguns dados interessantes: 1) entre os anos de 2000 a 2014, o consumo de ingredientes ativos (IA) por área plantada (ha) cresceu de 3,2 kg/ha para 6,7 kg/ha, o que representa um aumento de mais de 100% no consumo; 2) Em 2014, entre os principais ingredientes ativos de agrotóxicos, o herbicida glifosato foi o mais consumido no Brasil (193.947,9 toneladas), seguido do herbicida 2,4-D ácido (36.513,5 toneladas) e do inseticida acefato (26.190,5 toneladas); 3) o Estado de Roraima ocupa o primeiro lugar de uso de agrotóxicos (9,7 kg/ha), seguido de São Paulo (8,8 kg/ha), Rondônia (8,2 kg/ha) e Goiás (7,3 kg/ha). Entretanto, os dados de uso e comercialização de agrotóxicos no país ainda apresentam diversas lacunas, como a não publicização dos volumes e produtos aplicados por alimento e por município, dificultando o planejamento de uma série de medidas de prevenção de intoxicações e de contaminação ambiental. Apesar da existência de órgãos governamentais responsáveis pela regulação, fiscalização e registro dos agrotóxicos no país, é sabido que existe no Brasil um forte comércio ilegal dessas substâncias (PERES; MOREIRA, 2007), o que agrava ainda mais o risco de exposição humana aos agrotóxicos.

Classificação dos agrotóxicos

A classificação dos agrotóxicos pode ser feita baseada na natureza dos organismos a serem controlados ou no

mecanismo de ação do princípio ativo, pelo grupo químico a que pertencem ou ainda pela sua toxicidade e periculosidade ambiental. Considerando o uso pretendido, os agrotóxicos podem ser classificados como inseticidas, fungicidas, herbicidas, raticidas, acaricidas, desfolhantes, entre outros. No entanto, será abordada brevemente neste capítulo a classificação quanto ao grupo químico e à toxicidade.

Quanto ao grupo químico

Os agrotóxicos podem ser classificados em diversos grupos, sendo os principais os OC, os OF, os carbamatos e os piretroides (UNITED STATES, 2016).

Organoclorados

Os agrotóxicos do grupo químico OC têm sua estrutura química formada de carbono, hidrogênio e cloro. Esses compostos possuem ação principalmente inseticida (CHOPRA *et al.*, 2011), mas também são capazes de agir como fungicidas, raticidas, herbicidas e acaricidas (EVANGELISTA DE DUFFARD; DUFFARD, 1996). São considerados Poluentes Orgânicos Persistentes pela sua característica de lenta degradação ambiental e capacidade de se bioacumular nos organismos e de sofrer o processo de biomagnificação⁵ na cadeia alimentar (CHOPRA *et al.*, 2011).

Esses compostos foram muito utilizados nas décadas de 1950 e 1960, mas, por conta dos problemas causados ao meio ambiente e à saúde humana, foram proibidos em diversos países (MARONI *et al.*, 2000). No Brasil, os OC foram utilizados primeiro na saúde pública, no combate aos vetores de doença, e posteriormente foram empregados na agricultura (ALMEIDA *et al.*, 2007; MASCARENHAS, 2006). Em 2 de setembro de 1985, a portaria MAPA n.º 329 proibiu o uso e comercialização dos OC no

⁵ Biomagnificação é caracterizada pelo aumento da concentração dos compostos a cada nível da cadeia alimentar, sendo encontradas as maiores concentrações nos organismos que ocupam os níveis tróficos mais elevados, como os mamíferos.

país, com algumas exceções, tais como a aplicação na saúde pública e em situações emergenciais na agricultura (BRASIL, 1985). Embora os OC tenham sido banidos de vários países há décadas, dada sua persistência ambiental, é possível observar níveis detectáveis desses compostos na população (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009; DELGADO *et al.*, 2002; SANTOS FILHO *et al.*, 1993).

Mesmo com o alerta dos perigos do uso dos OC datado da década de 1960, e com as identificações de efeitos adversos à saúde por estudos epidemiológicos realizados desde então, o DDT – importante composto pertencente ao grupo dos OC – foi utilizado de forma intensa no passado pelo Brasil para o combate aos vetores de doenças infecciosas como a malária (BARRETO, CASTRO, 1947; MASCARENHAS, 2006). Somente em 2009, o DDT teve a fabricação, importação, exportação, manutenção em estoque, comercialização e o uso totalmente proibidos no país (BRASIL, 2009). O dicofol também foi banido recentemente em sua última reavaliação (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

Organofosforados

Os OF são compostos derivados basicamente dos ácidos fosfóricos e tiosfosfóricos (MARONI *et al.*, 2000). Ao contrário dos OC, os OF apresentam rápida degradação ambiental, sendo reconhecidos como agrotóxicos não persistentes (UNITED STATES, 2017).

Os OF estão entre os agrotóxicos com maior toxicidade aguda. Ainda, após a proibição dos OC em diversos países, estes passaram a ser amplamente empregados, sendo ainda hoje um dos grupos químicos mais utilizados na agricultura, em casas, jardins e na prática veterinária (REIGART; ROBERTS, 1999). Esses compostos são classificados como inseticidas, mas também é possível observar OF com ação herbicida, acaricida e nematicida (MARONI *et al.*, 2000).

Recentemente, no Brasil, a Anvisa proibiu alguns ingredientes ativos de agrotóxicos do grupo dos OF dada a sua elevada toxicidade: metamidofós (RDC n.º 1 de 14/1/2011), triclorfom (RDC n.º 37 16/8/2010), forato (RDC n.º 12 13/3/2015) e parationa metílica (CP n.º 8 de 19/1/2012).

INIBIDORES DA COLINESTERASE

Os agrotóxicos dos grupos OF e carbamatos são classificados como neurotóxicos, tendo em vista a sua capacidade em inibir a atividade das enzimas colinesterases (acetilcolinesterase – AchE e butirilcolinesterase – BChE). Todavia, a inibição das colinesterases pelos carbamatos é menos estável, mais curta e facilmente reversível quando comparado aos OF (MARONI *et al.*, 2000; UNITED STATES, 2017).

Carbamatos

Os carbamatos são ésteres do ácido carbâmico, onde o átomo de nitrogênio é substituído por um grupo metil (KLAASSEN, 2013). Assim como os OF, os carbamatos são inseticidas não persistentes muito utilizados em casas, jardins e na agricultura. Além do emprego no combate aos insetos, os carbamatos também são utilizados como nematicida, fungicida e herbicida (MARONI *et al.*, 2000; REIGART, ROBERTS, 1999).

Piretroides

Os piretroides são substâncias sintéticas desenvolvidas a partir da piretrina, um éster do ácido crisântemo encontrado em plantas do gênero *Chrysanthemum*, com maior estabilidade ambiental (UNITED STATES, c2017). São muito utilizados na agricultura, em campanhas de saúde pública e no ambiente doméstico (RIGOTTO; AGUIAR, 2015). Seu uso intenso e que leva à exposição de uma grande parte

da população, rural e urbana requer maior atenção quanto aos possíveis danos causados por essas substâncias, em especial, àqueles oriundos de exposição crônica.

Quanto à toxicidade

A classificação toxicológica dos agrotóxicos para fins de bula e rotulagem é baseada no grau de toxicidade aguda dessas substâncias, sendo dividida em cinco categorias, além da inclusão do item “não classificado”, válido para produtos de baixíssimo potencial de dano (RDC n.º 294, 29 de julho de 2019), conforme apresentado no Quadro 34.

Todavia, o fato de a classificação toxicológica ser realizada a partir dos efeitos agudos dos agrotóxicos pode gerar uma falsa ideia de segurança para os produtos, em especial, os das classes III e IV (FREDERICO; COSTA, 2003).

Na prática, essa classificação pode levar à não adoção de medidas de segurança, tais como o não uso de equipamento de proteção e a utilização de dosagens acima das recomendadas, bem como dificultar a associação de problemas de saúde ao uso desses produtos.

Quadro 34 - Classificação toxicológica dos agrotóxicos de acordo com a toxicidade aguda

	CATEGORIA 1	CATEGORIA 2	CATEGORIA 3	CATEGORIA 4	CATEGORIA 5	NÃO CLASSIFICADO
	EXTREMAMENTE TÓXICO	ALTAMENTE TÓXICO	MODERADAMENTE TÓXICO	POUCO TÓXICO	IMPROVÁVEL CAUSAR DANO AGUDO	NÃO CLASSIFICADO
PICTOGRAMA					Sem símbolo	Sem símbolo
PALAVRA DE ADVERTÊNCIA	PERIGO	PERIGO	PERIGO	CUIDADO	CUIDADO	Sem advertência
ORAL	Fatal se ingerido	Fatal se ingerido	Tóxico se ingerido	Nocivo se ingerido	Pode ser perigoso se ingerido	-
DÉRMICA	Fatal em contato com a pele	Fatal em contato com a pele	Tóxico em contato com a pele	Nocivo em contato com a pele	Pode ser perigoso em contato com a pele	-
INALATÓRIA	Fatal se inalado	Fatal se inalado	Tóxico se inalado	Nocivo se inalado	Pode ser perigoso se inalado	-
COR DA FAIXA	VERMELHO	VERMELHO	AMARELO	AZUL	AZUL	VERDE

Fonte: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2019.

É importante salientar que a exposição aos agrotóxicos pode gerar inclusive efeitos crônicos decorrentes da longa exposição a baixas doses. Porém, tais efeitos não são considerados nos critérios de classificação de toxicidade para fins de registro e reavaliação. Alguns agrotóxicos como o ingrediente ativo glifosato é classificado na monografia da Anvisa como pouco tóxico - Classe IV, mas é considerado provável carcinogênico para seres humanos (Grupo 2A) pela Iarc (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c2018).

Exposição ambiental e ocupacional

A exposição aos agrotóxicos pode ocorrer pelas vias dérmica, oral e respiratória, sendo a alimentação a principal forma de exposição da população geral (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2009). Todavia, casos de exposição mais intensa, em geral, ocorrem entre indivíduos ocupacionalmente expostos (SILVA *et al.*, 2005), entre os quais se destacam os seguintes profissionais (LONDRES, 2012):

- Trabalhadores da agricultura e pecuária.
- Agentes de controles de endemias.
- Trabalhadores de firmas desinsetizadoras.
- Trabalhadores de transporte e comércio dos agrotóxicos.
- Trabalhadores de indústrias de formulação de agrotóxicos.

Visto que no Brasil predomina a agricultura convencional, com uso intensivo de agroquímicos, entre os profissionais ocupacionalmente expostos, ressaltam-se os agricultores

como uma categoria de grande vulnerabilidade (CARNEIRO, *et al.* 2015). Diversas atividades desempenhadas no campo expõem esses trabalhadores diretamente, conforme descrito nos estudos de Faria, Rosa e Facchini (2009), com plantadores de pêssego, e de Campos *et al.* (2016), com plantadores de fumo, da área rural no Sul do país. A exposição a esses produtos ocorre por meio da manipulação dessas substâncias no preparo, na aplicação de “caldas”, na limpeza de equipamento utilizados na sua aplicação, no hábito de reentrar no local após a aplicação e na lavagem de roupas contaminadas. Além disso, o não uso ou utilização inadequada dos EPI, o reaproveitamento de embalagens e seu armazenamento e descarte inadequados, bem como a contaminação do lençol freático e posterior consumo da água contaminada, contribuem para maior exposição desses trabalhadores (ABREU, 2014).

Em razão das características físico-químicas dos agrotóxicos, que lhes permite serem dispersos pelo ar, água e solo, os familiares dos agricultores e a população residente nas áreas de produção agrícola estão expostos aos maiores níveis dessas substâncias, quando comparados à população geral (RIGOTTO; AGUIAR, 2015). No que se refere especificamente à exposição de familiares de agricultores, a contaminação das roupas utilizadas durante as atividades desenvolvidas no campo serve como importante veículo para o transporte de agrotóxicos, viabilizando principalmente a exposição dos indivíduos responsáveis pela sua lavagem (ABREU, 2014).

Destacam-se, ainda, os efeitos tóxicos sobre o desenvolvimento embrionário e o sistema reprodutivo (SARPA *et al.*, 2007, 2010), sendo as gestantes, crianças e adolescentes mais susceptíveis a essas exposições, seja por questões inerentes ao metabolismo, que podem torná-las mais passíveis de algumas substâncias, seja por questões relacionadas às funções imunológicas e endócrinas que

nem sempre são consideradas durante o processo de avaliação de segurança realizado no processo de registro (FRIEDRICH, 2013). Outras questões de cunho comportamental social diferenciado, incapacidade de tomada de decisão em relação às exposições, bem como maior expectativa de vida e, portanto, maior tempo de exposição a substâncias tóxicas ao longo da vida são fatores que contribuem para maior risco de doenças nesse grupo populacional (CARNEIRO, *et al.*, 2015; ORTEGA GARCÍA *et al.*, 2005).

Efeitos sobre a saúde

A exposição aos agrotóxicos pode gerar efeitos agudos, subagudos, subcrônicos e crônicos. A intoxicação aguda ocorre após exposição a uma dose elevada desses compostos por um período de até 24 horas, com o surgimento dos efeitos imediatamente após o contato ou depois de alguns dias (KLAASSEN, 2013). Entre os sintomas gerais de intoxicação aguda estão: tontura, fraqueza, cólicas abdominais, irritação nos olhos, visão turva, dor de cabeça, irritabilidade, cansaço, dormência, coceira na pele, diarreia, falta de apetite, enjoo, vômito, tremores, convulsão,

falta de ar e aceleração dos batimentos cardíacos (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE, 1996).

É importante sensibilizar os profissionais de saúde, pois os efeitos agudos da exposição aos agrotóxicos podem ser confundidos com intoxicações por outros compostos químicos ou mesmo doenças infecciosas e, muitas vezes, não são notificados (KLAASSEN, 2013). Assim, a realização do diagnóstico deve considerar o histórico de exposições ocupacionais e ambientais dos indivíduos que apresentarem sinais e sintomas sugestivos de intoxicação por agrotóxicos, especialmente em áreas rurais (RIGOTTO *et al.*, 2012).

As intoxicações crônicas caracterizam-se por exposições pequenas ou moderadas a uma ou múltiplas substâncias por um longo período (KLAASSEN, 2013). Nesses casos, o surgimento dos sintomas é mais tardio, podendo levar semanas ou anos para se manifestarem, acarretando por vezes danos irreversíveis. Entre os principais problemas causados por essas exposições, destacam-se os efeitos endócrinos, neurotóxicos, reprodutivos, imunológicos e câncer (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2018; MOSTAFALOU, ABDOLLAHI, 2013; RIGOTTO, AGUIAR, 2015) (Quadro 35).

Quadro 35 - Classificação e efeitos crônicos dos dez ingredientes ativos de agrotóxicos mais utilizados no Brasil

Agrotóxico ^a	Classificação quanto à toxicidade aguda	Grupo químico	Principais efeitos crônicos ^b encontrados na literatura
Glifosato	Classe IV	Glicerina substituída	Linfoma não Hodgkin (evidência limitada) em estudos de coorte; capaz de induzir tumores em diversos tecidos em roedores e induzir danos no DNA e cromossomas em células humanas e de roedores
Cipermetrina	Classe II	Piretroide	Aberração cromossômica, ruptura de DNA, micronúcleo, troca de cromátides irmãs, desregulação endócrina, problemas neurológicos e reprodutivos

Continua

Continuação

Óleo mineral	Classe IV	Hidrocarboneto alifático	Câncer de pele, principalmente escroto
Enxofre	Classe IV	Inorgânico	Aberração cromossômica
2,4-D ácido	Classe I	Ácido ariloxialcanóico	Capaz de induzir sarcoma e astrocitomas em animais e estresse oxidativo, imunossupressão, desregulação hormonal e problemas reprodutivos em estudos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>
Atrazina	Classe III	Triazina	Aberração cromossômica, ruptura de DNA, troca de cromátides irmãs, desregulação endócrina, disfunção mitocondrial
Metamidofós	Classe I	OF	Aducto de DNA, aberração cromossômica, micronúcleo, desregulação endócrina, problemas cardiovasculares, neurológicos e reprodutivos
Acefato	Classe III	OF	
Carbedazim	Classe III	Benzimidazol	Aducto de DNA, aberração cromossômica, ruptura de DNA

Fontes: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, [2018?]; International Agency for Research on Cancer, c2018.

Legendas: a: Ingrediente ativo; b: Classificação de efeitos crônicos por grupos químicos; 2,4-D: (2,4-dichlorophenoxy) acetic acid.

Sistemas de notificação de intoxicação no Brasil

Os dois principais sistemas de notificação de intoxicação do Brasil são o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), gerenciados pelo Ministério da Saúde e pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), respectivamente.

O Sinan é responsável pelo registro e processamento dos dados sobre doenças e agravos de notificação compulsória; ou seja, eventos cujo registro é obrigatório pelos profissionais de saúde. Em 31 de agosto de 2010, a portaria GM/MS n.º 2.472 incluiu os casos de intoxicação por

agrotóxicos na lista de agravos de notificação compulsória, tornando obrigatório o registro desses eventos no Sinan. A notificação deve ser imediata até 24 horas quando ocorrer acidente de trabalho grave, fatal e em crianças e adolescentes.

Entre 2007 e 2017, houve um aumento de 117% dos casos notificados no Sinan de intoxicação exógena por agrotóxicos, sendo que o total acumulado no período alcançou 54.914 casos. Entre os Estados que mais notificaram casos de intoxicação exógena por agrotóxicos, no período observado, foram Paraná (8.954 casos), São Paulo (7.731 casos), Minas Gerais (6.830 casos) e Pernambuco (4.801 casos). O Amapá (4 casos) foi o estado que menos notificou (Tabela 13).

O Sinitox é responsável pela compilação, análise e divulgação dos casos de intoxicação por diferentes agentes, entre eles, os agrotóxicos. Em 2012, o Sinitox registrou um total de 99.035 eventos de intoxicação em humanos, dos quais 9.736 (10%) foram atribuídos aos agrotóxicos (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2012). Embora o quantitativo de casos de intoxicação por agrotóxicos notificados não seja desprezível, esses dados evidenciam a grande subnotificação dos casos no país. O Ministério da Saúde

estima que, para cada evento de intoxicação por agrotóxico notificado, há outros 50 casos não notificados, contribuindo para a invisibilidade da magnitude do problema (LONDRES, 2012). Faz-se necessário reverter esse quadro de subnotificação, especialmente quanto às intoxicações crônicas, a fim de promover a vigilância em saúde das populações expostas ou potencialmente expostas aos agrotóxicos e, dessa forma, subsidiar ações de proteção à saúde desse grupo em especial.

Tabela 13 - Número de Notificações por Intoxicação* no Sistema de Informação de Agravos de Notificação por Estado. Período: 2007-2017

UF	2007	2017	Diferença (N)	Incremento (%)
Acre	0	22	22	100
Alagoas	55	117	62	113
Amapá	0	1	1	100
Amazonas	1	28	27	2.700
Bahia	99	192	93	94
Ceará	82	130	48	59
Distrito Federal	0	44	44	100
Espírito Santo	76	445	369	486
Goiás	97	333	236	243
Maranhão	8	44	36	450
Mato Grosso	56	91	35	63
Mato Grosso do Sul	62	125	63	102

Continua

Continuação

Minas Gerais	193	691	498	258
Pará	6	104	98	1.633
Paraíba	23	90	67	291
Paraná	916	679	-237	-26
Pernambuco	314	375	61	19
Piauí	25	53	28	112
Rio de Janeiro	21	44	23	110
Rio Grande do Norte	1	26	25	2.500
Rio Grande do Sul	49	431	382	780
Rondônia	54	123	69	128
Roraima	1	20	19	1.900
Santa Catarina	157	380	223	142
São Paulo	278	940	662	238
Sergipe	1	14	13	1.300
Tocantins	42	144	102	243
TOTAL	2617	5686	3069	117

Fonte: Brasil, c2007.

Notas: *Categoria: Agrotóxicos agrícolas, agrotóxicos domésticos, agrotóxico saúde pública.

1. Excluídos casos não residentes no Brasil.

2. Períodos Disponíveis/Período - Corresponde aos anos de notificação dos casos.

3. CAT - Comunicação de acidente de trabalho.

4. Dados de 2007 atualizados em 27/7/2012.

5. Dados de 2008 a 2012 atualizados em 15/1/2018.

6. Dados de 2013 a 2017 atualizados em 15/1/2018, sujeitos à revisão.

Agrotóxicos e câncer

A exposição aos agrotóxicos tem sido sugerida como uma das condições potencialmente associadas ao desenvolvimento do câncer (PERES; MOREIRA, 2003). Estudos toxicológicos apontam os seguintes mecanismos de atuação dos agrotóxicos no corpo humano, capazes de desencadear os processos degenerativos das doenças crônicas (ACQUAVELLA *et al.*, 2003): 1) redução da atividade das enzimas AchE e BChE ocasionando danos neurológicos e transtornos mentais; 2) atuação como desreguladores endócrinos provocando a inibição ou hiperestimulação de hormônios sexuais (estrogênio e testosterona), tendo como consequência a esterilidade, infertilidade, malformações congênitas e alterações endócrinas; 3) efeitos carcinogênicos induzidos por mutações no DNA, alterações epigenéticas, presença de polimorfismos genéticos que inibem os mecanismos de reparo do DNA ou alteram a expressão gênica de enzimas que atuam no metabolismo dos agrotóxicos, instabilidade genômica, aberrações cromossômicas e formação de ROS (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c2018).

Nesse sentido, destaca-se que o lindano, gama-hexaclorociclohexano (HCH), um OC muito utilizado no país para o combate de vetores de doenças até o final da década de 1970 (DIAS, 2011), é classificado pela IARC como carcinogênico para humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2015). Outros agrotóxicos que merecem destaque pelo uso intenso no passado e na atualidade são o DDT e o glifosato, respectivamente, classificados pela IARC como prováveis cancerígenos para humanos; ou seja, substâncias cujas evidências de carcinogenicidade são suficientes em experimentos animais,

mas são limitadas para humanos. A malationa e a diazinona também foram classificadas recentemente pela IARC como prováveis agentes carcinogênicos para seres humanos e o 2, 4-D, como possivelmente carcinogênico para seres humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, c2018).

Com relação aos efeitos carcinogênicos dos agrotóxicos, a IARC (2019) considera em suas avaliações periódicas critérios rigorosos de causalidade para o estabelecimento do potencial carcinogênico de uma substância química, a saber: plausibilidade biológica (comprovação científica dos mecanismos bioquímicos, hormonais, genéticos etc. em estudos experimentais *in vivo* ou *in vitro*), temporalidade (a exposição precisa preceder o efeito), efeito dose-resposta (há um gradiente progressivo da exposição: quanto maior a dose da exposição, maior o dano causado), consistência da associação (ocorre a repetição dos achados para diferentes populações), coerência (o critério de coerência é satisfeito quando a associação encontrada não entra em conflito com o que é conhecido sobre a história natural e a biologia da doença). Assim, o potencial de carcinogenicidade dos agrotóxicos são classificados em cinco categorias, de acordo com o Quadro 36.

Conforme pode ser observado no Quadro 37, entre as substâncias autorizadas para uso em agrotóxicos no Brasil, três foram classificadas pelas monografias da IARC como provável carcinógeno para humanos (Grupo 2A) e duas como possíveis carcinógenos para humanos (Grupo 2B). Além disso, ao analisar o Sistema de Informação Integrado de Risco da US-EPA, duas foram classificadas na categoria B2, provável carcinógeno para humanos e sete na categoria C, possível carcinógeno para humanos.

Quadro 36 - Sistema de classificação da IARC e agrotóxicos classificados

GRUPO	Definição	Classificação	Número de agentes classificados	Agrotóxicos
1	Carcinógeno para humanos	Existem evidências suficientes de carcinogenicidade tanto em seres humanos, quanto em animais experimentais	120	Lindano
2A	Provável carcinógeno para humanos	Existem evidências limitadas em seres humanos e suficiente em animais (limitada significa que houve associação positiva, mas outros fatores não podem ser excluídos; normalmente por falta de outros estudos semelhantes)	82	DDT, Dieldrin, Aldrin (metabolizado a dieldrin), malation, glifosato, diazinona, captafol. Exposição ocupacional na pulverização e aplicação de inseticidas não arsenicais
2B	Possível carcinógeno para humanos	Existem evidências limitadas de carcinogenicidade em seres humanos e em animais	302	Paration, clordano, diclorvós, heptacloro, 2,4-D, clorotalonil, mirex, tetraclorvinfós, clorofenoxi herbicidas, HCH, HCB
3	Não classificável quanto à carcinogenicidade para humanos	Não existem estudos suficientes para avaliação de carcinogenicidade	501	Triclorfom, carbaril, eldrin, metoxiclor, disulfiram, dicofol, simazina, tiram, parationa metílica, metil carbamato, atrazina, zineb, maneb cimetidina, permetrina, deltrametrina
4	Provável não carcinógeno para humanos	Existem evidências que indicam provável falta de carcinogenicidade em seres humanos e animais experimentais	1	-

Fonte: Adaptado de International Agency on Research Cancer, c2018.

Quadro 37 - Substâncias autorizadas para uso em agrotóxicos no Brasil com potencial carcinogênico

Substâncias autorizadas*	Classificação	Link para acesso à fonte de informação**
A02 - Acefato	Categoria C, possível carcinógeno para humanos (EPA)	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0354_summary.pdf
C18 - Clorotalonil	Grupo 2B, possível carcinógeno para humanos (IARC)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-11.pdf
D10 - Diazinona	Grupo 2A, provável carcinógeno para humanos (IARC)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112-09.pdf
D13 - Diclorvós	Grupo 2B, possível carcinógeno para humanos (IARC)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol53/mono53-11.pdf

Continua

Continuação

D27 - 2,4-D (2,4-Diclorofenoxiacético)	Grupo 2B, possível carcinógeno para humanos (Iarc)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol113/mono113-03.pdf
F14 - Folpete	Categoria B2, provável carcinógeno para humanos (EPA)	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0242_summary.pdf
F18 - Fosetil	Categoria C, possível carcinógeno para humanos (EPA)	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0159_summary.pdf
G01 - Glifosato	Grupo 2A, provável carcinógeno para humanos (Iarc)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112-10.pdf
L02 - Linurom	Categoria C, possível carcinógeno para humanos (EPA)	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0170_summary.pdf
M01 - Malationa	Grupo 2A, provável carcinógeno para humanos (Iarc)	http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/mono112-07.pdf
M14 - Metidationa	Categoria C, possível carcinógeno para humanos (EPA)	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0341_summary.pdf
M16 - Metolacoloro	Categoria C, possível carcinógeno para humanos (EPA)	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0074_summary.pdf
O04 - Orizalina	Categoria C, possível carcinógeno para humanos (EPA)	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0083_summary.pdf
P01 - Paraquate	Categoria C, possível carcinógeno para humanos (EPA)	https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0183_summary.pdf

Fonte: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, [2018?]; International Agency for Research on Cancer, 2017, 2018; United States, 1988a, 1988b, 1988c, 1989a, 1989b, 1989c, 1989d.

Nota: *Informações retiradas das monografias de agrotóxicos autorizadas pela Anvisa.

Agrotóxicos e insegurança alimentar e nutricional

De acordo com o artigo 2º da Lei n.º 11.346, de 15 de setembro de 2006, que cria o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional,

a alimentação adequada é direito fundamental do ser humano, inerente à dignidade da pessoa humana e indispensável à realização dos direitos consagrados na Constituição Federal, devendo o poder público adotar as políticas e ações que se façam necessárias para promover e garantir a segurança alimentar e nutricional da população (BRASIL, 2006, p. 1).

Segundo o Conselho Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional,

situações de insegurança alimentar e nutricional podem ser detectadas a partir de diferentes tipos de problemas, tais como fome, obesidade, doenças associadas à má alimentação, o consumo de alimentos de qualidade duvidosa ou prejudicial à saúde, estrutura de produção de alimentos predatória em relação ao ambiente natural ou às relações econômicas e sociais; alimentos e bens essenciais com preços abusivos e a imposição de padrões alimentares que não respeitam a diversidade cultural (2004, p.4).

Já é bem estabelecido pela literatura científica que o modelo de cultivo com o intensivo uso de agrotóxicos gera

malefícios não apenas para o ambiente, como também para a saúde humana (CARNEIRO *et al.*, 2015; LONDRES, 2011; SOARES, 2010). Portanto, está associado à insegurança alimentar e nutricional da população e à violação do direito humano à alimentação adequada, garantido no artigo 6º da Constituição da República Federativa do Brasil de 1988 (BRASIL, 1988).

Destaca-se que o modelo agrícola atual prioriza as monoculturas, tais como cana-de-açúcar, milho, soja e algodão, em detrimento aos cultivos de subsistência, destinados principalmente ao abastecimento interno da população (LUZ, 2014). Consequentemente, apesar de o Brasil ser um dos maiores produtores de alimentos do mundo e possuir políticas públicas destinadas à garantia da segurança e soberania alimentar e nutricional, parte significativa da população não tem acesso aos alimentos básicos à sua subsistência (FREGOLENTE, 2010).

Essa situação de insegurança alimentar e nutricional também tem atingido a população rural, particularmente os agricultores familiares, e estão relacionadas às mudanças no uso da terra, e à redução do autoconsumo, da renda, do acesso e da disponibilidade de alimentos (BALEM, SILVEIRA, 2005; FREGOLENTE, 2010; LUZ, 2014). Como reflexo desse novo cenário, espera-se que haja um aumento no consumo de alimentos ultraprocessados (ex.: refrigerantes e outras bebidas açucaradas, doces, biscoitos, salgadinhos, cereais matinais) nesse grupo populacional e, consequentemente, do sobrepeso, obesidade e outras doenças crônicas (LUZ, 2014).

Apesar de não ser prática brasileira a avaliação de resíduos de agrotóxicos em alimentos ultraprocessados, estudos internacionais observaram a presença desse tipo de resíduo nas amostras analisadas (CASTILLO LANCELOTTI *et al.*, 2011; CENTRE FOR SCIENCE AND ENVIRONMENT, 2006). Por exemplo, pesquisa desenvolvida pelo *Centre*

for Science and Environment, em Nova Deli, Índia, em 2006, com 57 amostras de 11 diferentes marcas de refrigerantes identificou uma quantidade de resíduos totais de 11,85 ppb, valor 24 vezes superior ao limite máximo permitido (0,5 ppb). Entre os 15 OC e 13 OF avaliados, o lindano, o isômero delta do hexaclorohexano, o clorpirifós, o heptacloro e a malationa foram os mais comuns. O lindano (Grupo 1 - IARC) estava presente em 100% das amostras analisadas, em uma média de concentração 53,7 vezes superior ao limite máximo recomendado. A malationa (Grupo 2A - IARC), o isômero delta do hexaclorohexano (Grupo 2B - IARC) e o heptacloro (Grupo 2B - IARC) foram identificados em 38,6%, 100% e 72% das amostras, respectivamente, em concentrações médias também superiores às recomendadas (CENTRE FOR SCIENCE AND ENVIRONMENT, 2006).

Considerando que o Brasil é o maior consumidor mundial de agrotóxicos (CARNEIRO *et al.*, 2015) e que os principais ingredientes utilizados para a formulação de alimentos ultraprocessados sejam a soja, o milho e a cana-de-açúcar – culturas que mais utilizam agrotóxicos no país (PIGNATI *et al.*, 2017) – resultados similares ou até mesmo mais preocupantes podem ser esperados.

Quanto aos resultados do Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos referentes ao período de 2013-2015, que avaliou 232 agrotóxicos e 25 alimentos de origem vegetal *in natura* ou minimamente processados, destaca-se que, entre as 12.051 amostras analisadas, coletadas no mercado varejista das capitais de todo país, 19,7% (n=2.371) eram amostras insatisfatórias, seja por encontrar ingredientes ativos de agrotóxicos não autorizados para a cultura e/ou por apresentar o limite máximo de resíduos superior ao recomendado. Os agrotóxicos acefato (categoria C - US-EPA), clorpirifós e carbendazim foram os que apresentaram maior índice de detecções irregulares. Entretanto, é importante sinalizar que os dois

agrotóxicos mais consumidos no Brasil, os herbicidas glifosato (Grupo 2A - IARC) e 2,4-D ácido (Grupo 2B - IARC), não foram avaliados nesta pesquisa (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016).

Mediante o exposto, e frente à ausência de reavaliação toxicológica periódica dos agrotóxicos, desconhecimento da nocividade das substâncias que estão no mercado, bem como dos efeitos ao longo prazo da multiexposição (CARNEIRO *et al.*, 2015), fica evidente o cenário nacional de insegurança alimentar e a necessidade de apoio da

população brasileira à produção de alimentos orgânicos e livres de agrotóxicos, em consonância com a Política Nacional de Agroecologia e Produção Orgânica (BRASIL, 2012).

Leis, Decretos e Portarias

O Quadro 38 apresenta as principais leis, decretos, portarias e resoluções nacionais referentes ao tema agrotóxico.

Quadro 38 - Principais Leis, Decretos, Portarias e Resoluções relacionadas à temática dos agrotóxicos

Política	Legislação	Comentários
Política Nacional do Meio Ambiente	Lei n.º 6.938 de 1981	Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, constitui o Sistema Nacional do Meio Ambiente, cria o Conama e institui o Cadastro Técnico Federal de Atividades e instrumentos de Defesa Ambiental
Lei Federal dos Agrotóxicos	Lei n.º 7.802 de 1989	Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências
Alteração da Lei Federal dos Agrotóxicos	Lei n.º 9.974 de 2000	Altera a Lei n.º 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências
Alteração da Lei Federal de agrotóxicos	Decreto n.º 4.074 de 2002	Regulamenta a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências
Política Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional	Decreto n.º 7.272 de 2010	Regulamenta a Lei no 11.346, de 15 de setembro de 2006, que cria o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional - SISAN com vistas a assegurar o direito humano à alimentação adequada, institui a Política Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional - PNSAN, estabelece os parâmetros para a elaboração do Plano Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional, e dá outras providências

Continua

Continuação

Política Nacional de Alimentação e Nutrição	Portaria n.º 2.715 de 17 de novembro de 2011	As ações relacionadas à regulação de alimentos devem estar coordenadas e integradas à garantia da inocuidade e qualidade nutricional de alimentos, com o fortalecimento institucional dos setores comprometidos com a saúde pública e a transparência do processo regulatório - em especial dos agrotóxicos em alimentos, aditivos e alimentos destinados a grupos populacionais com necessidades alimentares específicas. Além disso, destaca a atual complexidade da cadeia produtiva de alimentos que coloca a sociedade brasileira diante de novos riscos à saúde, como a presença de agrotóxicos, aditivos, contaminantes, organismos geneticamente modificados e a inadequação do perfil nutricional dos alimentos
Plano de Ações Estratégicas para o enfrentamento de doenças crônicas não transmissíveis 2011-2022	Criado em 2011 pelo Ministério da Saúde	No plano, constam ações referentes ao tema agrotóxicos: ações do eixo I – Vigilância, Informação, Avaliação e Monitoramento: - Avaliar a associação entre a exposição dos trabalhadores da cultura de fumo ao agrotóxico e ao tabaco e os efeitos em sua saúde. E ações do eixo II – promoção da Saúde: - Desenvolver e implementar metodologias e estratégias de educação e de comunicação de risco sobre os agravos decorrentes da exposição humana aos contaminantes ambientais, em especial, os agrotóxicos
Política Nacional de Saúde Integral das populações do campo, das florestas e água	Portaria n.º 2.866 de 2011	Institui a Política Nacional de Saúde Integral das Populações do Campo e da Floresta, no âmbito do SUS, como um instrumento norteador e legítimo do reconhecimento das necessidades de saúde das referidas populações, visando ao acesso aos serviços de saúde, à redução de riscos e aos agravos à saúde decorrente dos processos de trabalho e das tecnologias agrícolas e à melhoria dos indicadores de saúde e da qualidade de vida
Política Nacional de Saúde do Trabalhador e Trabalhadora	Portaria n.º 1.823 de 2012	Tem como objetivo definir os princípios, as diretrizes e as estratégias a serem observados pelas três esferas de gestão do Sistema Único de Saúde (SUS), para o desenvolvimento da atenção integral à saúde do trabalhador, com ênfase na vigilância, visando à promoção e à proteção da saúde dos trabalhadores e à redução da morbimortalidade decorrente dos modelos de desenvolvimento e dos processos produtivos
Política Nacional de Agroecologia e Produção Orgânica	Decreto n.º 7.794 de 2012	Objetiva integrar, articular e adequar políticas, programas e ações indutoras da transição agroecológica e da produção orgânica e de base agroecológica, contribuindo para o desenvolvimento sustentável e a qualidade de vida da população, por meio do uso sustentável dos recursos naturais e da oferta e consumo de alimentos saudáveis
Pacto Nacional de Alimentação Saudável		O art. 3º define os eixos do Pacto Nacional para Alimentação Saudável, entre elas deve-se considerar o aumento da oferta e da disponibilidade de alimentos saudáveis, com destaque aos provenientes da agricultura familiar, orgânicos, agroecológicos e da sociobiodiversidade; e a redução do uso de agrotóxicos e a promoção de modelos de produção de alimentos agroecológicos
Resolução da Anvisa	RDC n.º 4 de 2012	Dispõe sobre os critérios para realização dos estudos de resíduos de agrotóxicos para fins de registro de agrotóxicos no Brasil
Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde de pessoas com doenças crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde	Portaria n.º 874 de 2013	Ressalta-se que uma das diretrizes relacionadas à promoção da saúde no âmbito da Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer é o enfrentamento dos impactos dos agrotóxicos na saúde humana e no ambiente, por meio de práticas de promoção da saúde com caráter preventivo e sustentável

Fonte: Elaboração INCA.

Sites de interesse

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária: <http://www.anvisa.gov.br/>
- Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental: <http://www.cetesb.sp.gov.br/>
- U.S. Environmental Protection Agency: <http://www.epa.gov/>
- Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários: http://extranet.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons
- Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas: <http://www.fiocruz.br/sinitox/>
- International Agency for Research on Cancer: <http://www.iarc.fr/>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva: <http://www2.inca.gov.br/>
- www.contraagrototoxicos.org.br
- <http://www.agroecologia.org.br>

Referências

ABREU, P. H. B. de. **O agricultor familiar e o uso (in)seguro de agrotóxicos no município de Lavras**, MG. 2014. 205 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2014.

ACQUAVELLA, J. *et al.* Epidemiologic studies of occupational pesticide exposure and cancer: regulatory risk assessments and biologic plausibility. **Annals of Epidemiology**, New York, v. 13, n. 1, p. 1-7, Jan. 2003.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Monografias autorizadas**. Brasília, DF: ANVISA, [2018?]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/monografia-de-agrotoxicos/autorizadas>. Acesso em: 20 dez. 2019

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Memória de reunião - reavaliação toxicológica do ingrediente ativo**: Dicofol. Brasília, DF: ANVISA, 2002. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/111215/117761/dicofol.pdf/1f875757-f748-4d75-a655-dbb43836d-d77?version=1.0>. Acesso em: 20 ago. 2019.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos - PARA**: relatório das análises de amostras monitoradas no período de 2013 a 2015. Brasília, DF: ANVISA, 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **RDC nº 4 de 18 de janeiro de 2012**. Dispõe sobre os critérios para realização dos estudos de resíduos de agrotóxicos para fins de registro de agrotóxicos no Brasil. Brasília, DF: ANVISA, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Regulamentação. Anvisa aprova novo marco regulatório para agrotóxicos**. Brasília, DF: ANVISA, 2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/registros-e-autorizacoes/agrotoxicos/produtos/monografia-de-agrotoxicos/autorizadas>. Acesso em: 18 fev. 2020.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução-RDC nº 28, de 09 de agosto de 2010**. Regulamento Técnico para o Ingrediente Ativo Endossulfam em decorrência da Reavaliação Toxicológica. Brasília, DF: ANVISA, 2010.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Seminário volta a discutir mercado de agrotóxicos em 2012**. Brasília, DF: ANVISA, 2012.

ALMEIDA, F. V. *et al.* Persistent toxic substance (PTS) in Brazil. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 8, p. 1976-1985, 2007.

BARRETO, J. de B.; CASTRO, A. de. Diretrizes do combate à peste no Brasil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 45, n. 2, p. 377-393, jun. 1947.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil de 1988**: texto constitucional promulgado em 5 de outubro de 1988, com as alterações determinadas pelas Emendas Constitucionais de Revisão nos 1 a 6/94, pelas Emendas Constitucionais nos 1/92 a 91/2016 e pelo Decreto Legislativo no 186/2008. Brasília, DF: Senado Federal; Coordenação de Edições Técnicas, 2016.

BRASIL. Decreto nº 4.074, de 4 de janeiro de 2002. Regulamenta a Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, [...] e a fiscalização de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 139, n. 5, p. 1-12, 8 jan. 2002.

BRASIL. Decreto nº 7.272, de 25 de agosto de 2010. Regulamenta a Lei no 11.346, de 15 de setembro de 2006, que cria o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional - SISAN com vistas a assegurar o direito humano à alimentação adequada, institui a Política Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional - PNSAN, [...]. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 148, n. 163, p. 6, 26 ago. 2010.

BRASIL. Decreto nº 7.794, de 20 de agosto de 2012. Institui a Política Nacional de Agroecologia e Produção Orgânica. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 149, n. 162, p. 4-5, 21 ago. 2012.

BRASIL. Lei nº 6.938, de 31 de agosto de 1981. Dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente, seus fins e mecanismos de formulação e aplicação, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 119, n. 167, p. 16509-16512, 2 set. 1981.

BRASIL. Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989. Dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, a utilização, a importação, a exportação, o destino final dos resíduos e embalagens, o registro, a classificação, o controle, a inspeção e a fiscalização de agrotóxicos, [...]. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 127, n. 131, p. 11459, 12 jul. 1989.

BRASIL. Lei nº 9.974, de 6 de junho de 2000. Altera a Lei no 7.802, de 11 de julho de 1989, que dispõe sobre a pesquisa, a experimentação, a produção, a embalagem e rotulagem, o transporte, o armazenamento, a comercialização, a propaganda comercial, [...] de agrotóxicos, seus componentes e afins, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 138, n. 109-E, p. 1, 7 jun. 2000.

BRASIL. Lei nº 11.346, de 15 de setembro de 2006. Cria o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional - SISAN com vistas em assegurar o direito humano à alimentação adequada e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 143, n. 179, p. 1-2, 18 set. 2006.

BRASIL. Lei nº 11.936, de 14 de maio de 2009. Proíbe a fabricação, a importação, a exportação, a manutenção em estoque, a comercialização e o uso de diclorodifeniltricloreto (DDT) e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 146, n. 91, p. 1, 15 maio 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 874, de 16 de maio de 2013. Institui a Política Nacional para a Prevenção e Controle do Câncer na Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 150, n. 94, p. 129-132, 17 maio 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.823, de 23 de agosto de 2012. Institui a Política Nacional de Saúde do Trabalhador e da Trabalhadora. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 149, n. 165, p. 46-51, 24 ago. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.715, de 17 de novembro de 2011. Atualiza a Política Nacional de Alimentação e Nutrição. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 148, n. 221, p. 89-90, 18 nov. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.866, de 2 de dezembro de 2011. Institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), a Política Nacional de Saúde Integral das Populações do Campo e da Floresta (PNSIPCF). **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, ano 148, n. 232, p. 93, 5 dez. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de Prevenção e Controle da Malária - PNCM**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2003. (Série C. Projetos, programas e relatórios).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Sistema de Informação de Agravos de Notificação**: SINAN Net. [Brasília, DF: Ministério da Saúde, c2007]. 1 base de dados.

BRASIL. Portaria nº 329, de 02 de setembro de 1985. **Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil**: seção 1, Brasília, DF, ano 122, n. 168, p. 12941, 3 set. 1985.

CAMPOS, E. *et al.* Exposure to pesticides and mental disorders in a rural population of Southern Brazil. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 56, p. 7-16, Sep. 2016.

CARNEIRO, F. F. *et al.* (org.). **Dossiê ABRASCO**: um alerta sobre os impactos dos agrotóxicos na saúde. Rio de Janeiro: Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio; São Paulo: Expressão Popular, 2015.

CARSON, R. **Primavera silenciosa**. São Paulo: Editora Gaia, 2010. 328 p.

CASTILLO LANCELOTTI, C. *et al.* Determinación de residuos de pesticidas en alimentos. **Revista Española de Nutrición Comunitaria**, Madrid, v. 17, n. 3, p. 146-150, 2011.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Fourth national report on human exposure to environmental chemicals**. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, 2009. Available at: <https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/fourthreport.pdf>. Access in: 01 Aug. 2019.

CENTRE FOR SCIENCE AND ENVIRONMENT. CSE Report. **Analysis of pesticide residues in soft drinks**. New Delhi: CSE; Pollution Monitoring Laboratory, August 2006. Available at: <https://www.cseindia.org/analysis-of-pesticide-residues-in-soft-drinks-2006-7545>. Access in: 20 Dec. 2019.

CHOPRA, A. K.; SHARMA, M. K.; CHAMOLI, S. Bioaccumulation of organochlorine pesticides in aquatic system-an overview. **Environmental Monitoring and Assessment**, Dordrecht, v. 173, n. 1-4, p. 905-916, Mar. 2011.

CONSELHO NACIONAL DE SEGURANÇA ALIMENTAR E NUTRICIONAL. **Princípios e diretrizes de uma política de segurança alimentar e nutricional**: textos de referência da II Conferência Nacional de Segurança alimentar e Nutricional. Brasília, DF: CONSEA, 2004.

DELGADO, I. F. *et al.* Serum levels of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls among inhabitants of Greater Metropolitan Rio de Janeiro, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, p. 519-524, 2002.

DIAS, J. C. P. Os primórdios do controle da doença de Chagas (em homenagem a Emmanuel Dias, pioneiro do controle, no centenário de seu nascimento). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Uberaba, v. 44, supl. 2, p. 12-18, 2011.

EVANGELISTA DE DUFFARD, A. M.; DUFFARD, R. Behavioral toxicology, risk assessment, and chlorinated hydrocarbons. **Environmental Health Perspective**, Durham, v. 104, suppl. 2, p. 353-360, Apr. 1996.

FARIA, N. M. X.; ROSA, J. A. R. da; FACCHINI, L. A. Intoxicações por agrotóxicos entre trabalhadores rurais de fruticultura, Bento Gonçalves, RS. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 335-344, abr. 2009.

FREGOLENTE, A. **Segurança alimentar e nutricional**: a segurança alimentar e nutricional dos agricultores familiares no Projeto de Assentamento de Reforma Agrária Chico Mendes e os impactos causados pela expansão da monocultura. 2010. 107 f. Dissertação (Mestrado em Gestão Ambiental) - Universidad Tecnológica Intercontinental, Assunção, Paraguay, 2010.

FRIEDRICH, K. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. **Revista Vigilância Sanitária em Debate**: sociedade, ciência e tecnologia, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 2-15, Maio 2013.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. Sinitox: Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas. **Tabela 4 casos registrados de intoxicação e/ou enve-**

nenamento. Rio de Janeiro, 2012. 1 base de dados. Disponível em: http://www.fiocruz.br/sinitox/media/Tabela%204_2012.pdf. Acesso em: 19 ago. 2019.

GARRY, V. F. *et al.* Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption. **Environmental Health Perspectives**, Research Triangle Park, v. 109, n. 5, p.495-500, May 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Sistema IBGE de Recuperação Automática - SIDRA. **Indicadores de desenvolvimento sustentável** - IDS. Rio de Janeiro: IBGE, 2017. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/ids/tabelas>. Acesso em: 19 dez. 2019.

INSTITUTO BRASILEIRO DO MEIO AMBIENTE E DOS RECURSOS NATURAIS RENOVÁVEIS. **Produtos agrotóxicos e afins comercializados em 2009 no Brasil**: uma abordagem ambiental. Brasília, DF: IBAMA, 2010.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **ABC do câncer**: abordagens básicas para o controle do câncer. 2. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2012.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Exposição no trabalho e no ambiente. **Agrotóxico**. Rio de Janeiro: INCA, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/exposicao-no-trabalho-e-no-ambiente/agrotoxicos>. Acesso em: 28 fev. 2020.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Agentes classified by the IARC Monographs, volumes 1-125**. Lyon, France: IARC, 2019. Available at: <https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications/>. Access in: 20 Dec. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **DDT, Lindane, and 2,2-D**. Lyon: IARC, 2018. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 113). Available at: <https://publications.iarc.fr/550>. Access in: 23 Dec. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **List of classifications, volumes 1-123**. Lyon, France: IARC, c2018. Available at: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php. Access in: 31 July 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Occupational exposures in insecticide application, and some pesticides**. Lyon, France: IARC, 1991. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 53). Available at: <https://publications.iarc.fr/71>. Access in: 23 Dec. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER; WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances**. Lyon, France: IARC, 1999. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to

humans, v. 73). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73/mono73-11.pdf>. Access in: 23 Dec. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some norganophosphate insecticides and herbicides**. Lyon: IARC, 2017. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 112). Available at: <https://publications.iarc.fr/549>. Access in: 23 Dec. 2019.

KAREN, F. Desafios para a avaliação toxicológica de agrotóxicos no Brasil: desregulação endócrina e imunotoxicidade. **Vigilância Sanitária em Debate**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 2, p. 2-15, 2013.

KLAASSEN, C. D. (ed.). **Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons**. 8th ed. New York: McGraw-Hill Education, 2013.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. (org.). **É veneno ou é remédio?: agrotóxicos, saúde e ambiente**. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2003.

LONDRES, F. **Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida**. Rio de Janeiro: Rede Brasileira de Justiça Ambiental; Articulação Nacional de Agroecologia, 2011.

LONDRES, F. **Agrotóxicos no Brasil: um guia para ação em defesa da vida**. 2. ed. Rio de Janeiro: Rede Brasileira de Justiça Ambiental; Articulação Nacional de Agroecologia, 2012.

LUZ, V. G. **(In)segurança alimentar e nutricional em agricultores familiares e o uso da terra no município de Ibiúna, SP**. 2014. 182 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2014.

MARONI, M. *et al.* Biological monitoring of pesticide exposure: a review: introduction. **Toxicology**, Limerick, v. 143, n. 1, p. 1-118, Feb. 2000.

MASCARENHAS, R. dos S. História da saúde pública no Estado de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 3-13, 2006.

MORAGAS, W. M.; SCHNEIDER, M. de O. Biocidas: suas propriedades e seu histórico no Brasil. **Caminhos de Geografia**, Uberlândia, v. 4, n. 10, p. 26-40, set. 2003.

MOSTAFALOU, S.; ABDOLLAHI, M. Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. **Toxicology and Applied Pharmacology**, New York, v. 268, n.2, p. 157-177, Apr. 2013.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Manual de vigilância da saúde de populações expostas a agrotóxicos**. Brasília, DF: OPAS, 1996.

ORTEGA GARCÍA, J. A. *et al.* Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. **Acta Pediátrica Española**, Madrid, v. 63, p. 140-149, 2005.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. Saúde e ambiente em sua relação com o consumo de agrotóxicos em um polo agrícola do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, suppl. 4, p. S612-S621, 2007.

PIGNATI, W. A. *et al.* Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil: uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 10, p. 3281-3293, 2017.

PORTO, M. F. Injustiça ambiental no campo e nas cidades: do agronegócio quí-mico-dependente às zonas de sacrifício urbanas. *In*: PORTO, M. F.; PACHECO, T.; LEROY, J. P. (org.). **Injustiça ambiental e saúde no Brasil: o mapa de conflitos**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2013. cap. 4.

REIGART, J. R.; ROBERTS, J. R. (ed.). **Recognition and management of pesticide poisonings**. 5th ed. Washington, DC: United States Environmental Protection Agency, 1999.

RIGOTTO, R. M.; AGUIAR, A. C. P. Invisibilidade ou invisibilização dos efeitos crônicos dos agrotóxicos à saúde?: desafios à ciência e às políticas públicas. *In*: NOGUEIRA, R. P. *et al.* (org.). **Observatório Internacional de Capacidades Humanas, Desenvolvimento e Políticas Públicas**. Brasília, DF: Universidade de Brasília; Rio de Janeiro: Fiocruz, 2015. (Estudos e análises, 2). p. 47-89.

RIGOTTO, R. M. *et al.* O verde da economia no campo: desafios à pesquisa e às políticas públicas para a promoção da saúde no avanço da modernização agrícola. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 17, n. 6, p. 1533-1542, 2012.

SANTOS FILHO, E. *et al.* Concentrações sanguíneas de metais pesados e praguicidas organoclorados em crianças de 1 a 10 anos. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 27, n. 1, p. 59-67, 1993.

SARPA, M. *et al.* Developmental toxicity of triphenyltin hydroxide in mice. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [s.l.], v. 49, n. 1, 43-52, Oct. 2007.

SARPA, M. *et al.* Postnatal development and fertility of offspring from mice exposed to Triphenyltin (Fentin) Hydroxide during pregnancy and lactation. **Journal of Toxicology and Environmental Health: part A**, v. 73, n. 13/14, p. 965-971, Jun. 2010.

SILVA, J. M. da *et al.* Pesticides and work: a dangerous combination for the Brazilian agricultural worker's health. **Ciência e Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 4, p. 891-903, 2005.

SOARES, W. L. **Uso dos agrotóxicos e seus impactos à saúde e ao ambiente: uma avaliação integrada entre a economia, a saúde pública, a ecologia e a agricultura**. 2010. 162 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública e Meio Ambiente) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2010.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **Integrated Risk Information System**. IRIS. Washington, DC: Environmental Protection Agency, 2019. Available at: <https://www.epa.gov/iris>. Access in: 29 Aug 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. **Acephate; CASRN 30560-19-1**. [Washington, DC]: EPA, 1989a. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0354_summary.pdf. Access in: 23 Dec. 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. **Folpet; CASRN 133-7-3**. [Washington, DC]: EPA, 1988a. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0242_summary.pdf. Access in: 23 Dec. 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. **Fosetyl-al; CASRN 39148-24-8**. [Washington, DC]: EPA, 1988b. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0159_summary.pdf. Access in: 23 Dec. 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. **Linuron; CASRN 330-55-2**. [Washington, DC]: EPA, 1989b. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0170_summary.pdf. Access in: 23 Dec. 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. **Methodathion; CASRN 950-37-8**. [Washington, DC]: EPA, 1989c. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0341_summary.pdf. Access in: 23 Dec. 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. **Metolachlor; CASRN 51218-45-2**. [Washington, DC]: EPA,

1990. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0074_summary.pdf. Access in: 23 Dec. 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. **Oryzalin; CASRN 19044-88-3**. [Washington, DC]: EPA, 1989d. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0083_summary.pdf. Access in: 23 Dec. 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System. **Paraquat; CASRN 1910-42-5**. [Washington, DC]: EPA, 1988c. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0183_summary.pdf. Access in: 23 Dec. 2019.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. Integrated risk in pesticide products. **Chemically-related groups of active ingredients**. [Washington, DC]: EPA, 2016. Available at: <https://www.epa.gov/ingredient-used-pesticide-products/chemically-related-groups-active-ingredients>. Access in: 28 Feb. 2020.

UNITED STATES. Environmental Protection Agency. **Pesticides**. Washington, DC: Environmental Protection Agency, 2017. Available at: <http://www.epa.gov/pesticides/about/types.htm>. Access in: 01 Aug. 2019.

WEISENBURGER, D. D. Human health effects of agricultural use. **Human Pathology**, Philadelphia, v. 24, n. 6, p. 571-576, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Manual on development and use of FAO and WHO specifications for pesticides**. 1st ed. 2nd rev. Rome: WHO; FAO, 2010

TRANSGÊNICOS

Introdução

Transgênicos ou organismos geneticamente modificados (OGM) são organismos (plantas, animais, microrganismos ou vírus) que têm inserido em seu genoma uma sequência de DNA manipulado em laboratório por técnicas moleculares ou biotecnológicas. O DNA inserido pode ser da mesma espécie, de outra espécie, sintético, ou uma mescla deles.

O Brasil ocupa a posição de segundo maior produtor de plantas transgênicas no mundo, perdendo somente para os Estados Unidos, e a área cultivada ultrapassa 40 milhões de hectares em nosso país. As principais lavouras transgênicas cultivadas são a soja, o milho e o algodão. Um tipo de feijão e um de eucalipto ainda não estão sendo cultivados, mas já obtiveram aprovação da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio)⁶.

Atualmente, os exemplos mais conhecidos de transgênicos são as plantas, bactérias, leveduras, camundongos, peixes, ovelhas e cabras, mas teoricamente qualquer ser vivo pode ser transformado em laboratório em um organismo transgênico. Outros exemplos de produtos biotecnológicos derivados da transgenia são os medicamentos como a insulina e as vacinas recombinantes.

A biotecnologia é utilizada há várias décadas, algumas técnicas foram desenvolvidas a partir de 1973 e possibilitam o corte e a ligação de fragmentos de DNA independente de sua origem. Particularmente, sequências de DNA (genes ou não) podem ser isoladas de um ou mais organismos, sintetizadas, ligadas a sequências regulatórias e inseridas em outros organismos. A fonte desses genes pode ser qualquer organismo vivo ou não (sintético) e o organismo receptor, qualquer organismo ou vírus, como por exemplo, uma variedade de uma espécie de planta cultivada.

Dessa forma, uma nova característica – não existente nas variedades cultivadas – poderia ser introduzida com essa técnica, denominada inicialmente de DNA recombinante e posteriormente visando a vantagens mercadológicas, passou a ser chamada impropriamente de engenharia genética. Rapidamente, parte da comunidade científica e alguns ramos da indústria identificaram o potencial do novo mercado que se abria pelo fato de que a introdução de novas características em qualquer espécie teria apenas dois limites: a imaginação do pesquisador e a identificação ou construção das sequências de DNA apropriadas. Enganaram-se. O tempo se encarregou de demonstrar outros limites e muitos efeitos adversos. Dos produtos anunciados por essa tecnologia, até o presente, poucos foram obtidos. Passados 45 anos, poucas caracte-

⁶ A CTNBio é uma instância colegiada multidisciplinar, criada por meio da Lei n.º 11.105, de 24 de março de 2005, cuja finalidade é prestar apoio técnico consultivo e assessoramento ao Governo Federal na formulação, atualização e implementação da Política Nacional de Biossegurança relativa à OGM, bem como no estabelecimento de normas técnicas de segurança e pareceres técnicos referentes à proteção da saúde humana, dos organismos vivos e do meio ambiente, para atividades que envolvam a construção, experimentação, cultivo, manipulação, transporte, comercialização, consumo, armazenamento, liberação e descarte de OGM e derivados. Mais informações no site: <http://ctnbio.mcti.gov.br/a-ctnbio>.

terísticas originárias da tecnologia do DNA recombinante estão em uso e há necessidade de avaliar os riscos para a saúde humana (alergias) e o meio ambiente (poluição genética, surgimento de superpragas e danos a espécies circundantes) (LEITE, 2007).

Com base nesse contexto inicial e no desenvolvimento de OGM e seus derivados, este capítulo trata das limitações e da suposta precisão da tecnologia do DNA recombinante, das promessas feitas, dos principais resultados obtidos e produtos gerados, dos riscos da tecnologia e de seus produtos.

O capítulo também aborda os danos já constatados, decorrentes do uso da transgenia, tratando ainda das novas tecnologias voltadas à alteração do DNA com vistas à obtenção de organismos geneticamente modificados, concluindo com comentários sobre as novas dimensões de risco e as perspectivas que se delineiam para o futuro próximo.

Características gerais

A tecnologia do DNA recombinante

Esta primeira parte aborda o que é e o que se pretendia que fosse a chamada “engenharia genética”, levando em conta suas promessas, o que realmente tem oferecido e as implicações disto, para a sociedade e para o ambiente.

A manipulação do DNA está no centro de várias tecnologias que possibilitam a reprogramação genética de qualquer organismo vivo, inclusive do ser humano, a partir das alterações, adições e supressões de sequências do DNA. No caso mais simples, envolvendo as plantas transgênicas que estão no mercado, trata-se da incorporação de sequências extras, geralmente quiméricas (conjunto de

fragmentos ligados por técnicas de DNA recombinante que não são contíguos *in vivo*, resultando em segmentos de DNA reorganizados em sequências contíguas que até então inexistiam naquele organismo, na espécie ou mesmo na natureza).

Em 1970, Hamilton Smith descobriu que enzimas eram capazes de cortar o DNA, tornando uma longa cadeia em fragmentos de diferentes tamanhos. Especificamente, Smith verificou que enzimas de bactérias cortavam o DNA do organismo atacado, sempre que ali identificavam uma sequência específica, relacionada ao DNA do organismo invasor.

Em 1973, o primeiro plasmídeo recombinante foi obtido por Cohen *et al.* O plasmídeo foi construído a partir do corte de DNA *in vitro* com enzimas de restrição e recombinando as partes por meio da ligação de fragmentos específicos, com as ligases (enzimas que atuam na recuperação das áreas cortadas pelas enzimas de restrição). Surgiu a expressão “tecnologia do DNA recombinante” para designar a combinação *in vitro* de moléculas DNA de diferentes genomas ou origens. Esse termo recebeu, anos mais tarde, a expressão “engenharia genética” como sinônimo (NODARI; GUERRA, 2003).

A inadequação dessa expressão decorre, essencialmente, do fato de que as operações realizadas são altamente aleatórias. O método em si nada mais é do que uma sequência de operações de tentativa e erro, envolvendo mecanismos de corte e recuperação das áreas cortadas sem qualquer precisão a respeito de onde eles ocorrem e que implicações isso pode acarretar. Dessa maneira, as transferências genéticas podem incorporar características potencialmente indesejáveis capazes de resultar em efeitos perigosos tanto para o homem quanto para o meio ambiente.

Transformação genética

Em 1928, Frederick Griffith conseguiu transformar uma cepa de *Streptococcus pneumoniae* atenuada e não encapsulada (denominada na época de *pneumococcus* Tipo II) em uma cepa virulenta e com capacidade de encapsulamento (Tipo III). Para tal, Griffith inoculou simultaneamente em um rato uma pequena quantidade de uma cultura viva de *pneumococcus* Tipo II (R) e uma grande quantidade de uma cultura Tipo III (S), morta pelo calor (SUSUKI *et al.*, 1989). A cepa da bactéria transformada causou a morte do rato e as células recuperadas se mostraram igualmente virulentas, em inoculações subsequentes. O fato de que o *pneumococcus* Tipo II (R) se tornou virulento foi considerado uma prova da aquisição do alelo virulento a partir da ação da bactéria de outro tipo.

Esse fenômeno foi chamado na época de transformação genética e passou, desde então, a ser utilizado para fazer com que uma célula receba e insira em seu genoma alguma sequência alheia de DNA recombinante.

A partir desse princípio, a transgenia se consolidou como um processo no qual são utilizadas várias técnicas que possibilitam a obtenção de uma célula transformada cujo genoma é inserido uma ou mais quimeras genéticas por métodos não sexuais. Nas bactérias, a transformação genética é simples, pois a membrana bacteriana permite facilmente a passagem de ácidos nucleicos. No entanto, em células vegetais, a parede celular constitui um obstáculo que dificulta a passagem dos ácidos nucleicos.

Inicialmente, foram inseridos plasmídeos contendo transgenes de interesse em bactérias (ex.: *Agrobacterium*) que possuem propriedades de transferir partes desse plasmídeo (segmento denominado de Ti) para dentro de células vegetais. Entretanto, as referidas bactérias não conseguem fazer isso em todas as plantas. Surgiram então os

métodos diretos, tais como o bombardeamento de células com partículas de metal, cobertas com os transgenes, e métodos químicos que também possibilitam a entrada de sequências de DNA recombinante dentro de células vegetais. Em ambos os casos, observou-se o agravamento do caráter de aleatoriedade da transformação obtida, do local onde ocorreria e dos resultados associados, fragilizando ainda mais a suposta precisão enunciada pela engenharia genética.

Outro obstáculo envolvia a necessidade de obtenção de uma planta adulta a partir de uma célula transformada. Isto porque, mesmo em situações de sucesso aparente, com a inserção do transgene na célula transformada, os resultados efetivos dependeriam de seu efeito sobre o vegetal, ao longo de seu ciclo de vida. Para realizar a passagem da célula transformada ao vegetal de interesse, usa-se o processo de clonagem, trata-se da multiplicação sucessiva daquela célula básica até a obtenção de uma ou mais cópias de um ser vivo adulto gerado por via assexual a partir de células somáticas transgênicas.

Adquiriu assim, o homem, a capacidade de reprogramar, em princípio, a vida de todo e qualquer ser vivo, inclusive a sua. A técnica permitia a obtenção de cópias genéticas de organismos vivos adultos. Embora alguns autores sobrevalorizem essas novas competências, assumindo que em seu conjunto elas constituem a segunda grande conquista tecnológica da espécie humana, sendo a primeira o domínio do fogo, não há dúvida que elas representam o domínio de uma competência revolucionária e sem precedentes na história da humanidade.

Considera-se, como exemplo, o fato de que o transgene inserido na Soja RR, que promove a resistência da planta a herbicidas à base de glifosato (ex.: Roundup), contém material genético de pelo menos quatro diferentes organismos: do vírus-do-mosaico-da-couve-flor (CaMV),

da petúnia, da *Agrobacterium* CP4 e a da *Agrobacterium tumefaciens*, cujas sequências foram rearranjadas de forma a proporcionar a funcionalidade no novo hospedeiro, a planta transgênica: especificamente, trata-se do promotor, do peptídeo sinal, do gene EPSPS propriamente dito e da sequência 3' (NOS), respectivamente.

Características da primeira planta considerada transgênica

O ano de 1983 foi marcado pela obtenção das primeiras plantas transgênicas, sendo considerado uma referência no desenvolvimento da transgenia vegetal. Não apenas foram inseridos transgenes contendo sequências de genes de bactéria e de leveduras em um plasmídeo Ti, como também foi obtida uma planta que continha as sequências exóticas referidas em seu genoma (BARTON *et al.*, 1983). O sucesso do experimento resultou na publicação dessa planta transgênica como capa da revista científica Cell no mês de abril de 1983 (Figura 24).

Figura 24 - Capa da revista Cell, 1983



Fonte: Cell, 1983.

As plantas transformadas tinham o transgene transcrito em seu mRNA correspondente. No entanto, foi verificado que a quantidade de transcrição era distinta em plantas

diferentes. Além disso, o resultado mais frustrante foi a ausência das proteínas nativas de leveduras e bactérias correspondentes ao mRNA transcrito, nas plantas admitidas como transgênicas. No artigo, os autores afirmaram que “a aparente falta de expressão era decepcionante, mas não surpreendente”, pois “os requisitos precisos para a expressão de sequências de DNA em vários estádios de desenvolvimento em plantas não eram conhecidos” (BARTON *et al.*, 1983).

Outro fato intrigante era a ocorrência da menor frequência de plantas com transgenes do que o esperado em combinações mendelianas. Tentativas realizadas por outros pesquisadores encontraram dificuldades similares (PELLEGRINI, 2013). Ao analisar o artigo de Barton *et al.* de 1983, Pellegrini (2013) perguntou: “Como pode um mesmo experimento ser interpretado como a prova do êxito da transgenia e ao mesmo tempo dar lugar a uma teoria distinta que se sustenta nos problemas da própria transgenia?”

Assim, embora o referido artigo seja considerado um marco, a primeira planta transgênica já continha muitas incertezas a respeito do processo e dos produtos da tecnologia do DNA recombinante.

Quais seriam então os motivos do grande reconhecimento dado ao experimento que falhou em expressar os transgenes em plantas transgênicas? Para quem desenvolvesse as primeiras plantas transgênicas, as duas formas de capital apareceriam simultaneamente como possível recompensa: o prestígio de ser quem faz um aporte científico tão importante que inaugura um campo novo e o reconhecimento material que outorgavam as empresas, desejosas de incorporar entre suas filas a quem dominara as técnicas desse incipiente campo (PELLEGRINI, 2013).

De fato, isso foi o que ocorreu com a pesquisadora-chefe do estudo (Mary-Dell Chilton). Esses interesses permitem explicar não só a conformação de uma agenda de inves-

tigação (a tentativa de obtenção de uma planta transgênica) como também o modo em que desde então passaram ser valorados os resultados dos experimentos nesse campo (PELLEGRINI, 2013).

Uso

O uso dos transgênicos despertou rapidamente em outra parte da comunidade científica a preocupação sobre os possíveis biorriscos relacionados à sua utilização e aos produtos da tecnologia. Uma carta publicada na Revista Science em 1974 conclamava os cientistas a terem cuidado com os biorriscos (*biohazards*). Também, mais rapidamente ainda, ao invés do uso do termo biorrisco, cientistas interessados na tecnologia e as agências norte-americanas (USDA, FDA e EPA) passaram a minimizar os possíveis riscos adotando, desde 1975, a expressão biossegurança. Totalmente imprópria para ações envolvendo a manipulação incontrolável do código genético e com implicações ecológicas ameaçadoras à rede da vida, a ideia de segurança biológica passou a servir de rótulo para agências encarregadas de tranquilizar a sociedade quanto aos perigos envolvidos. Dessa maneira, com o apoio de governos e academias interessadas no novo negócio, a possibilidade de empresas lucrarem com tentativas de reprogramação da vida tomou impulsos consideráveis.

Paralelamente ao desenvolvimento comercial dos produtos ocorreu outra revolução, agora nas formas de apropriação e uso dos recursos genéticos e seu conhecimento associado (NODARI; GUERRA, 2003). A valoração econômica e as tentativas de apropriação desses conhecimentos, assim como de técnicas biológicas ou dos “seres vivos” delas resultantes, provocaram em vários países, mudanças na legislação favorecendo essa apropriação.

No Brasil, as novas Leis de Propriedade Intelectual foram implementadas a partir de 1995, a saber: Propriedade In-

dustrial, Proteção de Cultivares, Patrimônio Genético, entre outras. Com isso, embora vedado pela Lei de Propriedade Industrial, os proponentes dessas tecnologias obtêm no país patentes para a presença dos transgenes em variedades comerciais de plantas.

Exposição ambiental e ocupacional

Breve balanço dos 20 anos de variedades de plantas transgênicas

Passados 20 anos desde o cultivo das primeiras variedades de plantas geneticamente modificadas, é notável o acúmulo de evidências robustas da imprecisão e das limitações da tecnologia do DNA recombinante. Pouquíssimas promessas foram alcançadas, pois atualmente, em escala comercial, são disponíveis apenas variedades de quatro espécies (soja, algodão, milho e canola), contendo duas características (tolerância a herbicidas e resistência a certos insetos), cultivadas em poucos países, onde não cumprem as promessas anunciadas.

Em larga escala, a tecnologia só existe nos Estados Unidos, Brasil, Argentina, Canadá, Índia, Paraguai, Paquistão, China, África do Sul, Uruguai e Bolívia, com mais de um milhão de hectares, e apresentando forte correlação positiva com expansão no uso de agrotóxicos e problemas associados. Um número muito maior de países adotou restrições a seu uso, entre elas, a proibição do cultivo e/ou do consumo.

O desenvolvimento de OGM pode ser denominado de “tecnologia”? Tradicionalmente, uma tecnologia está associada com (i) previsibilidade; (ii) controle e (iii) reprodutibilidade. Contudo, o atual estágio das tecnologias

utilizadas na obtenção de OGM pode ser caracterizado como (i) sem previsibilidade; (ii) sem controle sobre os sítios de inserção; (iii) sem controle sobre o destino do transgene ou partes dele; (iv) sem controle sobre as mudanças de expressão gênica; (v) sem controle sobre o destino dos transgenes no ecossistema e (vi) de difícil reprodutibilidade.

Praticamente, em todas as plantas transgênicas em cultivo, o transgene inserido é diferente daquele contido no vetor de transformação, o qual se esperava estar íntegro e incorporado à planta, pelo processo de transgenia. Às vezes, o transgene inserido resulta menor do que o pretendido (ex.: MON 810), outras vezes há inserção de mais de uma cópia ou pedaços do transgene (ex.: Soja RR) (WINDELS *et al.*, 2001), e assim por diante.

Um exemplo emblemático é o rearranjo que ocorreu no milho transgênico GA21. Neste, constatou-se a inserção de seis cópias do transgene, sendo: a) duas cópias idênticas ao transgene contido no vetor de transformação (cópias 3 e 4); b) uma cópia do transgene com mutação envolvendo a presença de citosina no lugar de guanina (cópia 2); c) uma cópia do transgene com mutação envolvendo a presença de citosina no lugar de guanina, associada à deleção de 696 pb no promotor na região 5' (cópia 1); d) uma cópia incompleta, contendo as primeiras 288 pb ou faltando 1.050 pb do gene *mepsps*, além de não possuir a terminação NOS (cópia 5); e) uma cópia contendo o promotor e o primeiro éxon truncado da actina do arroz (cópia 6).

Embora não admitida, a tecnologia do DNA recombinante ainda não acumulou conhecimento científico que permita segurança de inserção de um transgene em um determinado lugar do genoma do organismo-alvo. O método das tentativas continua dominante, sendo selecionado um evento considerado sucesso entre centenas, quem sabe milhares, de outros com uma ou mais características defei-

tuosas. Em outras palavras, essa imprevisibilidade quanto ao sítio de inserção do transgene indica, de um lado, que a tecnologia do DNA recombinante não é precisa, caracterizando um processo de tentativa, acertos e erros; e, de outro lado, exige a produção de centenas ou milhares de produtos transformados para que seja selecionado um ou uns poucos, que disputam apoios institucionais para ampliar suas possibilidades de sucesso no mercado.

Outra falta de controle da tecnologia está na expressão das sequências inseridas. Nem sempre as sequências são expressas, e quando o são, na maioria das vezes sua expressão é distinta em diferentes tecidos (como exemplo, considere o fato de que o teor das toxinas Bt varia enormemente em células dos diferentes tecidos de uma mesma planta, fato que contribui para a emergência de insetos resistentes).

O argumento de que a tecnologia do DNA recombinante seria mais precisa que os métodos de melhoramento genético clássico (NODARI; GUERRA, 2001) não se confirmou com o tempo e os cientistas independentes se encarregaram de demonstrar que inserir um transgene em um genoma que vem evoluindo há milhões de anos sem tal transgene não é simples, nem precisa, e está longe de permitir previsões a respeito das implicações que possam advir.

Efeitos tóxicos

Limitações da tecnologia do DNA recombinante

Uma das principais limitações da transgenia está na dificuldade de identificar e isolar genes úteis. A propósito, como resultado do avanço no conhecimento, a comunidade científica atualmente interpreta que a própria definição

do que seja um gene, e sua função, adotadas como básicas na engenharia genética, eram parcialmente equivocadas e incompletas. De um lado, a maioria dos genes não opera isoladamente e, de outro, eles têm sua expressão condicionada pelo ambiente. Desse modo, sabe-se que os resultados de transformações que incorporam uma alteração genética em genomas com milhares de genes sempre serão incertos e dependentes de tal multiplicidade de fatores que não se faz possível ilusão quanto à precisão de qualquer resultado.

A maioria dos genes inseridos em plantas é proveniente de bactérias e vírus porque o reduzido genoma desses organismos facilita a identificação e clonagem de genes. Além disso, a grande parte das características de importância econômica tem base quantitativa, na qual muitos genes estão envolvidos. Embora exista precisão no isolamento do gene identificado, não há possibilidade de controlar a integração do inserto no genoma, ou suas implicações. O local da inserção da construção quimérica pode ser qualquer ponto do cromossomo. Como consequência, poderá ocorrer a interrupção da expressão gênica de um ou vários outros genes da planta, especialmente se o inserto se integrar no referido loco. Ou ainda, a inserção do gene transferido poderá ocorrer em uma região rica em heterocromatina, onde a expressão gênica poderá ser reduzida ou insignificante. Além de que, uma vez inserida, a nova sequência poderá ser alvo de metilação com sua consequente inativação em termos de transcrição. Outras vezes, o gene pode ser silenciado. Como o número de cópias inseridas é variável, as implicações são diversas e muitas plantas precisam ser descartadas exatamente por possuírem um número elevado de sucessos na incorporação das cópias.

Nenhum método é controlável a ponto de possibilitar apenas uma inserção. A inserção do transgene no genoma do hospedeiro provoca rearranjos tanto no transgene

como no genoma do hospedeiro. Existem vários casos, cujo gene isolado de uma espécie não se expressa adequadamente em outra, em geral, por causa da diferença na preferência de uso de códons pelas diferentes espécies. Tem-se, então, em resposta prática a essas dificuldades, a emergência no uso dos genes semissintéticos. Um exemplo é o uso de um gene do Bt (δ -endotoxina) que foi sintetizado *in vitro* a partir do molde natural e que proporciona resistência à lagarta *Heliothis* em milho.

Resumidamente, é possível afirmar que após 20 anos de cultivos com plantas transgênicas, o quadro que caracteriza a transgenia é o da absoluta falta de controle. Em primeiro lugar, as técnicas de modificação transgênica são adequadas para a introdução de características simples, mas provocam rearranjos onde o DNA transgênico exógeno transferido nas plantas se mostra sujeito a alterações aleatórias, com implicações imprevisíveis. Por exemplo, a introdução pode elicitar uma resposta do mecanismo de defesa celular, ativando nucleases e enzimas de reparação de DNA, ou levando a problemas de transcrição ou tradução. Também pode afetar a expressão de outros genes, ou a ação combinada destes, em resposta e estresses bióticos ou abióticos.

Em segundo lugar, mesmo com tais debilidades, o conhecimento atual não permite mais do que a manipulação de pequeno número de genes, sendo pouco útil para ação sobre características de interesse efetivas, tipicamente relacionadas a *pools* de genes, como a tolerância à seca e à produtividade. Ressalta-se que os efeitos colaterais de modificações relacionadas à tolerância a herbicidas e à resistência a insetos têm se comprovado tão relevantes que tornam a tecnologia ineficaz, na medida em que em poucos anos provocam o surgimento de ervas adventícias e de insetos praga de mais difícil controle. Dessa forma, com base em resultados concretos, que são muito aquém do potencial propagandeado por cientistas, po-

líticos e empresários, os fatos revelam que a transgenia não proporcionou alternativas ao sistema convencional, nem tampouco soluções para os problemas do segmento empresarial da agricultura à que se destinava.

Ademais, constatam-se efeitos adversos, ainda não avaliados adequadamente, para milhões de agricultores de pequeno porte, povos e comunidades tradicionais, que não se ajustam a tecnologias dependentes de ganhos de escala e insumos externos. As reduzidíssimas opções de novas características em variedades comerciais demonstram que a transgenia, para além de suas limitações, provoca danos ao meio ambiente, prejuízos a agricultores, constituindo exemplo cabal de tecnologias que visam a lucros e a não soluções para a agricultura, que deve ter sustentabilidade econômica e ambiental. Entre suas fragilidades, destaca-se, a par do escasso suporte científico e da distância entre os discursos de *marketing* e a realidade do campo, forte dependência de aportes institucionais, créditos subsidiados, rolagem de dívidas e ocultação de dados. Para verificação dos reais beneficiários dessa tecnologia, basta identificar quem ganha e quem perde com sua aplicação e com as operações legislativas que a estimulam.

Novas tecnologias de edição de DNA

O uso massivo dessa tecnologia, ainda que restrita a alguns países e a poucas culturas agrícolas, permitiu que, mesmo aquela parte da comunidade científica, inicialmente entusiasmada, percebesse suas limitações. Ao mesmo tempo, a crescente mobilização da sociedade, notadamente após a incorporação de segmentos relacionados aos campos da saúde e da soberania alimentar, contesta o potencial da transgenia como tecnologia associada a soluções do campo.

Em resposta, as grandes empresas do ramo reorganizaram sua participação no cenário internacional, com fusões que ampliam o poder de incidência política de seus interesses sobre tomadores de decisões em diferentes países, e passaram a propor novas tecnologias para o melhoramento de plantas. Entre elas, destacam-se cisgenesis e intragenesis, RNA dependente de metilação de DNA (RdDM), enxertia em um cavalo OGM, melhoramento reverso, metagênese direcionada por oligonucleotídeos (ODM), “dedo de zinco” (*ZFN technology*), silenciamento gênico, tecnologias genéticas de restrição de uso (do inglês, *Genetic Use Restriction Technology* - GURT), entre outras.

A mais recente delas também se baseia na atividade de nucleases para realizar modificações na sequência de DNA. Trata-se da tecnologia denominada de CRISPR-Cas9. CRISPR refere-se às iniciais da expressão *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, cuja tradução para o português poderia ser: Repetições Palindrômicas Curtas Agrupadas e Regularmente Interespaçadas.

Após a descoberta de que no genoma das bactérias havia segmentos curtos, associados às reações ao ataque prévio de vírus, que serviam para comandar reações imunes de defesa a novos ataques, pesquisadores testaram e confirmaram a viabilidade de utilizar tal mecanismo para obter reações desejadas em plantas, sem necessariamente inserir genes. As modificações, mesmo que pequenas no genoma da própria planta, permitem, ao mesmo tempo, fugir do estigma da transgenia, viabilizando nova maneira para desenvolver plantas geneticamente modificadas.

Ao identificar tais sequências curtas, a enzima Cas9, uma nuclease, corta as duas fitas do DNA, abrindo espaço para a inserção de novas bases nitrogenadas, o que codifica para novas informações de interesse. O conceito é válido tanto para a incorporação de um transgene, como para pequenos segmentos de DNA, ou ainda para edição

do DNA, seja pela deleção de uma ou mais bases nitrogenadas, seguida ou não de reparação, o que possibilita o aparecimento de mutantes. Nesse caso, seria possível, por exemplo, alterar, por inserção ou deleção, até mesmo uma única base nitrogenada do genoma. Variações dessa tecnologia permitem, por exemplo, o uso de um RNA guia que localiza uma sequência codificante e a edição da sequência do DNA do próprio gene-alvo.

O mercado que se imagina é tão atraente que permitirá aos proponentes de tecnologias, por exemplo, desenvolver organismos geneticamente modificados como resultado de “aceleração” da evolução, com base em etapas sucessivas de modificação, que em tese poderiam ocorrer naturalmente, considerando o tempo evolutivo. A maioria das modificações provocadas pela tecnologia de edição de genes será de difícil detecção. Assim, os organismos geneticamente modificados a serem desenvolvidos com tal tecnologia poderão passar despercebidos das agências regulatórias.

Destaca-se ainda que o uso crescente de agrotóxicos nas lavouras brasileiras elevou o país ao primeiro lugar no *ranking* de maior consumidor mundial desse produto, chegando a ultrapassar um milhão de toneladas, o que representa um consumo médio de 5,2 kg de veneno agrícola por habitante. É importante apontar que a utilização de sementes transgênicas foi a responsável pelo crescimento do uso de agrotóxicos, uma vez que o cultivo dessas sementes exige o uso de grandes quantidades desses produtos.

Embora os estudos científicos sobre a associação entre o consumo de alimentos transgênicos e o câncer não apontem para uma correlação direta para o surgimento de casos de câncer na população, o uso de agrotóxicos e seus resíduos podem ocasionar eventos agudos (irritações na pele e olhos, vômitos, dificuldade respiratória convulsões

e morte) e crônicos (infertilidade, neurotoxicidade, alterações no sistema imunológico e câncer).

Em março de 2015, a IARC publicou a monografia da IARC volume 112, na qual classificou o herbicida glifosato e os inseticidas malationa e diazinona como prováveis agentes carcinogênicos para humanos (Grupo 2A) e os inseticidas tetraclorvinfós e parationa como possíveis agentes carcinogênicos para humanos (Grupo 2B). Dessas substâncias, a malationa e a diazinona são inseticidas utilizados em campanhas de saúde pública (controle de vetores) e o glifosato é amplamente usado na agricultura em nosso país.

Mitigação

A agroecologia como a tecnologia alternativa para a produção de alimentos transgênicos

Por que a Agroecologia pode atender melhor às necessidades de quantidade e qualidade de alimentos para a população global, e como se colocam as expectativas propostas pelo alimento sadio, comparativamente à transgenia e às novas tecnologias de edição de DNA?

A agroecologia estabelece processos e princípios que dão suporte às alternativas de sistemas de cultivo que permitem superar dificuldades relacionadas às operações desenvolvidas por trabalhadores que se limitam a aplicar pacotes tecnológicos típicos da agricultura convencional ou industrial.

A condição típica de formas de produção relacionadas à revolução verde complementadas com a transgenia e maquiadas com processos associados às novas biotecnologias de manipulação genética amplia a condição de

dependência dos agricultores, na medida em que impedem que estes, por decisão consciente e a partir de observações das interações entre os organismos vivos e as condições de clima e solo, qualifiquem suas práticas e os resultados delas decorrentes, a cada ano agrícola.

As práticas relacionadas à agroecologia (agricultura ecológica, agricultura alternativa e agricultura sustentável, entre outras) vêm sendo desenvolvidas e aprimoradas desde o surgimento dos sistemas agrícolas do século passado. Assim, considera-se a agroecologia como o paradigma emergente, substituto daqueles que sustentam a agricultura industrial ou convencional, exatamente por incorporar elementos de síntese, unificadores e integradores. Esse novo paradigma diferencia-se por sua abordagem holística, não apenas no que concerne às questões ambientais quanto, sobretudo, às questões humanas (JESUS, 2005).

A agroecologia se fundamenta em uma base epistemológica distinta dos princípios da tradicional ciência ocidental. O paradigma agrônomo tradicional considera o desenvolvimento da agricultura e dos agricultores a partir da difusão de tecnologias cientificamente validadas e desenvolvidas externamente ao meio onde serão aplicadas. Opera, nesse sentido, em mecanismo de transferência linear que exige ainda sistemas de difusão, impondo passos que aumentam a complexidade do processo de aprendizado contínuo e das ações conscientes, historicamente adaptadas às particularidades dos diferentes territórios. Por outro lado, o paradigma agroecológico procura entender as bases ecológicas que fundamentam os sistemas agrícolas tradicionais para, a partir daí, desenvolver uma agricultura moderna mais sustentável (NORGAARD, 1989, p. 47).

A agrobiodiversidade é conceituada como a parte da biodiversidade utilizada pela humanidade na agricultura e muitas são as ameaças à agrobiodiversidade no mundo contemporâneo. Não só as práticas utilizadas na agricultura industrial ou química, como também as mudanças climáticas, contribuem para a extinção de espécies e para

minar os processos ecológicos. Cabe mencionar aqui que não apenas as variedades transgênicas, como outras formas de alteração genética impostas por mecanismos de manipulação, ameaçam sobremaneira a agrobiodiversidade pela contaminação por fluxo gênico, bem como por impactar na diversidade cultural das comunidades tradicionais (NODARI; GUERRA, 2015).

Ao contrário de ser uma ameaça, a agroecologia dá base aos sistemas agrícolas mais sustentáveis, sob todos os aspectos. Um de seus impactos mais importantes diz respeito à contribuição para o aumento da agrobiodiversidade e o funcionamento dos agroecossistemas. A agroecologia também se propõe a resgatar a dignidade humana dos agricultores, povos e comunidades tradicionais que ao longo da história domesticaram plantas e animais e mantiveram grande parte da diversidade genética utilizada pela humanidade. Além disso, ao conservarem a agrobiodiversidade, esses agricultores desenvolveram práticas e inovações que são agora reconhecidas pela comunidade científica e pelos tomadores de decisões. Quando se consideram as práticas agroecológicas, a agrobiodiversidade também se revela imprescindível, pois um dos princípios ecológicos mais importantes, nos quais essas práticas se fundamentam, é a diversidade de espécies e a diversidade intraespecífica nos agroecossistemas (NODARI; GUERRA, 2015).

A agroecologia também proporciona bases para a superação eficaz das três maiores desconexões impostas pela agricultura industrial (ou agronegócio): (a) a desconexão entre a agricultura e o meio ambiente cuja degradação ambiental compromete o futuro da própria humanidade; (b) a desconexão entre agricultores e consumidores, que impede o conhecimento sobre a qualidade dos produtos produzidos, bem como impede o estabelecimento de alianças de compromisso com garantia de reciprocidade positiva;

(c) a desconexão entre políticas públicas e as suas consequências (esperadas ou não esperadas), alimentadas pela passividade da sociedade e atualmente sob domínio de interesses empresariais de corte transnacional.

Ademais, como os princípios agroecológicos dão base aos sistemas agrícolas opostos ao convencional, a agroecologia incorpora de forma consciente a complexidade, incerteza, transdisciplinaridade e intenso conhecimento tanto científico quanto os saberes tradicionais, que devem ser empregados simultaneamente ou de forma complementar (GOMES; BORBA, 2000). Mais do que isso, a agroecologia permite que a agricultura se torne efetivamente multifuncional.

Embora apropriada para pequenas propriedades, há práticas agroecológicas que podem também ser utilizadas em propriedades médias e grandes, ou que permitem a articulação entre pequenas e médias propriedades gerando resultados qualitativa e quantitativamente superiores aos proporcionados por grandes estabelecimentos, situados na mesma região. A agroecologia pode alimentar a reforma agrária, pois permite compreender as motivações que levam as organizações do campo, em escala internacional, a incorporar os princípios da agroecologia em seus programas de ação (GÖRGEN, 2017).

Os desafios do conhecimento pertinente à agroecologia são muito maiores do que aqueles gerados e empregados no âmbito da revolução verde. São também de natureza ética distinta. Assim, a pesquisa científica pode ser conduzida sob um pluralismo de estratégias, não apenas aquelas que se encaixam na abordagem descontextualizada, mas outras que permitem investigações empíricas que levam em conta as dimensões ecológicas, experienciais, sociais e culturais de fenômenos e práticas (como a agroecologia). Essa é a reivindicação do pluralismo metodológico (LACEY, 2005) que se dedica à pesquisa contextualizada.

Agrobiodiversidade e agroecologia são concepções inseparáveis e faces de uma mesma moeda. A agrobiodiversidade manejada pelas populações tradicionais, principalmente quando direcionada ao uso cotidiano, em processo de adaptações contínuas de processos construídos historicamente, requer um complexo sistema de manejo e um profundo entendimento das relações do agroecossistema.

Essas formas de trabalho são milenares e vêm sendo incorporadas de forma consciente, nos anos recentes, aos sistemas de educação e aprimoramento das atividades agrícolas, levando em conta os princípios da agroecologia (RIBEIRO *et al.*, 2017). Constituem, nesse sentido, bases sólidas para as diferentes formas de agricultura ecológica existentes na atualidade (NODARI; GUERRA, 2015). Certamente vão servir para o futuro também. As ameaças decorrentes do descaso aos problemas já identificados como consequência da expansão das lavouras transgênicas (FERMENT *et al.*, 2015), bem como por alterações no sistema normativo, em particular as avaliações de biorrisco (FOLGADO, 2017), devem ser enfrentadas de forma decisiva, com base nos interesses maiores da sociedade, não aqueles econômicos de uns poucos.

Legislações e políticas

O escopo legal que regula as possibilidades de controle social e de avaliação de risco das novas tecnologias está sendo modificado para beneficiar os interesses dos proponentes das tecnologias. Como exemplo, considere-se a Resolução Normativa n.º 9 da CTNBio, que, desde janeiro de 2018, permite que as empresas solicitem dispensa de análise de risco para produtos dessas novas tecnologias. Se aprovados, esses pedidos não apenas tornarão inócua a Lei de biossegurança, como afrontarão de forma defini-

tiva o Princípio da Precaução e compromissos internacionais acordados pelo Brasil, previstos na Convenção sobre Diversidade Biológica e no Protocolo de Cartagena sobre Biossegurança. Na prática, isso significa que a disponibilização de novos produtos de manipulação genética, no território nacional, ficará ao sabor dos interesses de mercado.

Os vários estudos científicos demonstrando a falta de precisão da transgenia sempre foram considerados sem importância biológica ou uma questão de biorrisco ou biossegurança. No entanto, os mais entusiasmados com as novas tecnologias de edição de DNA estão chamando-as de “engenharia genética de precisão”. Isso significa reconhecer que a transgenia, também chamada de “engenharia genética” no passado pelos proponentes de tecnologias e os cientistas a eles aliados, não é precisa. Com o surgimento dessas novas tecnologias, a precisão passou a ser considerada uma vantagem. Nota-se, de forma cristalina, que o mesmo argumento ignorado anteriormente se torna, em um passe de mágica, a justificativa para o uso de novas tecnologias que permitem alterações “pequenas” nas sequências de DNA de organismos vivos.

Merece destaque o fato de que as sequências genéticas operam articuladamente com as condições ambientais, que estão em constante alteração resultante das mudanças climáticas. Assim, mesmo uma modificação “singela”, ocorrida em poucas bases nitrogenadas, carrega a possibilidade de implicações relevantes e imprevisíveis, para o futuro, diante de novas condições ambientais. Resultados já publicados comprovaram também que a taxa de mutação provocada em ratos tratados com CRISPR-Cas9 se mostra substancialmente maior que aquelas geradas nos controles. Esse alerta científico deve ser levado em conta, pois sinaliza que essa tecnologia pode não ser tão precisa quanto alardeada, colocando dúvidas relevantes sobre o lastro científico que a sustenta.

Apesar dos alertas iniciais, as novas tecnologias vêm sendo utilizadas em escala crescente. Assim, novas variedades de soja, macieira, canola, entre outras, poderão chegar ao mercado em breve, sem que métodos de identificação e seu rastreamento sejam desenvolvidos.

Com as novas tecnologias, essas promessas e expectativas relacionadas às primeiras gerações de transgênicos estão sendo renovadas. Dessa forma, afirma-se que agora os problemas de saúde, do ambiente e da agricultura poderão ser resolvidos, graças às tecnologias de precisão. No entanto, os pressupostos das novas tecnologias de edição de DNA ainda se baseiam no desconhecido, sustentando-se mais em expectativas otimistas, relacionadas às oportunidades de negócios, do que em evidências comprovadas.

Portanto, considerando o ainda escasso conhecimento sobre as novas tecnologias de edição de DNA, deve ser assumido como temerário e inadequado para a comunidade científica legitimar o desconhecido. Em outras palavras, é sabido que ainda não há conhecimento acumulado que permita previsões sobre que tipos de biorriscos poderão acompanhar os produtos dessas novas tecnologias.

Nesse caso, sob o ponto de vista da ciência, não restaria alternativa a não ser adotar o princípio da precaução: na dúvida, não deveriam ser liberadas novas variedades até que os estudos comprovassem a ausência de biorriscos relevantes (NODARI, 2011). Assim, se constitui em irresponsabilidade a atitude dos membros da CTNBio, que, ao aprovarem a Resolução Normativa n.º 9, colocam o território nacional e todos os seres que aqui habitam na condição de cobaias de usuários de produtos de tecnologias que ainda não foram e possivelmente não serão avaliadas quanto às possíveis implicações danosas para a saúde e o meio ambiente.

Referências

- BARTON, K. A. *et al.* Regeneration of intact tobacco plants containing full length copies of genetically engineered T-DNA, and transmission of T-DNA to R1 progeny. **Cell**, Cambridge, MA, v. 32, n. 4, p. 1033-1043, 1983.
- CELL. Cambridge, MA: Elsevier, v. 32, n. 4, 1983. Available at: [https://www.cell.com/cell/issue?pii=S0092-8674\(00\)X0522-3](https://www.cell.com/cell/issue?pii=S0092-8674(00)X0522-3). Access in: 29 Aug 2019.
- COHEN, N. C. *et al.* Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. **Proceedings of National Academy of Sciences USA**, Washington, v. 70, n.11, p. 3240-3244, Nov. 1973.
- FERMENT, G. *et al.* **Lavouras transgênicas, riscos e incertezas**: mais de 750 estudos desprezados pelos órgãos reguladores de OGMs. Brasília, DF: Ministério do Desenvolvimento Agrário, 2015. 450 p. (Série NEAD debate, 26).
- FOLGADO, C. A. R. (org.). **Direito e agrotóxicos**: reflexões críticas sobre o sistema normativo. Rio de Janeiro: Lumem Juris, 2017. 312 p.
- GOMES, J. C. C.; BORBA, M. A moderna crise dos alimentos: oportunidades para a agricultura familiar?. **Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável**, v. 3, p. 52, 2000.
- GÖRGEN, S. A. **Trincheiras da resistencia camponesa**: sob o pacto do poder do agronegócio. Candiota, RS: Instituto Padre Josimo, 2017.
- JESUS, E. L. Diferentes abordagens de agricultura não-convencional: história e filosofia. *In*: AQUINO, A. M. de; ASSIS, R. L. (ed.). **Agroecologia**: princípios e técnicas para uma agricultura orgânica sustentável. Brasília, DF: Embrapa Informação Tecnológica, 2005. p. 21-48.
- LACEY, H. **Values and objectivity in science**: the current controversy about transgenic crops. Lanham, Maryland: Lexington Books, 2005.
- LEITE, M. A raiz da razão: a paralisia no debate sobre transgênicos e meio ambiente. **Novos estudos CEBRAP**, São Paulo, n. 78, p. 41-47, jul. 2007.
- NODARI, R. O. Ciência precaucionária como alternativa ao reducionismo científico aplicado à biologia molecular. *In*: ZANONI, M.; FERMENT, G. (org.). **Transgênicos para quem?**: agricultura, ciência e sociedade. Brasília, DF: Ministério do Desenvolvimento Agrário, 2011. p. 39-62.
- NODARI, R. O.; GUERRA, M. P. Avaliação de riscos ambientais de plantas transgênicas. **Cadernos de Ciência e Tecnologia**, Brasília, DF, v. 18, n. 1, p. 61-116, 2001.
- NODARI, R.O.; GUERRA, M. P. A agroecologia: estratégias de pesquisa e valores. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 29, p.183-207, 2015.
- NODARI, R. O.; GUERRA, M. P. Da transformação em bactérias (1928) às plantas transgênicas. **Ciência e Ambiente**, Santa Maria, v. 26, n. 1, p. 49-65, 2003.
- NORGAARD, R. B. A base epistemológica da agroecologia. *In*: ALTIERI, M. A. (ed.). **Agroecologia**: as bases científicas da agricultura alternativa. Rio de Janeiro: PTA/Fase, 1989. p. 42-48.
- PELLEGRINI, P. A. Anomalies in the early stages of plant transgenesis: interests and interpretations surrounding the first transgenic plants. **História, Ciências, Saúde - Manguinhos**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 4, p. 1-17, Oct./Dec. 2013.
- RIBEIRO, D. S. *et al.* (org.). **Agroecologia na educação básica**: questões propositivas de conteúdo e metodologia. São Paulo: Expressão Popular, 2017. 164 p.
- SUSUKI, D.T. *et al.* **An introduction to genetic analysis**. 4th. ed. New York: W.H. Freeman and Company, 1989. 768p.
- TIEDJE, J. M. *et al.* The planned introduction of genetically engineered organisms: ecological considerations and recommendations. **Ecology**, [s.l.], v. 70, n. 2, p. 298- 315, Apr. 1989.
- TRAAVIK, T. **Too early may be too late**: research Report for DN 1999-1. Ecological risks associated with the use of naked DNA as biological tool for research, production and therapy. Trondheim: Norway, 1999. 106 p.
- WINDELS, P. *et al.* Characterization of the Roundup Ready soybean insert. **European Food Research and Technology**, [s.l.], v. 213, n. 2, p.107-112, Aug. 2001.

NANOPARTÍCULAS

Introdução

A produção de materiais via nanotecnologia não é nova. A própria produção de tinta nanquim que começou há mais de dois mil anos, pelos chineses, é uma mistura de nanopartículas de carvão suspensas em uma solução aquosa, estabilizadas com auxílio de uma cola (goma arábica) (FERREIRA; RANGEL, 2009). Há vários outros exemplos, mas o conhecimento de como a matéria se comporta para dar origem a esses materiais, e o aproveitamento desse conhecimento para produzir coisas, que é o que hoje se chama nanotecnologia, teve seu desenvolvimento impulsionado com o aparecimento dos microscópios eletrônicos de varredura por sonda, criados por físicos europeus no início da década de 1980. Além da visualização nanométrica de uma superfície, eles permitem manipular átomos e moléculas, que podem ser arrastados de um ponto e depositados em outro ponto previamente selecionado (MELO; PIMENTA, 2004).

Apesar de já não ser tão nova, ainda há várias definições para nanotecnologia. Algumas diferenciam nanotecnologia de nanociência para Royal Society, 2004:

Nanociência é o estudo de fenômenos e manipulação de materiais atômicos, moleculares e escalas macromoleculares, onde as propriedades diferem significativamente daqueles em uma escala maior. Nanotecnologias são o desenho, a caracterização, produção e aplicação de estruturas, dispositivos e sistemas controlando a forma e o tamanho em escala nanométrica (2004, p. 5, tradução nossa).

Outras definições já incorporam a fase de estudos na definição de nanotecnologia, como grupo técnico da Organização Internacional de Normalização (ISO) 229:

O conceito de nanotecnologia inclui um ou ambos do que se segue:

1. Compreensão e controle da matéria e processos em nanoescala, normalmente, mas não exclusivamente, abaixo de 100 nanômetros em uma ou mais dimensões, onde o aparecimento de fenômenos dependentes do tamanho geralmente permite novas aplicações,
2. Utilização das propriedades dos materiais em escala nano, que diferem das propriedades de átomos individuais, moléculas e da matéria em escala maior, para criar os melhores materiais, dispositivos e sistemas que explorem essas novas propriedades (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2005, *online*, tradução nossa).

Publicação do NanoReg (projeto europeu que trata da regulação em nanotecnologia), de 2017, também faz referência às discussões para a definição de nanotecnologia, assim como para nanomateriais:

A definição dos termos “nanotecnologia” e “nanomaterial” tem sido objeto de muitas discussões nos últimos 10 anos, resultando na publicação de artigos, relatórios, iniciativas legislativas e padrões internacionais revisados pelos pares. Por exemplo, o ISO/TC 229 (nanotechnologies) publicou uma série de Especificações Técnicas, ou seja, a ISO/TS 80004 series17, que define um vocabulário de ISO em relação à nanotecnologia e suas aplicações. Uma definição recomendada, embora não juridicamente vinculativa, de “nanomaterial” também foi fornecida pela Comissão Europeia (2011). Vários outros termos no campo da segurança do NM foram definidos ou utilizados por várias organizações como a OCDE, a ECHA e o Centro Europeu de Ecotoxicologia e Toxicologia de Produtos Químicos (ECETOC), bem como na comunidade científica (GOTTARDO *et al.*, 2017, p. 12, tradução nossa).

Essas discussões já são indicação da dificuldade encontrada na regulamentação dos produtos nanomanufaturados, aqueles intencionalmente produzidos por nanotecnologia.

O Comitê científico da Comissão Europeia em riscos emergentes e recentemente identificados para a saúde (do inglês, *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks - Scenihr*) também destaca essa preocupação em publicação sobre o tema (EUROPEAN UNION, 2010).

O texto do NanoReg, apesar de citar a necessidade de melhorar alguns conceitos, adota a definição de nanomaterial proposto pela Comissão Europeia em 2011:

Nanomaterial significa um material natural, incidental ou fabricado contendo partículas, em um estado não ligado ou como agregado ou como aglomerado e onde, na distribuição numérica por tamanho de partículas, 50% ou mais das partículas têm uma ou mais dimensões externas na faixa de tamanho 1 nm-100 nm.

Em casos específicos e quando justificados pelas preocupações com o meio ambiente, saúde, segurança ou competitividade, o limiar de distribuição de tamanho numérico de 50% pode ser substituído por um limiar entre 1 e 50% (GOTTARDO *et al.*, 2017, p. 17, tradução nossa).

Características gerais

Pela definição anterior, são consideradas nanopartículas aquelas com uma ou mais dimensões externas na faixa de tamanho 1 nm a 100 nm.

Já a definição da ISO para nanoescala é: “faixa de tamanho de aproximadamente 1 nm a 100 nm” (ISO/TS 27687:2008) (RAUSCHER *et al.*, 2015).




Para o NanoReg, essa definição apresenta problema na questão de regulação. Mas, do ponto de vista das preocupações com as propriedades desses materiais, é impor-

tante considerar materiais acima de 100 nm, desde que, nessa escala, possam apresentar propriedades diferentes da escala maior. Lau e Piah (2011) trazem um gráfico que indica, mesmo em partículas com mais de 100 nm, haver um aumento da área superficial por unidade de volume.

A ISO apresenta também o conceito de nano-objetos que seriam materiais com uma, duas ou três dimensões externas na nanoescala. Ocorre que a redução do tamanho dos materiais até a nanoescala pode ocasionar mudanças significativas em suas propriedades. Essas mudanças ocorrem fundamentalmente em função de dois fenômenos: aumento da área superficial, que afeta principalmente a reatividade da partícula e efeitos quânticos, responsáveis por novas propriedades como as óticas, elétricas e magnéticas (NANOWERK, c2019; PACHECO, [2004?]).

Com a redução do tamanho, ocorre um aumento na relação entre a superfície do material e o volume ocupado. A Tabela 14 representa esse aumento na relação superfície/volume.

Tabela 14 - Aumento da relação entre a superfície e o volume, com a diminuição do tamanho da partícula

Condição	Área superficial cm ²	Volume cm ³	Relação área superficial/ volume	
1 cubo de 4 cm de altura	96	64	1,5:1	
8 cubos de 2 cm de altura	192	64	3:1	
64 cubos de 1 cm de altura	384	64	6:1	

Fonte: Boyle, 2009.

A diminuição do tamanho faz com que aumente a área superficial das partículas. É justamente na superfície dos sólidos que ocorrem as reações químicas. Com aumento da área ocorre um grande aumento da energia superficial e em consequência da reatividade das partículas, o que, por exemplo, provoca um aumento na atividade catalítica de alguns materiais.

Quanto ao efeito quântico, ele é o responsável pelas propriedades dos elétrons em sólidos com grandes reduções de tamanho de partícula. Não aparece quando o tamanho vai de macro para microdimensões. No entanto, torna-se dominante quando o alcance do tamanho do nanômetro é atingido. As causas dessas mudanças drásticas decorrem da física quântica. As propriedades dos materiais em escala maior são a média de todas as forças quânticas que afetam todos os átomos que compõem o material. À medida que se tornam cada vez menores, alcançam e passam a apresentar o comportamento específico de átomos ou moléculas individuais, comportamento este que pode ser muito diferente de quando esses átomos são agregados em um material a granel. Por exemplo, as substâncias opacas tornam-se transparentes (cobre); materiais inertes tornam-se catalisadores (platina); materiais estáveis tornam-se combustíveis (alumínio); os sólidos se transformam em líquidos à temperatura ambiente (ouro); isoladores tornam-se condutores (silício) (NANOWERK, c2019).

Uso

Essas novas propriedades que os materiais podem apresentar na escala nanométrica têm possibilitado a aplicação da nanotecnologia nas mais diversas áreas do conhecimento humano; nos mais diversos setores econômicos, desde a indústria, agricultura, pecuária, até o setor de serviços. Em cada área, os produtos e os impactos são diferentes e, por isso, deve-se fazer referência às nanotecnologias, no plural.

A aplicação da nanotecnologia em medicina já ocorre há algum tempo. Tem aplicação no diagnóstico, incluindo a utilização de imagens que conseguem, por exemplo, captar tumores em estágios bem precoces, implantes, assim como no tratamento de doenças como doenças cardiovasculares, câncer, doenças musculoesqueléticas e inflamatórias, doenças neurodegenerativas e psiquiátricas, diabetes e doenças infectocontagiosas (CANCINO, MARANGONI, ZUCOLOTTI, 2014; DAI, 2018; EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK, 2013; TOLEDO, 2017; WANG *et al.*, 2015).

No tratamento de câncer, por exemplo, com uso da quimioterapia, as drogas utilizadas não destroem apenas as células cancerosas, mas também as não cancerosas que se dividem rapidamente, como as da pele, dos folículos capilares e aquelas que revestem a boca e o intestino. Com nanoencapsulamento do medicamento quimioterápico, este pode ser levado especificamente para o tumor (WANG *et al.*, 2015).

A convergência das nanotecnologias com outras novas tecnologias está levando alguns autores a considerarem que se está entrando na quarta revolução industrial, que é a era da inteligência artificial, dos robôs, da impressão 3D, da Internet das coisas, e, sobretudo, da nanotecnologia. Essa convergência é que permite a existência da Internet das coisas, da computação em nuvem e da indústria 4.0, entre outras inovações.

Exposição ambiental e ocupacional

O rápido desenvolvimento, o aumento da produção e o uso de nanomateriais suscitaram a preocupação de que tais materiais possam introduzir novos riscos durante a

exposição ocupacional, exposição ao consumidor e/ou exposição ambiental (EUROPEAN UNION, 2010).

Como já referido anteriormente, na escala nanométrica, os materiais podem apresentar muitas propriedades diferentes inclusive toxicológicas, assim como mobilidade no organismo e no meio ambiente. Essa diferença de comportamento toxicológico deu origem a uma subespecialidade da toxicologia: a nanotoxicologia.

Segundo a Eashw, os efeitos biológicos causados pela deposição das nanopartículas, além do tamanho, também estão relacionados com suas propriedades físicas e químicas:

[...] forma; área superficial; superfície química; composição; homogeneidade na composição entre o núcleo e a superfície; heterogeneidade na composição; solubilidade; carga (em fluidos biológicos); estrutura cristalina; porosidade; mudanças no tamanho e/ou estrutura das partículas após a deposição; liberação preferencial dos componentes das nanopartículas após a deposição; comportamento associado a estímulos; resposta funcional ao ambiente (KALUZA *et al.*, 2009, p. 18).

A multiplicidade de novos materiais até com a mesma composição química, que podem apresentar diferentes propriedades físico-químicas e toxicológicas, apresenta desafios significativos para a caracterização do risco aos quais podem estar expostos os trabalhadores e o meio ambiente.

É reconhecido por várias agências e organismos, inclusive internacionais, de que há ainda grande limitação sobre o conhecimento sobre a exposição ocupacional aos novos nanomateriais, em especial sobre os possíveis impactos à saúde dos trabalhadores, que podem provocar (NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Efeitos tóxicos

No local de trabalho, os riscos para a saúde podem resultar de inalação, ingestão ou absorção cutânea de materiais nanomanufaturados (MNM). Os pulmões humanos representam um excelente portal de entrada para MNM em virtude da sua alta área superficial, finas barreiras epiteliais e extensiva vascularidade; e, apesar de ocorrer enquanto a exposição dérmica e oral, é mais provável que a inalação resulte em uma dose sistêmica maior de MNM.

Após a inalação, as nanopartículas podem se translocar para o sistema circulatório e se distribuir pelo organismo. Quanto menor for o tamanho, maior a facilidade de ocorrência desse fenômeno. Mas a translocação (deslocamento entre as células do corpo humano) pode ocorrer também por outras vias como o fluido cérebro espinhal, transposição da barreira hematoencefálica etc. Pode se translocar por meio do nervo olfativo até o Sistema Nervoso Central. Dessa forma, uma vez no corpo, alguns tipos de nanopartículas podem apresentar a habilidade de deslocar-se e se distribuir por outros órgãos, incluindo o Sistema Nervoso Central (COHEN *et al.*, 2014; MÜHLFELD, GEHR, ROTHEN-RUTISHAUSER, 2008; WAISSMANN, 2013; YOKEL, MACPHAIL, 2011).

Um aspecto que deve ser tomado em consideração particular para MNM é uma possível modificação da química de superfície da partícula. A interação de uma partícula com o seu ambiente é, de fato, fortemente conduzida pela sua química superficial, e o efeito torna-se mais proeminente à medida que o tamanho das partículas diminui e aumenta a relação entre a superfície específica e o volume ou massa. Assim, a modificação da química superficial de partículas de tamanho nanométrico pode ter um efeito significativo na sua interação com o meio ambiente e os organismos vivos. Sem um conhecimento profundo da química da

superfície das partículas e de todas as modificações de liberadas, não é possível determinar se a interação dos MNM com o meio ambiente está subestimada ou não (DAI, 2018; GOTTARDO *et al.*, 2017).

Hubbs *et al.* (2011) consideram que a diminuição do tamanho das partículas até a escala nanométrica pode aumentar as respostas patológicas e fisiológicas do material, incluindo inflamação, fibrose, respostas alérgicas, genotoxicidade e carcinogenicidade, e pode alterar a função cardiovascular e linfática.

Em uma publicação do NanoReg de 2017, que traz uma proposta para avaliação da segurança de nanomateriais, foi colocado que uma das hipóteses mais importantes de toxicidade nanoespecífica é o aumento da reatividade superficial dos MNM em razão da sua proporção superfície-volume relativamente grande e, às vezes, da modificação da superfície, também. Por conta dessa relação e funcionalidade específica de MNM, a reatividade dos MNM pode ser aumentada em comparação com não MNM. Essa reatividade pode desencadear a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), levando ao estresse oxidativo e subsequente inflamação nos tecidos biológicos (GOTTARDO *et al.*, 2017, p. 86).

As Diretrizes da OMS, para a proteção de trabalhadores dos riscos potenciais das MNM, consideram uma boa prática classificar esses nanomateriais nos três seguintes grupos: aqueles com toxicidade específica, aqueles que são fibras respiráveis e aqueles que são partículas granulares biopersistentes.

O **grupo de toxicidade específica** consiste em (i) MNM com altas taxas de dissolução através da liberação de íons ou passíveis de biodegradação e, (ii) MNM com baixas taxas de dissolução, mas com alta toxicidade específica. Estes últimos são MNM com toxicidade específica, que é mediada pelas propriedades químicas específicas de seus componentes.

O **grupo de fibras respiráveis** consiste em MNM rígidos, biopersistentes ou bioduráveis e respiráveis, que têm dimensões acordadas por um grupo de trabalho da OMS para fibras de minerais sintéticos

no passado. Essas dimensões são um comprimento de fibra (FL) > 5 µm, diâmetro da fibra (FD) < 3 µm e uma relação (FL/FD) > 3. Embora esse grupo de fibras seja caracterizado como rígido, deve-se ter em mente que não há consenso sobre critérios específicos de rigidez mesmo que alguns tenham proposto a cristalinidade como uma medida de rigidez para MNM.

O **grupo das partículas granulares biopersistentes** (PGB) consiste em partículas bioduráveis respiráveis que são caracterizadas por baixas taxas de dissolução e falta de alta toxicidade específica. PGB são respiráveis granulares e biopersistentes, mas não fibrosas (como definido antes) e essas partículas também são conhecidas como partículas pouco solúveis e de baixa toxicidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017, p. 41, tradução nossa).

Hubbs *et al.* sugerem que saber como o tamanho e as propriedades físico-químicas dos MNM afeta a bioatividade é importante para assegurar que os novos e excitantes produtos da nanotecnologia sejam usados com segurança (HUBBS *et al.* 2011). Em princípio, pressupõe-se que os MNM devem ser considerados como perigosos a menos que haja provas de que não são.

As Diretrizes da OMS para a proteção de trabalhadores dos riscos potenciais das MNM alerta que, nos casos em que uma questão de saúde é identificada, mas dados científicos não permitem uma avaliação da magnitude do risco com base em dados de estudos em seres humanos, deve ser usado o princípio da precaução para reduzir ou prevenir a exposição, na medida do possível. Isso foi visto pela equipe que propôs as diretrizes, como uma abordagem subjacente importante no interesse de proteger a saúde dos trabalhadores, especialmente dada experiência anterior com amianto.

Nanopartículas e câncer

Com o crescente aumento de nanopartículas manufaturadas, é também cada vez maior a preocupação com a

segurança na sua produção e utilização. E um dos problemas que podem ocorrer é justamente a sua capacidade de provocar câncer. Alguns artigos procuram sugerir possíveis mecanismos que podem levar ao desenvolvimento do câncer, no intuito de, se possível, por meio do conhecimento desses mecanismos, prever essa condição já no projeto do nanoproduto, de forma a preveni-lo, em especial pela proibição do produto ou com medidas efetivas para evitar o desenvolvimento da doença. Esses estudos são campo da nanogenotoxicologia, que estuda o efeito das MNM sobre o DNA. Aprofundamento dessas propostas de mecanismo, ainda não bem entendidos, podem ser encontrados em Azqueta e Dusinska (2015), Gonzalez *et al.* (2017), e Stocco *et al.* (2013).

Nanopartículas são formadas também de forma não intencional, pela ação humana. Formam-se, por exemplo, na combustão de material orgânico, seja combustível fóssil, seja madeira ou papel, no processo de soldagem, abrasão etc. Quando são produzidas dessa forma, são chamadas geralmente de partículas ultrafinas.

A IARC em 2013 classificou a poluição ambiental como Grupo 1A - carcinogênica para seres humanos (STRAIF; COHEN; SAMET, 2013). No capítulo 3 desta publicação, é feita relação dessa classificação, entre outros agentes no ar, com a presença de partículas ultrafinas como fator de risco para desenvolvimento do câncer.

Atualmente, a inalação de partículas biopersistentes e fibras com uma morfologia semelhante ao amianto é o maior perigo para a saúde, possivelmente resultando em inflamação local e câncer (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

Há alguns estudos, especialmente com exposição em animais, que relacionam a inalação de nanotubos de carbono de paredes múltiplas com aparecimento de câncer no

pulmão e mesotelioma (POLAND *et al.*, 2008; SARGENT *et al.* 2014; SAKAMOTO *et al.*, 2009; SUZUI, 2016).

Em 2017, a IARC reconheceu apenas os nanotubos de carbono MWCNT-7, que são nanotubos de paredes múltiplas com comprimento de 1-19 μm ; diâmetro de 40-170 nm, como possivelmente carcinogênicos para humanos (Grupo 2B) (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2017). Vale destacar que a IARC considera que eventos mecanicistas relevantes para a genotoxicidade, inflamação pulmonar e fibrose, bem como translocação para a pleura, podem ocorrer em humanos expostos a nanotubos de carbono, por inalação. Em razão da heterogeneidade dos nanotubos de carbono e de estudos limitados em longo prazo, ainda permanecem lacunas sobre dados significativos em relação à compreensão dos mecanismos de carcinogenicidade. Dessa forma, admite que novos estudos possam levar à conclusão de que outros tipos de nanotubos de carbono poderão ser considerados cancerígenos.

Na monografia da IARC que classifica o negro de fumo como possivelmente carcinogênico para humanos, Grupo 2B (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2010, p. 190), há várias referências de estudos indicando que as partículas ultrafinas desse material, que estão na escala nanométrica, são muito mais tóxicas do que as consideradas finas, especialmente as menores do que 100 nm. A IARC define partículas como ultrafinas aquelas menores do que 0,1 μm de diâmetro; partículas finas com 0,1 a 2,5 μm e grossas como maiores do que 2,5-10 μm (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2010).

A IARC classificou o dióxido de titânio como 2B, isto é possivelmente cancerígeno para seres humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2010).

Em publicação prévia, também é citado que estudos que usaram partículas ultrafinas ou em nanoescala de dióxido de titânio indicaram maior toxicidade em relação às partículas finas usadas em escala anteriores” (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 1989, p. 254).

Roller, em 2009, considerou que os estudos epidemiológicos feitos nos Estados Unidos, que indicavam uma associação estatística entre a concentração de partículas finas no ar e o aumento de câncer de pulmão, se deviam à exaustão de óleo diesel e mais especificamente às nanopartículas formadas nesse processo (ROLLER, 2009).

Em 2014, a IARC classificou a exaustão de óleo diesel como Grupo 1 A reconhecidamente cancerígena para seres humanos (INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, 2014).

Legislações

Antes de apresentar legislação ou regulamentação em nanotecnologia, é necessário contextualizar o quadro regulatório que será apresentado. Inicialmente, para que haja uma regulamentação, é necessário se distinguir o que se quer regulamentar. Nos Estados Unidos e no nível de Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico, escolheu-se regulamentar a “nanotecnologia”, no singular, o conjunto de tecnologias que se utilizam dos conhecimentos da nanociência; ou seja, da ciência desenvolvida em escala nanométrica.

A União Europeia (INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION, 2017) concentrou-se em “nanotecnologias”, esta também é a posição da ISO que tem um grupo de trabalho sobre essas questões, denominado ISO/TC 229 - Nanotecnologias que trabalha no entendimento e controle de processos em nanoescala, assim

tanto na padronização quanto às propriedades dos materiais. Desde 2005, nesse campo de estudos, a Comissão Europeia faz a distinção entre ciência e tecnologia, colocando nanociência de um lado e nanotecnologias de outro.

Quando se fala das preocupações sobre os “efeitos a saúde e ao meio ambiente” depara-se com a fragmentação dos estudos sobre nanotecnologias, gerando discussões sobre nano-objetos distintos e exóticos. Contudo, já em 2006, a França, por meio de sua Agência Nacional de Pesquisa, expressava preocupação quanto à prevenção e precaução e adotava à época o conceito de nanomaterial, que, mais tarde, em 2008, passou a ser adotado também pela Comissão Europeia com a ressalva de se tratar de “nanomateriais manufaturados”, que são materiais em nanoescala intencionalmente produzidos para terem propriedades ou composição pré-selecionadas, assim definido pelas normas ISO. Isso exclui da regulamentação, obviamente, os nanomateriais naturais e não fabricados.

A regulação de “nanomateriais” é a preocupação atual dos órgãos e entidades envolvidos com o assunto. Não é nem a nanotecnologia, nem a nanociência, mas os nanomateriais manufaturados, entretanto, mesmo com esse recorte é difícil uma distinção global. E nesse contexto, enquanto o Parlamento Europeu procura uma distinção global, a Comissão Europeia preocupa-se em adaptar as definições de forma setorial para melhor atender à indústria.

A saída que está apresentando mais resultados efetivos tem sido a da regulação de forma setorial, foi isso o que aconteceu no setor de cosméticos na Europa. Em alguns cosméticos e biocidas, é possível notar a inscrição (nano), o que não acontece ainda com os alimentos. A posição da Agência Química Europeia (EUROPEAN CHEMICALS AGENCY, 2015) a respeito dos nanomateriais é a de que mesmo não havendo claras distinções sobre nanomateriais no Reach, a regulação e suas normas cobrem subs-

tâncias em nanoforma. Registre-se ainda que, em 2010, a França (2010) editou o seu Código Ambiental, para prever a obrigação de declarar a produção de substâncias no estado nanoparticulado.

Nesse cenário de incertezas em relação às nanotecnologias, houve a criação de dois importantes projetos europeus que contou com a participação de países de fora do bloco, inclusive o Brasil. O primeiro deles, o projeto NanoReg (2017), que encerrou em fevereiro de 2017 e tinha por objetivo desenvolver métodos para testar os efeitos dos nanomateriais na saúde humana e no meio ambiente em um contexto regulatório. O segundo foi o ProSafe (2017), concluído em abril de 2017, que tinha o objetivo de avaliar

os resultados dos projetos de pesquisa europeus relacionados ao meio ambiente, saúde e segurança em nanotecnologias. Nesse período, o Brasil participou do NanoReg e teve iniciativas como a criação em 2012 do Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias (SisNano). Entretanto, as regulamentações sobre uma política nacional de nanotecnologia (PL 6.741/2013) e de rotulagem de produtos de nanotecnologia (PL 5.133/2013) estão aguardando apreciação do plenário da Câmara dos Deputados. Esses projetos trazem definições nesse campo de estudo que serão adotadas pelo país, além de princípios que serão seguidos na observância dessas Leis, tais como o da informação e transparência; participação social; precaução; prevenção; e responsabilidade social.

Referências

AZQUETA, A.; DUSINSKA, M. The use of the comet assay for the evaluation of the genotoxicity of nanomaterials. **Frontiers in Genetics**, Lausanne, v. 6, p. 239, 2015.

BOYLE, C. El siglo de la fraternidad 2: parte II: final. *In*: FRANCO, A. de. **Escola de redes**. [S.l.], abr. 2009. Disponível em: <http://escoladeredes.net/profiles/blogs/el-siglo-de-la-fraternidad-2-1>. Acesso em: 23 dez. 2019.

CANCINO, J.; MARANGONI, V. S.; ZUCOLOTTI, V. Nanotecnologia em medicina: aspectos fundamentais e principais preocupações. **Química Nova**, São Paulo, v. 37, n. 3, p. 521-526, maio/jun. 2014.

COHEN, J. M. *et al.* Tracking translocation of industrially relevant engineered nanomaterials (ENMs) across alveolar epithelial monolayers in vitro. **Nanotoxicology**, London, v. 8, n. 1, p. 216-225. Aug. 2014.

DAI, Q. *et al.* Particle Targeting in Complex Biological Media. **Advanced Healthcare Materials**, Weinheim, v. 7, n. 1, 2018.

EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK. Nanomateriais no setor da saúde: riscos e prevenção no trabalho. **E-facts**, 73, 2013. Disponível em: <https://osha.europa.eu/pt/tools-and-publications/publications/e-facts/e-fact-73-nanomaterials-in-the-healthcare-sector-occupational-risks-and-prevention/view>. Acesso em: 02 Aug. 2019.

EUROPEAN CHEMICALS AGENCY. Update of the workplan on nanomaterials. *In*: MEETING OF THE MANAGEMENT BOARD, 39., 2015, Luxembourg. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/21844190/mb_41_2015_workplan_nanomaterials_incl_annexes_en.pdf. Access in: 02 Aug. 2019.

EUROPEAN UNION. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health. **Scientific basis for the definition of the term “nanomaterial”**. Brussels: Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health, 2010. Available at: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_030.pdf. Access in: 02 Aug. 2019.

NANOREG. *In*: NATIONAL INSTITUTE FOR PUBLIC HEALTH AND THE ENVIRONMENT. Bilthoven, Netherland, 22 January 2017. Available at: http://www.rivm.nl/en/About_RIVM/Mission_and_strategy/International_Affairs/International_Projects/Completed/NANoREG. Access in: 02 Aug. 2019.

PROSAFE. *In*: NATIONAL INSTITUTE FOR PUBLIC HEALTH AND THE ENVIRONMENT. Bilthoven, Netherland, 22 January 2017. Available at: http://rivm.nl/en/About_RIVM/Mission_and_strategy/International_Affairs/International_Projects/Completed/ProSafe. Access in: 02 Aug. 2019.

FRANCE. **LOI n° 2010-788, du 12 juillet, 2010 - art. 185**. Article L523-1 Créé par Code de l'environnement. France: Legifrance, 2010. Disponível em: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=576E>

985FOBBBE7214093C93DABD09DB0.tplgr30s_2?cidTexte=LEGI-TEXT000006074220&idArticle=LEGIARTIO00022494881&dateTexte=20171228&categorieLien=id#LEGIARTIO00022494881. Acesso em: 02 ago. 2019.

GONZALEZ, L. *et al.* Towards a New Paradigm in Nano-Genotoxicology: Facing Complexity of Nanomaterials' Cellular Interactions and Effects. **Ba-sic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 121, n. S3, p. 23-29, 2016.

HUBBS, A. F. *et al.* Nanotoxicology- a pathologist's perspective. **Toxicologic Pathology**, Thousand Oaks, California, v. 39, n. 2, p. 301-324, Feb. 2011.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Carbon black, titanium dioxide, and talc**. Lyon, France: IARC, 2010. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 93). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol93/mono93.pdf>. Access in: 01 Aug. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Diesel and gasoline engine exhausts and some nitroarenes**. Lyon, France: IARC, 2014. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 105). Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol105/mono105.pdf>. Access in: 01 Aug. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some nano-materials and some fibres**. Lyon, France: IARC, 2017. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 111). Available at: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol111/mono111.pdf>. Access in: 01 Aug. 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Some organic solvents, resin monomers and related compounds, pigments and occupational exposures in paint manufacture and painting**. Lyon, France: IARC, 1989/2017. (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, v. 47). Available at: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol111/mono111.pdf>. Access in: 01 Aug. 2019.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO/TC 229: nanotechnologies**. London: ISO, 2005. Available at: <https://www.iso.org/committee/381983.html>. Access in: 02 Aug. 2019.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO/TS 27687: nanotechnologies - terminology and definitions for nano-objects - nanoparticle, nanofibre and nanoplate**. London: ISO, 2008. Available at: <https://www.iso.org/standard/44278.html>. Access in: 26 Dec. 2019.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. **ISO/TS 10868: nanotechnologies - characterization of single-wall carbon nanotubes using ultraviolet-visible-near infrared (UV-vis-NIR) absorption spectroscopy**. London: ISO, 2017. Available at: <https://www.iso.org/standard/69547.html>. Access in: 26 Dec. 2019.

FERREIRA, H. S.; RANGEL, M. do C. Nanotecnologia: aspectos gerais e potencial de aplicação em catálise. **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n.7, p.1960-1870, 2009.

GOTTARDO, S. *et al.* (ed.). **NANoREG framework for the safety assessment of nanomaterials**. Italy: European Commission, 2017. (JRC for policy report). Available at: <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bits-tream/JRC105651/kjna28550enn.pdf>. Access in: 02 Aug. 2019.

KALUZA, S. *et al.* **Workplace exposure to nanoparticles**. [Spain]: European Agency for Safety and Health at Work, [2009]. (European risk observatory, n. 2. Literature review). Available at: https://osha.europa.eu/en/tools-and-publications/publications/literature_reviews/workplace_exposure_to-nanoparticles. Access in: 02 Aug. 2019.

LAU, K. Y.; PIAH, M. A. M. Polymer nanocomposites in high voltage electrical insulation perspective: a review. **Malaysian Polymer Journal**, [Skudai], v. 6, n. 1, p. 58-69, 2011.

MELO, C. P. E PIMENTA, M. Nanociências e nanotecnologia. **Parcerias Estratégicas**, Brasília, DF, n. 18, p. 9-21, ago. 2004.

MÜHLFELD, C.; GEHR, P.; ROTHEN-RUTISHAUSER, B. Translocation and cellular entering mechanisms of nanoparticles in the respiratory tract. **Swiss Medical Weekly**, Basel, v. 138, n. 27-28, p. 387-391, July 2008.

NANOWERK. **Ten things you should know about nanotechnology: 3) what's so special about nanotech and why is it an issue now?**. Honolulu, c2019. Available at: https://www.nanowerk.com/nanotechnology/ten_things_you_should_know_3.php. Access in: 02 Aug. 2019.

NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. **Nanotechnology**. Washington, DC: NIOSH, 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/default.html>. Access in: 02 Aug. 2019.

PACHECO, M. A. C. **Uma introdução à nanotecnologia**. Rio de Janeiro: ICA: Laboratório de Inteligência Computacional Aplicada. Departamento de Engenharia Elétrica; PUC-Rio, [2004?]. Disponível em: https://docplayer.com.br/5723113-Uma-introducao-a-nanotecnologia.html#show_full_text. Acesso em: 23 dez. 2019.

POLAND, C. A. *et al.* Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. **Nature Nanotechnology**, London, v. 3, n. 7, p. 423-428, July 2008.

RAUSCHER, H. *et al.* **Towards a review of the EC recommendation for a definition of the term "nanomaterial": part 3: scientific-technical evaluation of options to clarify the definition and to facilitate its implementation**. Italy: European Union, 2015. (JRC for policy report). Available at: http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC95675/towards%20review%20ec%20rec%20def%20nanomaterial%20-%20part%203_report_online%20id.pdf. Access in: 02 Aug. 2019.

ROLLER, M. Carcinogenicity of inhaled nanoparticles. **Inhalation Toxicology**, London, v. 21, Suppl. 1, p. 144-157, July 2009.

ROYAL SOCIETY. **Nanoscience and nanotechnologies**: opportunities and uncertainties. Royal Society: London, 2004. Available at: https://royalsociety.org/-/media/Royal_Society_Content/policy/publications/2004/9693.pdf. Access in: 23 Dec. 2019.

SAKAMOTO, Y. *et al.* Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. **The Journal of Toxicological Sciences**, Sapporo, Japan, v. 34, n. 1, p. 65-76, Feb. 2009.

SARGENT, L. M. *et al.* Promotion of lung adenocarcinoma following inhalation exposure to multi-walled carbon nanotubes. **Particle and Fibre Toxicology**, London, v. 11, n. 3, 2014.

STRAIF, K.; COHEN A.; SAMET J. (ed.). **Air pollution and cancer**. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. (IARC Scientific publication, n. 161). Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/books/sp161/index.php>. Access in: 01 Aug. 2019.

STOCCORO, A. *et al.* Epigenetic effects of nano-sized materials. **Toxicology**, Limerick, v. 313, n. 1, p. 3-14, Nov. 2013.

SUZUI, M. *et al.* Multiwalled carbon nanotubes intratracheally instilled into the rat lung induce development of pleural malignant mesothelioma and lung tumors. **Cancer Science**, Oxford, v. 107, n. 7, p. 924-935, July 2016.

TOLEDO, K. Nanopartícula revestida com antibiótico elimina bactérias resistentes. **Agência FAPESP**, São Paulo, 23 maio 2017. Disponível em: http://agencia.fapesp.br/nanopartacula_revestida_com_antibiotico_elimina_bacterias_resistentes/25333/. Acesso em: 02 ago. 2019.

WAISSMANN, W. *et al.* Impactos das nanotecnologias sobre a saúde e a segurança dos trabalhadores. *In*: MENDES, R. (org.). **Patologia do trabalho**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2013. p. 809-830.

WANG, H. *et al.* Nanoparticle systems reduce systemic toxicity in cancer treatment. **Nanomedicina**, London, v. 11, n. 2, Editorial, Dec. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO guidelines on protecting workers from potential risks of manufactured nanomaterials**. Geneva: WHO, 2017. Available at: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259671/1/9789241550048-eng.pdf>. Access in: 02 Aug. 2019.

YOKEL, R. A.; MACPHAIL, R. C. Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, London, v. 6, p. 7, 2011

Equipe de elaboração e revisão técnica

CAPÍTULO 1: CÂNCER RELACIONADO AO TRABALHO E AO AMBIENTE

Ubirani Barros Otero

Nutricionista (Uerj - 1997); especialista e mestre em Saúde Pública (Subárea de Epidemiologia geral) (Ensp/Fiocruz - 2001); doutora em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz - Epidemiologia geral - 2011). Atualmente, é Tecnologista em C&T e gerencia a Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Marcia Sarpa

Biomédica (Unirio - 2000), mestre em Saúde Pública (Toxicologia Ocupacional e Ambiental) (Ensp/Fiocruz - 2003) e doutora em Vigilância Sanitária (Toxicologia) (INCQS/Fiocruz - 2007). Atualmente, é professora-associada de Toxicologia da Unirio, coordenadora do Laboratório de Mutagênese Ambiental (convênio Unirio-INCA) e Tecnologista em C&T da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

CAPÍTULO 2: POLUIÇÃO DO AR

Daniel Martins de Souza

Bacharel em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia (UFRJ - 2003), Farmacêutico (Unesa - 2006). Mestre em Ciências (Depto. Bioquímica/UFRJ - 2008). Tecnologista em C&T da Secretaria Executiva da Conicq do INCA.

Revisão técnica: Katia Soares da Poça

Biomédica (Unirio - 2001), mestrado (2005) e doutora (2013) em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz). Trabalhou como pesquisadora-visitante (Charité Universitätsmedizin Berlin - Alemanha - 2007-2008) e (INCQS/Fiocruz - 2015). Atualmente, é pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

CAPÍTULO 3: GASES DE ESCAPAMENTO DE MOTORES A DIESEL

Isabela Giardini

Farmacêutica, mestre em Ciências com ênfase em Vigilância Sanitária (INCQS/Fiocruz); Especialista em Assuntos Regulatórios (Faculdade Inovare) e pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Patrícia Moura Dias

Bacharel em Química (IQ-USP - 1997), onde obteve também as atribuições em Química Industrial e Química Biotecnológica. Doutora em Química (área de concentração: Química Inorgânica) (IQ-USP - 2004), em trabalho

de pesquisa que versou sobre o preparo e caracterização (estrutural e espectroscópica) de sistemas argila-porfirina. Atualmente, é Tecnologista vinculada à Fundacentro. Pós-doutorado (IQ-USP).

CAPÍTULO 4: BENZO(A)PIRENO

Barbara Rodrigues Geraldino

Bióloga (2000), mestre em Saúde Pública (Toxicologia Ambiental/Ocupacional - 2004) (Ensp/Fiocruz) e doutora (Engenharia Química/UFRJ - 2012). Desenvolveu o projeto de pós-doutorado no Laboratório de Controle de Poluição das Águas na Coppe/UFRJ (2013). Atualmente, é pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Katia Soares da Poça

Biomédica (Unirio - 2001), mestrado (2005) e doutorado (2013) em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz). Trabalhou como pesquisadora-visitante (Charité Universitätsmedizin Berlin - Alemanha - 2007-2008) e no (INCQS/Fiocruz - 2015). Atualmente, é pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Karen Friedrich

Biomédica (Unirio - 2000), mestrado (2003) e doutorado (2008) em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz), com ênfase em Toxicologia e Saúde. Atualmente, é Tecnologista Pleno do Centro de Estudos em Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana (Ensp/Fiocruz) e professora-adjunta de Saúde Coletiva da Unirio.

CAPÍTULO 5: BENZENO

Isabela Giardini

Farmacêutica, mestre em Ciências com ênfase em Vigilância Sanitária (INCQS /Fiocruz); Especialista em Assuntos Regulatórios (Faculdade Inovare) e pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Valnice Jane Caetano Andrade Silva

Mestre em Ciências (INCQS/Fiocruz - 2014), pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA, de 2014 a 2016. Atualmente, realiza pesquisas e palestras na área de prevenção de doenças crônicas e promoção da saúde.

Marcia Sarpa

Biomédica (Unirio - 2000), mestre em Saúde Pública (Toxicologia Ocupacional e Ambiental) (Ensp/Fiocruz - 2003) e doutora em Vigilância Sanitária (Toxicologia) (INCQS/Fiocruz - 2007). Atualmente, é professora-associada de Toxicologia da Unirio, coordenadora do Laboratório de

Mutagênese Ambiental (convênio Unirio-INCA) e Tecnologista em C&T da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Arline Sydneia Abel Arcuri

Bacharel em Química (1969) e em Química com Atribuições Tecnológicas (USP - 1970), doutorado em Ciências (Físico-Química) (USP - 1975). Atualmente, é pesquisadora-titular III da Fundacentro e membro do conselho científico do Departamento Intersindical de Estudos e Pesquisas de Saúde e dos Ambientes.

CAPÍTULO 6: TRICLOROETILENO

Barbara Rodrigues Geraldino

Bióloga (2000), mestre em Saúde Pública (Toxicologia Ambiental/Ocupacional - 2004) (Ensp/Fiocruz) e doutora (Engenharia Química/UFRJ - 2012). Desenvolveu o projeto de pós-doutorado no Laboratório de Controle de Poluição das Águas (Coppe/UFRJ - 2013). Atualmente, é pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Rafaella Ferreira Nascimento Nunes

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas, Engenheira Química, pós-graduada em Engenharia de Segurança do Trabalho na UFF, mestre em Tecnologia de Processos Químicos e Bioquímicos (Engenharia Química da UFRJ). Atualmente, é servidora pública exercendo o cargo de analista no Laboratório de Mutagênese Ambiental (Unirio) e pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Karen Friedrich

Biomédica (Unirio - 2000), mestrado (2003) e doutorado (2008) em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz), com ênfase em Toxicologia e Saúde. Atualmente, é Tecnologista Pleno do Centro de Estudos em Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana e professora-adjunta de Saúde Coletiva da Unirio.

CAPÍTULO 7: FORMALDEÍDO

Valnice Jane Caetano Andrade Silva

Mestre em Ciências (INCQS/Fiocruz - 2014), pesquisadora-colaboradora no INCA - Projeto da Opas, de 2014 a 2016. Atualmente, realiza pesquisas e palestras na área de prevenção de doenças crônicas e promoção da saúde.

Vanessa Indio do Brasil da Costa

Farmacêutica (UFF, 2008). Iniciação Científica, Aperfeiçoamento em Oncologia (2009) no Grupo de Pesquisa de Farmacologia Clínica/INCA. Mestre em Ciências (Epidemiologia Ambiental) (Ensp/Fiocruz - 2012). Doutora em Vigilância Sanitária (INCQS/Fiocruz - 2017). Atualmente, é coordenadora do curso de Farmácia da Unisuam, docente do curso de Farmácia do Unian e do programa Edufar do Conselho Regional de Farmácia do Rio de Janeiro. Pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Arline Sydneia Abel Arcuri

Bacharel em Química (1969) e em Química com Atribuições Tecnológicas (USP - 1970), doutorado em Ciências (Físico-Química) (USP - 1975). Atualmente, é pesquisadora-titular III da Fundacentro e membro do conselho científico do Departamento Intersindical de Estudos e Pesquisas de Saúde e dos Ambientes.

CAPÍTULO 8: ASBESTOS

Ubirani Barros Otero

Nutricionista (Uerj - 1997); especialista e mestre em Saúde Pública (Subárea de Epidemiologia geral) (Ensp/Fiocruz - 2001); doutora em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz - Epidemiologia geral - 2011). Atualmente, é Tecnologista em C&T e gerencia a Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Eduardo Algranti

Graduado em Medicina (Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - 1975), Residência Médica em Clínica Médica e Pneumologia (1978), mestrado em Pneumologia - University of Wales (1982) e doutorado em Saúde Pública (USP - 1991), e é leitor B certificado (Niosh/EUA) desde 1988. Atualmente, é chefe do Serviço de Medicina e pesquisador-médico da Fundacentro.

CAPÍTULO 9: POEIRA DE SÍLICA

Fatima Sueli Ribeiro

Doutorado em Saúde Pública (USP - 2004), mestrado em Saúde Pública (Fiocruz - 1994), Especialização em Epidemiologia (1986) e em Saúde do Trabalhador (1996), graduou em Nutrição (UFF - 1985). Atualmente, é professora-adjunta da Uerj.

Revisão técnica: Eduardo Algranti

Graduado em Medicina (Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - 1975), Residência Médica em Clínica Médica e Pneumologia (1978), mestrado em Pneumologia - University of Wales (1982) e doutorado em Saúde Pública (USP - 1991), e é leitor B certificado (Niosh/EUA) desde 1988. Atualmente, é chefe do Serviço de Medicina e pesquisador-médico da Fundacentro.

CAPÍTULO 10: POEIRA DE COURO

Helen Paredes de Souza

Bióloga, doutora em Epidemiologia (IMS/Uerj - 2014), mestre em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz - 2008), Especialização em Epidemiologia para Gestores (Johns Hopkins University - 2016). Atualmente, é Tecnologista em C&T da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Fernanda de Albuquerque Melo Nogueira

Nutricionista (Uerj - 2001), mestre em Saúde Coletiva (IMS/Uerj - 2008). Doutora do Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde (Subárea de Epidemiologia - ICICT/Fiocruz - 2020). Tecnologista em C&T da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Ubirani Barros Otero

Nutricionista (Uerj - 1997); especialista e mestre em Saúde Pública (Subárea de Epidemiologia geral) (Ensp/Fiocruz - 2001); doutora em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz - Epidemiologia geral - 2011). Atualmente, é Tecnologista em C&T e gerencia a Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

CAPÍTULO 11: POEIRA DE MADEIRA**Ubirani Barros Otero**

Nutricionista (Uerj - 1997); especialista e mestre em Saúde Pública (Subárea de Epidemiologia geral - Ensp/Fiocruz - 2001); doutora em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz - Epidemiologia geral - 2011). Atualmente, é Tecnologista em C&T e gerencia a Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Fernanda de Albuquerque Melo Nogueira

Nutricionista (Uerj - 2001), mestre em Saúde Coletiva (IMS/Uerj - 2008). Doutora do Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde (Subárea de Epidemiologia - ICICT/Fiocruz - 2020). Tecnologista em C&T da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer de Prevenção e Vigilância do INCA.

CAPÍTULO 12: RADIAÇÃO**Ronaldo Corrêa Ferreira da Silva**

Médico (1987), mestre (2004) e doutor (2012) em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz). Editor-científico da Revista Brasileira de Cancerologia entre 2016-2018. Atualmente, é Tecnologista em C&T do INCA da Área Técnica de Alimentação, Nutrição, Atividade Física e Câncer de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Tarcisio Neves da Cunha

Bacharel em Física (UFRJ - 1975) e mestre em Engenharia Biomédica (UFRJ - 1979). É pesquisador-colaborador da Fundação Oswaldo Cruz, na linha de pesquisa Vigilância em Saúde Ambiental relacionada à Radiação Ionizante.

CAPÍTULO 13: RADIAÇÃO SOLAR**Ronaldo Corrêa Ferreira da Silva**

Médico (1987), mestre (2004) e doutor (2012) em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz). Editor-científico da Revista Brasileira de Cancerologia entre 2016-2018. Atualmente, é Tecnologista em C&T do INCA da Área Técnica de

Alimentação, Nutrição, Atividade Física e Câncer de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Dolival de Lobão Veras Filho

Graduado em Medicina (UFF - 1978). Atualmente, é médico do INCA, onde exerce o cargo de chefe da Seção de Dermatologia desde 2009. Tem experiência na área de Medicina, com ênfase em dermatologia oncológica.

CAPÍTULO 14: AGENTES BIOLÓGICOS**Helen Paredes de Souza**

Bióloga, doutora em Epidemiologia (IMS/Uerj - 2014), mestre em Saúde pública (Ensp/Fiocruz - 2008), Especialização em Epidemiologia para Gestores (Johns Hopkins University - 2016). Atualmente, é Tecnologista em C&T da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Cláudia Esther Alicia Rocio Hassan

Graduada em Genética (1994), mestrado em Ciências (Instituto de Biofísica da UFRJ - 2000), doutorado em Ciências (Instituto de Biologia da UFRJ - 2005) e pós-doutorado no Laboratório de Biologia Molecular (Centro de Transplante de Medula Óssea do INCA - Pro-Doc, Capes). Atualmente, é pesquisadora e responsável pelo Laboratório de Oncovirologia do Cemo-INCA.

CAPÍTULO 15: FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS**Daniel Martins de Souza**

Bacharel em Ciências Biológicas: Microbiologia e Imunologia (UFRJ - 2003), Farmacêutico (Unesa - 2006). Mestre em Ciências (Instituto de Química do Depto. Bioquímica/UFRJ - 2008). Tecnologista em C&T, da Secretaria Executiva da Conicq do INCA.

Marcelle Jacomelli Ramos

Graduada em Farmácia (UFF). Especialista em Farmácia Hospitalar (UFF). Atualmente, é farmacêutica da Central de Preparo de antineoplásicos e medicamentos de suporte do INCA.

Dulce Helena Nunes Couto

Graduada em Farmácia (UFF - 1988) e mestrado em Atenção em Câncer (INCA - 2008). Atualmente, é chefe da Farmácia do Hospital do Câncer I/ INCA e do Cemo/INCA.

Revisão técnica: Dulce Helena Nunes Couto

Graduada em Farmácia (UFF - 1988) e mestrado em Atenção em Câncer (INCA - 2008). Atualmente, é chefe da Farmácia do Hospital do Câncer I/ INCA e do Cemo/INCA.

CAPÍTULO 16: METAIS**Elida de Albuquerque Campos**

Bióloga, mestre em Saúde Pública e Meio Ambiente (Subárea de Epidemiologia ambiental - Ensp/Fiocruz). Doutora em Saúde Pública e

Meio Ambiente (Ensp/Fiocruz) e pesquisadora-visitante da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Marisa Moura

Graduada em Medicina (Uerj), especialização em Toxicologia Clínica (Universidade ParisVI) feita no Hospital Fernand Widal. Mestrado em Saúde Pública (Fiocruz) e doutorado em Saúde Coletiva em Epidemiologia (Uerj). Servidora da Fiocruz.

Maria de Fátima Ramos Moreira

Engenheira Química (UFF - 1977), mestrado em Química (Química Analítica Inorgânica (PUC-RJ - 1993) e doutorado em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz - 2004). Atualmente, é Tecnologista Sênior da Fiocruz.

CAPÍTULO 17: AGROTÓXICOS

Elida de Albuquerque Campos

Bióloga, mestre em Saúde Pública e Meio Ambiente (Subárea de Epidemiologia ambiental - Ensp/Fiocruz). Doutora em Saúde Pública e Meio Ambiente (Ensp/Fiocruz) e pesquisadora-visitante da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Marcia Sarpa

Biomédica (Unirio - 2000), mestre em Saúde Pública (Toxicologia Ocupacional e Ambiental) (Ensp/Fiocruz - 2003) e doutora em Vigilância Sanitária (Toxicologia) (INCQS/Fiocruz - 2007). Atualmente, é professora-associada de Toxicologia da Unirio, coordenadora do Laboratório de Mutagênese Ambiental (convênio Unirio-INCA) e Tecnologista em C&T da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Fernanda de Albuquerque Melo Nogueira

Nutricionista (Uerj - 2001), mestre em Saúde Coletiva (IMS/Uerj - 2008). Doutora do Programa de Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde (Subárea de Epidemiologia - ICICT/Fiocruz - 2020). É Tecnologista em C&T da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Valéria dos Santos Pinto da Silva

Graduada em Psicologia, com Especialização em Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana e Mestrado em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz). Atualmente, é professora-convidada da Universidade Cândido Mendes. Dez anos de experiência na área de Saúde Coletiva integrando serviços e projetos com ênfase em saúde do trabalhador, promoção da saúde, análise de situação de saúde e metodologias participativas.

Thainá Alves Malhão

Nutricionista (Uerj - 2005), Pós-Graduação em Saúde Coletiva formato de Residência Multiprofissional (IESC/UFRJ - 2008), Mestrado em Saúde Coletiva (IESC/UFRJ - 2010) e doutorado em Saúde Coletiva (IESC/UFRJ

- 2017). Atualmente, trabalha na Área Técnica de Alimentação, Nutrição, Atividade Física e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

Revisão técnica: Karen Friedrich

Biomédica (Unirio - 2000), mestrado (2003) e doutorado (2008) em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz), com ênfase em Toxicologia e Saúde. Atualmente, é Tecnologista Pleno do Centro de Estudos em Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana e professora-adjunta de Saúde Coletiva da Unirio.

CAPÍTULO 18: TRANSGÊNICOS

Leonardo Melgarejo

Engenheiro Agrônomo (UFRGS - 1976), mestre em Economia Rural (UFRGS - 1990) e doutor em Engenharia de Produção (UFSC - 2000). Atualmente, é professor-colaborador do Mestrado Profissional em Agroecossistemas da UFSC e Vice-Presidente da Associação Brasileira de Agroecologia para a Região Sul.

Rubens Onofre Nodari

Agrônomo (Universidade de Passo Fundo - 1977), mestrado em Agronomia (Fitotecnia) (UFRGS - 1980) e doutorado em Genética - University of California at Davis (1992). De agosto de 2016 a fevereiro de 2017, realizou estágio sênior na University of California, at Berkeley. Atualmente, é professor-titular da UFSC.

CAPÍTULO 19: NANOPARTÍCULAS

Arline Sydneia Abel Arcuri

Bacharel em Química (1969) e em Química com Atribuições Tecnológicas (USP - 1970), doutorado em Ciências (Físico-Química) (USP - 1975). Atualmente, é pesquisadora-titular III da Fundacentro e membro do conselho científico do Departamento Intersindical de Estudos e Pesquisas de Saúde e dos Ambientes.

Jorge Marques Pontes

Doutorando em Ciências (USP); mestre em Políticas Públicas (Universidade de Mogi das Cruzes); Licenciado em Filosofia (Universidade Metodista de São Paulo); e Especialista em Gestão Pública. Servidor da Fundacentro.

REVISÃO TÉCNICA GERAL

Kátia Soares da Poça

Biomédica (Unirio - 2001), mestrado (2005) e doutorado (2013) em Saúde Pública (Ensp/Fiocruz). Trabalhou como pesquisadora-colaboradora (Charité Universitätsmedizin Berlin - Alemanha - 2007-2008) e (INCQS/Fiocruz - 2015). Atualmente, é pesquisadora-colaboradora da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância do INCA.

COLABORADORAS TÉCNICAS

Christiane Soares Pereira

Médica-veterinária (UFF), mestre em Medicina Veterinária e doutora em Ciências (Ensp/Fiocruz). Atua como Tecnologista em C&T da Coordenação de Prevenção e Vigilância/INCA.

Débora Cristina de Almeida Mariano Bernardino

Bacharel em Enfermagem (Uerj), com Especialização em Enfermagem do Trabalho (Ufrj). Mestre em Ciência do Cuidado em Saúde (Uff). Tecnologista em C&T da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer de Prevenção e Vigilância do INCA.

Juliana Barroso Gomes

Biomédica (Unirio), mestranda do Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente (Ensp/Fiocruz). Atua em projetos de pesquisa da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância/INCA.

Thaina Matos Palhaes Toledo

Biomédica (Unirio), mestranda do Programa de Saúde Pública e Meio Ambiente (Ensp/Fiocruz). Atua em projetos de pesquisa da Área Técnica Ambiente, Trabalho e Câncer da Coordenação de Prevenção e Vigilância/INCA.

Fonte: Gotham, corpo 9.
Rio de Janeiro, 2021.

DISQUE
SAÚDE
136

INCA

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL