

Lia Giraldo da Silva Augusto

***EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A ORGANOCLORADOS
EM INDÚSTRIA QUÍMICA DE CUBATÃO - ESTADO
DE SÃO PAULO : avaliação do efeito clastogênico pelo
Teste de Micronúcleos.***

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de Pós-
Graduação da Faculdade de Ciências Médicas, da
Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do
título de Doutor em Clínica Médica.*

Orientador: ***Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza***

Campinas, 1995



9609498

UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	TRU NICAMP
	Au 45e
	27931
	667/96
	☐ ☐ ☒
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	04/07/96
N.º CPD C.M.	00090448-1

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP**

Augusto, Lia Giraldo da Silva

A45e **Exposição ocupacional a organoclorados em indústria química de Cubatão - Estado de São Paulo : avaliação do efeito clastogênico pelo Teste de Micronúcleos / Lia Giraldo da Silva Augusto. Campinas, SP : [s.n.], 1995.**

Orientador : Carmino Antonio de Souza

Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.

Faculdade de Ciências Médicas

1. Pesticidas. 2. Toxicologia Industrial 3. Teste de mutagenicidade. I. Souza, Carmino Antonio de . II. Universidade de Campinas. Faculdade de Ciências Médica. III. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Cármino Antonio de Souza

Co-orientador:

Membros:

1. Cármino Antonio de Souza

2. Ana Maria Testa Tanberllini

3. Sofia Rocha Lieber

4. Christine Hackel

5. Irene G.H. Lorand Metze

Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 27/10/95

APRESENTAÇÃO

A vivência com os problemas de saúde dos trabalhadores, nos seus aspectos sociais, econômicos, políticos e ambientais, envolvendo processos históricos, organizacionais, de desenvolvimento tecnológico, metodológicos e éticos, tem levado a uma busca permanente de novos conceitos, capazes de sustentar nossa prática médica, que tem, como princípios fundamentais, o compromisso com a qualidade de vida, o respeito com o saber dos trabalhadores e com a geração de novos conhecimentos.

Foi no processo de estudo da exposição ocupacional ao benzeno e dos agravos à saúde dos trabalhadores expostos, que tivemos a oportunidade de perceber a necessidade de uma compreensão mais global do tema. Questionar o modelo vigente, sustentado pelos chamados limites de exposição ocupacional e biológicos (de exposição e efeito), sem a necessária integração disciplinar, foi um objetivo extrínseco de nosso trabalho.

Doze anos, foi o tempo necessário para uma mobilização nacional, em torno da problemática do benzeno, com base na contribuição de investigadores e técnicos dedicados ao tema da saúde e com a participação dos trabalhadores.

A identificação de centenas de casos de hematotoxicidade benzênica, em uma siderúrgica de Cubatão, a partir de 1983 (AUGUSTO, 1984) e os trabalhos que se seguiram (RUIZ, 1989; AUGUSTO, 1991; NOVAES, 1992, 1993), permitiram analisar o dano celular no sistema hematopoiético e as limitações do modelo de avaliação ambiental e de vigilância à saúde. O objetivo desta análise foi um equacionamento eficaz das ações de prevenção do

risco e dos efeitos nocivos provocado pelo benzeno, que é sabidamente uma substância cancerígena e que, em geral, se apresenta em mistura com outras substâncias no ambiente de trabalho, cuja ação não conhecemos plenamente.

O caminho percorrido para chegar às inter-relações disciplinares, na questão do benzeno, não foi arbitrário: dependeu de colocar em ação um processo de diferenciação disciplinar, referenciada a uma realidade global. Trata-se de um processo dialético e aberto, de procedimentos metodológicos, que hoje reconhecemos nas formulações teóricas de GARCIA (1986).

Em 1992, surgiu a demanda dos trabalhadores expostos a organoclorados, em uma empresa química do pólo industrial de Cubatão. Neste sentido, a experiência anterior com a questão do benzeno, o processo de democratização das instituições públicas e a maior consciência ecológica da sociedade, permitiram o desenvolvimento de ações mais bem definidas e mais rápidas, no sentido de por fim a um ciclo histórico de contaminação ambiental, oriunda dessa indústria produtora de solventes.

Não se trata, pois, de sofisticação buscar os marcos epistemológicos de nossa prática profissional mas sim, uma necessidade, fruto do compromisso ético com a vida!

"Caminante, no hay camino, se hace camino al andar..."
Joan Manuel Serrat,
dedicado ao poeta Antonio Machado

*A Carlos A. Miranda e Vicente A. Fonseca,
jovens trabalhadores, mortos,
vítimas da perversão do modelo de desenvolvimento
insustentável e da más condições de trabalho.*

Agradecimentos

Ao orientador,

Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza, pessoa de grande sensibilidade social, humana e integridade científica, pela confiança, interesse e apoio.

À Profa. Dra. Sofia Rocha Lieber, pessoa imprescindível, que associa o rigor científico à simplicidade, à solidariedade e à ética, pelo firme apoio ao desenvolvimento do Teste de Micromicleos e preciosas sugestões.

Aos trabalhadores,

que consentiram o estudo, pela consciência ecológica e de cidadania.

Ao Sindicato dos Trabalhadores das Indústrias Químicas de Santos, que apoiou o projeto, pelo compromisso assumido e exemplo dado.

À memória de meu pai,

pelo exemplo de perseverança, fidelidade aos princípios de independência e responsabilidade social.

À minha mãe,

que, no alto de seus 81, anos permanece solidária e contemporânea, cujo apoio foi fundamental para a conclusão desta tese.

Aos meus filhos, Carlos e Tatiana,

que souberam compreender, apoiar e aliviar os momentos de tensão.

Ao Carlos Eduardo, companheiro de todas as horas, pelo apoio afetivo e cuidados com o bem-estar da família.

Uma tese de doutorado não é obra de uma só pessoa. há uma legião de colaboradores, presentes e passados, certamente não poderei lembrar-me de todos, mas quero nominar alguns:

À bióloga Simone C. Batista e todo pessoal do laboratório de histocompatibilidade do HEMOCENTRO da UNICAMP, pela execução do teste de micrônúcleos;

À Adriana da Silva Santos, pela participação na leitura dos micrônúcleos;

À bióloga Maristela Zocca, pela análise de metáfases;

À Prof. Dra. Mary L.S. Queiroz, pelo apoio laboratorial e sugestões;

Ao Prof. Dr. Fernando Ferreira Costa, diretor da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, pelo acompanhamento do projeto e apoio;

À Prof. Dra. Maria Marluce dos Santos Vilela, coordenadora da comissão de pós-graduação, da FCM da UNICAMP, pela compreensão e apoio;

Ao Prof. Dr. Mario José Abdalla Saad, coordenador da sub-comissão de pós-graduação, do Depto. de Clínica Médica, da FCM da UNICAMP, pela compreensão e apoio;

Ao CNPq, pelo apoio financeiro;

À UNICAMP, pelo apoio material;

À banca de docentes examinadores, pela contribuição ao aprimoramento da tese;

À Prof. Dra. Christine Hackel, coordenadora da sub-comissão de pós-graduação, do Depto. de Genética Médica, da FCM da UNICAMP, pelo apoio na minha capacitação técnica, incentivo e sugestões;

À Prof. Dra. Anamaria Testa Tambellini, epidemióloga da Escola Nacional de Saúde Pública, pela solidariedade e sugestões;

À Prof. Dra. Irene Lorand-Metze, pelo apoio e sugestões;

À Ana Paula P. Bechelli pela colaboração na análise estatística dos resultados.

A todo pessoal da Comissão de Pós-Graduação, da Seção de Apoio Didático e da Coordenação do HEMOCENTRO da UNICAMP;

À amiga Tereza Carlota P. Novaes, pelo constante aporte de novos conhecimentos;

À amiga Edlamar Guimarães Neves, pela parceria na construção de uma nova prática médica, em saúde dos trabalhadores e exemplo dado;

Ao Prof. Dr. Henrique Rattner, pela oportunidade de ampliação da visão dos problemas ambientais, fundamental para o meu desenvolvimento profissional;

Ao Prof. Dr. Milton Arthur Ruiz, pelas colaborações;

À Prof. Dra. Marcília Medrado Faria, pela colaboração nas referências bibliográficas;

À Dra. Arline Sydneia Abel Arcuri, pela colaboração nas referências bibliográficas;

À diretoria e comissão de saúde do Sindicato dos Trabalhadores Metalúrgicos de Santos, pela compreensão e apoio em todas as etapas de meu desenvolvimento profissional;

À Dra. Ana Paula L. de Souza e todo pessoal do Centro de Saúde do Trabalhador, da Secretaria de Estado da Saúde, em Santos, pelo atendimento inicial dos casos;

Ao Prof. Dr. Francisco Antonio de Castro Lacaz e equipe do Centro de Vigilância Sanitária, da Secretaria de Estado da Saúde, pelo apoio na avaliação do ambiente de trabalho dos casos estudados;

À Dra. Heloisa Toledo, química chefe da seção de aditivos e pesticidas residuais do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, pelas análises toxicológicas e contribuições ao estudo;

À Dra. Rosiléa L. Mongon, responsável pelo Centro de Controle de Intoxicações da Prefeitura Municipal de Santos, pelo apoio e confiança;

Ao Ministério Público do Estado de São Paulo, pelas informações necessárias ao desenvolvimento da pesquisa;

Ao Carlos da Silva Augusto, pela contribuição no processo de digitação do texto;

Ao João Eduardo de Carvalho, pela revisão gramatical inicial do texto.

SUMÁRIO

RESUMO.....	i
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Breve histórico da demanda.....	2
1.2. A vigilância da saúde, em situações de exposição química.....	3
1.2.1. Utilização de indicadores de exposição e efeito, em exposição química.....	3
1.2.2. Questões a serem consideradas na Vigilância em Saúde, relativa ao risco de exposição ocupacional a compostos químicos.....	10
1.2.3. Câncer decorrente de exposição a agentes químicos e a vigilância de efeitos precoces.....	13
1.2.4. Biomarcadores de efeito genotóxico e sua aplicação em programas de vigilância à saúde.....	17
1.2.5. Vigilância do efeito genotóxico dos pesticidas.....	20
1.3. O Teste de Micronúcleos.....	23
1.3.1. Considerações gerais.....	23
1.3.2. Características e técnicas de identificação do micronúcleo.....	24
1.3.3. Sensibilidade do Teste de Micronúcleos.....	26
1.3.4. Aplicação do Teste de Micronúcleos.....	35
1.4. Exposição aos organoclorados decorrentes da contaminação por resíduos industriais de Cubatão.....	37
1.4.1. Antecedentes históricos.....	37
1.4.2. Exposição ocupacional aos organoclorados no interior da UQC.....	41
1.4.2.1. Processo de produção dos solventes clorados na UQC.....	41
1.4.2.2. Avaliações ambientais no interior da UQC.....	43
1.5. Aspectos toxicológicos dos organoclorados em questão.....	45
1.5.1. Introdução.....	45
1.5.2. Hexaclorobenzeno-HCB.....	53
1.5.2.1. Características físico-químicas, uso e contaminação.....	53
1.5.2.2. Efeitos tóxicos.....	54
1.5.3. Percloroetileno.....	57
1.5.3.1. Características físico-químicas, uso e contaminação.....	57
1.5.3.2. Efeitos tóxicos.....	59
1.5.4. Tetracloroeto de carbono.....	63
1.5.4.1. Características físico-químicas, uso e contaminação.....	63
1.5.4.2. Efeitos tóxicos.....	63
1.5.5. Pentaclorofenol.....	66
1.5.5.1. Características físico-químicas, uso e contaminação.....	66
1.5.5.2. Efeitos tóxicos.....	67

1.5.6. Hexaclorobutadieno-HCBD.....	68
1.5.6.1. Características físico-químicas, uso e contaminação.....	68
1.5.6.2. Efeitos tóxicos.....	68
1.6. Antecedentes mórbidos entre os trabalhadores da Unidade Química de Cubatão.....	69
2. OBJETIVOS.....	73
2.1. Objetivo Geral.....	74
2.2. Objetivos Específicos.....	74
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	75
3.1. Casuística.....	76
3.2. Método.....	77
3.2.1. Protocolo do estudo.....	77
3.2.1.1. Questionário.....	77
3.2.1.2. Dosagem de HCB no sangue.....	77
3.2.1.3. Teste de Micronúcleos.....	78
3.2.2. Apresentação dos resultados.....	80
3.2.2.1. Relativos à exposição a organoclorados na UQC.....	80
3.2.2.2. Quanto a frequência de micronúcleos.....	81
3.2.2.3. Quanto aos dados de anamnese.....	81
3.2.3. Análise estatística.....	83
4. RESULTADOS.....	85
4.1. Caracterização da exposição ocupacional aos orga noclorados na UQC.....	86
4.1.1. Caracterização dos grupos quanto à exposição a hexaclorobenzeno..	86
4.1.2. Caracterização da exposição ocupacional entre os trabalhadores da UQC.....	89
4.2. Avaliação dos ex-funcionários da UQC quanto à variação dos níveis séricos de HCB, em função do tempo de afastamento.....	93
4.3. Frequência de micronúcleos nos trabalhadores da UQC.....	94
4.3.1. Aspectos relacionados à sensibilidade do Teste de Micronúcleos.....	94
4.3.2. Teste de Micronúcleos aplicado em indivíduos expostos ocupacionalmente aos organoclorados da UQC.....	96
4.4. Frequência de micronúcleos em indivíduos controles.....	99
4.5. Comparação entre os trabalhadores expostos a organoclorados e os indivíduos controles.....	100
4.5.1. Comparação da frequência de micronúcleos nos expostos e indivíduos controles através do teste exato de Fisher.....	101

4.6. Avaliação das queixas clínicas referidas por trabalhadores expostos a organoclorados na UQC.....	102
5. DISCUSSÃO.....	106
6. CONCLUSÕES.....	114
7. SUMMARY.....	118
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121
9. ANEXOS.....	169

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição dos níveis séricos de hexaclorobenzeno em indivíduos expostos e não expostos aos organoclorados da UQC.....	171
Tabela 2- Nível sérico de HCB, de 4 funcionários da UQC e de seus familiares.....	87
Tabela 3- Nível sérico médio de HCB em grupos ocupacionalmente expostos e não expostos a organoclorados.....	88
Tabela 4- Caracterização individual de 85 trabalhadores expostos a organoclorados na UQC, no período de 1993 e 1994.....	175
Tabela 5- Caracterização de 85 funcionários e ex-funcionários da unidade química de cubatão, no período de 1993 a 1994.....	89
Tabela 6- Níveis séricos de hexaclorobenzeno - HCB de 85 trabalhadores segundo o setor de HCB de 85 segundo o setor de trabalho na Unidade Química de Cubatão.....	91
Tabela 7- Níveis séricos médios de hexaclorobenzeno - HCB de 85 trabalhadores, segundo sub-grupos, por setor de trabalho na Unidade Química de Cubatão.....	92
Tabela 8- Distribuição de 15 casos de ex-funcionários da Unidade Química de Cubatão em função do tempo de afastamento, tempo de trabalho e concentração de hexaclorobenzeno em amostras de sangue.....	177
Tabela 9- Contagem de micronúcleos em 41 expostos a organoclorados na Unidade Química de Cubatão, no período de 1993 e 1994.....	178

Tabela 10- Caracterização de 41 casos de funcionários e ex-funcionários da UQC de acordo com a frequência de micronúcleos, a idade, o tempo de trabalho, o nível sérico de HCB e hábito de fumar.....	179
Tabela 11- Frequência média de micronúcleos e o hábito de fumar de 41 casos expostos a organoclorados da Unidade Química de Cubatão.....	98
Tabela 12- Caracterização de 28 indivíduos não expostos aos organoclorados em questão empregados de outras empresas do Parque Industrial de Cubatão.....	180
Tabela 13- Contagem de micronúcleos em 28 indivíduos não expostos aos organoclorados da UQC.....	181
Tabela 14- Frequência média de micronúcleos e o hábito de fumar em 28 indivíduos não expostos.....	99
tabela 15- Distribuição de 41 expostos e 28 controles, segundo a frequência de micronúcleos, utilizando-se o valor de corte 0,7% (média mais o desvio padrão dos indivíduos controles).....	101
Tabela 16- Queixas clínicas individuais apresentadas na anamnese de 85 funcionários e ex-funcionários da Unidade Química de Cubatão em 1993.....	182
Tabela 17- Distribuição das queixas clínicas, por sistemas e aparelhos, conforme anamnese de 85 funcionários e ex-funcionários da Unidade Química de Cubatão que apresentam níveis séricos de hexaclorobenzeno.....	102
Tabela 18- Distribuição das frequências de sintomas, sinais clínicos, resultados de complementares e patologias referidas em anamnese de 85 funcionários e ex-funcionários da unidade química de cubatão em 1993.....	103
Tabela 19- Caracterização das alterações observadas em 25 hemogramas de 85 funcionários e ex- funcionários da Unidade Química de Cubatão, no período de 1993 a 1994.....	185
Tabela 20- Distribuição dos resultados da dosagem de imunoglobulinas em 56 funcionários e ex-funcionários da unidade química de Cubatão, no período de 1993 a 1994.....	186
Tabela 21- Distribuição dos resultados da análise de função dos neutrófilos em funcionários e ex-funcionários da UQC, no período de 1993 a 1994.....	187

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1- Princípios gerais no estabelecimento de limites de exposição ocupacional.....	9
Quadro 2- Revisão da literatura sobre o efeito genotóxico do malation e seus derivados.....	21
Quadro 3- Estudos epidemiológicos utilizando-se indicadores de dano cromossômico em expostos a pesticidas e álcool etílico.....	22
Quadro 4- Resultados das análises de amostras colhidas no interior da UQC.....	44
Quadro 5- Persistência no solo e fator de bioacumulação de organoclorados.....	47
Quadro 6- Acidentes ambientais com organoclorados (resumo da literatura).....	48
Quadro 7- Resumo dos estudos experimentais com exposição prolongada por HCB.....	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1- Diagrama da aparência morfológica de diversos fenômenos nucleares em células epiteliais.....	34
Figura 2- Diagrama demonstrativo dos mecanismos formadores de estruturas extra-nucleares contendo DNA.....	34
Figura 3- Fluxograma da produção do tetracloreto de carbono e percloroetileno na UQC.....	42

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Tempo de trabalho e concentração de HCB no sangue (p-valor=0,002).....	90
Gráfico 2- Tempo de afastamento e concentração de HCB no sangue (p-valor=0,919038).....	94
Gráfico 3- Correlação entre frequência de Micronúcleos e Idade (p-valor=0,753). 97	
Gráfico 4- Correlação entre frequência de Micronúcleos e Tempo de Trabalho (p-valor=0,753).....	97

Gráfico 5- Correlação entre frequência de Micronúcleos e a Concentração sérico de HCB (p-valor=0,753).....	98
Gráfico 6- Distribuição dos expostos e indivíduos controles quanto a frequência de micronúcleos.....	100

ÍNDICE DE FOTOS

Foto 1- Micronúcleo em linfócitos de sangue periférico estimulado com fitoemoaglutinina.....	32
Foto 2 - Micronúcleo em linfócito periférico estimulado por fitoemoaglutinina e com citocinese bloqueada pela citocalasina B.....	32
Foto 3 - Micronúcleo em linfócito periférico estimulado por fitoemoaglutinina e com citocinese bloqueada pela citocalasina B, de aspecto binuclear (HEMOCENTRO, 1994).....	95
Foto 4 - Micronúcleo em linfócito estimulado pela fitoemoaglutinina e com citocinese bloqueada pela citocalasina B, de aspecto quadrinuclear (HEMOCENTRO, 1994).....	95



RESUMO

Inicialmente se caracterizou a exposição ocupacional ao conjunto de organoclorados produzidos pela Unidade Química de Cubatão-UQC, que funcionou, de 1967 a 1993, produzindo tetracloreto de carbono e percloroetileno, cujo resíduo de fabricação era o hexaclorobenzeno-HCB. Até 1976, a empresa produziu, também, o pentaclorofenol. Em 1992, o Programa de Saúde do Trabalhador de Santos, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, avaliou clinicamente vinte e um (21) homens dessa fábrica, dos quais, cinco (5) apresentavam esteatose hepática. A partir desta constatação, iniciou-se, no HEMOCENTRO da Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, uma avaliação sistemática de funcionários e ex-funcionários daquela empresa, dentro do "Projeto Integrado de Estudo da Hemotoxicidade do Benzeno e Pesticidas". O ambiente da UQC foi interditado por medida judicial em junho de 1993. Nesse momento, a empresa contava com cerca de cento e cinquenta (150) funcionários, diretamente empregados.

O hexaclorobenzeno, por ser bioacumulado no organismo humano e ter lenta excreção, foi utilizado como indicador biológico de exposição ao conjunto de organoclorados da UQC. Os níveis séricos de HCB foram determinados no Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, Seção de Aditivos e Pesticidas Residuais. Foram comparados os níveis séricos de HCB de cento e setenta e nove (179) funcionários e ex-funcionários, dez (10) empregados de empreiteiras na área da UQC, dezoito (18) familiares de funcionários e trinta e seis (36) empregados de outras empresas do parque industrial de Cubatão: os funcionários e ex-funcionários da UQC mostraram ter níveis séricos de HCB significantivamente maior do que os não funcionários.

Dos cento e setenta e nove (179) funcionários e ex-funcionários, oitenta e cinco (85) foram avaliados clínica e toxicologicamente. O nível sérico de HCB mostrou, nesses casos, uma correlação positiva significante em relação ao tempo de trabalho na empresa. Embora haja um risco generalizado de exposição aos organoclorados na UQC, os setores de produção mostraram ser os de maior risco. Foi possível definir um gradiente de risco ocupacional e ambiental dentro da empresa.

Para avaliar o efeito clastogênico da exposição ocupacional aos organoclorados no interior da UQC, foi realizado o teste de micronúcleos, utilizando-se linfócitos periféricos estimulados pela fitoemaglutinina, com citocinese bloqueada pela citocalasina B. O método foi padronizado no laboratório de histocompatibilidade-HLA, do HEMOCENTRO da UNICAMP. Foram avaliados quarenta e um (41) homens expostos a organoclorados da UQC e vinte e oito (28) controles, no período de 1993 a 1994. Observou-se um aumento significativo na frequência de micronúcleos nos expostos quando comparados com os controles. A frequência de micronúcleos não variou significativamente em função da idade, tempo de trabalho e dos níveis séricos de HCB. O hábito de fumar não interferiu na frequência de micronúcleos, tanto nos expostos como nos controles.

O resultado da investigação mostrou que a exposição múltipla ao tetracloreto de carbono, percloroetileno, hexaclorobenzeno e pentaclorofenol, produziu um efeito clastogênico nos linfócitos periféricos de funcionários e ex-funcionários da UQC. A International Agency for Research on Cancer-IARC classifica estes compostos químicos como cancerígenos para animais e como é conhecida a associação entre agente clastogênico e carcinogênese, o resultado obtido na presente investigação é contribuição importante para o conhecimento do efeito clastogênico dessas substâncias, em humanos.

Finalmente, foram também avaliadas as queixas clínicas dos indivíduos estudados e constatou que as principais foram: as neuropsicológicas (76,4%), osteomusculares (44,7%), gastrintestinais (42,3%), dermatológicas (38,8%), imunológicas (27,0%) e hepáticas (17,6%), confirmando os dados da literatura especializada, sobre o dano à saúde, provocados por essas substâncias.

1. INTRODUÇÃO

1.1. BREVE HISTÓRICO DA DEMANDA

Em razão da necessidade de serem realizados estudos da função celular para aprofundar o conhecimento da hematotoxicidade do benzeno, que vinha sendo desenvolvido por pesquisadores paulistas, foi proposto um projeto de investigação integrado entre a Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo-SES/SP e a Faculdade de Ciências Médicas de Santos que incorporou, também, o problema da exposição aos pesticidas. Trata-se de estudos imunológicos e citogenéticos e que estão em curso (HEMOCENTRO/ UNICAMP, 1992).

Em 1992, surgiu a **demanda dos trabalhadores** expostos aos organoclorados de uma empresa produtora de solventes clorados (tetracloreto de carbono e percloroetileno), situada em Cubatão-SP, cujo principal resíduo da produção é o hexaclorobenzeno, que já foi utilizado como pesticida e é, atualmente, proibido no Brasil, através da Portaria nº 329, de 2/9/85 (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, 1989). Tais produtos, em conjunto com o pentaclorofenol e outros, da mesma empresa, contaminaram diversas áreas no interior da empresa e na região da Baixada Santista e Litoral Sul de São Paulo (Vale dos Pilões, em Cubatão-SP; Samaritá, em São Vicente-SP e Sítio do Coca, em Itanhaém-SP), expondo trabalhadores e grupos populacionais a esses agentes químicos, o que constitui um grave problema de saúde pública (GALVÃO, 1986; MESQUITA, 1994).

A identificação inicial do hexaclorobenzeno no sangue, em trabalhadores dessa empresa, fez compreender a extensão da contaminação ambiental e sua complexidade. Esse dado toxicológico foi uma evidência da exposição ambiental ao **conjunto dos organoclorados** produzidos e manipulados na empresa. A partir deste dado iniciou-se um processo de investigação da contaminação e dos efeitos dos organoclorados, dentro do projeto acima referido.

A longa experiência acumulada em Cubatão e na Baixada Santista, de estudos em defesa da saúde e do meio ambiente (FARIA, 1987; AUGUSTO, 1984, 1991; AUGUSTO et al., 1986; RUIZ, 1989; RUIZ et al., 1994; FISHER, 1990; MESQUITA,

1991) determinou, nesse caso, uma ação preventiva e corretiva mais eficaz, fazendo com que a empresa, por medida judicial datada de junho de 1993, paralisasse as atividades da Unidade Química de Cubatão-UQC, para promover a reparação ambiental.

1.2. A VIGILÂNCIA DA SAÚDE EM SITUAÇÕES DE EXPOSIÇÃO QUÍMICA

Faz-se necessário, inicialmente, conceituar o que se denomina vigilância e monitorização em saúde.

Segundo WALDMAN (1991), a vigilância em saúde deve ser entendida dentro de um enfoque sistêmico, constituído de três sub-sistemas integrados:

-“Sub-sistema de informação para ações de controle: com atribuições de coleta e análise sistemática de dados relativos a específicos eventos adversos à saúde e ou respectivos programas de controle para, com fundamento nas recomendações técnicas disponíveis, indicar as medidas imediatas de controle, divulgando-as amplamente;

-Sub-sistema de inteligência epidemiológica: para análise sistemática de informações, incorporando os conhecimentos científicos e tecnológicos disponíveis, elaborar recomendações oferecendo as bases técnicas para as ações de controle, divulgando-as amplamente;

-Sub-sistema de pesquisa: tem por atribuição desenvolver pesquisas científicas e tecnológicas voltadas à solução de problemas prioritários e ou emergentes em saúde pública identificados pelos demais sub-sistemas”.

Quanto ao termo de monitorização, significa procedimentos contínuos de mensuração e análise de indicadores de saúde e de riscos ambientais, integrados ao sistema de vigilância à saúde, com o objetivo de oferecer subsídios para a aplicação de medidas preventivas, de controle e de avaliação (WALDMAN, 1991).

1.2.1. Utilização de indicadores de exposição

Para muitas substâncias químicas, a concentração biológica média do produto, em fluidos orgânicos, constitui um bom indicador de exposição e, portanto, de risco para a saúde, quando se trata de exposições agudas. Em relação aos efeitos crônicos (por exemplo, o câncer), os dados de monitorização biológica podem também ser usados como demonstrativos da exposição individual ou coletiva, atual ou pregressa, a certos agentes tóxicos (ASHBY, 1988).

Uma grande parcela dos trabalhadores expõe-se a uma combinação de fatores químicos e físicos nos ambientes de trabalho. Existe uma **multiplicidade de possíveis efeitos** em relação a estas exposições: para cada órgão afetado pode-se ter um ou mais marcadores de efeito específico (ZIELHIUS & HANDERSON, 1986).

Os indicadores tradicionalmente utilizados na avaliação de risco são decorrentes da monitorização ambiental, biológica de exposição e biológica de efeito. Tais indicadores são úteis para a prevenção da ocorrência de efeitos adversos. No entanto, **não são suficientes** para dimensionar o risco e garantir a saúde dos grupos vulneráveis (potencialmente expostos), devendo ser empregados de forma integrada com outros instrumentos de avaliação da saúde, como a clínica, a epidemiologia e necessariamente acompanhados das medidas de prevenção e correção ambiental (vigilância em saúde).

Na verdade, deveriam ser utilizados apenas como uma garantia de que o ambiente encontra-se sob controle, e não como garantia de segurança para a saúde, pois, os fenômenos biológicos, na sua **complexidade**, não se podem resumir a procedimentos elementares da química analítica, como, as medidas de concentração de agentes químicos e seus metabolitos, no ambiente ou nos fluidos humanos (NOVAES & GRUENZNER,

1981; NOVAES, 1992; NOVAES & PITOMBO, 1994 a,b; ARCURI & CARDOSO, 1991).

Estas questões têm sido polêmicas, principalmente as relacionadas com os chamados limites de tolerância para exposições a agentes químicos carcinogênicos. Há um consenso da comunidade científica internacional de que, para esses compostos químicos, **não existem níveis seguros de exposição**, já que uma simples mutação celular, nos seres humanos, pode levar ao câncer (IARC, 1982).

Diferenças individuais e características da exposição determinam a necessidade de uma **abordagem integrada** na avaliação do risco e dos efeitos de compostos químicos. É importante considerar que a genotoxicidade de um químico e seus efeitos crônicos, (câncer e mutação), nem sempre têm relação com outras propriedades tóxicas agudas e mesmo crônicas desses agentes, que, com frequência, são também graves e de efeito mais imediato, daí merecendo sofrer também vigilância permanente o ambiente e os sujeitos ao risco (ASHBY, 1988).

O resultado da inalação, ingestão ou dermo-absorção de compostos químicos, presentes no meio ambiente, quando medidos em fluídos orgânicos, são indicadores biológicos de exposição. Tem sido relatados que diversos destes compostos estão relacionados a propriedades mutagênicas e carcinogênicas para humanos (HOWE et al., 1986).

A significância de avaliações individuais e coletivas desses indicadores está na possibilidade de se identificar marcadores que possam servir ao monitorização das lesões celulares. Nesse sentido, a identificação de marcadores de exposição são importantes em epidemiologia.

Os **metabolitos** podem ser também utilizados como marcadores de exposição. Para o caso dos solventes clorados, por exemplo, o ácido tricloroacético é dosado na urina e serve para avaliar exposições de longo período, uma vez que sua vida média de cem (100) horas é relativamente longa (ASHBY, 1988). Dois estudos de coorte, realizados na Escandinávia, sobre carcinogênese do tricloroetileno, foram baseados no registro de ácido

tricloroacético urinário de trabalhadores expostos (AXELSON et al, 1978; TOLA et al, 1980).

Para efeitos crônicos, como o câncer, dados biológicos (individuais e coletivos) de monitoramento, em situações de exposição ocupacional, podem ser usados quando coletados periodicamente, dentro de um sistema de vigilância da saúde. Idealmente, o marcador poderia ser o composto tóxico nos diversos tecidos do organismo, mas, como isso não é possível *in vivo*, utiliza-se a dosagem das concentrações do agente e de seus metabolitos no **plasma**, que, em geral, refletem a concentração nos outros tecidos (MONSTER, 1988).

Como já foi enfatizado, utilizam-se marcadores ambientais e biológicos para avaliação do risco, mas que não devem servir para garantir níveis de segurança e ausência de dano à saúde. Esta restrição se deve ao fato de que os fenômenos biológicos e clínicos decorrem de dinâmicas complexas, cuja globalidade não pode ser avaliada pelas técnicas analíticas de laboratório, principalmente, quando se trata de situações de risco para cancerígenos (NOVAES, 1993).

Os estudos epidemiológicos são considerados as melhores fontes de informação sobre a carcinogenicidade, uma vez que estão baseados nas condições da realidade a que estão expostos os seres humanos (WUNSCH, 1992). Neste sentido, os marcadores biológicos de efeito são auxiliares preciosos da epidemiologia, que pode, assim, trabalhar com efeitos mais precoces, permitindo, uma intervenção preventiva mais eficaz (ASHBY, 1988). No entanto, os dados epidemiológicos são, na verdade, "doenças de hoje, relativas às exposições de ontem" (TORKELSON, 1983).

Para THOMAS (1979), a epidemiologia tem limitações para o estabelecimento do risco determinado pelas novas substâncias ou novas condições de trabalho. Isto ocorre, não tanto pelo método, mas porque as informações ficam na dependência da empresa e dos profissionais de saúde, muitas vezes por ela contratados, sujeitos aos conflitos de interesses e à interferência de condições particulares, observadas nos expostos, ou nos locais de trabalho que restringem a sua aplicação.

A questão que se coloca, como desafio é: 1- como fazer a vigilância em saúde nas situações de exposição aos agentes nocivos, nos ambientes de trabalho, principalmente os referentes ao risco químico e, em particular, em relação aos cancerígenos e 2- como a prevenção de danos à saúde poderá ser auxiliada pelo monitoramento ambiental e biológico.

Neste sentido, é preciso ter a compreensão do que seja esse monitoramento e seus limites, partindo da compreensão de que a saúde é muito mais complexa do que o alcance das disciplinas utilizadas para sua avaliação. Os chamados indicadores biológicos de exposição e de efeito merecem uma profunda reflexão conceitual e sua utilização só é eticamente sustentável, se contarem com o conhecimento dos potencialmente expostos e se os efeitos monitoráveis forem de alterações precoces, que permitam o completo reparo dos danos. Caso contrário, não serão indicadores para fins de monitorização ou de vigilância, voltados à prevenção em saúde, mas sim, exames complementares próprios da clínica e não da saúde pública, para diagnóstico das patologias decorrentes das exposições aos agentes nocivos ambientais (TARLAU, 1990; WALDEMAN, 1991). Vale assinalar, entretanto, que existem correntes que conceituam, de forma distinta, o efeito adverso à saúde. A Academia de Ciências dos Estados Unidos da América, adota critérios morfológicos e a corrente da antiga União Soviética adota as alterações funcionais (HATCH, 1972).

Segundo TARLAU (1990), *"a realidade é que, para a vasta maioria dos produtos químicos, nós temos poucos ou nenhum dado sobre toxicidade crônica. Mesmo quando temos, não sabemos (ao certo) os efeitos químicos na função pulmonar, no sistema nervoso, no sistema endócrino ou imunológico, reprodutivo ou outras funções vitais do organismo. Sem tais dados, são falsas as afirmações de que nós conhecemos quais exposições são permissíveis e que não prejudicarão os trabalhadores"*.

Outra questão nos programas de vigilância à saúde diz respeito aos chamados limites de exposição, que, na questão ocupacional, representam papel importante do ponto de vista da efetiva proteção dos trabalhadores sujeitos ao risco. CASTLEMAN & ZIEM (1988) vêm denunciando a influência empresarial nos valores dos limites de

não-científicos, pelo Comitê do TLV da American Conference of Governmental Industrial Hygienists-ACGIH. A esse respeito denunciaram: *"Comunicações não publicadas de empresas foram importantes no desenvolvimento de TLVs para 104 substâncias. Para 15 delas, a documentação do TLV foi baseada somente em tais informações... Aos representantes de empresas, listados como consultores do comitê, desde 1970, foi dada a responsabilidade principal no desenvolvimento de TLVs para produtos químicos, de propriedade das companhias que os empregavam... Não foram feitas pesquisas bibliográficas sistemáticas na preparação das documentações sobre centenas de produtos químicos.."* Em razão desses reclamos, a ACGIH adotou um "código de honra", no qual os membros do comitê de TLV meramente declaram, mediante um termo de compromisso, que eles não têm conflitos de interesse...(TARLAU, 1990). Essa autora declara convictamente que: *"dada a limitação de nossa ciência, controles podem e devem ser colocados no local (de risco), mesmo quando as causas não são bem conhecidas ou completamente entendidas e muito menos quantificadas"*.

Segundo LIEBER (1991): *"o desenvolvimento da toxicologia sempre exigiu muito mais que experimentação, observação e reconhecimento científico... ela sempre foi uma ciência associada ao poder e, inevitavelmente, sujeita a interesses em conflito ou a segredos, por vezes de importância estratégica"*. DOULL & BRUCE (1986) concluem: *"o desenvolvimento dessa disciplina está relacionada às condições sócio-políticas favoráveis"*.

Cresce a fundamentação filosófica de enfoque "holístico" para a fixação de limites de exposição, a partir de pesquisadores holandeses (ZIELHUIS & WIBOWO, 1989). Estes autores listaram dez (10) princípios gerais (Quadro 1). LIEBER (1991) destaca alguns aspectos comuns dos princípios propostos, como: *"o fim permanente na minimização da exposição; a falácia da existência do "homem médio" e, portanto, a necessidade das considerações relativistas das condições sócio-econômicas, sanitárias, culturais e circunstanciais; a insuficiência científica; a necessidade de participação política e a superação da racionalidade instrumental, na qual as decisões não podem se restringir aos números"*

QUADRO 1: PRINCÍPIOS GERAIS NO ESTABELECIMENTO DE LIMITES DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

PRINCÍPIO	COMENTÁRIO
1. Critério ergonômico e higiênico	-Minimizar a presença de xenobióticos que não contribuem para a saúde humana
2. Saúde humana e ecologia	-Minimizar a presença de xenobióticos que põem em risco a sobrevivência da espécie
3. Variações intra e interpessoal na exposição e resposta	- Não existe homem médio; proteger a maioria não tem significado se não se estabelece as circunstâncias; o fator sócio-econômico é o preponderante. -O risco assumido deve estar claramente explícito.
4. Saúde e danos à saúde	-O padrão estabelecido deve prevenir os danos à saúde; a resposta humana aos vários fatores internos é limitada a um número de expressões. Estas nem sempre podem ser automaticamente relacionadas à exposição, sem considerar outros fatores de vida. -Critérios baseados em saúde ou efeito adverso são relativos no tempo e entre as nações, pelas suas condições próprias.
5. Desconforto	-Efeito subjetivo também é efeito; o trabalhador é um indivíduo e reage como um todo. -Prevenir desconforto é manter saúde.
6. Exposição e dose	-Exposição externa não pode ser genericamente relacionada à exposição interna (dose interna) pela individualidade nos fatores cinéticos e pelas particularidades da ação dinâmica. -A média ponderada de concentração pode ser indicador de exposição, mas não de risco à saúde. -As variações cronobiológicas determinam diferenças cinéticas e dinâmicas. -Limites de exposição se aplicam ao controle da exposição externa, mas, em geral, não do risco à saúde, se estiverem expressos em média ponderada.
7. Limite biológico de exposição (LBE)	Desestimularia o controle do ambiente, conflitos éticos na preservação dos direitos individuais. - LBSs devem ser aplicados como forma complementar e rotineira estimulados na fixação de novos valores.
8. Extrapolação de animais para os homens	-Modelos alométricos como alternativa ao coeficiente fixo tradicional de segurança (100 vezes) -Considerar aspectos toxicocinéticos e toxicodinâmicos distintos entre espécies.
9. Estimativas, opções, decisões e "valores ao homem"	-Balanço de risco e benefícios, mas benefícios a quem: trabalhador, empresa ou sociedade? -Conflito de diferentes interesses, em diferentes países; decisão dos homens para os homens não pode restringir-se a números. -Chances e decisões devem ser explicitamente discutidas.
10. Medo do risco e risco do medo	-Ênfase da mídia, limitação e inadequação do medo conhecimento, conflito entre a expectativa absoluta e a realidade relativa na ocorrência de doença (o conceito probabilístico de risco). -O risco ao trabalhador pode, em geral, ser pequeno, mas não se aceita viver com risco imposto por outros. -A informação do risco deve ser clara e profissional.

Adaptado por LIEBER, 1991

Pode-se perceber que a proposta de ZIELHIUS & WIBOWO (1989) ressalta o aspecto ético, principalmente, o direito à informação e à equidade, na distribuição de benefícios e de riscos. Entre os aspectos éticos LIEBER, (1991) comenta:

- "Direito à participação e informação: a garantia de estar plenamente informado e de participar daquilo que lhe diz respeito é um direito universal consagrado ao homem. O estabelecimento de limites de exposição deve deixar claras as diferenças entre o que cientificamente é aceitável e o que administrativamente deve ser aceito;

- Justificativas econômicas: se o controle implica dispêndio econômico, o não-controle traz benefícios a quem? A quem cabe o ônus? Como será distribuído?;

- Justa distribuição do risco: por que o trabalhador, em funções hierárquicas inferiores, deve assumir um risco maior, justamente ele, que desfruta de piores condições de vida e de um menor grau de liberdade no seu posto de trabalho? Em relação a este ponto enfatiza a questão de gênero: por que se deve aplicar à mulher o mesmo limite de exposição. Iguais direitos ao trabalho não implicam equivalência de riscos à saúde, principalmente quando estes riscos são necessariamente diferentes, em relação à própria diferença biológica. Além disto, ao feto e ao lactente cabem os seus próprios direitos, independentemente daqueles devidos ao pai ou à mãe trabalhadora ?"

1.2.2. Questões a serem consideradas na vigilância em saúde, relativa ao risco de exposição ocupacional a compostos químicos.

As exposições múltiplas a diversos agentes nocivos (químicos e físicos), no ambiente de trabalho, são fatores interferentes e restritivos dos estudos epidemiológicos (OMS, 1977, 1981). Mais recentemente, metodologias específicas para o estudo

epidemiológico, em situações de exposições múltiplas, vêm sendo desenvolvidas (KUNDIEV & NAVAKATIKYAN, 1986). As exposições podem ser simultâneas ou sucessivas e os efeitos são complexos. No entanto, raramente a ação sinérgica é considerada nos estudos de efeito ou no estabelecimento de indicadores de exposição (VEERBEEK, 1986). Segundo THOMAS (1979), os fatores individuais que interferem na proteção prevista pelos limites de exposição ocupacionais são: **suscetibilidade individual** (variações biológicas), suscetibilidade feminina (gravidez, variações hormonais), diferenças genéticas na população, idade, estado de saúde (nutrição, doenças prévias ou atuais) e condições de vida.

Algumas questões presentes na vigilância à saúde, em situações de exposição química, devem ser consideradas na definição das linhas de ação. A determinação de um **risco aceitável** constitui um problema central (JONES, 1988), pois e, além dos fatores capazes de determinar um estado patológico, relativo tanto, ao ambiente como à dimensão biológica do hospedeiro (VESELL, 1987), há os dependentes da **dimensão política** (VANHOORNE, 1988).

Outra restrição importante é a **extrapolação de dados** entre espécies, apontada por TYLER & BALLANTYNE (1988), que não pode ser resultado de uma simples equação matemática, relacionada ao peso corporal e taxa metabólica específica (coeficiente de segurança).

O **conceito de risco** e suas variáveis são importantes para a proposta de vigilância em saúde. Define-se risco como a probabilidade de ocorrência de um evento (LIEBER, 1991). Aqui, segundo MACLEAN (1979), residem algumas dificuldades metodológicas ligadas a populações, no estudo epidemiológico (por exemplo, definição do nível de dano, grupos de expostos pequenos). Como os efeitos só podem ser definidos dentro de limitações dos instrumentos e sob um número limitado de expostos, o conceito de **exposição segura não é científico**, isto é, o valor aceitável para um grupo pode não ser extrapolado para outros (CASTLEMAN & ZIEM, 1988).

Um conflito freqüente, quando se trata de risco, é o de sua **percepção**, que também é relativa e depende de fatores sociais (MACLEAN, 1979). Existe, ainda, o conflito da percepção científica *versus* o da percepção popular (HARRINGTON, 1987). O **relativismo do risco**, aceitável ou não, é consequência de uma interpretação não mais vinculada aos eventos naturais, mas associada aos **processos produtivos** (SHARLIN, 1989).

A recente Portaria no. 3, de 10/03/94, do MINISTÉRIO DO TRABALHO, relativa ao benzeno, é um bom exemplo destas dificuldades: provocou um conflito com setores empresariais ao revogar o Limite de Tolerância estabelecido pela Portaria 3.214/78, que permitia uma exposição de 8 ppm (partes por milhão) para jornadas de 48 horas semanais de trabalho, em razão do benzeno ser um cancerígeno e não poder ser mais admitida uma exposição ocupacional a esse agente químico (MINISTÉRIO DO TRABALHO/SECRETARIA DE SEGURANÇA E SAÚDE NO TRABALHO, 1993). A interpretação dada pelos empresários foi de que se estava definindo o "risco zero". No argumento empresarial, colocou-se que é impossível eliminar-se o risco, podendo apenas ser minimizado (CONFEDERAÇÃO NACIONAL DAS INDÚSTRIAS-CNI, 1994).

No entanto, a Portaria do Ministério do Trabalho, citada acima, se dá sobre uma ampla revisão do tema e está conceitualmente fundamentada. Neste sentido, podemos citar SASS (1988) para quem, **em se tratando de substâncias comprovadamente tóxicas, um risco não pode ser aceitável e o objetivo deverá ser sempre o de reduzir a exposição a zero**. Desta forma, um limite de tolerância pode até ser definido para avaliar as medidas que objetivem a eliminação do risco e não devem ser empregadas com o objetivo de garantir segurança à saúde e nem tão pouco desvincular os efeitos de possíveis causas ambientais (estabelecimento do nexo causal), em função da existência de tais limites. Os empresários, por sua vez, argumentam que a American Conference of Governmental Industrial Hygienists-ACGIH estabeleceu esse ou aquele limite, como verdades "neutras". No entanto, vimos como os limites dessa associação são

definidos, sem nenhum rigor metodológico, consistindo em posições de interesses econômicos, que ferem princípios éticos e científicos (CASTLEMAN & ZIEM, 1988).

1.2.3. Câncer decorrente de exposição a agentes químicos e a vigilância de efeitos precoces.

O câncer é definido como uma doença decorrente do descontrole da divisão celular e que desenvolve células malignas, podendo adquirir a forma de tumor (WATHERHOUSE, 1982). A sua causa ainda não está bem caracterizada, mas sabe-se que estão envolvidos fatores endógenos e exógenos (DOLL & PETO, 1981).

Como já é conhecido, o câncer é decorrente de um processo multifásico, onde as células perdem o controle do crescimento normal (HANZEN & CAVENEE, 1987; WEINBERG, 1989). Este conceito, de **processo multifásico**, provém de análises epidemiológicas de idade-dependência e período de latência (STOCKS 1950, 1953; ARMITAGE & DOLL, 1954, 1957). As observações iniciais, feitas por BOVERI (1929), de eventos precoces; sugestivos de efeito maligno *in vitro* e a identificação posterior de câncer *in vivo*, apontaram para o entendimento do processo de desenvolvimento da doença. Observações realizadas em populações humanas mostraram que, para muitos tipos de câncer, existe um componente hereditário (LI & FRAUMENI, 1969; LYNCH et al., 1979), como no caso do retinoblastoma (KNUDSON & STRONG, 1973), enquanto para outros, como o tumor de Wilms, o neuroblastoma e o feocromocitoma, existem claras evidências de etiologia mutacional (KNUDSON, 1971). Existem evidências da relação do câncer com certos agentes químicos ambientais, como por exemplo: o câncer de bexiga com as aminas aromáticas; o câncer de pulmão com a nitrosamina e gás de coqueria; leucemias com o benzeno (VAHAKANGAS & PELKONEN, 1989).

O desenvolvimento do câncer envolve fundamentalmente duas fases: **transformação e crescimento**. A transformação é a **mutação** sofrida por **uma célula normal**, capaz de fazê-la **evoluir** para um tumor e crescimento é o processo de

multiplicação das células através da **divisão celular**. As células filhas formam inicialmente um clone, que evolui para o estágio de tumor. Esse processo multifásico é **lento** e chega a levar anos até que a doença instalada seja detectada clinicamente. A **fase inicial** é aquela em que uma leve modificação, na célula anormal, **induz** uma divisão celular mais rápida e, a **fase de promoção**, estágio em que a célula alterada expande-se para a condição de tumor (CAIRNS, 1981).

O câncer é compreendido, dentro da **biologia molecular**, como consequência da perda de capacidade de regulação do material genético. Trata-se de um **processo complexo**, no qual estão envolvidos **fatores promotores e inibidores da divisão celular**, ligados ao ácido desoxirribonucleico-DNA (proteína nuclear do sistema genético). Mutações nos reguladores genéticos das células (proto-oncogenes), provocam alterações na estrutura do DNA e podem levar ao câncer (CAIRNS, 1981; KLEIN & KLEIN, 1985). Os proto-oncogenes são os produtores de ácido ribonucleico-RNA e da síntese de proteínas, que regulam a multiplicação, diferenciação e maturação celular. Certos compostos químicos, radiações ionizantes, luz ultravioleta e certos vírus podem induzir a transformação dos proto-oncogenes em oncogenes (genes capazes de induzir o câncer).

A maioria dos tumores conhecidos são caracterizados por **alterações na estrutura ou no número dos cromossomos** (BERGER, 1981; YUNIS, 1983). O conhecimento do alto grau de correlação entre o potencial de quebras de cromossomos (**clastogênese**) e a **atividade carcinogênica**, sugere uma função valiosa para os **testes de screening**, em programas de avaliação de curto prazo, que objetivam: **identificar o potencial carcinogênico através do efeito clastogênico de substâncias químicas** (RADMAN et al., 1982), e úteis aos estudos epidemiológicos.

A vigilância da saúde em situações de risco, para substâncias químicas genotóxicas mutagênicas (alteração na estrutura do DNA), clastogênicas (quebra de cromossomos), aneugênicas (alterações na estrutura dos cromossomos) e carcinogênicas (indutores de tumor), é muito importante, tendo em vista a enorme variedade de novos produtos químicos, que são introduzidos anualmente no mercado. A maioria destes, não

foram estudados quanto aos seus efeitos tóxicos em humanos e apresentam potencial efeito carcinogênico (CASARETT & DOULL, 1980; ASHBY, 1988).

As substâncias químicas carcinogênicas são, em geral, **iniciadoras e promotoras** do câncer. Substâncias com efeito apenas promotor, são denominadas **co-carcinogênicas**, não causam alteração no DNA, **mas estimulam a divisão celular**, propiciando as mutações necessárias à iniciação do câncer (DOLL & PETO, 1981). Este conhecimento é importante nas ações de prevenção do câncer, pois, dado o longo período da fase de promoção, é possível retardar ou até mesmo bloquear o processo evolutivo, com a interrupção da exposição (PITOT, 1985).

Estima-se em 80% ou mais a prevalência de câncer primariamente decorrente de exposições a fatores exógenos (DOLL & PETO, 1981). Pela alta incidência e elevados investimentos necessários ao adequado diagnóstico e tratamento, o câncer é considerado um grave problema de saúde pública (BAILAR & SMITH, 1986). A incidência mundial é crescente: os casos novos atingem cerca de seis (6) milhões a cada ano (DOLL & PETO, 1981). Embora o câncer tenha uma distribuição mundial, a incidência, o tipo e a mortalidade apresentam variações entre populações e países. Nos países em desenvolvimento, os indivíduos são acometidos mais cedo, na faixa etária de 30 e 40 anos (HOWE, 1986). Considerando o dado de que cerca de 80% dos casos de câncer são decorrentes de fatores ambientais, conclui-se que padrões de exposição diferenciados, associados aos padrões decorrentes de condições sócio-econômicas, culturais e estilo de vida, determinam uma desigualdade em relação à ocorrência da doença (WUNSCH, 1992).

No Brasil, as neoplasias ocupam a terceira causa de mortalidade geral e, a partir de 40 anos de idade, é a segunda causa mais importante de morte (BRUMINI, 1982).

Nesse contexto de causalidade e distribuição desigual do câncer nas populações, aquele que decorre de exposição a agentes nocivos, nos ambientes de trabalho, ganha importância no quadro epidemiológico e na saúde pública.

A relação de câncer com o trabalho data do século XVIII. Em 1775, na Inglaterra, associa-se câncer de bolsa escrotal com a fuligem, em homens, que tinham sido limpadores de chaminé. Esta observação foi comprovada 140 anos depois (1915), através de estudos experimentais (WÜNSCH, 1990). No século XIX foram relatados casos relacionados com o trabalho em minas, siderurgia e indústria de anilinas (SIMONATO & SARACCI, 1983).

Vários métodos têm sido utilizados para identificar substâncias carcinogênicas: estudos epidemiológicos, estudos experimentais em animais *in vitro* e *in vivo* e, mais recentemente, cultura de células humanas (GOODMAN, 1987; O'BERG, 1987; HÖGSTEDT, 1984).

A International Agency for Research on Cancer -IARC, considera trinta (30) grupos ou compostos químicos como cancerígenos e nove processos industriais ligados a esses compostos. Considera ainda catorze (14) compostos ou grupos químicos com alto grau de probabilidade de serem cancerígenos para seres humanos; quarenta e nove (49) outros, com probabilidade menor e cento e quinze (115), com evidências de carcinogenicidade em animais, sem a correspondente evidência no homem, mas que, para fins práticos, relaciona-os como tendo, também, risco para humanos. A IARC classifica a carcinogenicidade química em três categorias (IARC, 1982; KITAMURA & FERREIRA, 1991):

- Grupo 1: inclui as substâncias químicas definidas como carcinogênicas para o homem, a partir de evidências epidemiológicas;
- Grupo 2: inclui substâncias consideradas provavelmente cancerígenas para o homem, porém com evidências que variam de limitadas a inadequadas e são divididas em dois sub-grupos: 2A com maior nível de certeza do que o 2B;
- Grupo 3: inclui substâncias químicas que não podem ainda ser classificadas como cancerígenas.

De setecentos (700) compostos químicos analisados pela IARC, quarenta (40) estão classificados no grupo 1. Esta classificação não cobre, na verdade, todas as situações relacionadas ao desenvolvimento do câncer, em condições de exposição ocupacional (SIMONATO & SARACCI, 1983).

DOLL & PETO (1981), estimaram que cerca de 4% dos casos incidentes de câncer nos Estados Unidos estariam associados a exposições ocupacionais. O National Institute for Occupational Safety and Health-NIOSH, em associação com outros institutos de pesquisa, estimam que a **relação de câncer com trabalho** é da ordem de 20 a 25 %, quando avaliada a mortalidade (CLETON & GOEBERG, 1988). Obviamente são aproximações, pois os dados são limitados e, certamente, estão subestimados (WÜNSCH, 1990).

1.2.4. Biomarcadores de efeito genotóxico e sua aplicação em programas de vigilância à saúde.

A vigilância à saúde e o monitoramento biológico, em grupos de risco para carcinogênicos, grande parte em situações de exposição ambiental e ocupacional, não contam com técnicas disponíveis em análises de rotina, para detecção de efeitos precoces (pré-clínicos). Em geral, os danos identificados nos exames médicos periódicos caracterizam-se por serem irreversíveis. A necessidade de se encontrarem alterações funcionais e/ou morfológicas, a nível celular, que possam significar parâmetros aplicáveis em testes de *screening*, para esses grupos de risco, tem levado à proposição de novos métodos para a identificação do dano em cromossomos, principalmente visando a prevenção do câncer (CASARETT & DOULL, 1980; ASHBY, 1988).

Novos métodos de análise molecular têm sido desenvolvidos, para uso nas avaliações de exposição e de efeito genotóxico de compostos químicos, suspeitos de carcinogênese. Os métodos moleculares (por exemplo: DNA, proteína *adduct* (macromoléculas núcleo-protéicas), oncogen) e de genotoxicidade (por exemplo: aberrações cromossômicas, troca de cromátides irmãs, micronúcleos), são utilizados para

avaliar prováveis mutações e danos no material genético. Quando há correlação destes marcadores com o risco de câncer, eles podem ser utilizados como indicadores (*endpoint*) nos programas de prevenção da doença (HEMMINSKI, 1992).

O estudo de indução de alterações, em cromossomos no linfócito humano, está bem estabelecido para o monitoramento de efeitos genotóxicos de radiações e de substâncias químicas.

Estudos citogenéticos podem ser usados para monitorar populações, em um grande número de clastogênicos ocupacionais e ambientais (WHO, 1985; CARRANO, 1986), e para as radiações é possível estimar uma dose-resposta individual (LLOYDE & TAWN, 1989, IAEA, 1986). Eles também podem fazer parte de uma bateria de testes usados em avaliações da mutagenicidade química (VENITT & PARRY, 1984; PERRY & THOMPSON, 1984). Vários *endpoints* podem ser estudados: incluem as aberrações cromossômicas, a troca de cromátides irmãs e os micronúcleos. Todos estes testes requerem culturas de linfócitos periféricos de curto prazo, adaptados a cada tipo de *endpoint* (TAWN & HOLDSWORTH, 1992).

Extensas revisões da literatura (WHO, 1985; CARRANO, 1986) mostraram que os *endpoints* descritos acima têm valor para os programas de monitoramento de populações, e nos permitem (TAWN & HOLSWORTH, 1992):

- a) ter alguma idéia da natureza do efeito clastogênico;
- b) identificar populações expostas;
- c) avaliar grupos não expostos, que funcionam como controles;
- d) alguma medida da exposição, se for levado em conta:
 - d1) o período de tempo;
 - d2) a dosagem do metabólito em fluidos orgânicos;
 - d3) a dosagem direta do agente, no ambiente;
- e) separar os diferentes níveis de exposição e
- f) identificar variáveis de confusão.

É, cada vez mais, evidente que o câncer é consequência da interação química com o material genético, o qual tem um papel significativo na interação com os demais fatores determinantes da doença (ASHBY, 1988). Para os cancerígenos, sabemos que o reparo celular é duvidoso e depende de muitos mecanismos, que ainda estão em estudos (ASHBY, 1988).

As técnicas de análise molecular, que revelam as alterações no DNA (ácido desoxirribonucleico) e alterações na expressão gênica, estão sendo cada vez mais utilizados na tentativa de constituírem marcadores biológicos, para estudos epidemiológicos e ações de prevenção (PERERA, 1982). Atualmente já está definido que o DNA e a proteína *adduct* (macromoléculas modificadas, produzidas quando um agente químico ou seu metabolito liga-se covalentemente com macromoléculas nucleares), podem ser úteis na definição dos **níveis críticos** da ação de compostos químicos, ao passo que, as análises citogenéticas e de mutação revelam o **efeito** causado pelas exposições a agentes químicos, suspeitos de efeito carcinogênico e genotóxico (HEMMINSKI, 1992).

Os testes de genotoxicidade têm sido introduzidos para avaliar a mutagenicidade de substâncias químicas e o seu potencial carcinogênico. Danos cromossômicos têm particular relevância para os seres humanos, posto que um número significativo de doenças genéticas, é relatado como decorrente de anormalidades na estrutura ou no número dos cromossomos (YUNIS, 1977; RICCARDI, 1977; SPERLING, 1984).

Desta forma, esforços têm sido realizados para o desenvolvimento de métodos capazes de detectar, rapidamente, **agentes clastogênicos**. Vários testes têm sido propostos com esse objetivo: a análise citogenética de cromossomos de células da medula óssea ou de linfócitos de sangue periférico já estão bem estabelecidos, do ponto de vista metodológico. No entanto, este tipo de teste consome muito tempo e requer observadores altamente preparados. As células da medula óssea, têm se revelado mais sensível para evidenciar o efeito genotóxico. Seu uso em programas de vigilância é, entretanto, limitado pois sua obtenção envolve especial habilidade técnica no procedimento de coleta (SORENSEN & KROGH, 1981).

Testes citogenéticos positivos mostraram-se significantes quanto à relação de aberrações cromossômicas e risco de câncer (BROGGER et al., 1990). O cariótipo de células cancerosas tem revelado alterações nos cromossomos. Até 1987, mais de dez mil (10.000) cariótipos anormais haviam sido catalogados e muitos foram associados ao risco de câncer (HEIM & MITELMAN, 1987).

Os *endpoints* citogenéticos (aberrações cromossômicas, troca de cromátides irmãs e micronúcleos) já estão sendo extensivamente utilizados em monitoramento de risco de câncer ocupacional (SORSA, 1984). Até 1987, para cerca de dez (10) a vinte (20) tipos de exposições ocupacionais, já se têm *endpoint* definidos, de ação genotóxica e muitos deles apresentam evidências de risco para o câncer (KNUDSON, 1985; FORM, 1987; IARC, 1987).

1.2.5. Vigilância do efeito genotóxico dos pesticidas

Como já foi dito, milhares de novos químicos são introduzidos anualmente no mercado de consumo. Os pesticidas são, entre eles, os mais amplamente utilizados, do ponto de vista de extensão e quantidade (MESQUITA, 1994).

Por sua importância toxicológica e utilização difusa, os pesticidas, têm sido alvo de estudos para avaliar a propriedade genotóxica. A revisão da literatura demonstra que, para certas substâncias, existem dados suficientes para a sua classificação como cancerígeno para humanos, dentro dos requisitos adotados pelas agências internacionais credenciadas (como a IARC), enquanto que, para outras, há carência de estudos ou de suficientes evidências pelas técnicas adotadas.

Com objetivo de exemplificar essa situação complexa dos pesticidas, citamos o caso do *malation*. Esse composto é um organofosforado, que vem sendo utilizado em larga escala, inclusive em programas de saúde pública para o controle de certos vetores. A maioria dos estudos desenvolvidos, *in vivo* e *in vitro*, revelam diferenças estatisticamente significantes, entre grupos expostos e controles não expostos, quanto às alterações citogenéticas. As principais alterações observadas foram aberrações

nos cromossomos e presença de **micronúcleos**. Resumimos, a seguir, os principais estudos de genotoxicidade realizados para esse composto químico e seus derivados (Quadro 2), segundo FLESSEL et al (1993).

Quadro 2: Revisão da literatura sobre efeito genotóxico do malation e seus derivados

Referências	animal	tipo de células	tipo de estudo
<i>in vivo</i> (animais)			
.DULOUT et al. (1982)	camundongo	MO	MN
.DULOUT et al. (1983)	camundongo	MO	AC
.DZONKOWSKA (1986)	hamster	MO	AC
.HODA & SINHA (1991)	camundongo	MO	AC
.SALVATORI et al. (1988)	camundongo	esperma + MO	AC
<i>in vivo</i> (células humanas e animais)			
.HUANG et al. (1973)	humano	diversas células	AC
.NICHOLAS et al. (1979)	humano fibroblastos		SCE
.WATER et al. (1980)	humano linfócitos		AC
.NISHIO & UYEK (1981)	hamster ovário		SCE
.CHEN et al. (1981,1982)	hamster fibroblastos		SCE
.ISHIDATE et al. (1981)	hamster pulmão		AC
.SOBTI et al. (1982)	humanos células B		SCE
.GALLOWAY et al. (1987)	hamster ovário		SCE
.GRUPTA et al. (1988)	búfalos linfócitos		AC
.GARRY et al. (1990)	humanos linfócitos		AC

adaptado de FLESSEL et al. (1993)

MO= medula óssea; MN= micronúcleos; AC= aberrações cromossômicas; SCE=troca de cromátides irmãs

A literatura revela, ainda, alguns poucos estudos onde não se encontrou uma diferença estatisticamente significativa, entre expostos ao malation (ou derivados) e os controles quanto às aberrações cromossômicas e micronúcleos (DEGRAEVE et al., 1984; DEGRAEVE & MOUTSCHEN, 1984; IVETT et al., 1989).

Em resumo, os testes em animais com exposições ao malation revelaram alterações cromossômicas e de micronúcleos. Em humanos, o efeito genotóxico também existe, conforme observações realizadas em culturas de células (linfócitos) e em diversos estudos epidemiológicos, mas, apesar dessas evidências, tal pesticida continua sendo utilizado sem restrições. GARRET et al. (1992) mostraram que outros organofosforados têm efeitos semelhantes ao do malation e seus derivados.

A revisão da literatura mostra a existência de estudos epidemiológicos realizados em expostos a outros pesticidas e álcool etílico, que revelam correlação positiva entre exposição e alterações cromossômicas, observadas nos grupos de estudo, quando comparados aos controles (FLESSEL et al., 1993).

Quadro 3: Estudos epidemiológicos utilizando-se indicadores de dano cromossômico em expostos a pesticidas e álcool etílico

Referências	local	ocupação	tipo de alterações (endpoint)
YODER et al. (1973)	EUA	aplicador de <i>spray</i>	AC
VANBAO et al. (1974)	Hungria	intoxicação aguda	AC
CROSSEN et al. (1978)	N. Zelândia	aplicador de <i>spray</i>	SCE
DULOUT et al. (1985)	Argentina	floricultor	aberrações
PALDY et al. (1987)	Hungria	aplicador de <i>spray</i>	AC
RITA et al. (1989)	Índia	aplicador de <i>spray</i>	AC
RUPA et al. (1988,1991)	Índia	jardineiro	AC+SCE

adaptado de FLESSEL et al., 1993

AC= Alterações cromossômicas

SCE= Troca de cromátides irmãs

Como vimos, cresce o interesse da vigilância à saúde e do monitoramento biológico na utilização de testes de *screening*, para **identificar dano cromossômico**, em populações humanas expostas a agentes suspeitos de **efeito carcinogenético**. Entre os disponíveis, o de **micronúcleos** se apresenta como um teste de curta-duração, de fácil realização e que pode utilizar células do sangue periférico, constituindo-se num *endpoint* de **efeito clastogênico**. Por esta razão, foi o teste por nós escolhido, para avaliar o efeito clastogênico dos solventes clorados, no presente estudo.

1.3. O TESTE DE MICRONÚCLEOS

1.3.1. Considerações gerais

O teste de micronúcleos, desenvolvido a partir de 1973 (SCHMID & HEDDLE), tem sido apontado como um **método para determinar a capacidade clastogênica** de uma substância e, conseqüentemente, seu potencial carcinogênico. Trata-se de um método que pode ser realizado rapidamente, é menos dispendioso e o treinamento do observador é mais rápido. No entanto, existem críticas ao seu uso, por ser um método indireto e não fornecer qualquer outra informação sobre alterações na estrutura ou no número dos cromossomos. Embora haja essas limitações, os avanços obtidos no teste de micronúcleos e a possibilidade de aplicação em programas de *screening*, oferecem uma enorme vantagem sobre os demais métodos (MILLER et al., 1994).

Os estudos iniciais, com aplicação do teste de micronúcleos, foram realizados em animais de laboratório, principalmente camundongos, ratos e hamsters (SCHMIDT, 1973 & HEDDLE, 1973). Modificações e melhorias no teste e sua extensão, para **tecidos humanos**, são de especial relevância para os programas de *screening* na vigilância da saúde do risco aos genotóxicos (SCHMID, 1973; HÖGSTEDT, 1984; TOLBERT et al., 1992).

Hoje, estão disponíveis numerosos estudos e revisões completas da história, desenvolvimento, validação e procedimentos metodológicos do teste de micronúcleos (JENSEN, 1982; HEDDLE et al., 1983 e 1984; GUZZIE & SLESINSKI, 1988): Os

celulares em hemácias, no sangue periférico de gatos anêmicos. JOLLY (1905), confirmou a existência de micronúcleos, durante estudos do desenvolvimento de eritrócitos em embriões de camundongos e ratos. Na medicina, a presença de corpúsculos de HOWELL-JOLLY, em eritrócitos, serve ao diagnóstico de várias anemias e disfunções esplênicas (MIALE, 1982).

1.3.2. Características e técnicas de identificação do micronúcleo

O método está baseado nos seguintes princípios e observações: na anáfase, cromátides acêntricas e fragmentos de cromossomos que se afastam do fuso mitótico; uma considerável proporção, ao final da mitose, é transformado em um ou mais "núcleos secundários", menores do que os "núcleos principais", no citoplasma das células filhas. Células que sofrem mitose e são ricas em citoplasma permitem melhor visualização do micronúcleo e sua diferenciação dos lobos nucleares ou de outros fenômenos ou artefatos técnicos. Inicialmente, foram utilizados os precursores eritrocitários (eritroblastos) pois, ao terminar a última mitose, os núcleos são expulsos e, por razões desconhecidas, os micronúcleos são retidos, facilitando sua identificação (SCHMID, 1973). O aparecimento precoce de micronúcleos se dá no final da primeira divisão mitótica, mas um micronúcleo adicional pode ser formado nas próximas divisões (TAWN & HOLDSWORTH, 1992).

Os micronúcleos aparecem como esferas dotadas de membrana, cujo tamanho varia de 1 a 4 micrômetros. Seu conteúdo é formado por ácido desoxirribonucléico (DNA), de acordo com as descobertas de SCHMID (1973) e HEDDLE (1973).

Esta aberração pode ocorrer devido a defeitos no fuso mitótico ou no centrômero, dificultando a fixação do cromossomo aos túbulos do fuso (HEDDLE & CARRANO, 1977; YAMAMOTO & KIKUCHI, 1980; HAYASHI, 1984). Estas estruturas formam os micronúcleos que se distinguem do núcleo celular, mas guardando com este similaridade, em função de seu conteúdo.

O DNA do micronúcleo, foi quantificado por HEDDLE & CARRANO (1977), em células de medula óssea de camundongos e concluíram que era compatível com fragmentos de cromossomo. Resultados semelhantes foram obtidos por HAYASHI et al. (1984). Em função do tamanho do micronúcleo, podem-se levantar hipóteses sobre o mecanismo do dano cromossômico: os micronúcleos menores, seriam produzidos por clastogênese e os maiores seriam decorrentes do dano no fuso mitótico (YAMAMOTO & KIKUSHI, 1980). Estudos realizados, na mesma época e de forma independente, por HÖGSTEDT et al., (1988), chegaram às mesmas evidências. Isto pode ser uma vantagem a mais do teste de micronúcleos, em monitoramento de genotóxicos.

Nos estudos desenvolvidos em animais, os micronúcleos são facilmente identificados em eritrócitos policromáticos-PCE (SCHMID, 1973). A utilização do PCE, para estudar a clastogênese, deu-se em função da vantagem numérica dessas células, em contraste com células mitóticas, necessárias ao estudo pelo método clássico de análise de metáfases. Os PCEs são células anucleadas e constituem a fase tardia do amadurecimento dos eritrócitos, que antecede aos eritrócitos normocromáticos-NCEs. SCHMID (1973) reconheceu que os estudos de micronúcleos observados em PCE aumentavam a sensibilidade do método para detectar o efeito clastogênico.

Outros aprimoramentos técnicos foram sendo incrementados à identificação de micronúcleos e sua distinção dos artefatos técnicos. Existem substâncias que produzem corpúsculos de conteúdo de ácido ribonucleico (RNA), que simulam micronúcleo mas que não contêm membrana, como é o caso das aminoacridinas (JENSEN et al., 1974). Essas substâncias não provocam aberrações cromossômicas, felizmente, tais casos não são comuns. Existem, inclusive, técnicas de tingimento fluorescente que servem para distinguir o RNA do DNA e que permitem identificar, definitivamente, os verdadeiros micronúcleos (HAYASHI et al., 1983 e MacGREGOR et al., 1983). Técnicas utilizando a coloração de hematoxilina-eosina permitiram diferenciar o micronúcleo de outras inclusões celulares (PASCOE & GATEHOUSE, 1986).

Sendo um fenômeno que ocorre na mitose, a frequência esperada de micronúcleos, em pessoas consideradas saudáveis e não expostas, foi estudada por FENECH & MORLEY (1985a, b), que encontraram valores de $0.70 \pm 0.12\%$ para pessoas com menos de 35 anos de idade e valores entre $1.4 \pm 0.10\%$, para pessoas com mais de 65 anos, utilizando-se culturas de 96 horas. Para **culturas de 72 horas**, os valores foram, respectivamente, $0.73 \pm 0.11\%$ e $1.23 \pm 0.10\%$. Os mesmos autores introduziram o método de avaliação de micronúcleos em cultura de linfócitos, com a citocinese bloqueada por citocalasina B. Esta técnica permite avaliar as células que seguramente sofreram mitose e são facilmente observadas por serem binucleadas ou quadrinucleadas.

1.3.3. Sensibilidade do Teste de Micronúcleos

A sensibilidade e precisão do teste de micronúcleos foram estudadas comparando-o com os métodos clássicos citogenéticos por análise de metáfases e troca de cromátides irmãs (SCE) e ainda com a comparação da frequência de micronúcleos por diversas técnicas e vários parâmetros, de acordo com protocolos que visavam aumentar sua sensibilidade. Estudos desta natureza envolveram variações de tempo, de dose, e de tipos de tecidos amostrados (SLESINSKI & GUZZIE, 1988).

A maior vantagem da análise de metáfases é sua capacidade de detectar alterações numéricas, bem como deleções e translocações de cromossomos. No entanto, estes métodos diretos consomem muito tempo, envolvem técnicas mais sofisticadas e pessoal especializado. O benefício das informações trazidas por essas técnicas não são tão relevantes para o objetivo do teste de *screening*, que é, em primeiro lugar, o de avaliar o efeito genotóxico, já que **a quebra de cromossomos ou de cromátides é a mais precoce das lesões induzidas pela maioria dos clastogênicos**. Sua detecção pelo teste de micronúcleos é suficiente para o monitoramento desses efeitos (HÖGSTEDT, 1984).

Alguns estudos de comparação do teste de micronúcleos com outros métodos clássicos citogenéticos (GOLTZ & COLK, 1975; FRANK et al., 1978 e KLIESCH et al., 1981) mostram que a análise de metáfases é mais sensível que o teste de micronúcleos. No

entanto, estudos comparativos com o teste de trocas de cromátides irmãs (SCE) revelaram que este é mais sensível que o de micronúcleos e o da análise de metáfases (TSUCHIMOTO & MATTER, 1979).

Diversos agentes químicos conhecidos como carcinogênicos foram estudados em relação aos efeitos citogenéticos e clastogênicos, em situações de exposição ocupacional. Seleccionamos alguns, a título de ilustração, sem querer esgotar a literatura ou pretender uma ampla revisão bibliográfica:

- O monitoramento citogenético para exposição humana ao **estireno** em ambientes de trabalho tem sido realizado desde 1977 (MERETOJA et al., 1977). A partir daí, diversos estudos têm sido publicados: os mais antigos utilizaram técnicas de análise de aberrações cromossômicas e trocas de cromátides irmãs (THIESS & FLEIG, 1978; HÖGSTEDT et al., 1979; ANDERSON et al., 1980; WATANABE et al., 1981; CAMURRI et al., 1983; HANTEEN et al., 1984; MÄKI-PAAKKANEN et al., 1984; POHLOVA & SRAM, 1985; MÄKI-PAAKKANEN et al., 1987; JABLONICKÁ et al., 1988; HAGMAR et al., 1989; KELSEY et al., 1990; YAGER et al., 1990); mais recentemente através da análise de micronúcleos (HÖGSTEDT et al., 1983; NORDENSON et al., 1984; MÄKI-PAAKKANEN, 1987; HAGMAR et al., 1989; MÄKI-PAAKKANEN et al., 1991).

Tais estudos revelaram resultados contraditórios quanto ao efeito citogenético do estireno, quando comparados com indivíduos controles, não expostos. Cerca de 50% desses estudos mostram um aumento significativo na frequência de um ou mais dos parâmetros avaliados.

Os dados da literatura foram considerados suficientes para revelar uma relação positiva entre níveis de exposição ao estireno e a presença do dano citogenético, o que fez com que o limite (*threshold*) ambiental desse agente químico, que era de 50 ppm (215 mg/m³) fosse reduzido (TOMANIN et al., 1992). A exposição ambiental ao estireno é avaliada através da medida da concentração do ácido mandélico e do ácido fenilglicoxílico na urina, mas que só serve para indicar exposição recente, enquanto os **indicadores citogenéticos podem revelar exposições de longa duração** (ENGSTRÖM et al., 1976; BARTOLUCCI et al., 1987).

A ACGIH (1990, 1991) considera que até 800 mg/g de creatinina (Índice Biológico de Exposição) são níveis aceitáveis de ácido mandélico na urina, em expostos a estireno. No entanto, vem-se demonstrando que há um significativo aumento nos parâmetros citogenéticos, em expostos ao estireno, que apresentam ácido mandélico urinário **inferior** a 500 mg/g de creatinina (MERETOJA et al., 1978; HÖGSTEDT et al., 1979; CAMURRI et al., 1983; TOMANIN et al., 1992).

- HÖGSTEDT et al.(1983) estudaram aberrações cromossômicas e micronúcleos em células de medula óssea e de linfócitos humanos do sangue periférico, em vinte e oito (28) expostos ocupacionalmente ao **óxido de etileno**, os quais foram comparados a vinte (20) controles. A exposição ao óxido de etileno foi estimada: nenhum indivíduo teve, durante os últimos 30 meses, exposição superior a 1 ppm (parte por milhão), no seu posto de trabalho. As pessoas expostas apresentaram um significativo aumento na frequência de aberrações cromossômicas e de micronúcleos, tanto nos linfócitos quanto nos eritroblastos. O conhecido potencial carcinogênico do óxido de etileno (HÖGSTEDT et al., 1979 a, b; DUNKELBERG, 1979), possibilita valorizar os resultados do teste de micronúcleos, como indicador útil na vigilância de exposição humana a carcinogênicos.
- Existem evidências de maior risco de câncer entre trabalhadores da **indústria de couro**, um dos principais agentes químicos utilizados no processo produtivo e suspeito da carcinogênese é o **sal de cromo** (IARC, 1982). Os tipos de câncer relatados são os da bexiga (COLE et al., 1972), pulmões, pâncreas e estômago (IARC, 1982). Embora contraditórios, existem relatos publicados na literatura, de estudos do efeito genotóxico do cromo, produzido em trabalhadores: recentemente, CID et al. (1981) avaliaram alterações cromossômicas em linfócitos do sangue periférico e micronúcleos em células esfoliativas, na urina, em um grupo de vinte e seis (26) homens da indústria de cortume, na Argentina, todos trabalhando em área de alto risco. Os controles foram homens não expostos a agentes químicos no ambiente de trabalho. Os resultados mostraram que a porcentagem de linfócitos do sangue periférico, com alterações cromossômicas, foi maior no grupo exposto quando comparado com o controle ($p < 0.01$). A frequência de micronúcleos em células esfoliativas na urina não revelou

aumento significativo no grupo exposto. Nesse estudo, avaliou-se a **variável hábito de fumar** e constatou-se que, para os fumantes, a frequência de micronúcleos foi maior nos dois grupos, quando comparados com os não fumantes, embora, estatisticamente, não significantes.

- Recente estudo, relacionado com análise citogenética de expostos a **pesticidas**, empregando-se o teste de micronúcleos, foi desenvolvido na Itália, por BOLOGNESI et al., (1993): avaliaram-se setenta e um (71) floricultores expostos a complexas misturas de compostos químicos. Um grupo de setenta e cinco (75) doadores de sangue sadios, moradores da mesma região geográfica dos casos estudados, serviu como controle. Foi encontrado uma relação positiva entre frequência de micronúcleos e exposição ocupacional ao conjunto de pesticidas, estatisticamente significativa ($p < 0.05$).

Os **fatores idade e sexo** foram avaliados em ambos os grupos: a frequência de micronúcleos foi significativamente mais alta em mulheres do que em homens, tanto nos expostos como nos controles. Sujeitos entre 35 e 50 anos apresentaram um incremento de micronúcleos em ambos os grupos (expostos e não expostos). Inexplicavelmente, os indivíduos mais velhos tiveram menores frequências de micronúcleos, em ambos os grupos. O hábito de fumar não influenciou a frequência de micronúcleos, tanto nos expostos como nos não expostos. Os autores avaliaram também a **porcentagem de células binucleadas**, calculadas para os dois grupos, e consideraram que esse valor poderia servir como um **parâmetro de avaliação da proliferação das células** (resposta à estimulação mitótica). Em relação aos pesticidas, diversos outros estudos mostram maior prevalência de aberrações cromossômicas ou de SCE, em trabalhadores rurais, floricultores (YODER et al., 1973; DULOU et al., 1985; DeFERRARI et al., 1991), na população rural (PÁLDY et al., 1987), plantadores de algodão (RUPA et al., 1989 e 1991), em vinicultores (RITA et al., 1987) e em trabalhadores de indústrias produtoras de pesticidas (JABLONICKÁ et al., 1989). Em geral, trata-se de **exposições a múltiplos compostos químicos**.

Essa é uma **dificuldade na identificação do efeito genotóxico específico de um determinado composto**. Na atividade rural, as exposições ocupacionais e ambientais variam em função do tempo, das freqüentes modificações na formulação dos agrotóxicos,

bem como, o uso sazonal dos agrotóxicos, são fatores adicionais a serem considerados nos estudos de efeito genotóxico (BOLOGNESI et al., 1993).

São freqüentes os relatos de aumento de aberrações cromossômicas e SCE associados à **idade** (SARTO et al., 1984; SOPER et al., 1984; GALLOWAY et al., 1986). Uma clara evidência de aumento na freqüência basal de células micronucleadas, em função da idade, foi encontrada por FENECH & MORLEY (1986). Mais recentemente, outros estudos reforçam essa evidência (SORSA et al., 1988; MIGLIORE et al., 1991).

Diferenças metabólicas ou hormonais, em testes animais, revelam que a diferença de sexo e de espécie pode afetar significativamente a atividade clastogênica. Nesse sentido, diversos autores têm feito observações, em humanos: o Grupo Nórdico de Estudo (1990) estudou células somáticas de cerca de três mil (3.000) pessoas, concluindo que as mulheres têm um nível mais alto de aberrações cromossômicas, SCE e micronúcleos do que os homens. Esses dados estão de acordo com o de outros autores (HARDENER et al., 1982; MARGOLIN & SHELBY, 1985; GALLOWAY et al., 1986). No entanto, outros autores não encontraram diferença entre os sexos (ANDERSON et al., 1991). Tal efeito, específico, não pode ser previsto na rotina de programas de *screening*, mas deve ser considerado durante a comparação estatística dos resultados.

Os estudos que avaliam o **hábito de fumar** e sua relação com o incremento na freqüência de micronúcleos, apresentam resultados contraditórios. Entre os estudos que mostram uma relação positiva, podemos citar: HÖGSTEDT et al. (1983); MENG & ZANG (1990); CID et al. (1991). Todavia, outros não observaram o efeito de micronucleação pelo hábito de fumar (NORDENSON & BECKMAN, 1984; MÄKI-PAKKANEN, 1987).

Embora os três testes (análise de metáfases, SCE e micronúcleos) possam detectar efeitos em nível de cromossomos, os mecanismos moleculares expressam *endpoints* que diferem de indivíduo para indivíduo e para exposições a diferentes químicos. Cada teste tem seu valor para revelar possíveis diferenças de mecanismos de mutagenicidade de agentes químicos (ZIEGER, 1994).

Um grande número de substâncias químicas tem sido analisado e comparado, usando-se estes testes. Na maioria dos estudos com conhecidos clastogênicos, o teste de micronúcleos, sozinho, tem sido suficiente para detectar uma resposta positiva com a exposição. No entanto, **diante de respostas negativas de químicos com conhecida especificidade genotóxica, devemos levar em consideração as limitações do teste** (SLESINSKI & GUZZIE, 1988).

O teste de micronúcleos tem recebido modificações para **aumentar sua sensibilidade** e permitir sua reprodutibilidade em laboratório (HADDLE et al., 1983). É importante reforçar que fatores como **variação de tempo, doses e uso de grupo controle adequado** são fundamentais, influenciando a sensibilidade do teste de micronúcleos. Alguns fatores que afetam a performance e a realização desse teste foram estudados. Por exemplo: certos agentes, como óleos (de dieta), inibem a indução de micronúcleos e aberrações cromossômicas (WADE et al., 1978; RAJ & KATZ, 1984), enquanto outros, como o etanol, provocam aberrações cromossômicas e não produzem efeito clastogênico.

Os estudos de micronúcleos em sangue periférico, significaram grande avanço na simplificação do método (MacGREGOR et al., 1980). Em razão, das limitações do uso da medula óssea, descritas anteriormente, foram desenvolvidas outras técnicas, utilizando-se, como alternativa para a sua investigação em humanos, linfócitos do sangue periférico, estimulados *in vitro* (SCHMID, 1973; HÖGSTEDT, 1984; JONES, 1988).

Aprimoramentos técnicos foram promovidos por HÖGSTEDT (1984), que utilizou linfócitos humanos com **citoplasma preservado**: observou-se um aumento na precisão e na sensibilidade do método para identificação de micronúcleos.

FENECH e MORLEY (1985) usaram **citocalasina B para bloquear a citocinese de linfócitos em mitose e acumular as células na sua primeira divisão e facilitar o reconhecimento das células em proliferação, pelo seu aspecto binuclear ou quadrinuclear**. A garantia de que a célula sofreu divisão é condição necessária para avaliar a presença de micronúcleos, uma vez que esse é um fenômeno relacionado com a mitose: as células não divisíveis são incapazes de produzir micronúcleos. As fotos 1 e 2, mostram micronúcleos segundo as técnicas utilizadas em linfócitos de sangue periférico, acima referidas.

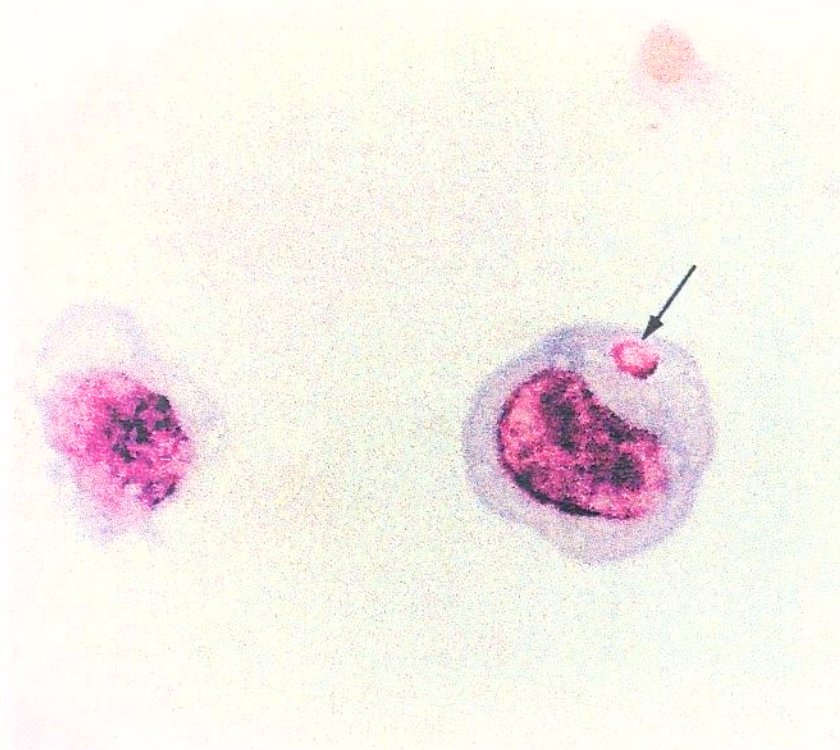


Foto 1: Micronúcleo em linfócito de sangue periférico, estimulado com fitoemaglutinina.

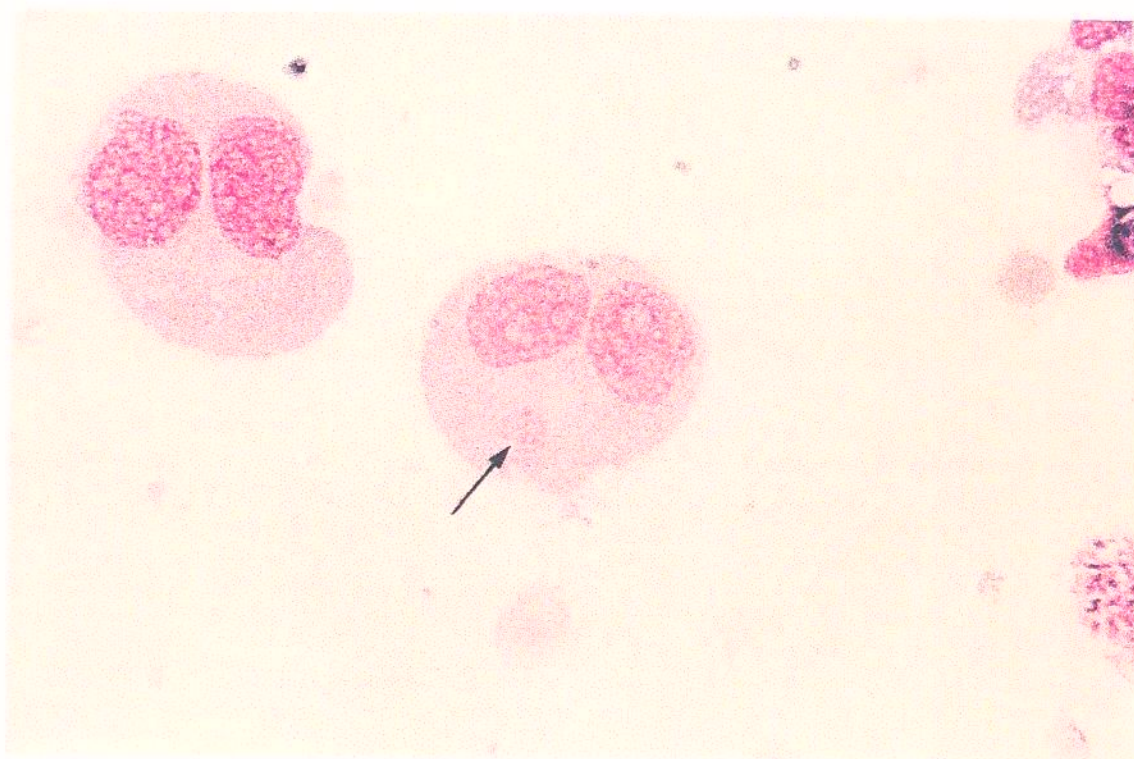


Foto 2: Micronúcleo em linfócito periférico estimulado por fitoemaglutinina e com citocinese bloqueada por citocalasina B.

Estudo empregando mitógenos específicos ou anticorpos monoclonais tem demonstrado que a incidência de formação de micronúcleos é maior em linfócitos B do que em linfócitos T, quando expostos *in vitro* a radiações ionizantes ou a substâncias químicas mutagênicas (HÖGSTEDT et al., 1988; SLAVIUTSKY & KNUTILA, 1989; HÖGSTEDT, 1991).

Tendo em vista que a maioria dos cânceres é de tecido epitelial, a utilização de células esfoliativas em programas de vigilância de genotóxicos é muito importante. O uso de células epiteliais humanas obtidas de várias mucosas (tais como a bucal, brônquica, urinária, cérvix e esôfago) para o reconhecimento do dano cromossômico pelo teste de micronúcleos, para avaliar o efeito clastogênico de químicos, alimentos e fumo (HANS STICH et al., 1982 a,b,c; 1983 e 1984), foi fundamental na aplicabilidade desse teste. No entanto, existem limitações quanto ao uso dessas células, pois são comuns os eventos relacionados a outras anormalidades nucleares, que acarretam imagens extra-nucleares contendo DNA, não só por ação genotóxica, mas também citotóxica: binucleação, picnose, cromatina condensada, degeneração e dissolução nuclear (cariólise).

Tais fenômenos produzem imagens que podem ser confundidas com o micronúcleo (MN). A **Figura 1** mostra a aparência morfológica dessas imagens de anormalidade nuclear e a **Figura 2** mostra as diversas origens da presença de DNA extra-nuclear e de micronúcleos. Por estas razões, a análise de micronúcleos através destas células deve ser cercada de cuidados. TOLBERT et al., (1992) estudaram a prevalência desses fenômenos e sua relação com a prevalência de micronúcleos : observaram que, esses eventos nucleares de origem geno e citotóxica, ocorrem com maior frequência do que os micronúcleos. Por esta razão, sugerem que essas observações devem ser, também, valorizadas e que, por si, podem ser considerados indicadores da carcinogênese, como promotores (citotoxicidade) ou indutores (genotoxicidade).

Figura 1: Diagrama da aparência morfológica de diversos fenômenos nucleares em células epiteliais (TOLBERT et al., 1992)

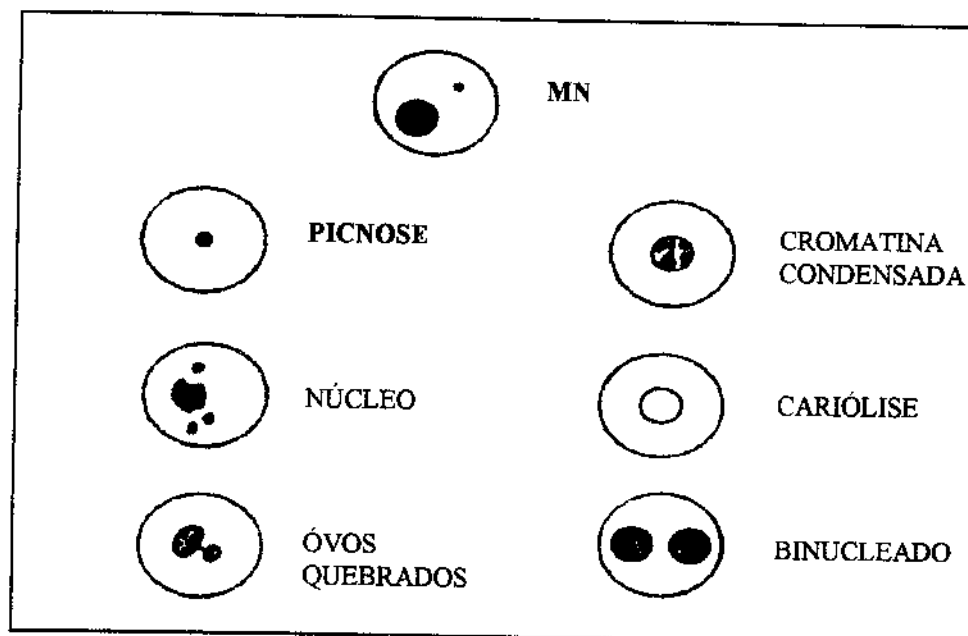
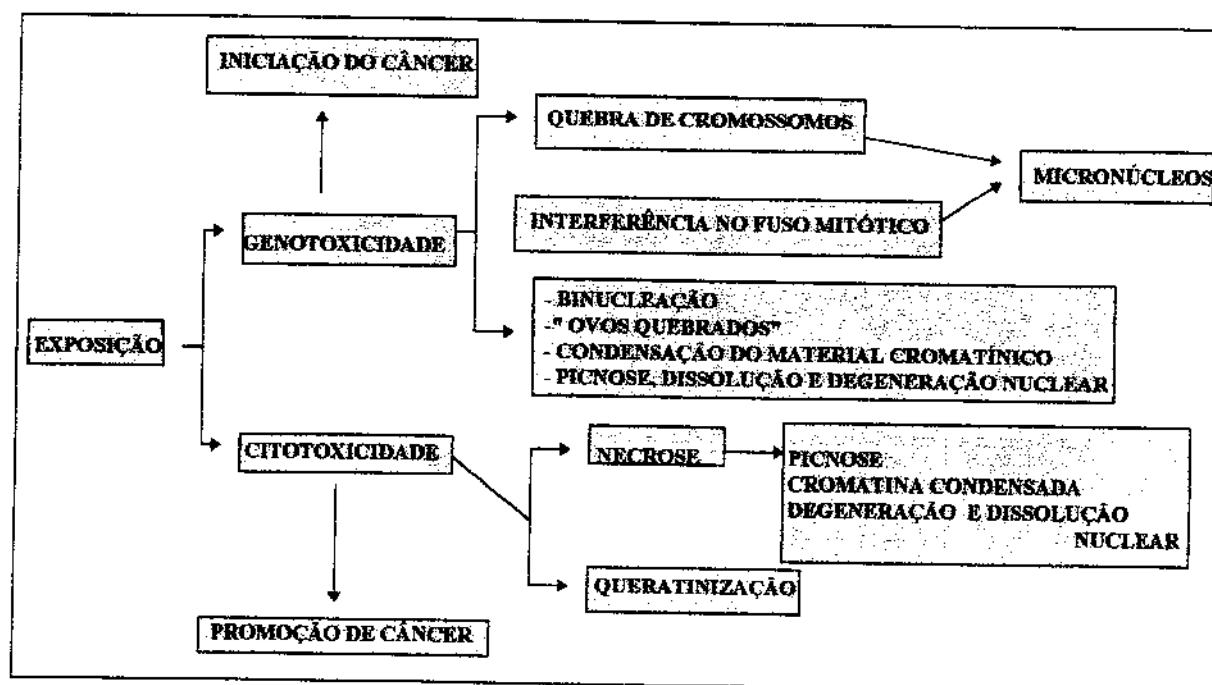


Figura 2: Diagrama demonstrativo dos mecanismos formadores de estruturas extra-nucleares, contendo DNA (TOLBERT et al., 1992)



Outros autores (LIVINGSTON et al., 1990) vêm trabalhando no sentido de criar uma escala de fenômenos de "degeneração nuclear": neste sentido, as células são classificadas em cinco (5) categorias, em função do grau progressivo de degeneração, ficando, o micronúcleo, em terceiro lugar. Esses estudos são importantes porque, ao analisar o fenômeno da micronucleação, simultaneamente com tais fenômenos degenerativos nucleares, potencializa-se a avaliação dos efeitos geno e citotóxicos, utilizados na vigilância da carcinogênese, por testes de *screening*, de curta duração.

Quando se têm exposições a altas doses da substância suspeita, avalia-se um grande número de células com um protocolo rigoroso: resultados negativos do teste de micronúcleos podem ser considerados significativos (HEDDLE et al., 1983). No entanto, diante de um resultado negativo, utilizando-se esse teste, e diante de outros dados sugestivos de clastogenicidade, seria necessário (e está indicado) aplicar o teste em células de medula óssea ou em outro tecido específico, diretamente envolvido no metabolismo do agente químico. O desacordo entre resultados positivos *in vitro* e negativos *in vivo* falam a favor de químicos inativados *in vivo* ou que os resultados são decorrentes de condições artificiais provocadas *in vitro* (SLESINSKI & GUZZIE, 1988).

1.3.4. Aplicação do Teste de Micronúcleos

O Programa de Genotóxicos da Agência de Proteção Ambiental (Programa Geno-Tox), relata que há uma **correlação positiva de 98% entre a atividade potencialmente carcinogênica e a clastogênica**. No entanto, TRZOS et al. (1978) e JENSSEN & RAMUEL (1980), referiam que ainda não havia, até aquela época, apropriada sensibilidade do método de micronúcleos para se definir quando as substâncias são carcinogênicas.

WILD (1978) usou diferentes grupos químicos e concluiu que há correlação entre potencial carcinogênico e a formação de micronúcleos, sugerindo sua utilidade em bateria de *screening*. Publicações do Programa Geno-Tox avaliadas por HEDDLE et al. (1983) revelam que, em 50% dos casos, há uma precisão na identificação do potencial

carcinogênico de químicos, através do teste de micronúcleos e que, com a aplicação de protocolos mais rigorosos, é possível aumentar-se a correlação positiva do teste.

Não se deve esperar uma função preditiva do potencial carcinogênico de todas as substâncias químicas, através do teste de micronúcleos, uma vez que nem todos os carcinogênicos são clastogênicos (De'SERRES & ASHBY, 1981). O teste de micronúcleos serve também aos programas de *screening* para carcinógenos, no sentido de **confirmar *in vivo* a atividade clastogênica detectada *in vitro***, por seu baixo resultado de "falsos positivos" (HEDDLE et al., 1973).

Como vimos, o teste de micronúcleos tem sido aplicado para estudar o **efeito genotóxico** de diversas substâncias químicas, suspeitas de serem **cancerígenas**. Mais recentemente, ZHANG et al. (1993), na tentativa de estudar os mecanismos de **dano no DNA**, em **linfócitos** e HL₆₀, por ação do **benzeno**, utilizou o **teste de micronúcleos**, demonstrando que o 1,2,4 benzenetriol é um **metabolito** do benzeno, que age por **ação oxidativa** sobre o ácido desoxirribonucléico, sendo esse, possivelmente, **o mecanismo de indução da leucemia**.

Importante guardar o conceito de que **resultado negativo não é prova de não-clastogenicidade**. Tal observação vale também para os demais testes clássicos, os quais não podem ser usados como prova da não-mutagenicidade ou da não - carcinogenicidade.

1.4. EXPOSIÇÃO AOS ORGANOCLORADOS DECORRENTE DE CONTAMINAÇÃO POR RESÍDUOS INDUSTRIAIS DE CUBATÃO.

1.4.1. Antecedentes

Cubatão é um município situado a 60 km de São Paulo, entre o Oceano Atlântico e a Serra do Mar, numa área de laguna, onde foi instalado um pólo petroquímico e siderúrgico a partir de meados da década de 50, mais intensamente desenvolvido na década de 60-70 (AUGUSTO, 1991).

A partir de 1966, a empresa Clorogil, do grupo internacional Progil, passa a funcionar em Cubatão, produzindo pentaclorofenol e pentaclorofenato de sódio, conhecidos como Pó-da-China. Em 1974, passa a produzir tetracloreto de carbono, percloroetileno e como sub produto, o ácido clorídrico. Em 1º/1/76, o controle acionário dessa empresa passa para o grupo francês Rhonê Polenc, e a Rhodia S.A., subsidiária do grupo, assume a Unidade Química de Cubatão (UQC). As unidades de produção de pentaclorofenol e pentaclorofenato de sódio foram desativadas em 21/11/78, seguindo a tendência internacional de banimento desses produtos, em razão de sua toxicidade e das pressões feitas pelos trabalhadores, motivadas pela ocorrência de mortes de pessoas que foram expostas a esses compostos químicos (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993; MESQUITA, 1994).

Até 21/11/78, os resíduos industriais de produção da Unidade Química de Cubatão, pertencente à empresa Rhodia S.A. (ex-Clorogil) foram depositados irregularmente em terrenos, fora dos limites da empresa. Em julho de 1979, a Companhia de Tecnologia em Saneamento de São Paulo-CETESB é informada de que, a partir dessa data, os resíduos sólidos, gerados pela empresa, não seriam mais transferidos para fora de sua área industrial. Este dado evidencia que a CETESB tinha conhecimento de que os resíduos sólidos tóxicos eram retirados da empresa e que eram dispostos irregularmente (fora dela) e que, mesmo após a desativação da unidade de pentaclorofenol, esse produto continuou sendo depositado sem controle, até 1979 (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

É certo que, durante o período de implantação do parque industrial de Cubatão, não houve uma política de controle ambiental. A iniciativa de destinação final dos resíduos industriais ficava por conta das próprias empresas, sem o devido controle do meio ambiente, dos órgãos de saúde pública e das prefeituras locais (MESQUITA, 1994).

O transporte desses produtos era realizado por terceiros, em caminhões fretados, e lançados ao longo da rodovia Pedro Taques, entre Cubatão e Itanhaém (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

Os principais locais até agora identificados como receptores inadequados desses resíduos são (MESQUITA, 1994):

- Cubatão: Vale dos Pilões, à margem do Rio Cubatão e à beira do Rio Perequê;
- Distrito de Samaritá, em São Vicente: Km 65, 67 e 69, da Rodovia Padre Manoel da Nóbrega e área do Quarentenário;
- Itanhaém: Kms 1,8; 5,0; 6,2 e 8, da Estrada do Rio Preto;

Estudos, inicialmente realizados no Distrito de Samaritá (GALVÃO, 1986 e MESQUITA, 1994) revelaram a presença de hexaclorobenzeno-HCB no sangue e no leite materno de habitantes dessa área, indicando que a contaminação ambiental expôs a população residente a tais agentes químicos.

Conforme dados da Rhodia S.A. (1984), em ofício à CETESB, datado de 13/6/84, a quantidade de resíduos depositados no Distrito de Samaritá estava em torno de 9.000m³, sendo a composição média a seguinte: hexaclorobenzeno (55-85%), hexaclorobutadieno (20-35%), tetracloreto de carbono (0,5%), percloroetileno (0,5%) e hexacloetano (0,5%). Estes dados não fazem referência ao pentaclorofenol e seu sal, o pentaclorofenato de sódio, embora tenham sido dosados pela CETESB, na proporção de 0,20 a 3,68 %, nos depósitos acima citados (MESQUITA, 1994).

A partir de 1985, houve iniciativas populares e governamentais para que se retirassem esses produtos dos locais muito próximos dos aglomerados populacionais. A empresa foi obrigada a assumir responsabilidades frente a essas exigências. A solução

técnica encontrada foi a instalação de um incinerador para resíduos sólidos, no interior da empresa, em Cubatão. Os resíduos do Distrito de Samaritá passaram a ser retirados, ensacados, colocados em uma estação de espera no próprio local, até que fosse instalado o incinerador, que foi aprovado pela CETESB e entrou em operação em 1988, passando, então, a receber os resíduos estocados em Samaritá, para serem incinerados. Essa operação foi realizada principalmente por trabalhadores de empreiteiras do ramo da construção civil e também por funcionários da empresa. Com a capacidade nominal de queima do incinerador até 1993, de 50 toneladas/dia de resíduos sólidos (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993), mesmo utilizando sua potência máxima, o incinerador levará anos para queimar todos os resíduos dos "lixões" de Samaritá, estimados em 33.000 toneladas (MESQUITA, 1994).

Embora desde 1978 não haja produção de pentaclorofenol e pentaclorofenato de sódio, a queima de resíduos sólidos, que os contenham no incinerador da empresa (SINCRES), constitui um risco de exposição ocupacional desses produtos, uma vez que as condições de operação dessa unidade não permitiam a total destruição de tais compostos químicos, que permaneciam com determinadas concentrações nas cinzas do incinerador, conforme análises da CETESB (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

Em 1982, a morte de vários trabalhadores, em um acidente de descarregamento de Pó-da-China, de um navio no porto do Rio de Janeiro, conforme relata a FEDERAÇÃO DOS TRABALHADORES QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS DO ESTADO DE SÃO PAULO (1985), fez com que vinte e nove (29) funcionários da UQC, da extinta unidade de pentaclorofenol, movessem ação, junto ao Ministério do Trabalho, para que houvesse o reconhecimento do nexo causal de seus problemas de saúde com a exposição ocupacional a esses compostos químicos. Em 1986, obtiveram o reconhecimento legal da intoxicação crônica por pentaclorofenol e pentaclorofenato de sódio e a estabilidade vitalícia no emprego. Esses trabalhadores, remanescentes da produção do pentaclorofenol e seu sal, permaneceram na empresa, expostos a outros organoclorados (ANDRADE, 1985).

Dois casos de morte entre esses empregados da UQC (um, ocorrido em 1975; outro, em 1978), permitiram a abertura de processos judiciais e a mobilização dos funcionários da empresa para garantir seus direitos, o que pode ser testemunhado pelos depoimentos realizados em 1985, no encontro promovido pela FEDERAÇÃO DOS TRABALHADORES NAS INDÚSTRIAS QUÍMICAS E FARMACÊUTICAS DO ESTADO DE SÃO PAULO (1985). Esses relatos dão uma idéia das condições de trabalho e das queixas de saúde dos funcionários da empresa. Para que tenhamos uma idéia da problemática existente na época, destacamos, em seguida, alguns trechos mais elucidativos dos depoimentos dos trabalhadores, que assim falaram:

A gente trabalhava com roupas normais: calça, camisa de algodão, botas, luvas de PVC e óculos. Não utilizávamos a proteção impermeável completa do corpo, como aquelas utilizadas pelos bombeiros no acidente do Rio de Janeiro... Nosso trabalho era, quase sempre, seguido de uma nuvem de veneno. As máquinas eram bem velhas, e quase tudo era manual. Elas entupiam com frequência e havia muito vazamento, que era tampado com durepox... À noite, quando estourava um vazamento, era colocado um balde para recolher o produto e o trabalho continuava, porque a manutenção só era feita durante o dia. Enquanto isto, todo mundo sufocava... Para fabricar estes venenos, os ingredientes ficavam fervendo e, de vez em quando, a gente tinha que abrir o reator, para jogar catalizador, tudo manualmente... O chão sempre estava sujo de Pó-da-China e a gente é que varria, levantando uma nuvem malcheirosa. O ensaque era manual e era um dos piores trabalhos. O telhado da fábrica tinha muitos furos e, quando chovia, pingava goteira na gente, provocando ardor e coceira onde caía, porque a água já vinha suja do produto que estava no teto. Frequentemente a fábrica ficava com muito pó, a ponto da gente sentir tosse, chegando até a desmaiar, sentir vontade de vomitar e ficar com a pele avermelhada e ardendo... Os problemas de doenças, que o pessoal do nosso grupo tem, são muito parecidos: quase todos nós temos as mesmas queixas: má digestão, dor no lado do fígado, inchaço do fígado e hepatite... Nossa urina, de vez em quando mudava de cor e ardia... Temos o fôlego curto, chiadeira no peito, falta de ar e tosse... não dá nem para pensar em correr com os nossos filhos... Tontura é demais... Nossa pele coça tanto, que as vezes dá desespero e só melhora com corticóide... Temos um monte de caroços, do tamanho de ovo de codorna na pele, que aparecem nas pernas, escroto, costas, orelhas e rosto, que tem um conteúdo de cheiro forte e muito ruim, cheiro de coisa podre... Muitos de nós já tivemos que operar para tirar estes caroços... parece que o veneno come os pelos de nossa pele... nossos olhos ficam irritados, aí a gente tem de pingar colírio... Os demais trabalhadores da empresa, na época do pentaclorofenol, nos isolavam, não sentavam com a gente no restaurante e não queriam viajar no ônibus: chegamos a ter uma Kombi especial, só para nosso grupo. Dois de nós acabaram por separar-se das esposas, por causa desse problema... Um de nossos companheiros anda brigando porque foi apelidado de "caroço", pois sua pele está cheia de cistos... Temos a pele muito marcada, dá vergonha e os outros demonstram aversão... Depois que fechou a fábrica de Pó-da-China, continuamos trabalhando no tetracloreto de carbono e percloroetileno, que também são venenos.

Em 7/6/1993, por determinação do Poder Judiciário, a área da empresa Rhodia, em Cubatão (UQC), foi interditada através de medida liminar, cujo mandado fez cessar a atividade nociva da empresa (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993). A medida atingiu toda a unidade produtiva e de incineração: a maioria dos funcionários ficou em suas casas, à espera de uma solução corretiva ambiental e apenas um pequeno grupo permaneceu trabalhando para garantir a segurança, manutenção e a retirada de produtos que tinham ficado estocados nas linhas de produção. Nessa data, a Unidade Química de Cubatão contava com cerca de cento e cinquenta (150) funcionários contratados diretamente, mais outros cento e cinquenta (150), empregados de empreiteiras prestadoras de serviços, na área da empresa (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

1.4.2. Exposição ocupacional aos organoclorados no interior da UQC

Podemos dividir o risco de exposição a organoclorados, no interior da UQC, em risco oriundo da produção do tetracloreto de carbono e percloroetileno -TETRAPER, e da contaminação ambiental oriunda das disposições inadequadas dos resíduos da produção e da incineração dos organoclorados -SINCRE (Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo/Centro de Vigilância Sanitária- CVS, 1993; MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

1.4.2.1. Processo de produção dos solventes clorados na UQC

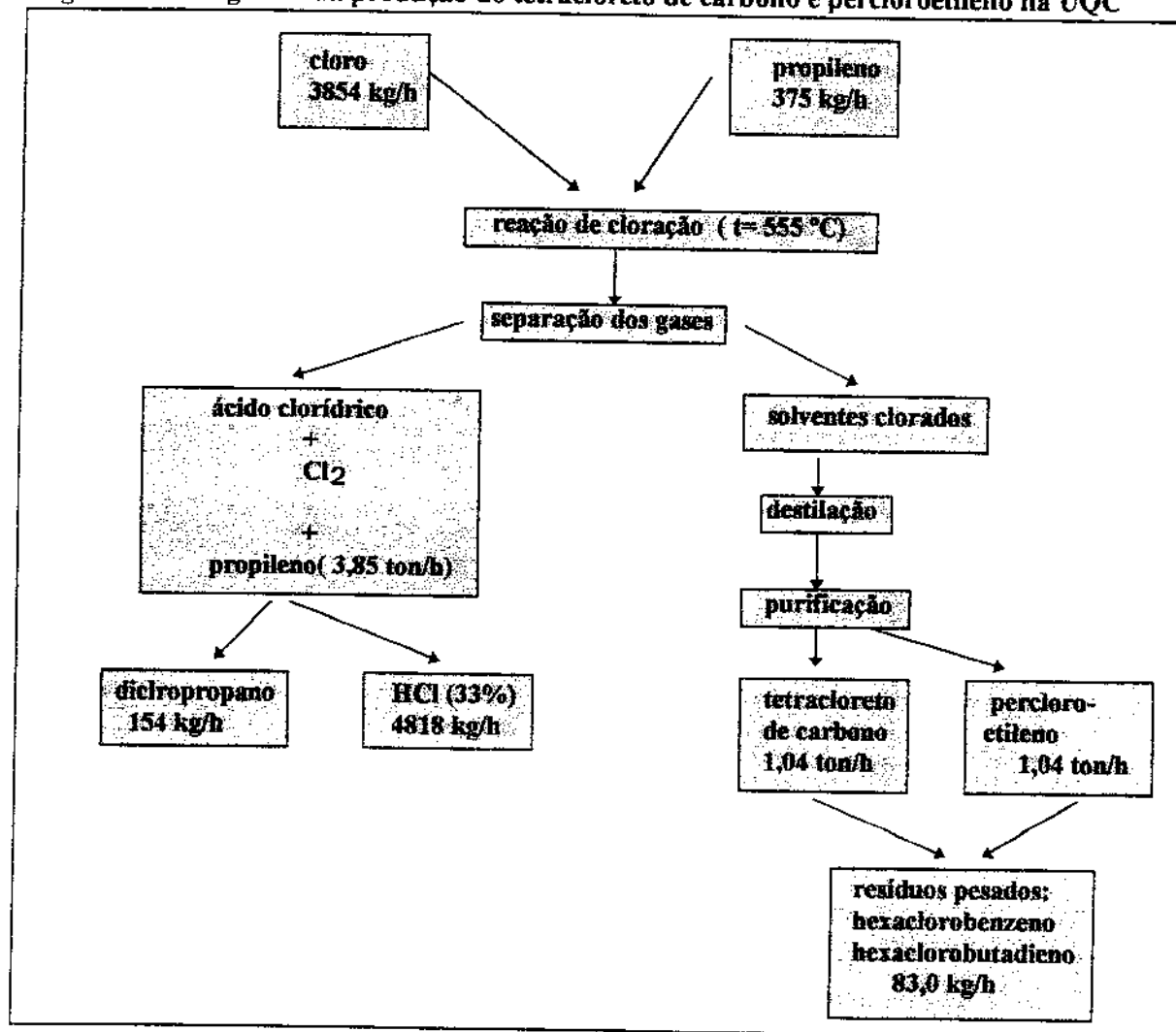
A unidade industrial produtora de tetracloreto de carbono e percloroetileno-TETRAPER, em Cubatão, foi projetada para uma produção anual de 10.000 toneladas/ano de tetracloreto de carbono e 7.000 toneladas/ano de percloroetileno. Como subproduto da produção, são estimadas 40.000 ton/ano de ácido clorídrico-HCl à 30% (RHODIA, 1993).

A produção do tetracloreto de carbono e percloroetileno se dá por reação de cloração do propileno, em reator, a uma temperatura de 555 °Celsius (ver fluxograma da produção, na figura 3. Os gases provenientes da reação são resfriados e separados na forma de gases condensados e não-condensados; os não-condensados são resfriados em uma

bateria de água e salmoura e, posteriormente, misturados aos solventes e enviados para a unidade de HCl. Os solventes condensados são recolhidos por gravidade e fracionados em tetracloreto de carbono e percloroetileno, que passam por processo de purificação e extração dos produtos pesados (hexas), a seguir os resíduos de produção, que são retirados e armazenados em tambores, para posterior incineração (RHODIA, 1993).

As principais matérias-primas utilizadas na produção são: cloro, hidrogênio, oxigênio, propileno, acetileno, metilacetileno, propadieno, enxofre, estabilizantes, éter alilglicedílico, N-metilmorfolina, timol, soda líquida e soda em escamas. Os principais resíduos da fabricação dos solventes são: hexaclorobenzeno, hexaclorobutadieno e hexacloroetano (RHODIA, 1993).

Figura 3: Fluxograma da produção do tetracloreto de carbono e percloroetileno na UQC



Em termos de produção máxima, temos (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993):

tetracloreto de carbono.....1602 ton/mês

percloroetileno.....1032 ton/mês

ácido clorídrico.....4900 ton/mês

1.4.2.2. *Avaliações ambientais no interior da UQC*

Devemos nos remeter aos laudos do Centro de Vigilância Sanitária-CVS, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo -SES (1993) e da CETESB (1993).

-Em dezembro de 1992, foi realizada uma inspeção na UQC, de caráter inter-institucional (CENTRO DE SAÚDE DO TRABALHADOR-CESAT, CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, INSTITUTO ADOLFO LUTZ, FUNDACENTRO, MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DE SÃO PAULO e SINDICATO DOS TRABALHADORES QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS DE SANTOS). Tal **inspeção interinstitucional** foi crucial, pois, além de constatar a gravidade das condições de trabalho e ambiental, avaliou uma amostra de quarenta e um (41) prontuários médicos de funcionários da empresa, revelando que não havia, por parte desta, um programa de avaliação toxicológica adequado ao risco ambiental/ocupacional, tampouco investigação das queixas clínicas ou de alterações de provas laboratoriais detetadas por ocasião dos exames médicos periódicos realizados nos funcionários (CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA-CVS, 1993; CENTRO DE SAÚDE DO TRABALHADOR DE SANTOS-CESAT, 1992, 1993). Esses dados foram encaminhados a diversas autoridades públicas, na forma de um *dossiê*, preparado pelo SINDICATO DOS TRABALHADORES DAS INDÚSTRIA QUÍMICA E FARMACÊUTICAS DA BAIXADA SANTISTA (1993).

- Em 5/2/1993, a CETESB realizou uma inspeção técnica na UQC, a pedido do Centro de Apoio Operacional da Promotoria de Justiça do Meio Ambiente do Ministério Público do Estado de São Paulo, fazendo coletas de amostras do solo, de

diversos pontos da empresa e das cinzas apresentando os resultados das análises no quadro 4 (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

Quadro 4: Resultados das análises de amostras colhidas no interior da UQC

Ponto	HCB mg/kg	Pentaclorofenol mg/kg
fosso de escavação	374,0	1,83
armazém de espera (Galpão II)	604,0	7,94
caixa de mistura	-	1,90
aterro de cinzas	65,4	8,30
armazém de espera (Galpão II)	767,0	3,25
cinzas do incinerador	0,39	2,67

Fonte: MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993

A presença desses resíduos (hexaclorobenzeno-HCB e pentaclorofenol) nas cinzas do incinerador é uma indicação de que o **processo de incineração não era completo**, fazendo com que esses tóxicos retornassem para o ambiente fabril. Por serem compostos químicos muito estáveis e bio-acumulativos, constituíam um risco adicional àqueles oriundos da produção do tetracloreto de carbono e percloroetileno (MINISTÉRIO PÚBLICO, 1993).

Embora não haja dados sistemáticos de monitoramento ambiental e nem de vigilância à saúde dos trabalhadores, as situações documentadas de **descontrole ambiental**, os dados toxicológicos e de avaliação clínica inicial evidenciavam uma clara **exposição ambiental e ocupacional** aos múltiplos organoclorados produzidos na UQC. Esses **agentes químicos podem atuar potencializando e sinergizando** seus efeitos, cujas consequências são de difícil caracterização toxicológica (MESQUITA, 1994).

No período de 1992 a 1993, foram realizadas dosagens de HCB em amostras de sangue de funcionários, ex-funcionários, familiares e empregados de empreiteiras, no Instituto Adolfo Lutz/ IAL-SP (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

Nos casos dos funcionários da UQC, a presença de HCB no sangue deve ser interpretada como um indicador, não só da exposição a esse agente químico, mas como **indicador de exposição ao conjunto dos organoclorados** produzidos nesta empresa (tetracloreto de carbono e percloroetileno). O HCB tem sido usado como um marcador de exposição aos resíduos organoclorados, por ser muito estável no meio ambiente e nos tecidos orgânicos ricos em gordura (MESQUITA, 1994).

Os 27 anos de existência da empresa podem ser considerados, para efeito prático, como um período de risco de exposição ocupacional e ambiental ao tetracloreto de carbono, percloroetileno e hexaclorobenzeno, de níveis não mensurados, que, obviamente, variaram de intensidade, de acordo com as atividades desenvolvidas dentro da UQC. Além destes, devemos considerar a exposição pregressa ao pentaclorofenol e seu sal pentaclorofenato de sódio, cujo risco de exposição ainda estava presente, em 1993, pela contaminação ambiental. Podemos afirmar que havia uma situação de **exposição múltipla aos organoclorados**, de impacto epidemiológico ainda insuficientemente estudado, nos trabalhadores expostos (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

A ausência de **dados sistemáticos** relativos às quantificações dessas substâncias, no ambiente da UQC, não impede o reconhecimento da gravidade da contaminação ambiental e da exposição ocupacional dos seus funcionários e de empregados de empreiteiras, que operavam no interior da empresa. O **tempo de trabalho** na UQC e nas respectivas funções é um dado de referência para estimarmos o **tempo de exposição** ao conjunto dos organoclorados presentes nos processos de produção (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

1.5. ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DOS ORGANOCLORADOS EM QUESTÃO

1.5.1. Introdução

A partir de século XIX, com o desenvolvimento da química, surgiram as substâncias sintetizadas pelo homem, que passaram a ser utilizados amplamente na indústria e na agricultura. Entre estas substâncias estão os organoclorados (CORBELL, 1988), químicos constituídos de carbono e hidrogênio, aos quais se ligam átomos de cloro. **Não são produtos naturais**, sendo frutos de reações provocadas em laboratórios e indústrias. Seu impacto no meio ambiente e saúde é provocado, principalmente, pela **resistência à degradação e pela capacidade bioacumulativa** (SOTKER & SEAGER, 1981).

A persistência no meio ambiente é definida pelo tempo que o produto leva para perder pelo menos 95% de sua atividade sob condições naturais. Dessa forma, classificam-se em: não-persistentes, quando levam até três semanas para se degradarem; de persistência moderada, quando levam de um a dezoito meses e os persistentes, quando levam dois ou mais anos. A maioria dos organoclorados são considerados persistentes (STOKER & SEAGER, 1981).

Por esta característica, os organoclorados têm maior chance de **penetrar nas cadeias alimentares** e permanecer por tempo indeterminado no meio ambiente. Outra característica importante é sua **lipossolubilidade**. Os tecidos gordurosos são verdadeiros compartimentos de acumulação desses compostos químicos (ODUM, 1980). O quadro 5 exemplifica, com dados de alguns organoclorados, o tempo de persistência no solo e o fator de bioconcentração, em diversas espécies, segundo a Organização para a Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OECD), de 1979 (MESQUITA, 1994).

Quadro 5: Persistência no solo e fator de bioconcentração de organoclorados

organoclorados	persistência no solo/semanas	fator de bioconcentração
aldrin	530	4.444 (peixes)
dieldrin	312	3.300 (peixes)
endrin	624	1.000 (peixes)
DDT	546	20.000 (ostras)
HCB	208	60 (ostras)
lindano	728	60 (ostras)

OECD, 1979

Na **década de 70**, inúmeros países passaram a **restringir o uso dos organoclorados na agricultura**. Nos EUA, essa medida ocorreu em 1974 (MACHADO, 1992). No entanto, no Brasil, a proibição só veio em 1985, através da Portaria No. 329 de 2/9/85, do Ministério da Agricultura, e, em 1989, através da Lei 7802/89, todos os registros de agrotóxicos passaram a ser revistos (MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, 1989).

As **evidências** de que esses compostos químicos são **carcinogênicos** começam a ser **demonstradas a partir da década de 70**, em estudos experimentais animais, sendo que **a maioria ainda não figura como agentes carcinogênicos para humanos**. Isto se deve, em parte, às dificuldades de se estabelecer nexo causal em estudos clínico-epidemiológicos, posto que estão em jogo **diversos fatores ambientais concorrentes, além do longo período entre a exposição e a ocorrência do câncer** (MORRIS & CABRAL, 1985).

A seguir (Quadro 6), apresentamos um resumo de dados da literatura internacional sobre alguns acidentes ambientais envolvendo organoclorados, em diversas partes do mundo.

Quadro 6: Acidentes ambientais com organoclorados (resumo da literatura)

local/período	produto	impacto	referência
EUA (Love Canal) 1940-1950	mistura de organoclorados	abortamento, baixo peso ao nascer	HIGHLAND, 1982
Turquia/1954-1959	hexacloro- benzeno/HCB	Porfíria Cutânea Tarda, Tumor de tireoide, aumento da mortalidade, lesões hepáticas, dermatites, artrite, neuropatias	CRIPPS et al., 1980 e 1984
Vietnã/década de 70	2,3,7,8 tetra- cloro-dibenzo- p-dioxina(TCDD)	linfoma não -Hodgkin	HOAR et al., 1986
Itália (Seveso), 1976	dioxinas	mortes, câncer de pâncreas, abortamentos, mal-formações congenitas, cloro-acne alterações citogenéticas	RIGGIANI, 1983
EUA (Triana, Alabama), 1978	DDTe Policloro -bifenilas(PCB)	alterações dentá- rias e de cresci- mento das crianças	DANIEL et al., 1992

Os efeitos dos solventes inalados dependem de muitos fatores como: ventilação pulmonar, solubilidade no sangue, solubilidade nos tecidos, toxicidade das substâncias e de seus metabolitos (ÄSTRAND, 1975), suscetibilidade individual, idade, doenças pré-existentes. A ação desses solventes, em geral, é sistêmica e determinam síndromes com alterações funcionais em diversos órgãos (CASARETT & DOULL, 1980).

Abaixo destacamos os principais efeitos já conhecidos:

-Neurotóxicos

Os solventes orgânicos, entre eles os organoclorados, exercem efeito anestésico no sistema nervoso central. Esse efeito se baseia em modificações da membrana de células nervosas e é inespecífico. Muitas substâncias químicas têm essa mesma ação, tanto no sistema nervoso central -SNC, como no periférico -SNP.

O dano neurotóxico pode ser de diversos tipos: efeito no sistema nervoso periférico (desmielização segmentar e degeneração axonal); efeito no sistema nervoso central, pela ação direta nos neurônios ou interrupção do metabolito neurotransmissor e efeitos combinados de neuropatia degenerativa central e periférica (HARTMAN, 1988).

Os solventes aromáticos, alifáticos e clorados (tetracloroeto de carbono, percloroetileno, entre outros) figuram como os de maior risco para a produção de neurotoxicidade nos ambientes de trabalho. Os principais sinais e sintomas comuns a todos esses solventes neurotóxicos são (HARTMAN, 1988):

- alterações da inteligência (concentração, atenção, memória, abstração, demência);
- descoordenação motora fina;
- alterações sensoriais (visual, auditiva, parestesias, anestésias, distúrbios táteis);
- distúrbios de personalidade (ansiedade, afeto, distúrbios psicóticos, tensão, fadiga, irritabilidade);
- são ainda referidos a cefaléia, convulsões, coma, ataxia; algumas síndromes têm sido associadas a esses agentes químicos: síndrome parkinsoniana, atrofia do nervo óptico, neurite bulbar e neurite do nervo mediano.

Na fase aguda, os solventes clorados têm ação predominantemente no SNC, com síndromes semelhantes à embriaguês e à depressão. Na fase crônica, têm sido relatadas as alterações de comportamento, perda de memória, alterações psicomotoras, da atenção e da concentração, comprometendo o aprendizado.

-Imunológicos

Embora muitos produtos químicos sejam imunotóxicos para animais, são menos conhecidos seus efeitos no homem.

A defesa do organismo humano contra infecções é realizada por um conjunto de mecanismos humorais e celulares. A primeira defesa contra agentes patógenos infecciosos está na produção de ácido láctico e ácidos graxos na pele e na secreção dos tecidos mucóides. Nos fluidos secretados temos as lisozimas, as fosfolipases e a imunoglobulina A, como outra barreira de defesa. No sangue e tecidos linfóides, encontramos os anticorpos IgG e IgM e componentes do sistema complemento, que formam o sistema humoral de defesa. A imunidade celular é dada pelos linfócitos citotóxicos e secretores de linfocinas. Por último temos as células fagocitárias do sangue, que destroem o antígeno, por um fenômeno denominado lise (ROSS & WEENING, 1979).

Os neutrófilos e monócitos têm capacidade de se locomoverem até os microorganismos, este fenômeno chama-se quimiotaxia. A migração dessas células se dá por um gradiente de concentração de substâncias quimiotáticas (EL-HAG, 1985; ROSS & WEENING, 1979; HAENEY, 1985). Quando os fagócitos encontram o microorganismo, estes são envolvidos por pseudópodes. Na membrana plasmática envaginada existem grânulos contendo mieloperoxidase e lactoferrina, que são liberadas. O fenômeno de degranulação dá início a um processo de atividade respiratória celular, seguida de uma série de reações oxidativas, resultado de reações do ânion superóxido, dos radicais hidroxilase, do peróxido de hidrogênio, do ácido hipocloroso e do oxigênio molecular do sistema microbicida da enzima mieloperoxidase da membrana plasmática. (KLEBANOFF & PINCUS, 1971; KLEBANOFF & ROSEN, 1979; HAENEY, 1985; RETROSEN & GALLIN, 1987; RETROSEN & GALLIN, 1987; SHAMBHAGE et al., 1992). O comprometimento da capacidade fagocítica dos neutrófilos, em trabalhadores com exposição ocupacional a produtos químicos, sugere uma interferência na produção de radicais livres do oxigênio que limita gravemente a utilização de nucleotídeos piridínicos, atuando como um inibidor de reações catalizadas por enzimas, como é o caso da NADPH-oxidase. Tal fato sugere que a exposição ocupacional e ambiental a certos compostos químicos pode

comprometer a função protetora normal dos leucócitos polimorfonucleares (MARSHALL et al., 1985; MALAMUD et al., 1985).

A capacidade fagocitária e lítica dos neutrófilos tem sido estudada frente aos antígenos *Candida albicans* e *Candida pseudotropicalis*, em expostos a mercúrio e chumbo (PERLINGERO, 1993; QUEIROZ et al., 1992). O método utilizado é a incubação *in vitro* de neutrófilos, com uma suspensão celular de leveduras, para que ocorra a fagocitose e, conseqüentemente, a lise das mesmas (BALLART et al., 1987). A atividade quimiotática dos neutrófilos é feita por um método quantitativo de locomoção de leucócitos (TODD et al., 1989). A quimiotaxia é iniciada pela ligação de "quimioatraentes" a receptores específicos da membrana plasmática, responsáveis pelo direcionamento da migração (SNYDERMAN & GOETZL, 1981). A redução significativa dessa atividade, em trabalhadores expostos, é, também, indicativa de comprometimento da função protetora dos neutrófilos aos microrganismos (PERLINGERO, 1993).

Para organoclorados já são conhecidos os distúrbios imunológicos provocados em animais de experimentação: **alterações histológicas e ponderais de órgãos linfóides (baço, linfonodos); alterações quantitativas e funcionais de leucócitos, aumento da suscetibilidade às infecções, aumento da prevalência de doenças autoimunes, doenças alérgicas e neoplasias** (DEAN et al., 1991).

Em 1979, houve, na Tailândia, uma intoxicação coletiva por consumo de arroz, contaminado por bifenilas policloradas, que provocou lesões acneiformes, pigmentação na pele e unhas, hepatopatia e alterações das funções imunológicas, em particular as timodependentes, que ficaram suprimidas e com resposta cutânea de hipersensibilidade. Estas alterações foram semelhantes às dos japoneses intoxicados em 1968, que, além do já descrito, apresentaram infecções pulmonares (VOS et al., 1989). A maioria dos organoclorados são hepatotóxicos, e, neste sentido, é importante assinalar que já são conhecidas também as hipergamaglobulinemias em pacientes cirróticos por diversas causas (MENÉNDEZ et al., 1994).

-Nefro-hepatotóxicos

Estudos relacionando exposição a solventes orgânicos e dano renal têm sido relatados, principalmente referindo câncer, glomerulonefrite e necrose tubular. No fígado, são relatadas necrose centrolobular, maior ocorrência de esteatose e cirrose, em expostos por longos períodos. Em estudos experimentais, observa-se o surgimento de câncer de fígado em animais tratados por esses compostos químicos (HARRINGTON et al., 1989).

- Alterações enzimáticas

Estudos realizados com membrana de eritrócitos e dosagem de acetilcolinesterase revelaram que certos solventes orgânicos **inibem a atividade da acetilcolinesterase** (KORPELA, 1987), alteram o sistema enzimático do citocromo P-450, entre outras (CASARETT & DOULL, 1980).

- Síndrome de sensibilidade a múltiplos químicos

A literatura especializada vem registrando a existência de uma síndrome de sensibilidade a múltiplos químicos-SQM (FRISCH et. al, 1992). GYNTELBERG, em 1986, descreveu a intolerância adquirida por exposição a solventes orgânicos. A síndrome de SMQ é uma entidade nosológica que surge em trabalhadores expostos a produtos químicos e que se caracteriza por intolerância a outras substâncias, anteriormente toleradas. Em geral, as queixas referidas, e comum a todos os casos, são as relacionadas ao sistema nervoso central e imunológico. Sintomas inespecíficos, como a cefaléia e fadiga, mesclam-se a específicos de outros aparelhos, como do sistema nervoso periférico, gastrointestinal e osteomuscular, e são crônicos ou recorrentes, que surgem após exposição aguda ou crônica a substâncias químicas, em geral sintéticas. Especialmente, são relatados os solventes aromáticos, alifáticos e pesticidas, nos locais de trabalho (FRISCH et al., 1992). Trata-se de uma síndrome de distúrbios somáticos acompanhados de irritabilidade e hipersensibilidade (NETHERCORT et al., 1993), que não é rara e tem consequências sócio-profissionais muito graves (PROST et al., 1992). O estudo do quadro clínico desta

síndrome exige um protocolo dirigido para auxiliar no diagnóstico diferencial (FRISCH et al., 1992).

1.5.2. Hexaclorobenzeno-HCB

1.5.2.1. *Características físico-químicas, uso e contaminação*

O hexaclorobenzeno-HCB, com estrutura molecular C_6Cl_6 , é um sólido insolúvel em água, lipossolúvel, bioacumulativo em tecidos gordurosos, muito estável no meio ambiente e pouco reativo. Trata-se de um resíduo da produção de tetracloreto de carbono e percloroetileno (ou tetracloroetileno), tricloroetileno, clorine, dimetiltetracloetileno, cloreto de vinil, pentaclorofenol. Já foi utilizado como pesticida e, por sua toxicidade, atualmente está proibido. Comumente, aparece como impureza contaminante de outros produtos derivados (VILLANUEVA et al., 1974).

O HCB foi inicialmente sintetizado em 1883 (PRAQUAGER et al., 1922), passando a ser comercializado a partir da produção obtida na reação de benzeno com excesso de cloro, à temperatura de 110-200 ° Celsius. Em 1933, tivemos os primeiros relatos de sua produção comercial nos EUA, estimada em trezentas (300) toneladas no ano de 1973. Em 1977, a produção na Espanha foi de cerca de cento e cinquenta (150) toneladas e no Japão, cerca de trezentas (300) toneladas. Em ambos os casos, esses volumes eram oriundos da produção do tetracloreto de carbono e seu destino final era a incineração.

Até 1972, os principais usos do HCB eram: o de fungicida para grãos; aditivo de compostos pirotécnicos, de uso militar; na fabricação de eletrodos, para controle de porosidade; como intermediário de outras sínteses orgânicas; aditivo de polímeros, na fabricação de borracha sintética; como plastificante do cloreto de polivinil e na preservação de alimentos. O HCB teve seu registro como substância para controle de fungos de sementes destinado à alimentação humana, em 1972, pela Environmental Protection Agency, nos Estados Unidos da América (EPA, 1988; VILLANUEVA, 1974).

Na Noruega, em 1974, os compostos que contivessem mais do que 0,1% de HCB foram proibidos. Um Comitê de Expertos da FAO e da OMS, em 1974, sugeriram valores de 0-0.0006 mg/kg como concentrações aceitáveis em fluidos humanos (IARC, 1979), em razão da larga contaminação ambiental pelo HCB na época. No entanto, este limite deixou de ser aceito pela comunidade científica, a partir das evidências de carcinogenicidade em estudos experimentais animais (CABRAL et al., 1977). Não é conhecida sua síntese natural: na verdade, aparece no meio ambiente como contaminante oriundo da produção química, principalmente de pesticidas e solventes clorados. Revisões têm sido publicadas a respeito da presença de HCB no meio ambiente: água, solo, alimentos, animais (LEONI & D'ARCA, 1976; MAHELOVA et al., 1977).

Em humanos, relata-se a presença de HCB no leite materno na França, Austrália e Áustria, em 1975; na Espanha, em 1976 e em Ghana, em 1977. Em tecido adiposo, temos referência no Japão, em 1973; Nova Zelândia, em 1974; Canadá e Itália, em 1977, com valores que variaram de 0.001 a 1 mg/l (IARC, 1979). Na Argentina, foi encontrado HCB no sangue do cordão umbelical de recém-nascidos, na ordem de 19 ug/l (ASTOLF et al., 1974). Na República Federal Alemã é referida a presença de HCB, no sangue de crianças, na ordem de 20 ug/l (RICHTER & SCHMID, 1976).

Relatos de **exposição ocupacional** surgem de medições realizadas no ar de fábricas produtoras de pentaclorofenol (MEL'NIKOVA et al., 1975) e de **medidas no sangue de trabalhadores de fábricas de solventes clorados**, com níveis de 14 a 233 ug/l (BURNS & MILLER, 1975).

1.5.2.2. *Efeitos tóxicos*

A **elevada** lipofilia do HCB, a **incapacidade** das enzimas microsossomiais hepáticas de metabolizar eficazmente esta molécula, sua **ligação** com as proteínas plasmáticas e seu elevado coeficiente de repartição tecidos/plasma, determinam que o HCB, ingerido ou inalado, permaneça acumulado nos tecidos ricos em lipídios. As gorduras constituem verdadeiros reservatórios de HCB no organismo. A meia vida dessa

substância tem sido determinada em torno de dois anos no sangue de indivíduos expostos. Por esta razão, **tem sido utilizado como indicador de contaminação ambiental, em determinada região geográfica ou em grupos populacionais** (FIGUERAS, 1988).

Estudos epidemiológicos publicados referem uma epidemia de quatro mil (4.000) casos de Porfíria Cutânea Tarda, na Turquia, entre 1955 e 1959, como resultado do consumo de farinha produzida a partir de grãos de trigo contaminados por HCB, ali utilizado como inseticida. Estima-se que 50 a 200 mg/dia de HCB foram consumidos por um longo período (PETERS, 1976 e PETERS et al., 1966, 1978); a maioria dos atingidos foram crianças de 4 a 14 anos de idade (CAM & NIGOSYAN, 1963); amostras de leite materno de mães de crianças intoxicadas apresentavam teores de HCB (PETERS et al., 1966). Estudo de *Follow-up* de trinta e dois (32) pacientes mostrou que o metabolismo anormal de porfíria e a sintomatologia persistiam após 20 anos da ingestão do produto (PETERS et al., 1978). A reavaliação de casos, após 25 anos da exposição, revelou a persistência de distúrbios neurológicos, dermatológicos e artrite.

Os estudos experimentais animais revelaram alterações no metabolismo das porfirinas e enzimas. A epidemia acima citada de "Porfíria Cutânea Tarda", possibilitou estabelecer associação entre esse organoclorado e alterações no metabolismo das porfirinas. As porfirias, em geral, ocorrem por erro congênito do metabolismo das porfirinas. O HCB tem capacidade porfirinogênica por inibição da atividade da enzima uroporfirinogênio descarboxilase, no tecido hepático, inibindo enzimas responsáveis pela rota produtora da heme. O HCB é um indutor dos isocitromos P-450 b,c e d, que o metabolizam a pentaclorofenol e outros compostos, os quais não têm capacidade porfirinogênica (MUÑOZ et al., 1988).

Outros estudos revelaram efeitos **neurotóxicos** (BOOTH & McDOWELL, 1977); **hepatotóxicos, esplenotóxicos** (KIMBROUGH & LUIDER, 1974). Defeito do fechamento do palato e malformações renais são os relatos do **efeito teratogênico** do HCB (COUNTNET et al., 1976). Estudos de mutagenicidade realizados *in vitro*, através do teste com *Saccharomyces*, não apresentaram dados significantes (GUERZONI et al., 1976; KHERA, 1974).

Dosagens de HCB, no plasma de pessoas residentes nas proximidades de fábricas produtoras de solventes clorados e de HCB, foi de 3,6 ug/l, em média. Nestes grupos não se observou o desenvolvimento de Porfíria Cutânea Tarda, embora a dosagem de coproporfirina no plasma tenha apresentado valores altos (BURNS & MILLER, 1975). Outros relatos de exposições ocupacionais, com níveis sanguíneos médios de 0,040 mg/l, também não evidenciaram essa doença (CORBELLA, 1988). Em verdade, são muito poucos os estudos epidemiológicos realizados, principalmente de exposição ocupacional, e os relatos não permitem uma boa avaliação dos grupos expostos a esse composto químico. Relata-se **hiperpigmentação, fotossensibilidade, hipertricrose, fragilização e lesões bolhosas na pele; artrite, hepatomegalia, aumento da glândula tireóide** (PETERS et al., 1982).

Estudos experimentais animais desenvolvidos no período de 1963 a 1983, por diversos autores (CAM & NIGOSYAN, 1963; CABRAL et al., 1977, 1979; SMITH & CABRAL, 1980; PETERS et al., 1982; LAMBRECHT et al., 1983), sumarizados na tabela abaixo, revelaram que o HCB é um carcinogênico para ratos, camundongos e hamster. Em camundongos, foram desenvolvidos **tumores de células hepáticas**, em ambos os sexos e em hamster, desenvolveram-se **adenomas de tireóide** (CABRAL et al., 1977 e 1979).

Estes resultados são provas experimentais suficientes para recomendar grande cautela no manuseio desse produto, principalmente para exposições ambientais e ocupacionais. Na região da Cataluña, Espanha, encontrou-se um **risco aumentado de sarcoma de tecidos moles e câncer de tireóide**, na população exposta ao HCB em misturas com outros organoclorados presentes no ar urbano daquela região, pela ampla utilização desses compostos na agricultura (GRIMALT et al., 1994).

A IARC observa que existem evidências suficientes para considerar o HCB um cancerígeno para camundongos e hamster e que ainda não existem dados populacionais suficientes para considerá-lo um carcinogênico para humanos, ocupando a categoria 2B, da classificação do potencial carcinogênico de substâncias químicas. **É possível que, com as recentes técnicas desenvolvidas para estudo da genotoxicidade, utilizando-se**

cultura de células humanas de indivíduos expostos, seja possível melhor caracterizar os efeitos mutagênicos e carcinogênicos do HCB. O quadro 6 é um resumo dos estudos experimentais com exposições prolongadas ao HCB, desenvolvidos por CABRAL (1988). São relatadas, ainda, alterações imunológicas com **exacerbação** da resposta imune, do tipo humoral, dermatite de contato, artrite e esclerodermia auto-imunes (DEAN et al., 1991).

Quadro 7: Resumo dos estudos experimentais com exposições prolongadas a HCB

espécies	número de animais		dose mg/Kg/dia	evidência de carcinogenicidade
	controle	tratados		
camundongos	100	220	6-24	fígado
hamster	80	239	4-16	fígado+tireóide
ratos	106	219	3,7-7	fígado+adenoma renal

CABRAL, 1988

Embora não existam dados epidemiológicos suficientes, os estudos experimentais em animais apontam a importância dos estudos de mutagenicidade, em populações potencialmente expostas.

1.5.3. Percloroetileno-PER

1.5.3.1. Características físico-químicas, uso e contaminação

O percloroetileno-PER, também conhecido como tetracloroetileno, com fórmula C_2Cl_4 , é um líquido incolor, volátil, perceptível pelo olfato a concentrações de até 50 ppm, praticamente insolúvel em água, **lipossolúvel**, não inflamável decompõe-se lentamente em contato com a água, resultando em ácido tricloroacético e ácido clorídrico (WHO, 1984).

Foi sintetizado pela primeira vez em 1821, por decomposição térmica do hexacloroetano (HARDIE, 1964). Em contato com o carvão ativo, decompõe-se em hexacloroetano e hexaclorobenzeno-HCB. Na atmosfera, sofre fotodegradação, em presença de água. Não existem dados suficientes a respeito da biodegradação por ação de microrganismos. Reage com oxidantes fortes, como o ácido sulfúrico, nítrico, trióxido de enxofre e com excesso de hidrogênio, decompondo-se totalmente em ácido clorídrico e carbono (WHO, 1984).

O PER é utilizado na indústria têxtil, para lavagem a seco de tecidos das mais variadas fibras naturais e sintéticas, no tratamento de couro e peles. Na indústria automobilística e de maquinário, é utilizado como desengordurante de peças metálicas e na indústria química, como intermediário na síntese de pesticidas e do fluorocarbono (IARC, 1979). Ainda é usado na recuperação de graxas e farinhas animais, processadas a partir de carne, ossos e peixes. Por ser um ótimo solvente de óleos, é utilizado na extração de óleos de grãos e frutas (NIOSH, 1976; IARC, 1979; WHO, 1984; PEDROSO & SIQUEIRA, 1991). A exposição se dá, principalmente, ao vapor. Grupos expostos a altas concentrações incluem trabalhadores de lavanderias a seco e de fábricas produtoras. Residentes próximo a estes estabelecimentos podem também estar expostos a concentrações atmosféricas ou por contaminação da água e do solo (WHO, 1984).

A produção mundial de pentacloroetileno, em 1974, foi da ordem de um milhão (1.000.000) de toneladas (FULLER, 1976). Nos EUA, nesse mesmo ano, foi de trezentos e quatro mil (304.000) toneladas (IARC, 1979). Cerca de 85% do PER utilizado nos Estados Unidos da América, anualmente, é perdido na atmosfera. Em 1974, esta perda foi estimada em duzentos e cinquenta mil (250) toneladas (FULLER, 1976). O PER tem sido encontrado como contaminante de água (SAUNDERS et al., 1975; BERTSCH et al., 1975; DOWTY et al., 1975), de alimentos (INGR, 1976) e as análises de tecidos humanos, pós-morte, revelam valores de 0,5 a 29,2 µg/Kg (McCONNEL et al., 1975) e no ar expirado observaram-se níveis de 0,022 a 12 µg/H (CONKLE et al., 1975). Em áreas industriais produtoras de PER foram detectadas, no ar, concentrações que variaram de 2 a 300 µg/m³ (ENGELS et al., 1975; KAPIRASOVA & STEPANENKO, 1976).

1.5.3.2. Efeitos tóxicos

O percloroetileno não é um produto natural (IARC, 1979), é absorvido pelos pulmões, como vapor, e, através da pele, por contato com o líquido. A retenção e a absorção pulmonar decrescem durante a exposição, em função do saturamento sanguíneo (IARC, 1979; MOMSTER, 1988). A solubilidade do PER no sangue é grande, sendo bioacumulado no tecido adiposo (IARC, 1979).

A capacidade metabólica é limitada em todas as espécies. Seu metabolito aumenta de concentração, na urina, em função da intensidade da exposição. Em humanos, somente 1 a 3% da quantidade absorvida é biotransformada pelo sistema microssômico do fígado e catalizada pelas enzimas do citromo P-450. Através de catálise enzimática passa a óxido de percloroetileno. Subseqüentemente, sofre um rearranjo, resultando em cloreto de cloroacetila, que é hidrolisado para **ácido tricloroacético**, principal metabolito, podendo ainda ser biotransformado em tricloroetanol. A partir daí, pode dar origem a uma reação não enzimática (WHO, 1985; BERGMAN, 1989).

O ácido tricloroacético é conjugado com o ácido glicurônico para ser excretado pelos rins. A maior parte do PER (80-100%) é eliminada de forma inalterada pelo ar expirado; sua grande afinidade com o tecido adiposo e a baixa capacidade orgânica de biotransformação permitem uma excreção pulmonar prolongada. **A meia vida do PER no sangue e no ar expirado depende da duração da exposição e está estimada em 6 dias** (WHO, 1984). A concentração do ácido tricloroacético, no sangue, eleva-se até 20 horas após a exposição e apresenta meia-vida de 70 a 100 horas (MONSTER & ZIELHULS, 1983).

O controle biológico preconizado é a determinação do PER, no ar exalado e do ácido tricloroacético, na urina (LAUERYS & BERNARD, 1985; MONSTER, 1988). A concentração do PER no ar alveolar está em equilíbrio constante com a concentração no sangue arterial, em razão de apresentar **alta solubilidade no sangue, tecido adiposo e limitada capacidade de biotransformação** (PEDROSO & SIQUEIRA, 1991). Essa correlação permite avaliar a magnitude da exposição, ao passo que a

dosagem do ácido tricloroacético na urina não é considerado um bom indicador de exposição (WHO, 1979).

Estudos experimentais animais e clínicos, em voluntários expostos, revelaram que as **alterações comportamentais e fisiológicas parecem ser as primeiras manifestações da intoxicação aguda, incluindo: dor de cabeça, tontura, falta de coordenação, perda da inibição e depressão do Sistema Nervoso Central (IARC, 1979; WHO, 1984; PEDROSO & SIQUEIRA, 1991).**

Estudos recentes sugerem uma deterioração das áreas vitais da percepção e do comportamento, com alterações na velocidade de condução do impulso nervoso, associadas à exposição a baixas concentrações (WHO, 1984). A ação depressora do Sistema Nervoso Central-SNC, acarretando alterações das respostas fisiológicas e comportamentais, é praticamente comum a todos os solventes. Observando-se que indivíduos mais jovens são mais susceptíveis à ação do PER ao nível do SNC. **Os sintomas relacionados às disfunções do SNC, na intoxicação aguda, são: cefaléia, irritabilidade, distúrbios de consciência, convulsões, síndrome parkinsoniana, polineuropatia axonal ou sensitivo-motora e neuropatias com atrofia óptica, neurite bulbar e do nervo mediano.** Nas intoxicações crônicas, observá-se: **cefaléia, descoordenação com distúrbios de memória, fadiga, queixas de náuseas, vertigens, perda de apetite, confusão mental, fraqueza, tontura, dores abdominais, alterações psico-motoras, de atenção, de concentração e lentidão de aprendizado.** As lesões neurológicas persistem, mesmo após cessada a exposição (WHO). Inalação a altas concentrações leva à narcose, podendo evoluir para o coma e morte (CASARETT & DOULL, 1980).

O PER é hepatotóxico, provoca necrose centro-lobular e cirrose (IARC, 1979; WHO, 1984) e, em exposições a altas concentrações, existem evidências de **efeito nefrotóxico, com necrose tubular dos rins (WHO, 1984).** Pode afetar, ainda, o coração, por ação depressora do miocárdio, vulnerabilizando os ventrículos e produzindo arritmias. Altas concentrações podem provocar edema agudo de pulmão (CASARETT & DOULL, 1980). Por sua ação desengordurante, o PER provoca **severas reações na pele: queimadura, ressecamento, rachaduras, infecções**

(MONSTER & ZIELHUIS, 1985). É irritante para as mucosas, conjuntivas e, freqüentemente, há queixas de lacrimejamento (WILSON, 1988). Têm sido relatados casos de intoxicação de indivíduos, em operações de desengraxamento. São poucos os estudos relatados, na literatura, quanto à exposição crônica. O prognóstico da intoxicação crônica não está relacionado com a idade, sexo, duração da exposição ou de outras doenças, dependendo exclusivamente da suscetibilidade individual (WHO, 1984).

Em estudos experimentais com animais, a carcinogenicidade do PER está bem estabelecida (IARC, 1979;; WHO, 1984). O NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY & HEALTH - NIOSH (1976) orienta para os cuidados no manuseio do PER, que devem ser os mesmos exigidos para os cancerígenos humanos. Efeitos teratogênicos foram observados em fêmeas de camundongos expostos ao PER: aumento relativo do fígado, diminuição do peso fetal, ossificação tardia e edema subcutâneo (IARC, 1979; HARDIN et al., 1981; WHO, 1984).

Quanto à exposição ocupacional, são relatados poucos estudos: 1- MUNZER & HEDER (1972) avaliaram o acompanhamento de quarenta (40) trabalhadores que apresentavam mais de 40 mg/litro de ácido tricloroacético na urina, expostos a concentrações de 678 a 2712 mg/m³ de PER: seis (6) pessoas desenvolveram sinais de depressão do sistema nervoso central e em vinte e um (21) casos, foram observadas, também, alterações do sistema nervoso periférico. Não se observaram disfunções hepáticas. 2- A avaliação de cento e treze (113) trabalhadores (FRANKE & EGGELING, 1969) revelou que 35% deles apresentaram sintomas de depressão do sistema nervoso central e 40% apresentaram alterações do sistema nervoso periférico. Foram relatadas leves alterações hepáticas. Os efeitos neurotóxicos periféricos foram estudados por TUTTLE et al., (1976), que observaram diferenças nas células nervosas do sistema motor, evidenciadas por testes de eletromiografias e que variaram de acordo com o tempo de exposição.

Outros estudos de exposição ocupacional ao PER foram realizados por CHMIELEWSKI et al., (1976), que avaliaram dezesseis (16) trabalhadores expostos a concentrações, que variaram de 400 a 3.000 mg/m³, por períodos de 2 a 20 anos: identificaram-se, nestes casos, síndrome de pseudoneurite, sendo que quatro apresentaram

alterações de EEG, acompanhadas de redução da atividade de colinesterase no soro (em três) e aumento da atividade da aminotransferase no soro (em dois).

Após exposição aguda, observa-se disfunção hepática e renal (HUGHES, 1954; MECKLER & PHELPS, 1966; TRENSE & ZIMMERMAN, 1969). **As alterações do fígado foram do tipo necrose, cirrose e alterações funcionais observadas em exames bioquímicos** (COLA & ROSMILLER, 1953).

Estudos citogenéticos, pelo método de trocas de cromátides irmãs e da citocinese de linfócitos, realizados em dez (10) trabalhadores de fábricas, expostos a concentrações entre 68 e 270 mg/m³ ou entre 200 e 1490 mg/m³, por períodos de 3 meses a 18 meses, não encontraram aberrações nos cromossomos, não sendo observadas alterações no índice mitótico (IKEDA et al., 1980).

Causas de morte, analisadas em trezentos e trinta (330) trabalhadores que estiveram expostos ao PER, no período de 1952 a 1977, revelaram a exposição, também, a outros solventes orgânicos (tricloroetileno, benzeno e outros derivados do petróleo). Observou-se um excesso de câncer pulmonar, cervical e de pele, quando comparados com os dados de mortalidade proporcional na população americana (BLAIR et al., 1979).

Um outro estudo, realizado no período de 1963 a 1977, a partir de certificados de óbito, de seiscentos e setenta e um (671) mulheres trabalhadoras de indústrias de solventes para lavagem-a-seco, comparados com trabalhadoras de outras atividades e com a população em geral, revelou maior prevalência de **câncer genital, de rins, bexiga, pele e linfossarcoma**. Nestes casos, não foi possível recuperar dados de concentração e tempo de exposição da população (KATZ & JOWETT, 1981).

Os estudos epidemiológicos para avaliar o efeito carcinogênico do PER, em humanos ainda são insuficientes para classificá-lo como cancerígeno regular (WHO). Ai está mais uma razão para que testes de genotoxicidade, mais sensíveis, sejam aplicados em grupos de risco.

1.5.4. Tetracloreto de carbono

1.5.4.1. *Características físico-químicas, uso e contaminação*

O tetracloreto de carbono, de fórmula CCl_4 , é um líquido incolor, de alta densidade, odor etéreo, praticamente insolúvel em água, **lipossolúvel**, decompõe-se lentamente na presença da luz e de impurezas metálicas. Em contato com o fogo, decompõe-se em fosfogênio. É miscível em éter etílico, benzeno e clorofórmio (CASARETT & DOULL, 1980). É obtido a partir do dissulfeto de carbono e cloro, ou a partir da cloração de hidrocarbonetos alifáticos, como o propileno (OIT, 1989).

O tetracloreto de carbono é um produto intermediário na indústria química de síntese orgânica, como agente extintor de incêndios, por ser um supressor de inflamabilidade. É utilizado também como solvente de graxas, resinas, lacas, vernizes e desengraxantes de peças metálicas. Foi utilizado como anti-helmíntico na medicina veterinária e, na indústria alimentícia, servia à extração de óleos e gorduras provenientes de tecidos animais e de plantas (OIT, 1989).

1.5.4.2. *Efeitos tóxicos*

O tetracloreto de carbono é um composto muito estudado e absorvido pelas vias respiratória, cutânea e gastrointestinal. Nos casos de intoxicação crônica, a via pulmonar é a mais significativa. A digestiva torna-se importante pelo papel que o etanol desempenha, fazendo aumentar a velocidade de absorção, sendo que a passagem pela mucosa gastrointestinal se dá por simples difusão. A pele é também uma via de absorção e o contato com a substância, na forma líquida, é responsável pelos problemas dermatológicos relatados em expostos (HARDIN, 1954; BROWNING, 1965; NIOSH, 1975; FUNDACENTRO, 1981).

Sua distribuição no organismo, qualquer que seja a via de introdução, é rápida, pela alta solubilidade na fração lipídica do sangue. Em animais expostos a altas concentrações do solvente, na forma de vapor, observaram-se teores elevados no tecido

nervoso central, na medula óssea, no pâncreas, fígado, rins e tecido adiposo (BROWNING, 1965).

O tetracloreto de carbono é biotransformado no fígado, em forma de radicais livres, dando início a processos oxidativos. Sabe-se que há participação de enzimas na biotransformação, através das oxidases mistas da fração microssomial do fígado, do sistema citocromo P-450 (OIT, 1989). A eliminação do organismo, através do ar expirado, é rápida (50 a 90%). Após uma exposição, o tempo para eliminação total do produto é de cinco dias. Cerca de 20% são biotransformados, dando como produto final o dióxido de carbono. Dificilmente se observa o produto na urina, a não ser em situações de exposição a altas concentrações. A utilização de etanol aumenta a excreção urinária do produto inalterado e é possível ser esse o mecanismo da nefrotoxicidade (BROWNING, 1965; RECKNAGEL, 1967).

Altas concentrações de tetracloreto de carbono, em exposições a curto prazo, produzem efeito depressor no sistema nervoso central, precedido de excitação. A sintomatologia nervosa, em geral, é acompanhada de **distúrbios gastrointestinais**. Resumidamente, os **sinais e sintomas das intoxicações agudas são: irritação nos olhos, das vias aéreas superiores, cefaléia, vertigens, náuseas, vômitos, hematêmese, cianose, oligúria, proteinúria, hematúria, icterícia, hepatomegalia, neurite óptica, inconsciência, fibrilação ventricular e coma** (CASARETT & DOULL, 1980).

Por contato, pode ser absorvido pela pele intacta, causando rachaduras, dermatites, infecções secundárias e, em contato com a mucosa dos olhos, causa conjuntivite. Por inalação, causa dores de cabeça, apatia, vertigens, fadiga, distúrbios visuais, parestesias, náuseas, cólicas abdominais, vômitos, diarreia, apatia, alterações de conduta, obesidade, icterícia, inchaço nos tornozelos, restrição do campo visual, diminuição de acuidade visual, hematúria, hemorragias gástricas e nasais. O aparecimento de sinais precoces, em exposições crônicas, depende também da **hipersensibilidade** (CASARETT & DOULL, 1980).

Como efeito sistêmico são relatados danos no sistema nervoso central e periférico (1), hepático (2), renal (3), hematopoiético (4) e ação carcinogênica (5):

- 1- Atua no sistema nervoso central e periférico, incluindo , além dos **sintomas e sinais neurocomportamentais: polineurite periférica e atrofia do nervo óptico** (WIRTSHAFTER, 1933; STEVENS, 1953). Casos de Parkinsonismo foram relatados por MELAMED et al., (1977). O tetracloreto de carbono é um **potente narcótico**, assim como o clorofórmio, apresenta efeito anestésico, causando confusão mental, incoordenação e coma (CASARETT & DOULL, 1980).
- 2- As lesões hepáticas surgem tanto na exposição aguda como na crônica. Estudos realizados em animais de experimentação revelam **ação hepatotóxica importante, acarretando esteatose (degeneração gordurosa), áreas focais de necrose centro lobular e cirrose, com alterações de níveis enzimáticos do fígado** (McDERMOTT et al, 1963; ZIMMERMAN, 1978; CORNISH, 1980). Em razão de apresentar alta incidência de efeitos tóxicos no fígado, correlação entre os efeitos hepáticos e as concentrações de exposição, alta reprodutibilidade dos efeitos em estudos experimentais com animais, o tetracloreto de carbono é considerado um hepatotóxico intrínseco. Os estudos dos mecanismos hepatotóxicos revelam ação sobre o parênquima hepático, ocorrendo acúmulo anormal de lipídios, principalmente dos triglicérides; supõe-se que esse fato se dá por um desequilíbrio entre a produção de triglicérides e a velocidade de passagem para a circulação sistêmica, talvez pela escassez de lipoproteínas transportadoras (BRUN, 1976). Por ação no retículo endoplasmático do hepatócito, provoca perda de ribossomos, inibindo a síntese protéica pela não incorporação de aminoácidos. Tanto a membrana do hepatócito como o retículo endoplasmático sofrem a ação da decomposição peroxidativa dos lipídios (BRUN, 1976).
- 3- Em animais expostos por períodos prolongados, os efeitos renais observados são intensos, com degeneração parenquimatosa do epitélio do túbulo renal, que , em geral, é o fator determinante da morte (CORNISH, 1980).

- 4- Ainda há relatos de **ação mielotóxica, com evolução para anemia aplástica** (STRAUS, 1954, FUNDACENTRO, 1981).
- 5- Foi observado o desenvolvimento de câncer em ratos e macacos expostos à concentrações hepatotóxicas (GUILD et al., 1958 ; TRACEY, 1968). A IARC (1979) considera haver suficientes evidências de carcinogenicidade, em animais, mas inadequadas e limitadas para humanos.

1.5.5. Pentaclorofenol

1.5.5.1. *Características físico-químicas, utilização e contaminação*

O pentaclorofenol, fórmula $\text{Cl}_5\text{C}_6\text{OH}$, é um sólido, apresentando-se em flocos opacos e claros, ou marron claro, e sofre sublimação, formando cristais brancos e com odor característico. Também conhecido como **Pó-da-China**, praticamente é insolúvel em água. É solúvel em éter, benzeno, álcool etílico e metílico, derivados do petróleo e gorduras (NIOSH, 1978).

O pentaclorofenol é obtido da cloração do fenol e benzeno, ou pela hidrólise de hexaclorobenzeno. Na reação ocorre formação de inúmeras impurezas químicas, que acompanham o produto final, podendo ser convertidas em dioxinas, dibenzofuranos, pré-dioxinas, iso-pré-dioxinas e éter-policlorodifenil. Entre as propriedades químicas, ressaltamos a capacidade de formar anel aromático eletropositivo e ser um oxidante. A partir do pentaclorofenol são possíveis muitas transformações químicas, principalmente por oxidação e pirólise. É facilmente degradável pela luz ultravioleta. Quando submetido ao calor, dá origem às **dioxinas**, produto reconhecidamente cancerígeno (BENVENUE & BECKMAN, 1967; CROSBY, 1981).

Em 1930, o pentaclorofenol foi introduzido no mercado como preservante de madeiras, fungicida, bactericida, herbicida, moluscocida e inseticida. Pesquisas realizadas pela US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY detetaram a presença de teores desse agente químico em mais de 80% de amostras de urina, tanto da população em

geral, como de trabalhadores expostos (EPA, 1930). No final da década de 70, deixou de ser utilizado, em diversas nações, por ser muito estável no meio ambiente e apresentar efeitos tóxicos. Hoje é reconhecido como um importante contaminante ambiental a ser considerado e ainda largamente usado na proteção de madeiras, como no Chile (ALVARADO et al., 1995). Não se sabe, ao certo, qual a produção mundial de pentaclorofenol: em 1977, ela foi estimada na ordem de cinquenta (50) mil toneladas (CROSBY, 1981).

1.5.5.2. Efeitos tóxicos

O pentaclorofenol e o seu sal pentaclorofenato de sódio (C_6Cl_5-ONa) são absorvidos pela via cutânea, por corrosão da pele; pela via respiratória, por inalação de vapores e partículas; pela via digestiva, por ingestão de água e alimentos contaminados. No organismo, é rapidamente metabolizado pelo fígado, onde é convertido à tetracloro-hidroquinona e eliminado pela urina, na forma de conjugado com ácido glucorônico (KOBAYASHI et al., 1970). Sua vida média no plasma é de 33 horas (BRAUN et al., 1978).

Exposições humanas foram relatadas por ARSENAULT (1976) e DETRICK (1977). Em 1980, foi promovida extensa revisão da literatura pelo Departamento de Agricultura dos EUA, relativa aos efeitos tóxicos: exposições agudas ocorrem quando, nas reações químicas térmicas, são inalados vapores do pentaclorofenol. Observa-se, na intoxicação aguda: hipertensão arterial, hiperglicemia, fraqueza, aumento da diurese e dispnéia, podendo ocorrer convulsões, cianose e morte. Em contato, provoca queimaduras locais e irritação da pele, conjuntivite, e irritação das mucosas respiratórias (FUNDACENTRO, 1981). **Nas exposições prolongadas, observam-se efeitos crônicos, caracterizados por dermatites, acnecloro, perda de apetite e peso, cólicas abdominais, náuseas, vômitos, taquicardia, tosse, fraqueza nas pernas e braços, lesões hepáticas e renais (MOREL et al, 1975).** Em estudos experimentais com animais são relatados:

edema, acnecloro, depressão da hematopoiese, hepatotoxicidade, porfiria, embriotoxicidade e baixo peso ao nascer (CROSBY, 1981).

Um grupo de cem (100) trabalhadores florestais do Chile, que utilizava pentaclorofenol, foi estudado clinicamente e comparado a um grupo controle de sessenta e quatro (64) trabalhadores de indústrias pesqueiras. O valor plasmático médio de pentaclorofenol, no grupo exposto, foi de 9.22 mg/l e, no grupo controle, foi de 0.03 mg/l. Em 100 % dos não expostos, os valores de pentaclorofenol urinário foram inferiores a 0.03 mg/l, enquanto que, para os expostos, 100% deles apresentaram valores acima de 0.03 mg/l, 63% dos expostos haviam ultrapassado os índices biológicos de exposição. A prevalência de sinais e sintomas no grupo exposto foi: neuralgia (47%); inflamação de mucosas (43%); dor abdominal (29%); parestesias (29%); náuseas (23%); diarreia (12%); dispnéia (10%); obstipação (7%) e disúria (6%) (ALVARADO et al., 1995).

Segundo a IARC, as evidências do efeito carcinogênico do pentaclorofenol, em humanos é limitada e considerada como de risco carcinogênico e teratogênico para animais. A EPA considera esse produto extremamente tóxico (CROSBY, 1981).

1.5.6. Hexaclorobutadieno-HCBD

1.5.6.1. Características físico-químicas, uso e contaminação

Trata-se de um líquido, subproduto da cloração de hidrocarbonetos alifáticos e resíduo da produção do tetracloreto de carbono e percloroetileno. Quando aquecido, emite gases tóxicos, como o fogênio e o ácido clorídrico (MARTENS et al., 1981).

1.5.6.2. Efeitos tóxicos

A principal via de absorção é a respiratória, por inalação de vapores do produto. As exposições a altas concentrações provocam efeitos neurotóxicos (narcose e distúrbios de comportamento), irritação do trato respiratório e das conjuntivas, dispnéia,

perda de peso e anemia discreta. Há evidências de câncer renal em estudos experimentais com animais (OIT, 1983).

Concluindo, os organoclorados em questão são importantes do ponto de vista da saúde pública, pois agem sistemicamente nos organismos e, entre seus efeitos tóxicos, está o mutagênico, demonstrado em estudos experimentais e requerendo maiores investigações em populações humanas. Esta é a contribuição que pretendemos dar, com a presente investigação.

1.6. ANTECEDENTES DE MORBI-MORTALIDADE ENTRE OS TRABALHADORES DA UNIDADE QUÍMICA DE CUBATÃO-UQC

Não existem informações disponíveis e sistemáticas relacionadas à saúde dos trabalhadores da Unidade Química de Cubatão. Por esta razão, recorremos a algumas fontes que nos dão informações parciais e em determinados períodos, porém, ricas em dados, cuja relevância nos obriga à levá-los em consideração no presente estudo.

A primeira referência a que tivemos acesso foi publicada em 1985, em um caderno denominado "Pentaclorofenol", da Federação das Indústrias Químicas e Farmacêuticas do Estado de São Paulo, conforme citamos no item 1.4, nesta introdução, onde os trabalhadores descreveram sua sintomatologia. Nessa mesma referência, encontramos a informação da ocorrência de dois óbitos (um, em 1975 e outro, em 1978) suspeitos de estarem relacionados com os organoclorados, mais precisamente, com o pentaclorofenol e pentaclorofenato de sódio, que, como vimos, foi produzido até 1976. Em relação, ainda, a essa exposição, um grupo de cerca de vinte e sete (27) empregados da UQC reivindicaram, em 1985, o registro das manifestações cutâneas (acnecloro) que apresentavam como acidente de trabalho (FEDERAÇÃO DAS INDÚSTRIAS QUÍMICAS E FARMACÊUTICAS DO ESTADO DE SÃO PAULO, 1985). Este reconhecimento formal só foi conseguido em 1986, com a emissão de Comunicados de Acidentes de Trabalho pela empresa, registrados no órgão previdenciário, após negociação em mesa

redonda, promovida pela Delegacia Regional de Trabalho de São Paulo (DRT, 1986) . Em 1985, cerca de trinta (30) homens expostos ao pentaclorofenol passaram por avaliação do Centro Médico e Cirúrgico do Instituto de Gastroenterologia de São Paulo. Os resultados foram agrupados por aparelhos e sistemas (ANDRADE, 1985):

Pele:

. prurido, em 100% dos casos; acnecloro, em 80%; cirurgia para exérese de cistos e nódulos, em 53,3% e manchas escuras, em 43,3%. Conclusão: As lesões guardam nexos causal com a exposição ao pentaclorofenol. As lesões ainda eram ativas, sete anos após ter cessado a exposição ocupacional na produção.

Gastrintestinal:

. hepatomegalia, em 6,6 %; síndrome dispéptica (pirose, gastrite, úlcera), em 40,0%; intolerância a alimentos gordurosos, em 20,0%; verminose, em 30 %; hepatites (tóxica, viral, tóxica mais viral), em 20,0%, sendo que as tóxicas foram responsáveis por 66,6 % de todas as hepatites. Alterações laboratoriais: eletroforese de proteínas, em 63,3% dos casos: alterações pré-Beta e Beta; lipídios totais aumentados, em 26,6%; triglicérides aumentados, em 30,0%; transaminase pirúvica alterada, em 13,3% e um caso com antígeno HbsAg positivo.

Cardiorrespiratório:

. hipertensão arterial, em 36,6%; redução da capacidade física, em 46,6%; alteração ECG e/ou teste ergométrico alterado, em 40,0%; insuficiência respiratória obstrutiva, em 43,3%.

Geniturinário:

. leucocitúria, em 6,6 % dos casos, sem outras alterações detectadas.

Neuropsicológicos:

. cefaléia, em 26,6%; nervosismo, em 20,0%; tontura, em 10,0%; disacusia neurosensorial, em 20,0% dos casos.

Sistema osteoarticular

. 53,3% apresentavam queixas de coluna vertebral.

Sistema sanguíneo:

. Leucopenia decorrente de neutropenia em sangue periférico, em 13,3%; eosinofilia, em 60,0% dos casos; linfocitose, em 56,6% e presença de grânulos tóxicos em neutrófilos, em 20% dos casos.

Mais recentemente, em 1992, o Centro de Saúde do Trabalhador do Escritório Regional de Saúde de Santos, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, avaliou um grupo de vinte e um (21) funcionários e ex-funcionários da UQC e encontrou cinco (5) portadores de **esteatose hepática (23,8%)** e 4 portadores de **esplenomegalia** (CESAT, 1992).

A inspeção técnica realizada na empresa pelo Centro de Vigilância Sanitária e Programa de Saúde do Trabalhador Regional, da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, em 11/12/92, além da avaliação ambiental já citada no item 1. 4, avaliou também uma amostra aleatória de prontuários médicos de quarenta e cinco (45) funcionários que continham registros de análises laboratoriais realizadas em exames periódicos, segundo critérios da própria empresa. Resumidamente, os dados encontrados foram (CESAT, 1993):

Doze (12) prontuários tinham registros de aumento dos níveis de triclorocompostos na urina; seis (6) revelavam alterações de transaminases (oxálica e pirivica); três (3) apresentavam alterações hematológicas (leucopenia); nove (9) apresentavam aumento de colesterol sanguíneo e doze (12), aumento da glutamyl transferase. E todos haviam sido considerados aptos para o trabalho, sem restrições e sem outras investigações.

No período de 28/12/92 a 9/8/94 foram informados três óbitos entre os funcionários da UQC que, em junho de 1993 por ocasião de sua interdição, tinha cerca de cento e cinquenta (150) empregados na área da empresa (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993);

Em geral, o diagnóstico causal da morbi-mortalidade, em sujeitos à exposição química, fica mal definido, acarretando enormes prejuízos às vítimas das más condições de trabalho (RIBEIRO & LACAZ, 1985). A ausência de uma política de prevenção dos danos à saúde e ao meio ambiente mereceria uma profunda reflexão. Vale citar ao menos que nessa cadeia de desinformação está o modelo de desenvolvimento, que privilegia o lucro a qualquer preço (AUGUSTO, 1995), além da complexidade dos eventos mórbidos que exigem uma "abordagem complexa e sistêmica" (GARCIA, 1993). Esta última questão não depende de uma "nova visão de mundo" nem de um "novo tipo de teoria" , mas de um compromisso ético com a vida e que, infelizmente, raramente vemos acontecer no cotidiano (STENGERS, 1990). O otimismo, que se contrapõe ao fatalismo dessa realidade, está no fato de que aumenta a consciência da civilização ocidental, por mudanças radicais, no trato com as questões da vida e do ambiente, em nosso planeta (CAPRA, 1981).

Ficam estas questões como desafios: aprofundar o conhecimento científico e técnico sobre os danos à saúde, frente às exposições químicas múltiplas nos ambientes de trabalho, dentro de nossa disciplina de conhecimento, sem deslocá-la da globalidade a que está ligada e constitui o propósito da presente investigação, sendo, portanto, o nosso objetivo extrínseco maior.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar o efeito da exposição ocupacional a organoclorados em indústria química de Cubatão-Estado de São Paulo.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a exposição a organoclorados, em trabalhadores da Unidade Química de Cubatão-UQC, utilizando-se o nível sérico de hexaclorobenzeno-HCB;
2. Correlacionar o nível sérico do HCB com o tempo de trabalho e de afastamento e avaliar sua relação com os setores de atividade ocupacional em funcionários e ex-funcionários da UQC;
3. Avaliar o efeito clastogênico da exposição ocupacional a organoclorados, pelo Teste de Micronúcleos;
4. Relacionar o nível sérico de HCB com a ocorrência de micronúcleos em trabalhadores da UQC;
5. Caracterizar a morbidade referida e sua possível relação com a exposição a organoclorados, nos casos estudados.

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. CASUÍSTICA

No período compreendido entre 1992 e 1994, foram realizadas análises de hexaclorobenzeno-HCB em amostras de sangue, no laboratório de pesticidas residuais do Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, em trabalhadores do parque industrial de Cubatão, em função da problemática ambiental provocada por uma empresa química produtora de solventes clorados, cujo resíduo de fabricação era o HCB. As informações toxicológicas reunidas, permitiu identificar esses indivíduos: cento e setenta e nove (179) eram trabalhadores da Unidade Química de Cubatão, sendo que destes, vinte e nove (29) estavam afastados por razão de aposentadoria ou demissão; dez (10) funcionários de empreiteiras atuantes no interior da UQC; dezoito (18) familiares, de quatro (4) empregados da UQC e trinta e seis (36) trabalhadores de outras empresas do parque industrial de Cubatão. A empresa em questão tinha, em junho de 1993, cerca de cento e cinquenta (150) trabalhadores diretamente contratados.

Estes dados foram utilizados para uma **avaliação exploratória inicial relativa a fonte de contaminação ambiental**.

Em 1993, iniciou-se na UNICAMP, estudo clínico-laboratorial **da exposição a organoclorados**, dentro do “Projeto Integrado de Estudo da Hemotoxicidade do Benzeno e Pesticidas”. Foram estabelecidos critérios para admissão e neste sentido, em relação a presente investigação, foram avaliados os trabalhadores ativos e inativos da empresa, do sexo masculino, uma vez que a quase totalidade dos funcionários eram desse sexo; e que, também, consentiram participar do estudo. Do grupo inicial de cento e quarenta (140) funcionários e vinte e nove (29) afastados (ex-funcionários), respectivamente, setenta (70) e quinze (15) foram integrados na presente investigação.

Para a **análise de micronúcleos**, só foram admitidos indivíduos que não faziam uso de medicamentos suspeitos de efeito mutagênico ou imunossupressor e que firmaram termo de consentimento. Do grupo de 85 funcionários e ex-funcionários da empresa, quarenta e um (41) foram avaliados. Também, dos trinta e seis (36) empregados de outras empresas, vinte e oito (28) atenderam aos critérios de seleção e serviram como controles.

O "Projeto Integrado de Estudo da Hemotoxicidade do Benzeno e Pesticidas" e o termo de consentimento, foram avaliados e aprovados pela Comissão de Ética da UNICAMP (anexo).

3.2. MÉTODO

3.2.1. Protocolo do estudo

O protocolo foi constituído de um questionário padrão (ver anexo) e de exames laboratoriais:

3.2.1.1. *Questionário*

O questionário, foi composto de perguntas para levantar os dados necessários à caracterização dos indivíduos estudados, quanto a atividade de trabalho e a morbidade referida, e que são:

. **Identificação e dados ocupacionais, atuais e pregressos:** idade, setor, função, tempo de trabalho, atividades anteriores, tempo e motivo do afastamento da UQC;

. **Dados de anamnese clínica:** queixas atuais; hábito de fumar; exposição a RX, nos últimos seis meses e o motivo; uso de medicamentos; acompanhamento médico e resultados de exames complementares, relacionados às queixas clínicas;

3.2.1.2. *Dosagens de HCB em amostras de sangue:*

Para a dosagem de HCB, nos indivíduos com vínculo empregatício com a UQC, foram colhidas amostras de sangue no laboratório da Seção de Aditivos e Pesticidas Residuais do Instituto Adolfo Lutz-São Paulo. Para os indivíduos não

empregados, foram colhidas amostras de sangue, no HEMOCENTRO da UNICAMP, enviando-se o soro congelado para o IAL-SP, para análise. Todas as amostras foram analisadas segundo o método proposto DALE et al., 1966 (adaptado).

Descrição do método

Em um tubo de vidro pipetar 1 ml de soro e adicionar 5 ml de hexana. Agitar por um minuto em agitador e retirar a camada hexânica com pipeta Pasteur, passando para um segundo tubo de vidro graduado, de 10 ml. Reextrair o soro com mais 5 ml de hexana, retirar a camada hexânica e reunir ao segundo tubo. Concentrar com corrente de nitrogênio, ajustando o volume final de acordo com a concentração do resíduo. Injetar 5 μ l no cromatógrafo.

Para a cromatografia é utilizado o cromatógrafo CG 90, com detetor de captura de elétrons com fonte de Níquel e com coluna espiralada de 1/8 de polegada de diâmetro interno e 6 pés de comprimento com fase estacionária 1,5% OV17 + 1,95% OV210 em gás Chrom Q II 100-120 mesh., nas seguintes condições:

Temperatura da coluna: 208°C

Temperatura do injetor: 240 °C

Temperatura do detetor: 260 °C

Fluxo de Nitrogênio: 40 ml/min

Para avaliação da metodologia, é adicionada a uma amostra isenta de HCB, 1 ml de uma solução padrão de HCB a 0,5 ng/ml e obtém-se uma recuperação de 90%.

O limite de determinação do método é de 0,02 μ g/dl para HCB.

3.2.1.3. *Teste de Micronúcleos :*

A técnica foi padronizada pelo laboratório e aplicada aos casos. O método está baseado na análise de cromátides acêntricas ou fragmentos de cromossomos que durante a anáfase se afastam do fuso mitótico e que, ao final da mitose, se transformam em um ou mais "núcleos secundários", menores do que o "núcleo principal", no citoplasma das células filhas. Células que sofrem mitose e são ricas em citoplasma permitem melhor visualização do micronúcleo e sua diferenciação de lobos nucleares e de outros fenômenos ou artefatos técnicos. Neste sentido, os linfócitos periféricos tem se constituído em células preferenciais para essa análise. Os micronúcleos aparecem como esferas dotadas de membrana, cujo tamanho varia de 1 a 4 micrômetros. Por ter a mesma constituição do núcleo, isto é, de ácido desoxirribonucléico, aparecem com a mesma coloração.

Para otimização do método, HÖGSTEDT (1984) utilizou linfócitos estimulados pela fitoemaglutinina com citoplasma preservado e FENECH & MORLEY (1985) utilizaram a citocalasina B, para o bloqueio da citocinese. A cultura de linfócitos foi realizada em micrométodo, conforme descrito por PENHALE et al. (1974). Com pequenas adaptações, foram estas as técnicas utilizadas para análise de micronúcleos no presente estudo.

Descrição do método

Para a investigação de micronúcleos utilizam-se células mononucleares do sangue periférico (linfócitos), coletado por punção venosa, com seringa heparinizada (heparina Lique mine-Roche). Os linfócitos são separados pelo gradiente de Ficol-Hypaque, ajustados para concentração de 1×10^6 por ml, em meio de RPMI-1640 suplementado com 10% de soro bovino fetal-SFB. As suspensões celulares são distribuídas em tubos de cultura polipropileno estéreis, com capacidade para 5,00 ml. A cada tubo são adicionados 1 ml da suspensão celular, 100 µl da solução de fitoemaglutinina 1:100 (PHA-Sigma, 10 µg/ml) e 100 microlitros de soro bovino fetal. As culturas são mantidas por 72 horas

em atmosfera úmida, a 37 °C, com 5% de tensão de CO₂. Após 44 horas, é adicionada a citocalasina B (Cyt B- SIGMA) diluída a 3,0 ug/ml (oriunda de um estoque previamente preparado a uma concentração de 1 mg/ml, preservado a -20 °C). As células são incubadas por mais 28 horas . Ao final, as culturas são ressuspensas, delicadamente, com uma pipeta Pasteur e centrifugadas a 700 rpm por 6 minutos. Despreza-se o sobrenadante, ressuspender-se em soro bovino fetal (1 ml), repete-se a centrifugação e após, suspende-se em 1 ml de solução fixadora (9:1 metanol:ácido acético glacial). Manter à temperatura ambiente durante 20 minutos, quando são novamente centrifugadas para remoção do sobrenadante. Este último procedimento é repetido por mais uma vez e ao final, ao botão celular é acrescido 100 ul de solução fixadora. Com uma pipeta Pasteur pingar uma gota sobre lâmina limpa e desengordurada, que deve secar ao ar livre. Corar com May-Grunwald-Giemsa, por 3 minutos, ou Leishman, por 6 minutos. Após esse período, acrescentar água destilada sobre as lâminas com corante, deixar por 12 minutos e finalmente, proceder ao enxague com água corrente.

A presença de micronúcleos foi investigada em 200 a 500 células binucleadas ou quadrinucleadas, em microscopia óptica de imersão, com aumento de mil (1000) vezes.

O critério utilizado para identificar micronúcleo é o proposto por TAWN & HOLDSWORTH (1992): ler apenas as células que sofreram divisão e com citoplasma preservado; o micronúcleo deve ter a mesma estrutura do núcleo, ser um corpo discretamente arredondado, separado e de diâmetro não superior a metade do núcleo principal.

Em geral, foram realizadas duas leituras por observadores independentes. Em situações de discrepância, isto é, se a diferença entre a primeira e a segunda leitura for superior a 0,5%, foi realizada uma terceira análise, por um outro observador. Para a análise estatística dos dados foram utilizados os resultados da primeira leitura ou da terceira leitura, nos casos de discrepâncias, conforme descrito anteriormente.

3.2.2. Apresentação dos resultados

3.2.2.1. *Relativos à exposição a organoclorados na UQC*

- Apresentação das concentrações de HCB em amostras de sangue de funcionários e ex-funcionários da UQC, de trabalhadores de empreiteiras da área da UQC, de familiares de funcionários da UQC e de empregados de outras indústrias de Cubatão, com as respectivas médias e desvios padrões.
- Caracterização individual dos funcionários e ex-funcionários da UQC de acordo com as variáveis: idade, tempo e setor de trabalho, concentração sérica de HCB e hábito de fumar.
- Distribuição dos casos, de acordo com o tempo e setor de trabalho.
- Distribuição dos casos afastados, de acordo com o tempo de afastamento.

3.2.2.2. *Quanto a frequência de micronúcleos*

- **Caracterização individual dos casos expostos e controles, segundo a frequência de micronúcleos.**
- Apresentação gráfica da distribuição da frequência de micronúcleos dos casos expostos segundo as variáveis idade, tempo de trabalho e concentração sérica de HCB.
- Distribuição da frequência de micronúcleos dos casos expostos e dos indivíduos controles segundo o hábito de fumar.
- Apresentação das frequência de micronúcleos dos casos expostos e dos indivíduos controles.
- Distribuição dos casos expostos e controles segundo a frequência média de micronúcleos, acrescida do desvio padrão, dos indivíduos controles.

3.2.2.3. *Quanto aos dados de anamnese*

- **Caracterização dos casos** entrevistados, em função das **queixas, sinais, diagnósticos e resultados de exames complementares**, referidos na anamnese. Os dados foram reunidos por categorias de aparelhos e sistemas:

. **hepático:** queixas, sinais, resultado de provas bioquímicas (transaminase oxalo- acética-TGO, transaminase oxalo-pirúvica-TGP), de ultrassonografia e de biópsia, que caracterizam alterações no sistema hepático (fígado e vias biliares);

. **gastrintestinal:** queixas, sinais e resultados alterados de exames parasitológico de fezes, radiográficos e endoscópicos do aparelho digestivo, exceto o fígado e vias biliares, tais como: má digestão, dor epigástrica, dor abdominal difusa, diarreia, obstipação, azia, gastrite, síndrome dispéptica, estomatite, esofagite;

. **neurológico:** queixas e sinais de possíveis alterações neurológicas, como: cefaléia, fadiga, irritabilidade, dificuldade de memorização, sonolência, tontura, astenia, náusea, vômito, vertigem, angústia, parestesia, tremor;

. **dermatológico:** queixas e sinais referentes a mucosas, pele e anexos, a saber: prurido, ressecamento da pele, manchas pardas, nódulos, acne, acnecloro, desidrose, micose ungueal, furunculose, cistos sebáceos, psoríase;

. **osteomuscular:** queixas, sinais e eventuais resultados de exames eletromiográficos e radiográficos relativos ao sistema locomotor, tais como: mialgias e artralgias, cervicalgia, dorsalgia, lombalgia, atrofia muscular;

. **imunológico:** queixas, sinais, testes e exames específicos alterados, relacionados ao

sistema imunológico, como: alergia, infecções frequentes, adenopatia, esplenomegalia;

. **respiratório:** queixas, sinais, resultados alterados de provas funcionais e radiográficas do aparelho respiratório (pulmões, brônquios, traquéia, laringe, nariz e seios para-nasais), por exemplo: dispnéia, tosse, bronquite, sinusite;

. **cardiovascular:** sintomas, sinais e resultados alterados de exames complementares, relacionados ao aparelho cardiocirculatório, tais como: dor pré-cordial, palpitação, hipertensão arterial, sangramento nasal;

. **geniturinário:** queixas, sinais e resultados alterados de exames complementares do sistema geniturinário, como: urina escura, hematúria, disúria, infecção urinária, testiculite;

. **outros:** queixas, sinais e resultado alterados de exames específicos relativos ao sistema ocular e auditivo, por exemplo: lacrimejamento, fadiga ocular, diminuição da acuidade visual, fotofobia, dor de ouvido, zumbido, diminuição da acuidade auditiva, labirintite.

- **Distribuição dos casos entrevistados por sintomas, sinais, resultados alterados de exames complementares e diagnósticos.**

3.2.3. Análise estatística

- Para comparar os diversos grupos quanto à concentração sérica de HCB foram utilizados os testes não paramétricos de Kruskal-Wallis (KW) e Mann-Whitney (MW);

- Para avaliar a correlação entre a concentração sérica de HCB com o tempo de trabalho e de afastamento, de empregados e afastados da UQC, utilizou-se o teste não paramétrico de Spearman.

A relação do nível sérico de HCB com os setores de trabalho foi avaliada através dos testes não paramétricos de Kruskal-Wallis e Mann-Whitney.

- A análise da relação entre a **frequência de micronúcleos dos casos expostos com a idade, tempo de trabalho, concentração sérica de HCB**, foi realizada através de curvas de correlação.

- Para analisar a relação entre a frequência de micronúcleos dos indivíduos expostos e dos controles com o hábito de fumar, foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney.

- A comparação entre as **frequências de micronúcleos dos casos expostos com a dos indivíduos controles, foi avaliada pelo teste exato de Fisher**. Como valor de corte, para separar os "normais" e os "alterados", consideramos a frequência média de micronúcleos, acrescida do desvio padrão, observada nos indivíduos controles.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERIZAÇÃO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL A ORGANOCLOREDOS, NA UNIDADE QUÍMICA DE CUBATÃO-UQC.

4.1.1. Caracterização de grupos quanto à exposição a hexaclorobenzeno

O hexaclorobenzeno-HCB, dosado em amostras de sangue, serviu neste estudo como indicador biológico de exposição ambiental e ou ocupacional. A tabela 1 anexa apresenta os resultados das dosagens séricas de HCB realizadas em trabalhadores da UQC e em outros indivíduos não empregados da empresa.

De acordo com o nível sérico de HCB os indivíduos foram classificados em quatro (4) grupos:

GRUPO 1: cento e setenta e nove (179) empregados atuais e afastados da UQC, todos com níveis séricos de HCB, que variaram de 0,1 a 16,0 ug/dl, com média de 3,0 ug/dl e desvio padrão de 3,1 ug/dl;

GRUPO 2: entre o dez (10) trabalhadores de empreiteiras, atuando dentro da UQC, nove (9) são do ramo de restaurante industrial, cujos níveis séricos de HCB variaram de 0,03 a 0,3 ug/dl e, em um (1) caso, de empreiteira de manutenção industrial, o valor da concentração sérica de HCB foi de 1,3 ug/dl. Considerando o grupo como um todo, verificamos que os níveis séricos de HCB variaram de 0,03 a 1,3 ug/dl, com média de 0,22 ug/dl e desvio padrão de 0,39 ug/dl.

GRUPO 3: entre os trabalhadores da UQC, foi possível avaliar o nível sérico de HCB nos familiares de quatro deles. Dos dezoito (18) familiares avaliados, em dez (10) não foi detectado teores de HCB no soro e, em oito (8), os níveis séricos variaram de 0,05 a 0,2 ug/dl, sendo a média de 0,05 e o desvio padrão de 0,07. A tabela 2 coteja o nível

sérico de HCB dos quatro (4) homens trabalhadores da UQC com a de seus familiares estudados:

Tabela 2: Nível sérico de HCB de 4 funcionários da UQC e de seus familiares

Casos	HCB ug/dl	Tempo de trabalho anos	HCB nos familiares ug/dl
PST	7,2	17	três membros: 0,2 0,2 0,1
NPE	3,1	21	três membros: 0,1 0,1 0,09
FAMF	3,4	16	um membro: 0,1
JRP	2,6	6	um membro: 0,05

GRUPO 4: composto, em sua maioria, de homens trabalhadores de outras empresas químicas do parque industrial de Cubatão. Os dados deste grupo revelam que, com exceção de um único trabalhador, cujo nível sérico de HCB foi de 0,03 ug/dl, todos os demais não apresentaram teores de HCB em amostras de sangue. Os níveis séricos de HCB variaram de 0,0 a 0,03, a média neste grupo foi de 0,0008 e o desvio padrão, de 0,005.

A **Tabela 3** sumariza os dados dos quatro (4) grupos, anteriormente referidos, onde verificamos que a média de HCB sérico, no grupo de funcionários (**GRUPO 1**), é muito maior do que em qualquer um dos demais, sendo: 17 vezes maior do que no **GRUPO 2** (empreiteiras); 60 vezes maior que no **GRUPO 3** (familiares) e 375 vezes maior do que no **GRUPO 4** (outras empresas).

Tabela 3: Nível sérico médio de hexaclorobenzeno em grupos ocupacionalmente expostos e não expostos a organoclorados

GRUPOS	Nº	MÉDIA ug/dl	DESVIO PADRÃO ug/dl	MIN ¹ -MAX ²
GRUPO 1: FUNCIONÁRIOS E EX-FUNCIONÁRIOS DA UQC	179	3,0	3,1	0,1-16,0
GRUPO 2: FUNCIONÁRIOS DE EMPREENHEIRAS NA ÁREA DA UQC	10	0,2	0,1	0,03-1,3
GRUPO 3: FAMILIARES DE FUNCIONÁRIOS DA UQC	18	0,05	0,06	0,0-0,2
GRUPO 4: FUNCIONÁRIOS DE OUTRAS EMPRESAS	36	0,0008	0,0009	0,0-0,03

¹ MIN=MÍNIMO; ² MAX=MÁXIMO

KW: 1x2x 3x 4 ($p = 4,5 \times 10^{-7}$)

MW: 1x 2 ($p = 1,2 \times 10^{-6}$)

MW: 2 x 4 ($p = 8,7 \times 10^{-7}$)

MW: 1 x 3 ($p = 3,5 \times 10^{-12}$)

A comparação entre os grupos , feita através do teste de **Kruskal-Wallis (KW)** mostrou haver uma diferença significativa entre eles ($p < 0,000001$).

Na comparação do Grupo 1 com os empregados de empreiteiras atuando dentro da UQC, mas não diretamente na produção (GRUPO 2) e com os familiares de funcionários da UQC (GRUPO 3) , o teste de **Mann-Whitney (MW)** mostrou, também, que há uma diferença estatisticamente significativa entre eles ($p < 0,000001$).

A comparação do GRUPO 2 com os empregados de outras empresas de Cubatão, portanto fora da área da UQC (GRUPO 4), mostra, pelo teste de Mann-Whitney, também, haver uma diferença estatisticamente significativa entre eles ($p < 0,000001$).

Baseado nos níveis séricos médios de HCB, de cada um dos grupos e considerando as diferenças entre eles, podemos afirmar que o grupo de funcionários e ex-

funcionários da UQC (GRUPO 1) apresentou uma concentração sérica de HCB significativamente maior do que os demais grupos, provavelmente em razão da exposição ocupacional a que estão submetidos.

4.1.2 Caracterização da exposição ocupacional entre os trabalhadores

da UQC

Como vimos anteriormente, o nível sérico de HCB foi utilizado como indicador biológico de exposição. No caso da UQC, trata-se de uma **exposição múltipla** a um conjunto de organoclorados que o contém: tetracloreto de carbono, percloroetileno, pentaclorofenol, hexaclorobutadieno, entre outros, produzidos e incinerados na Unidade Química de Cubatão.

Os oitenta e cinco (85) indivíduos, que compuseram a casuística para ao estudo da exposição ocupacional, foram caracterizados quanto à idade, função, local e tempo de trabalho na empresa, níveis séricos de HCB e hábito de fumar. Os dados estão apresentados na tabela 4 anexa. A tabela 5 mostra a distribuição dos casos segundo as médias, respectivos desvios padrões e valores mínimos e máximos para as variáveis idade, tempo de trabalho e nível sérico de HCB.

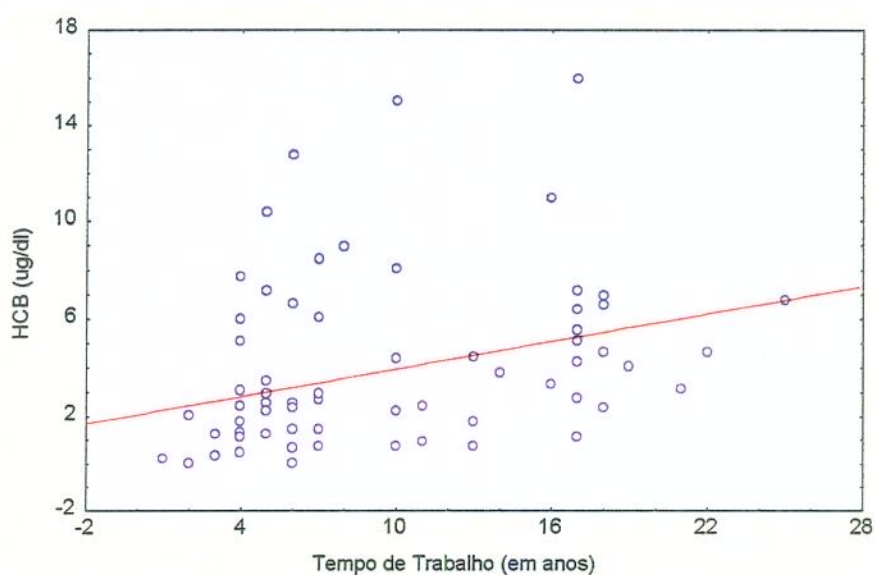
Tabela 5: Caracterização de 85 funcionários e ex-funcionários da Unidade Química de Cubatão, no período de 1993 a 1994

CARACTERÍSTICA	MÉDIA	DESVIO PADRÃO	MIN¹-MAX²
idade (anos)	37,2	8,3	22,0 - 55,0
tempo de trabalho (anos)	9,4	5,8	1,0 - 25,0
HCB sérico (ug/dl)	3,9	3,3	0,1 - 16,0

¹MIN=MÍNIMO; ²MAX=MÁXIMO

O gráfico 1 mostra a correlação entre tempo de trabalho e níveis séricos de HCB em 85 funcionários e ex-funcionários da UQC. Através do teste não paramétrico de Spermán podemos observar que existe correlação positiva ($r=32,75\%$) entre as variáveis tempo de trabalho e concentração de HCB em amostras de sangue.

GRÁFICO 1: Tempo de trabalho e concentração de HCB no sangue (p-valor 0,002)



A **Tabela 6** apresenta a distribuição dos oitenta e cinco (85) casos, segundo o nível sérico médio de HCB e o setor de trabalho na UQC. A análise estatística, através do teste não paramétrico de Kruskal-Wallis (KW), revelou haver diferença significativa entre os níveis séricos médios de HCB, em função dos setores de trabalho ($p=0,00036$).

A avaliação das concentrações médias dos níveis séricos de HCB nos trabalhadores de acordo com os setores de trabalho permite observar que as concentrações médias de HCB dos trabalhadores do TETRAPER em relação a dos trabalhadores do SINCRE e de MANUTENÇÃO é estatisticamente significativa ($p=0,0073$). A comparação entre as concentrações médias séricas de HCB dos trabalhadores do SINCRE e da

MANUTENÇÃO, através do teste não paramétrico de Mann-Whitney (MW), não mostrou haver diferença estatisticamente significativa entre eles.

A comparação das concentrações médias de HCB entre os trabalhadores de SUPERVISÃO, de LABORATÓRIO e ADMINISTRATIVOS, pelo teste de Kruskal-Wallis, mostrou não haver diferença estatisticamente significativa entre eles.

Tabela 6: Níveis séricos médios de hexaclorobenzeno-HCB de 85 trabalhadores, segundo o setor de trabalho na Unidade Química de Cubatão.

SETOR DE TRABALHO	Nº	IDADE média+dp ²	HCB ¹ ug/dl média+dp	TEMPO DE TRABALHO média+dp
1-TETRAPER ³	41	36,9+8,5	5,2+3,7	10,7+6,4
2-SINCRE ⁴	18	35,8+8,7	2,8+2,6	5,8+2,1
3-MANUTENÇÃO	15	40,4+7,2	3,2+2,2	9,3 +4,9
4-SUPERVISÃO	3	42,3+1,1	1,6+1,3	14,0+6,9
5-LABORATÓRIO	4	27,0+6,9	0,8+0,4	5,5+1,9
6-ADMINISTRATIVO ⁵	4	40,0+2,9	1,3+1,3	12,5+8,3

¹ HCB= hexaclorobenzeno; ² dp=desvio padrão; ³ TETRAPER=setor de produção do tetracloreto de carbono e percloroetileno;

⁴ SINCRE= setor de queima de resíduos clorados.;

⁵ ADMINISTRATIVO=escritório, transporte, almoxarifado, portaria

KW 1 x 2 x 3 x 4 x 5 x 6 $p=3,6 \times 10^{-4}$

KW 1 x 2 x 3 $p=7,2 \times 10^{-3}$

MW 2 x 3 $p=0,1236$

KW 4 x 5 x 6 $p=0,8189$

A análise acima nos permite reagrupar os trabalhadores em três sub-grupos segundo a maior ou menor proximidade com o processo de produção, conforme pode ser visto na tabela 7.

Tabela 7: Níveis séricos médios de hexaclorobenzeno-HCB de 85 trabalhadores, segundo sub-grupos, por setor de trabalho na Unidade Química de Cubatão.

SUB-GRUPOS	Nº	IDADE	HCB ¹ ug/dl	TEMPO DE TRABALHO
		média+dp ¹	média+dp	média+dp
A ²	41	36,9+8,5	5,2+3,7	10,7+6,4
B ³	33	38,1+7,9	3,0+2,4	7,5+3,5
C ⁴	11	36,4+3,6	1,2+1,0	10,6+5,7

¹dp=desvio padrão

²A= TETRAPER

³B= MANUTENÇÃO+ SINCERE

⁴C= SUPERVISÃO+LABORATÓRIO+ADMINISTRATIVO

MW AxB $p=1,3 \times 10^{-3}$

MW A x C $p=3,5 \times 10^{-3}$

MW B x C $p=0,0433$

Utilizando-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney , para comparação dos sub-grupos, observa-se que: o SUB-GRUPO A tem uma diferença estatisticamente significativa em relação ao SUB-GRUPO B ($p=1,3 \times 10^{-3}$) e ao SUB-GRUPO C ($p=3,5 \times 10^{-3}$). Neste mesmo sentido, há uma diferença estatisticamente significativa entre o SUB-GRUPO B e o SUB-GRUPO C ($p=0,0433$).

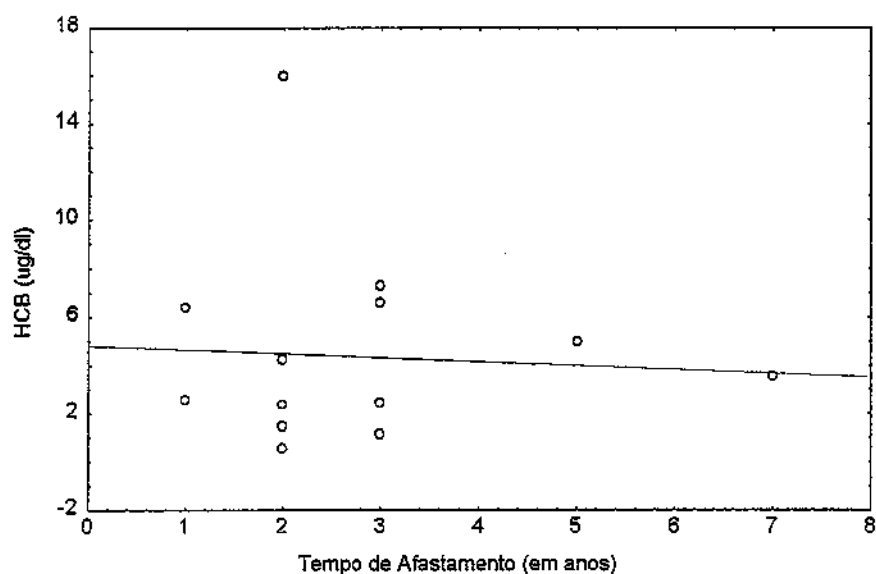
Os resultados da tabela 6 e da tabela 7 permitem afirmar que: os trabalhadores do TETRAPER são os mais expostos, pois apresentam maior nível sérico médio de HCB; os da MANUTENÇÃO e do SINCERE têm níveis séricos médios de HCB semelhantes entre si e foram superiores aos de SUPERVISÃO, LABORATÓRIO e ADMINISTRATIVO.

4.2. AVALIAÇÃO DOS EX-FUNCIONÁRIOS DA UQC QUANTO À VARIACÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DE HCB, EM FUNÇÃO DO TEMPO DE AFASTAMENTO.

Considerando que os oitenta e cinco (85) casos estudados são funcionários e ex-funcionários da UQC, destacamos os quinze (15) que são ex-funcionários, para analisar a variação dos níveis séricos de HCB, em função do tempo de afastamento da área de risco. A **Tabela 8** anexa, mostra a distribuição desses casos, segundo o tempo e motivo do afastamento, tempo de trabalho e níveis séricos de HCB, podemos observar que: cinco (5) casos foram afastados por aposentadoria e dez (10) por demissão. No grupo, como um todo, o tempo médio de afastamento do trabalho variou de 1 a 7 anos, a média foi de 2,7 anos e o desvio padrão de 1,5 anos; o tempo de trabalho variou de 3 a 22 anos, a média foi de 12,1 e o desvio padrão de 6,3 anos; o nível sérico médio de HCB variou de 0,6 a 16,0 ug/dl, a média foi de 4,4 ug/dl e o desvio padrão de 3,8 ug/dl.

O Gráfico 2 mostra a correlação dos níveis séricos de HCB com o tempo de afastamento. Através do teste não paramétrico de Spearman, podemos observar que não existe correlação entre as variáveis tempo de afastamento e concentração de HCB em amostras de sangue (p-valor= 0,827).

GRÁFICO 2: Tempo de afastamento e a concentração de HCB no sangue
(p valor= 0.827)



4.3. FREQUÊNCIA DE MICRONÚCLEOS NOS TRABALHADORES DA UQC

4.3.1. Aspectos relacionados à sensibilidade do Teste de Micronúcleos

A avaliação de micronúcleos em linfócitos estimulados com fitoemaglutinina e com citocinese bloqueada pela citocalasina B, foi realizada em quarenta e um (41) dos oitenta e cinco (85) casos iniciais do estudo e em vinte e oito (28) indivíduos dos trinta e seis (36) componentes do GRUPO 4 (funcionários de outras empresas do parque industrial de Cubatão), nos quais não foi detectado HCB sérico, pelo método utilizado. As **Fotos 3 e 4** (aumento de 643 vezes) mostram os micronúcleos, conforme vistos nas lâminas analisadas.

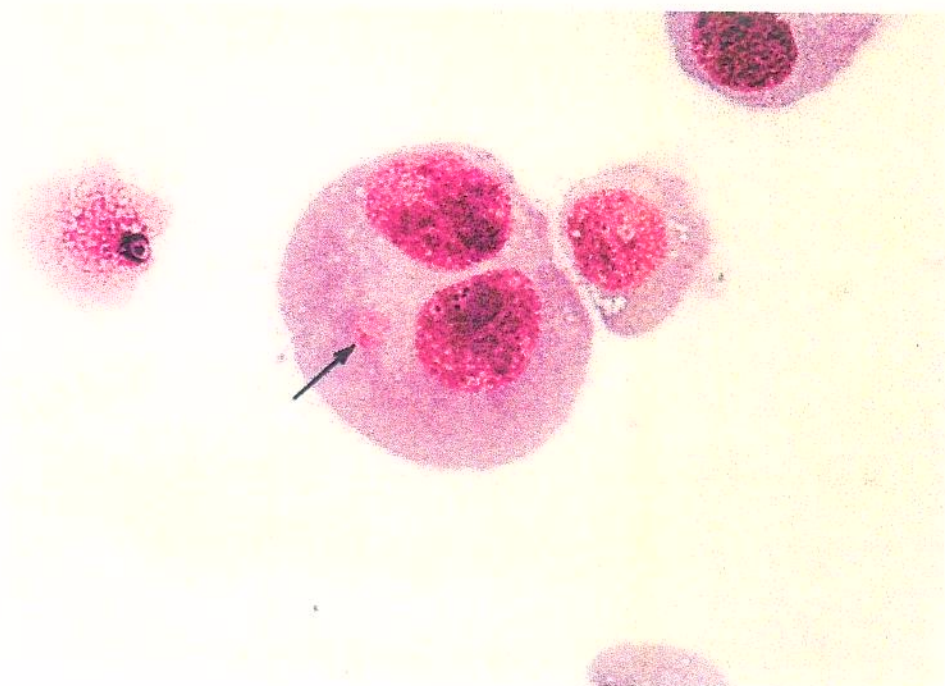


Foto 3: Micronúcleo em linfócito periférico estimulado pela fitoemaglutinina e com citocinese bloqueada pela citocalasina B , de aspecto binuclear (HEMOCENTRO, 1994).

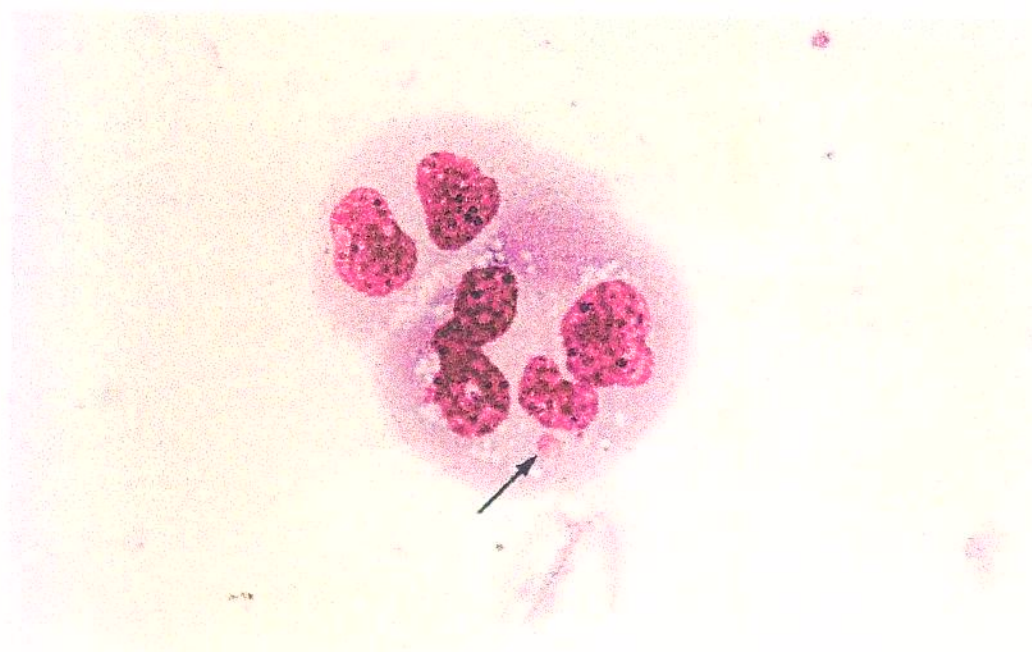


Foto 4: Micronúcleo em linfócito estimulado pela fitoemaglutinina e com citocinese bloqueada pela citocalasina B, de aspecto quadrinuclear (HEMOCENTRO,1994).

4.3.2. Teste de Micronúcleos aplicado em indivíduos expostos ocupacionalmente aos organoclorados da UQC

A **Tabela 9** (em anexo) mostra a frequência de micronúcleos de quarenta e um (41) casos estudados. Considerando os valores finais para análise, encontramos uma **média de 1,97%** com variação de 0,6% a 4,8%.

A **Tabela 10** (em anexo) mostra a distribuição dos resultados dos micronúcleos e das variáveis : idade, tempo de trabalho, concentração de HCB e hábito de fumar, nos quarenta e um (41) casos estudados de funcionários e ex-funcionários da UQC.

A estrutura dos dados poderia nos permitir pensar em ajustar um modelo tendo como variável resposta a ocorrência de micronúcleos e como variáveis independentes a idade, o tempo de trabalho, a concentração sérica de HCB e o hábito de fumar.

A princípio foi feita uma análise exploratória através de gráficos de correlação entre a variável ocorrência de micronúcleos e a idade, tempo de trabalho e concentração sérica de HCB, como pode ser visto nos gráficos abaixo. A análise dos resultados mostrou não haver correlação entre elas. Por esta razão, um modelo para tratar as variáveis conjuntamente, não se aplica.

GRÁFICO 3: Correlação entre frequência de Micronúcleos e Idade (p-valor=0,753)

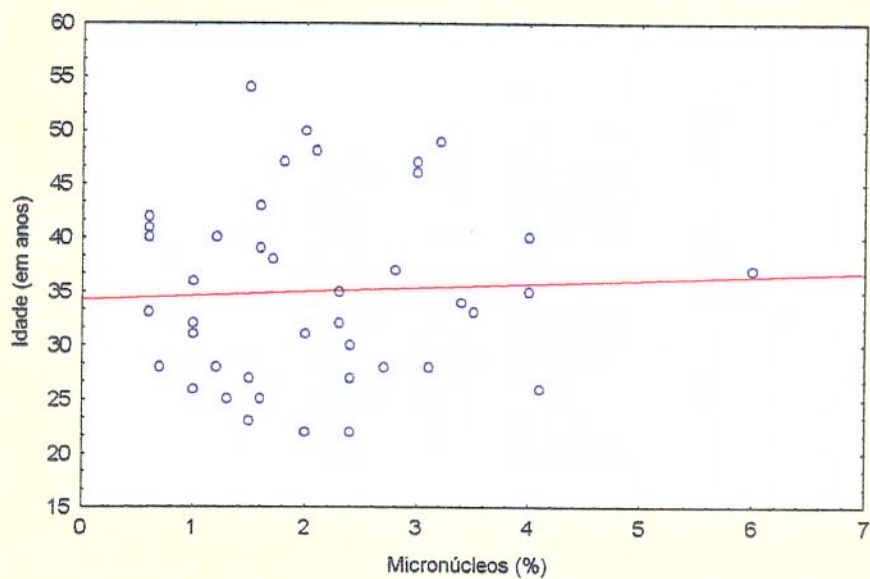


GRÁFICO 4: Correlação entre a frequência de Micronúcleos e o Tempo de Trabalho (p-valor=0,996)

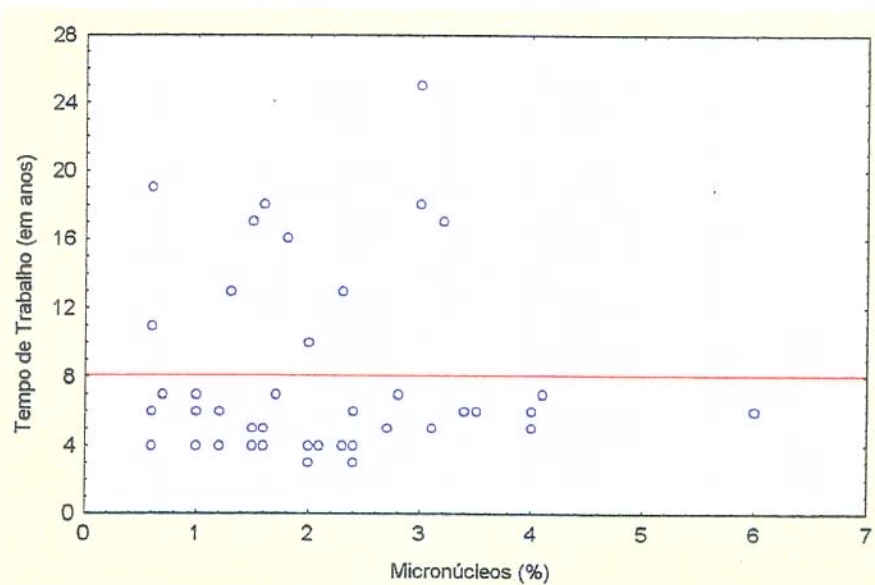
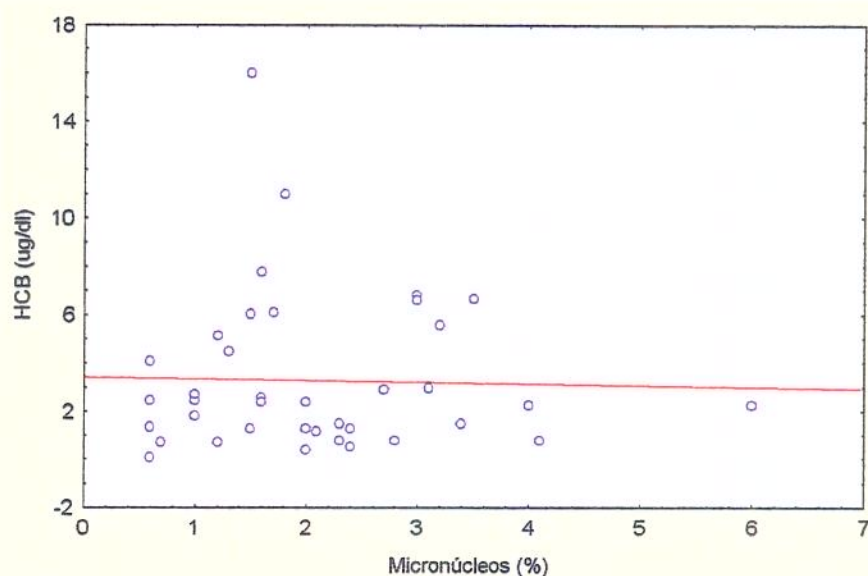


GRÁFICO 5: Correlação entre a frequência de Micronúcleos e a Concentração sérica de HCB (p-valor=0,872).



A tabela 11 mostra a distribuição dos 41 casos estudados, segundo a frequência de micronúcleos e o hábito de fumar. A comparação dos fumantes e não fumantes, através do teste de Mann-Whitney, mostrou não haver diferença significativa entre eles.

Tabela 11: Frequência média de micronúcleos e o hábito de fumar de 41 casos expostos a organoclorados na Unidade Química de Cubatão.

HÁBITO	Nº	MN ¹ média + dp ² %
FUMANTE	15	1,95 + 0,8
NÃO FUMANTE	26	2,0 + 1,1

¹MN= micronúcleo ²dp=desvio padrão
MW (FUMANTE X NÃO FUMANTE) p=0,4408

4.4. FREQUÊNCIA DE MICRONÚCLEOS EM INDIVÍDUOS CONTROLES

A Tabela 12 anexa, mostra a caracterização de vinte e oito (28) indivíduos não empregados da UQC e que não apresentam nível sérico de HCB, detectável pelo método do estudo, e que compuseram os indivíduos controles, com idade média de 43 anos e desvio padrão de 7 anos. A Tabela 13 anexa, mostra a frequência de micronúcleos nesses indivíduos. A média de micronúcleos foi de 0,25% (desvio padrão = 0,44%).

A Tabela 14 mostra a distribuição da frequência média de micronúcleos nos indivíduos controles, segundo o hábito de fumar. A análise estatística pelo teste de Mann-Whitney, mostra que esta variável não interferiu na ocorrência de micronúcleos ($p=0,1648$).

Tabela 14: Frequência média de micronúcleos e o hábito de fumar em 28 indivíduos não expostos

HÁBITO	Nº	MN (%) média + dp ¹
FUMANTES	16	0,3 + 0,5
NÃO FUMANTES	12	0,1 + 0,2

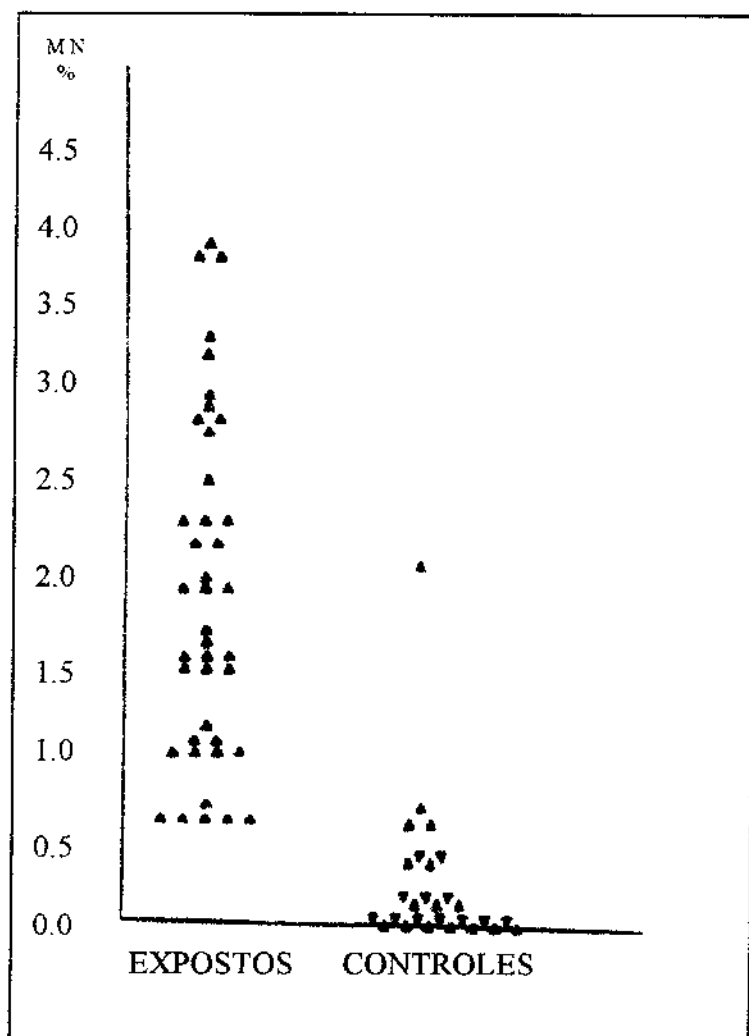
¹dp=desvio padrão

MW (FUMANTE x NÃO FUMANTE) $p=0,1648$

4.5. COMPARAÇÃO ENTRE OS TRABALHADORES EXPOSTOS A ORGANOCLORADOS E OS INDIVÍDUOS CONTROLES

A **Gráfico 6** mostra a distribuição, segundo a frequência de micronúcleos, de quarenta e um (41) trabalhadores da UQC (expostos) e de vinte e oito (28) controles. É evidente, graficamente, a diferença entre os dois grupos, cuja média, nos expostos, foi de 1,97 % (variação de 0,6% a 4,8%) e nos controles, foi de 0,25% (variação de 0,0% a 2,2%).

Gráfico 6: Distribuição dos expostos e indivíduos controles quanto a frequência de micronúcleos.



4.5.1 Comparação da frequência de micronúcleos nos expostos e indivíduos controles através do teste exato de Fisher

Considerando 0,7% (média mais o desvio padrão dos controles) como valor de corte para separar os "normais" dos "alterados". A tabela 15 mostra a distribuição dos casos expostos a organoclorados da UQC, e dos indivíduos controles, segundo esse critério de separação. O teste exato de Fisher mostrou que há uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p=6,61 \times 10^{-10}$).

Tabela 15: Distribuição de 41 expostos a organoclorados e de 28 controles, segundo a frequência de micronúcleos, utilizando-se o valor de corte 0,7% (média mais o desvio padrão dos indivíduos controles)

GRUPOS	MICRONÚCLEO	
	<0,7	>=0,7
EXPOSTOS	5	36
NÃO EXPOSTOS	24	4

Teste Exato de Fisher $p= 6,61 \times 10^{-10}$

4.6. AVALIAÇÃO DAS QUEIXAS CLÍNICAS REFERIDAS POR TRABALHADORES EXPOSTOS A ORGANOCLORADOS NA UNIDADE QUÍMICA DE CUBATÃO

As queixas clínicas de OITENTA E CINCO (85) funcionários e ex-funcionários da UQC, referidas na anamnese, conforme protocolo do estudo, foram agrupadas por órgãos e sistemas, segundo os sintomas, sinais, diagnósticos e resultados de exames complementares apresentados, conforme **TABELAS 16 anexa, 17 e 18**. A **Tabela 17** mostra que: 76,4%, apresentaram queixas neuropsicológicas, sendo as mais freqüentes entre todas; 44,7% apresentaram queixas osteomusculares; 42,3%, gastrintestinais; 38,8%, dermatológicas; 27,0%, imunológicas; 17,6% , hepáticas; 9,4%, respiratórias; 7,0% , cardiovasculares; 5,8%, gêniturinárias e 12,9%, outras queixas relacionadas a problemas oculares e auditivos.

Tabela 17: Distribuição das queixas clínicas, por sistemas e aparelhos, conforme anamnese de 85 funcionários e ex-funcionários da Unidade Química de Cubatão que apresentam níveis séricos de hexaclorobenzeno.

freqüência	Nº	%
referências da anamnese		
neuropsicológicas	65	76,4
osteomusculares	38	44,7
gastrintestinais	36	42,3
dermatológicas	33	38,8
imunológicas	24	28,2
hepáticas	18	21,2
respiratórias	8	9,4
cardiovasculares	6	7,0
geniturinárias	6	7,0
outras	11	12,9

De um modo geral, estes resultados estão de acordo com os relatos de literatura, referentes aos efeitos de exposição crônica aos organoclorados que comprometem principalmente o sistema nervoso central e periférico, osteomuscular, dermatológico, hepático, gastrointestinal e imunológico. No entanto, é importante diferenciarmos quais são esses problemas de saúde relativos aos diversos aparelhos e sistemas que podem estar relacionados com a exposição múltipla aos organoclorados. Neste sentido, a **Tabela 18** nos dá informações mais específicas:

Tabela 18: Distribuição das freqüências de sintomas, sinais clínicos, resultados de exames complementares e patologias referidas em anamnese de 85 funcionários e ex-funcionários da Unidade Química de Cubatão, em 1993.

Referências de anamnese (n ¹)	Nº	%
NEUROPSICOLÓGICAS (n=65)		
. cefaleia	45	69,2
. fadiga	30	46,1
. irritabilidade	26	40,0
. dificuldade de memorização	18	27,7
. sonolência	13	20,0
. tontura	12	18,4
. astenia	5	7,6
. náusea/vômito	6	9,2
. vertigem	2	3,0
. angústia	4	6,1
. parestesia	2	3,0
. diminuição da libido	1	1,5
. tremor	6	9,2
DERMATOLÓGICAS (n=36)		
. prurido	8	22,2
. ressecamento da pele	1	2,7
. manchas pardas	1	2,7
. queda de cabelo	2	5,5

. nevos azuis	1	2.7
. nódulos	1	2.7
. acne	1	2.7
. acneloro	6	16.6
. desidrose	3	8.3
. micose ungueal	1	2.7
. furunculose	1	2.7
. foliculite	1	2.7
. cistos sebácios	5	13.8
. psoríase	1	2.7
OSTEOMUSCULAR ES(n=38)		
. mialgia de membros	15	39.4
. artralgia de membros	13	34.2
. dor na região da coluna vertebral	5	13.1
. atrofia muscular	1	2.6
GASTRINTESTINAIS (n=36)		
. má digestão	5	15,1
. dor epigástrica	6	18,1
. dor abdominal difusa	5	15,1
. diarreia	7	21.2
. obstipação	2	6,0
. azia	3	9,0
. gastrite	12	36,3
. úlcera	5	13.1
. estomatite	3	9,0
. esofagite	1	3,0
. hérnia de hiato	2	6,0
. hérnia umbelical	1	3,0
. hemorróida	3	9,0
IMUNOLÓGICAS (n=24)		
. alergia	12	50.0
. infecções frequentes	7	29,2
. adenomegalia	1	4.1
. esplenomegalia	4	16,7
HEPÁTICAS (n=18)		
. hepatomegalia	8	44.4
. transaminases oxalo-acética e pirúvica aumentadas	8	44.4
. esteatose hepática	4	22.2

. hepatite crônica	2	11,1
. hepatite A	1	5,6
. hepatite B	1	5,6
. hepatite C	1	5,6
. colestase centrolobular	1	5,6
. cisto hepático	1	5,6
. calculose biliar	1	6,6
RESPIRATÓRIAS (n= 8)		
. dispnéia	1	12,5
. tosse seca	1	12,5
. bronquite	5	62,5
. sinusite	3	37,5
CARDIOVASCULARES (n=6)		
. dor precordial	2	33,3
. palpitação	2	33,3
. hipertensão arterial	4	66,6
. sangramento nasal	1	16,6
GÊNITOURINÁRIAS (n= 6)		
. urina escura	2	33,2
. hematuria	1	16,7
. infecção urinária	1	16,7
. testiculite	1	16,7
. cisto renal	1	16,7
OUTRAS (n=12)		
. lacrimejamento	7	58,3
. fadiga ocular	2	16,7
. diminuição da acuidade visual	5	41,7
. fotofobia	1	8,3
. dor de ouvido	3	25,0
. zumbido	2	16,7
. diminuição da acuidade auditiva	5	41,7
. labirintite	1	8,3
. hipocehularidade de medula óssea	1	8,3

¹n= número de casos com sintomas/sinais ou patologias referidas conforme Tabela 18 anexa

5. DISCUSSÃO

Quanto a exposição aos organoclorados na Unidade Química de Cubatão

A utilização dos dados disponíveis de avaliações séricas de hexaclorobenzeno em diversos grupos de funcionários e não funcionários da UQC foi importante na caracterização da exposição ocupacional aos organoclorados produzidos por essa empresa. O ideal seria um estudo epidemiológico, delineado para esse fim, mas não era este um objetivo da presente investigação, os dados disponíveis pelo Instituto Adolfo Lutz-SP, foram aproveitados para uma exploração inicial, na identificação da fonte de exposição a organoclorados que contem hexaclorobenzeno.

Estudos epidemiológicos, em saúde do trabalhador, são de difícil realização, pela dificuldade de acesso as informações que, em geral, estão imersas em conflitos trabalhistas. O que pudemos realizar foi aproveitar os dados já existentes da avaliação toxicológica de diversos indivíduos que, por iniciativa pessoal, procuraram os diversos serviços de saúde da região de moradia, para avaliar se apresentavam hexaclorobenzeno no sangue, tendo sido todos encaminhados ao Instituto Adolfo Lutz de São Paulo, onde foram submetidos ao mesmo método de dosagem do hexaclorobenzeno.

A comparação dos resultados das análises entre os diversos grupos (funcionários e ex-funcionários; empregados de empreiteiras; familiares de funcionários e empregados de outras empresas) permitiu mostrar uma diferença estatisticamente significativa entre eles, sendo que os trabalhadores da UQC apresentaram níveis significativamente superior aos demais grupos. Este resultado, é uma forte evidência da exposição ocupacional aos organoclorados no interior da empresa.

Porém, foi o estudo de oitenta e cinco (85) trabalhadores da UQC que permitiu caracterizar a situação de exposição ocupacional e ambiental aos organoclorados, através da análise do nível sérico de HCB, relacionados ao tempo e setor de trabalho. Os dados revelaram que a exposição deveu-se ao conjunto de organoclorados produzidos e incinerados nessa indústria.

Os níveis séricos de HCB, nos funcionários e ex-funcionários da UQC, estudados, apresentaram correlação positiva, de 32,75%, com o tempo de trabalho, mostrando que: quanto maior o tempo de exposição, maior o nível de concentração, no sangue desses indivíduos. Esta observação reforça o conhecimento, já existente, sobre a

característica bioacumulativa dessa substância, além de ser uma prova de exposição ocupacional aos organoclorados na UQC.

Observou-se, também, um significativo aumento dos níveis séricos de HCB em função dos setores relacionados diretamente com a produção de tetracloreto de carbono e percloroetileno, a manutenção e a incineração de resíduos (hexaclorobenzeno e pentaclorofenol). Esta observação mostrou que, mesmo diante da situação de contaminação generalizada, foi possível identificar um gradiente de risco, no interior da UQC. Trata-se de um achado útil, pois permite planejar e priorizar as ações corretivas, para as fontes de maior contaminação, que, no caso, são as ligadas à produção dos solventes clorados.

Podemos afirmar que houve, na UQC, um risco maior de exposição ocupacional e um risco menor de exposição ambiental, porém, não menos importante, uma vez que a frequência de micronúcleos mostrou-se significativamente maior nos funcionários e ex-funcionários como um todo, quando comparados com os não empregados. Estes dados são importantes, na medida que demonstram a gravidade da situação a que estiveram expostos os trabalhadores dessa empresa, justificando plenamente a medida judicial que interditou o ambiente da fábrica em junho de 1993.

Como foi definido, pelo método desta investigação, o nível sérico de HCB foi utilizado como indicador biológico da exposição múltipla aos organoclorados produzidos pela UQC, em função de suas características metabólicas.

A avaliação de ex-funcionários da UQC, quanto ao comportamento do nível sérico de HCB em função do tempo de afastamento, considerando o período de afastamento de até sete (7) anos, mostrou que não houve correlação entre essas variáveis.

Infelizmente, não se dispunha de dados relativos aos níveis séricos de HCB, por ocasião do exercício da atividade profissional ou no momento do afastamento, desse grupo de ex-empregados, posto que não era um exame constante da rotina do serviço médico da empresa. Se houvesse, seriam úteis para avaliar com maior precisão a toxicocinética do HCB, para esse tipo de exposição. No entanto, podemos considerar que, no momento do afastamento, provavelmente, esses indivíduos apresentavam níveis séricos de HCB semelhantes aos atuais ou levemente superiores.

Estes dados reforçam o que já é conhecido da literatura: o HCB é um composto químico que sofre um processo de biotransformação muito lento e é dificilmente eliminado do organismo. Por esta razão, pode ser utilizado como um indicador biológico de exposição para estudar efeitos crônicos, em situações ambientais complexas e que o contenham como foi proposto por FIGUERAS (1988).

A presença desse agente químico, nos tecidos, e circulante no sangue dos indivíduos, por longo período, permite esperar-se um efeito, sobre a saúde, de longo prazo, particularmente, em relação ao HCB, que no processo de biotransformação forma epóxido. Desta forma, podemos esperar uma ação prolongada nas proteínas nucleares, particularmente no DNA, possibilitando o surgimento de mutações genéticas, o que já foi assinalado por MUÑOZ et al. (1988). O acompanhamento da saúde de pessoas expostas a essa substância química deve ser por longo período, mesmo após cessada a exposição ocupacional ou ambiental.

Quanto ao efeito clastogênico da exposição aos organoclorados na Unidade Química de Cubatão

Inicialmente, há que se ressaltar o fato da presente investigação não ter precedentes publicados na literatura especializada nacional. Mesmo na internacional, são ainda, relativamente, recentes e raras as publicações de estudos de efeitos clastogênicos de substâncias químicas, decorrentes de exposição ocupacional, em células humanas. Particularmente, em relação aos organoclorados, não encontramos referências na revisão bibliográfica realizada.

O principal resultado de nossa investigação foi a detecção de um aumento significativo na frequência de micronúcleos, em trabalhadores expostos aos organoclorados na UQC, quando comparados com indivíduos trabalhadores de outras empresa, que não apresentaram níveis séricos de HCB, de acordo com o método utilizado ($p < 0,000001$). Como vimos, a frequência média de micronúcleos, em trabalhadores da UQC foi de 1,97% (variação de 0,6% a 4,8%) enquanto que nos indivíduos controles foi de 0,25% (variação de 0,0% a 2,8%).

O aumento na frequência de micronúcleos (MN), em expostos aos organoclorados presentes no ambiente de trabalho da UQC, mostrou que o MN pode ser utilizado como um indicador biológico que contribui para o monitoramento do efeito clastogênico em situações de risco de exposição a essas substâncias. Neste sentido, podemos concordar com os diversos autores que vem propondo o micronúcleo como indicador do efeito clastogênico de diversas substâncias (WILD, 1978; HEDDLE et al, 1983; RADMAN et al., 1982; SLESINSKI & GUZZI, 1988; Zhang ET AL., 1993).

O micronúcleo como marcador de efeito genotóxico (clastogênese) tem um valor nos programas de vigilância à saúde, principalmente voltado para detectar efeitos precoces, quando o objetivo é a prevenção do câncer. Sua ocorrência não tem valor preditivo em relação à doença, mas serve para indicar um efeito nocivo. No presente estudo, não podemos afirmar que, para as exposições havidas na UQC, o MN tenha sido um evento precoce, posto que, em todos os expostos, o nível sérico de HCB variou de 0,1 a 16,0 ug/dl e, para estes níveis, a frequência de micronúcleos foi, como vimos, significativamente superior ao do grupo não exposto.

Quanto aos resultados do teste para identificar micronúcleos, podemos dizer que a exposição ocupacional e ambiental dos empregados e ex-empregados da UQC foi um fator de indução de MN em linfócitos periféricos, e que não apresentou resposta dose-dependente aos níveis séricos de HCB.

Não se observou relação, entre a frequência de micronúcleos, em linfócitos periféricos dos expostos a organoclorados da UQC, e a idade, o tempo de trabalho e o hábito de fumar. O mesmo, foi observado nos indivíduos controles, quanto ao hábito de fumar.

Na literatura, existem dados contraditórios relativos a associação de MN com a idade: FENECH & MORLEY (1986); SORSA et al.(1988) e MIGLIORE et al. (1991) encontraram evidências de aumento na frequência de células micronucleadas, em função da progressão da idade. No entanto, BOLOGNESI et al. (1993), que estudaram o efeito clastogênicos dos pesticidas, através do Teste de Micronúcleos, não reforçam essa evidência.

O mesmo ocorre com o hábito de fumar e a frequência de MN: HÖGSTEDT et al. (1983); MEENG & ZENG (1990) e CID et al. (1991) estão entre aqueles que mostraram uma relação positiva entre essas variáveis. Enquanto, NORDENSON & BECKMAN (1984); MÄKI-PAKKANEN (1987), e BOLOGNESI et al. (1993) não observaram o efeito de micronucleação pelo fumo.

Os resultados desta investigação reforçam os dados que mostram o efeito genotóxico da exposição ocupacional a pesticidas utilizados na agricultura (YODER et al., 1973; DULOUT et al., 1985; RITA et al., 1987; DeFERRARI et al., 1991; RUPA et al., 1989 e 1991; BOLOGNESI et al., 1993) e nas indústrias produtoras (JABLONICKÁ et al., 1989). A maioria dessas substâncias são derivadas de solventes orgânicos, entre eles os organoclorados.

Em relação a exposição ocupacional a complexas misturas químicas, há uma dificuldade objetiva, quando se quer estudar o efeito desses compostos sobre a saúde humana, daí a importância de indicadores biológicos de exposição associados a dados qualitativos de avaliação ambiental, dados epidemiológicos e clínicos, que conjuntamente dão segurança ao estudo.

Quanto a caracterização da morbidade referida pelos expostos a organoclorados da UQC

As queixas clínicas, referidas na anamnese dos funcionários e ex-funcionários da UQC, foram as mesmas relatadas na literatura especializada, para os solventes orgânicos, em geral, e para cada um dos organoclorados, em particular: efeito neurotóxico, hepatotóxico, imunológico, dermatológico, gastrointestinal e osteomuscular.

Os sintomas apresentados por esses indivíduos assemelham-se aos descritos na síndrome de sensibilidade a múltiplos químicos (GYNTEMBERG et al., 1986; PROST et al., 1992; FRISCH et al., 1992; NETHERCOTT et al., 1993). Certamente, a investigação da interação dos distúrbios apresentados, exige um protocolo com metodologia própria à complexidade desses quadros clínicos. Não conhecemos, também, os efeitos das interações bioquímicas desses químicos, quanto ao seu sinergismo e potenciação. Nesta direção, o

"Projeto Integrado de Estudo da Hemotoxicidade do Benzeno e Pesticidas", ora em curso no HEMOCENTRO da UNICAMP, poderá fornecer importantes subsídios para esse conhecimento.

A avaliação clínica, em situações complexas, exige uma abordagem sistêmica e interdisciplinar relacionada ao problema como um todo. Quando se fala de interdisciplinaridade, está-se referindo a um conhecimento não limitado ao conjunto de disciplinas envolvidas no estudo. Cada uma delas, deve contribuir especificamente e globalmente para o conhecimento integral da saúde, que tem uma dimensão transdisciplinar, onde os fatores ambientais, biológicos, psicológicos e sociais se integram para a sua determinação.

Os fenômenos biológicos, em humanos, são complexos e seu estudo requer, do observador, uma atitude ética e de superação dos modelos dicotomizados de investigação.

Outros dados complementares, ilustrativos do dano à saúde, decorrente da complexa exposição sofrida pelos trabalhadores da UQC

Para ilustrar a complexidade dos problemas de saúde dos casos estudados, outros resultados anexos foram citados, como outras provas laboratoriais, de acordo com o projeto mencionado anteriormente, e que apontam efeitos desses produtos, principalmente sobre o sistema imunológico: diminuição da capacidade fagocitária e quimiotática dos neutrófilos e de aumento das imunoglobulinas (IgG e IgM), para a maioria dos estudados.

São conhecidas as relações entre: certas hepatopatias e a hiperimunoglobulinemia (MENENDEZ et al., 1994); as alterações no sistema imunológico e citogenéticas com o câncer; as reações de hipersensibilidade com as dermatites e as infecções com a deficiência de uma ou mais barreiras de defesa do organismo (DEAN et al., 1991; VOS et al., 1989).

Nos trabalhadores da UQC, ainda é necessário aprofundar-se o conhecimento das queixas hepáticas e neuropsicológicas referidas, e isto deve ser objeto de outras investigações.

Durante o desenvolvimento deste estudo, no período de 1992 a 1994, é de nosso conhecimento, a ocorreram três óbitos de trabalhadores da UQC, em plena idade produtiva. Apresentamos anexo o relato dos três casos, que servem para ilustrar a gravidade dos quadros clínicos que podem acometer trabalhadores expostos, cronicamente, a solventes orgânicos.

Por exemplo, no caso de V.A.F., o diagnóstico de varizes e hemorragia gástrica não foi sequer relacionado a provável hipertensão-porta decorrente da hepatopatia, da qual era portador, embora todos os produtos a que esteve exposto sejam hepatotóxicos, principalmente o tetracloreto de carbono, que, inclusive, tem sido utilizado como modelo para a compreensão dos mecanismos de desenvolvimento de esteatose e cirrose hepática (CASARETT & DOULL, 1980). Neste mesmo caso, por ocasião da intercorrência clínica de broncopneumonia bilateral, causa de sua morte, o antecedente de hipocelularidade da medula óssea, que também é referido em expostos a tetracloreto de carbono (STRAUS, 1954; FUNDACENTRO, 1981), não foi considerado. Pelo contrário, foi encontrado, na informação do serviço médico da empresa, o registro da alteração periférica dos leucócitos (neutropenia) como sendo conseqüente ao fator racial (o paciente era negro), embora, o nexos causal com a ocupação tenha sido firmado pelo órgão de previdência social.

Todos os três casos tiveram em comum: serem funcionários da UQC, apresentarem níveis séricos de HCB (avaliado *in vivo* ou pós-morte), terem hepatopatia crônica e morte por causa de intercorrências clínicas agudas, além de ficarem sem um diagnóstico causal, ao menos presumido.

Está sendo estabelecido um acordo, entre a empresa em questão, os trabalhadores envolvidos - através do sindicato representativo- e o Ministério Público de São Paulo (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1995), para um acompanhamento médico vitalício desses empregados e ex-empregados da UQC. Neste sentido, é recomendável a aplicação de um protocolo, previamente definido por consenso e avaliado periodicamente por uma junta médica tripartite. Consideramos que este é o caminho a ser seguido em situações de risco de exposição química ocupacional e para a boa prática da Medicina ética e contemporânea.

6. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no estudo permitem as seguintes conclusões:

1. Os níveis séricos de hexaclorobenzeno-HCB em empregados e ex-empregados da Unidade Química de Cubatão, estudados, são decorrentes da exposição ocupacional e ambiental no interior da empresa. Esta conclusão está embasada nos seguintes resultados:

- Os níveis séricos de HCB no sangue de funcionários e ex-funcionários da UQC (Grupo 1) nas condições do estudo, foram significativamente diferentes em relação aos dos trabalhadores de empreiteiras (Grupo 2) que atuavam no interior da empresa ($p=1,2 \times 10^{-6}$); considerando, ainda, os níveis séricos médios, de cada um dos grupos, podemos concluir que **a exposição ocupacional foi um fator determinante da exposição aos organoclorados;**

- A observação de que os níveis séricos de HCB, no grupo de empregados de empreiteiras (Grupo 2), que atuam na UQC (mas não nas áreas de produção), são significativamente diferentes dos encontrados em trabalhadores de outras empresas (Grupo 4) do parque industrial de Cubatão ($p=8,7 \times 10^{-7}$) e, ainda, considerando os níveis séricos médios, de cada um dos grupos, podemos afirmar que **houve, também, uma exposição ambiental no interior da empresa e,**

- A observação de que os níveis séricos de HCB em funcionários e ex-funcionários da UQC (Grupo 1) são significativamente diferentes dos encontrados em familiares de funcionários (Grupo 3) ($p=3,5 \times 10^{-12}$) e, com base nos níveis séricos médios de HCB, de cada um dos grupos, podemos concluir que **a exposição se deveu à atividade profissional no interior da empresa e não há outros fatores ambientais externos a ela.**

2. Houve uma correlação estatisticamente significante entre o tempo de trabalho e a concentração sérica de HCB de oitenta e cinco (85) funcionários e ex-funcionários da UQC ($p=0,002$), estudados.

3. Os setores de produção do tetracloreto de carbono e percloroetileno são os que possibilitaram maior exposição aos organoclorados e os maiores níveis séricos de HCB entre os oitenta e cinco (85) empregados e ex-empregados da empresa estudados .

4. Os setores de manutenção e de queima de resíduos também são importantes setores de risco de exposição aos organoclorados, no interior da empresa .

5. A observação de que funcionários e ex-funcionários de setores administrativos, de laboratório e supervisão em segurança do trabalho, da UQC, apresentaram também teores de HCB, em amostras de sangue, embora inferiores aos dos setores de produção, manutenção e queima de resíduos , é uma demonstração de que a exposição não está relacionada apenas com as atividade de risco, mas, também, com o ambiente da UQC.

6. As conclusões 3, 4 e 5 permitem afirmar a existência de riscos diferenciados no interior da UQC e que, por ordem decrescente de importância, são: o setor de produção (TETRAPER); o de manutenção e o de queima de resíduos (SINCRES); o de laboratório; o de supervisão em segurança do trabalho e finalmente o administrativo.

7. Não houve uma correlação estatisticamente significativa entre o tempo de afastamento e a concentração sérica de HCB, em quinze (15) ex-empregados da UQC ($p=0,827$). Foi possível verificar que o HCB permaneceu no organismo dos ex-funcionários investigados, pelo período observado de cinco (5) anos.

8. A avaliação da ocorrência de micronúcleos em quarenta e um (41) funcionários e ex-funcionários da UQC (expostos) e em vinte e oito (28) controles mostrou que houve uma frequência maior de micronúcleos entre os expostos e que foi estatisticamente significativa (Teste Exato de Fisher, $p<0,000001$). Estes resultados permitem concluir que, para a situação de exposição múltipla aos organoclorados: tetracloreto de carbono, percloroetileno, hexaclorbenzeno, pentaclorofenol, hexaclorobutadieno, entre outros, houve um efeito clastogênico, quando avaliados pelo teste de micronúcleos, utilizando-se linfócitos periféricos estimulados pela fitoemaglutinina e com citocinese bloqueada pela citocalasina B.

9. O efeito clastogênico, medido pela frequência de micronúcleos, nos linfócitos periféricos de funcionários e ex-funcionários da UQC, **não mostrou uma resposta dose-dependente, em relação à concentração sérica de HCB ($p>0,05$).**

10. **A idade, o tempo de trabalho e o hábito de fumar não interferiram, significativamente, na ocorrência de micronúcleos ($p>0,05$).**

11. O micronúcleo pode ser utilizado como **um indicador biológico, para o monitoramento do efeito clastogênico** em situações de risco de exposição múltipla a organoclorados.

12. O micronúcleo como marcador de efeito genotóxico (clastogênese) tem um valor nos programas de vigilância à saúde, quando o objetivo é a **prevenção do câncer.**

13. Além do efeito clastogênico dos organoclorados em questão e que interessa à vigilância do câncer, a avaliação da morbidade referida pelos funcionários e ex-funcionários da UQC, expostos a organoclorados permitiu constatar que as principais queixas, por ordem, são as relacionadas com os sistemas: **nervoso central e periférico (76,4%); osteomuscular (44,7%); gastrintestinal (42,3%); dermatológico (38,8%); imunológico (28,2%) e hepático (21,2%).**

14. Entre os sintomas relacionados a cada um dos sistemas envolvidos, de acordo com os dados de anamnese, destacam-se os descritos pela ação dos solventes organoclorados, particularmente os referidos na síndrome de sensibilidade a múltiplos químicos, a saber: os do sistema nervoso central (cefaléia, 69,2%; fadiga, 46,1%; irritabilidade, 40,0%); osteomuscular (mialgias de membros, 39,4%); ao gastrintestinal (gastrite, 36,3%; diarreia, 21,2%; dor epigástrica, 18,1%; má digestão, 15,1%; dor abdominal difusa, 15,1%); dermatológico (prurido, 22,2%; acnecloro, 16,6%; cistos sebáceos, 13,8%); imunológico (alergias, 50,0%; infecções frequentes, 22,2%; esplenomegalia, 16,7%; e hepático (hepatomegalia, 44,4%; esteatose, 22,2%).

7. SUMMARY

A study of occupational exposure to organochlorinated substances was initially carried out at chemical unit of Cubatão (Unidade Química de Cubatão-UQC). This industry operated from 1967 to 1993, producing carbon tetrachloride as well as perchloroethylene. It is known that the residual waste of these agents is the hexachlorobenzene. Until 1976, this industry has also produced pentachlorophenol. But only in 1992 the occupational public health service examined 21 workers from UQC which five of them suffered from fat liver. Based on such important evidences, a research involving both workers and ex-workers was made at UNICAMP University. In June of 1993 the UQC area was isolated due to judicial measures. At the time, there have been a number of 150 employers working there.

It is known that hexachlorobenzene produces a biocumulative effect on the human organism and it also has the characteristic of being slowly excreted. Because such peculiar characteristic this substance was used as biological indicator in the measurement of the multiple environmental exposition at UQC. The serum blood levels of hexachlorobenzene were examined at 'Adolfo Lutz Institute' in São Paulo. (Residual Pesticides Section). There had been checked and compared the serum blood levels of both 179 workers and ex-workers as well as 10 other workers from a Restaurant Services and Construction Company in the area of UQC and 18 relatives of UQC workers and another 36 workers from different industries of the specific area. The workers and ex-workers presented higher levels of hexachlorobenzene in their blood rather than those who were not employers of the UQC as well as their relatives.

From these 179 (workers and ex-workers from UQC), 85 voluntary men taken under medical and toxicological examination. In all these particular cases, it seemed to have a very close connection between serum blood levels of HCB and the length of exposure. Moreover, the manufacturing realms are considered to be of great risk, it was. Although all of realms are considered to be of great risk, it was possible to establish the different of risk both on occupational and environmental exposure at UQC.

In order to evaluate the clastogenical effect of occupational exposure to organochlorinated substances at UQC the 'Micronucleus Test' was employed. Such test consist of a process involving peripheral lymphocytes which are stimulated by phitoheмоaglutinine together with blocked cytokinesis by a cytochalasin B. This process was patherned at 'Laboratório de Histocompatibilidade-HLA' of the UNICAMP's HEMOCENTRO.

From 1993 to 1994, a number of 41 men were exposed to organochlorinated substances and 28 who were not exposed to the same substances were taken under examination. During that period it was observed an increase in the amount of micronucleus on those men who had been exposed to harmful substances. On the other hand, those men who hadn't been exposed, presented small amounts of micronucleus. The frequency of micronucleus didn't changed a lot despite the age, period of work or serum blood levels of hexachlorobenzene,. The habit of smoking didn't interfere with the occurrence of micronucleus in both exposed and not exposed workers. This research showed that a multiple exposure to carbon tetrachloride, perchloroethylene, hexachlorobenzene and pentachlorophenol, produced a clastogenical effect on peripheral lymphocytes of workers at UQC area. These industrial agents are classified by IARC (International Agency for Research on Cancer), as being carcinogenic to animals. It's also important to remember that clatogenicity is surely linked to carcinogenic effect. That is why this research should be considered as a useful contribution to the acknowlegment of the genetoxic effect of these compounds, concerning human beings.

As a final step, the author assessed the main clinical complaints of all individuals taken under research were: neuropsychologic (76,4%); muscular-skeletal (44,7%); gastroentestinal (42,3%); dermatologic (38,8%), immunologic (27,0%), hepatic (17,6%) reinforcing the known data from the toxic effect from these substances.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVARADO, P.; BENAVENTE, C.; OYANGUREN, C.; RUDOLFF, I. - Exposicion laboral a pentaclorofenol. In: do III CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA, II ÍBERO-AMERICANO E I LATINO AMERICANO - Salvador, 24 a 28/4/1995, Seção coordenada. p.74. (Resumo 286)
- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS - Threshold limit values for chemical substances and phesical agents and biological exposure indices. Cincinati. OH, ACGIH, 1991.
- ANDERSSON, H.C.; TRANBERG, E.Ä.; UGGLA, A.H.; ZETTERBERB, G. - Chromosomal aberrations and sister-chromatide exchanges in lymphocytes of men occupationally exposed to styrene in a plastic-boat factory. **Mutat. Res.**, 73: 387-401, 1980.
- ANDERSON, D.; FRANCIS, A.J.; GOLDBERG, P.; JENKINSON, P.C.; BUTTERWORTH, K.R. - Chromosome aberrations (CA), sister-chromatid exchanges (SCE) and mitogen-induced blastogenesis in cultured peripheral lymphocytes from 48 control individuals sampled 8 times over 2 years. **Mutat. Res.**, 250: 467-76, 1991.
- ANDRADE, W.B.-Avaliação de Trabalhadores Expostos ao Pentaclorofenol na Rhodia S.A., Cubatão. Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP, 1985 [relatório de pesquisa].
- APPELGREN, L.E.; ENEROTH, G.; GRANT, C. - Testing of ethylene oxide for mutagenicity using the micronucleus test in mice and rats. **Acta. Pharmacol. Toxicol.**, 43:69-71, 1978.
- ARCURI, A.S.A. & CARDOSO, L.M.-Limite de tolerância. **Rev.Bras.Saúde Ocup.**,(79),19: 99-106, 1991.
- ARMITAGE, R. & DOLL, R.A. - The age distribution of cancer and a multistage theory of cancer. **Br. J. Cancer**, 8: 1-12, 1954.

- ARMITAGE, R. & DOLL, R.A. - Two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. **Br. J. Cancer**, 11: 161-172, 1957.
- ARSENAULT, R.D. **Proc. Amer. Wood Preservers Assoc.**, 72: 122, 1976.
- ASTOLFI, E.; ALONSO, A.H.; MINDIZABAL, S.; ZUBIZARRETA, E. - Chlornated pesticides in mothers and in the umbelical cord of newborns . **Eur. J. Toxicol. Environ. Hyg.** 7: 330-8 [Chem Abstr, 83: 1877 s] In: Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. International Association for Research on Cancer-IARC. Lyon,1979. p.155-178, 1979 [20].
- ÄSTRAND, J.- Uptake of solvents in the blood and tissues of man-A review . **Scand. J. Work Environ. and Health**, 1:199-218, 1975.
- ASHBY, J. - Comparison of techines for monitoring human exposure to genotoxic chemicals. **Mutat. Res.**, 204: 543-51, 1988.
- AUGUSTO, L.G.S. - Benzolismo em uma Siderúrgica, **Rev. Saúde Ocup. e Seg.**, 10:153-87, 1984.
- AUGUSTO, L.G.S. - Estudo Longitudinal e Morfológico (medula óssea) em Pacientes com Neutropenia Secundária à Exposição Ocupacional e Crônica ao Benzeno. Campinas, 1991 [Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP]
- AUGUSTO, L.G.S; VIGORITTO, A.C.; SOUZA, C.A. - Alterações Histológicas da Medula Óssea Secundária à Exposição ao Benzeno e a Evolução Hematológica do Sangue Periférico em Pacientes Acometidos. **Rev. Bras. Saúde Ocup. Vol. 21, Nº. 78: 85-92, 1993.**

- AUGUSTO, L.G.S. - O Ambiente e o Ambiente de Trabalho Relacionados com a Prevenção e Controle dos Riscos Ambientais Específicos. In: 3º Workshop Preparatório da Conferência Pan-Americana sobre Saúde, Ambiente e Desenvolvimento Sustentável, Rio de Janeiro, Escola Nacional de Saúde Pública, 1995 (documento). 17p.
- AXELSON, O. ; ANDERSON, K.; HÖGSTEDT, C.; HOLMBERG, B.; MOLINA, G.; DE VERDIER, A. - A cohort study on trichloroethylene exposure and cancer mortality, **J. Occup. Med.** **20**: 194-196, 1978.
- BAILAR, J.C. & SMITH, E.M. - Progress against cancer? **J. Med.**, **314**: 1226-32, 1986.
- BALLART, I.J.; ESTEVEZ, M.E.; DIEZ, R.A.; SEN, L.-comparison of Candida killing activity measured by chemiluminescence and cytomorphological methods in human phagocytes. **J. Immunol. Met.** , **97**: 263-8, 1987.
- BARALE, R.; GIORGELLI, F.; MIGLIORE, L.; CIRANNI, R.; CASINI, D.; ZUCCONI, D.; LOPRIENO, N. - Benzene induces micronuclei in circulating erythrocytes of chronically treated mice. **Mutat. Res.**, **144**: 193-6, 1985.
- BARREGARD, L.; HOGSTEDT, B; SCHUTZ, A.; KARLSSON, A.; SALLSTEEN, G.; THIRINGER, G. - Effects of occupational exposure to mercury vapor on lymphocyte micronuclei. **Scan. J. Work. Environ. Health.**, **17**:263-8, 1991.
- BARTOLUCCI, G.B.; CHIESURA, C.P.; DE ROSA, E.; GORI, G.P.; BRUGNONE, F.; PERBELLINE, L. - Environmental and biological monitoring of workers exposed to styrene. In: HO, M.H. & DILLON, H.K.K.,ed.-Biological monitoring of exposure to chemicals. organic compounds. New York, Wiley, 1987. p. 155-68.
- BELVEDERE, G. & TURSI, F. - Styrene oxidation to styrene oxide in human blood erythrocytes an lymphocytes. **Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.**, **33**: 273-82, 1981.

- BERGER, F. - The chromosomes in haematology. **Cancer Genet. Cytogen.**, 4: 69-88, 1981.
- BERGMAN, K. - Application and results of whole-body autoradiography in distribution studies of organic solvents. **CRC Crit. Rev. Toxicol.**, Cleveland, 12 (1): 58-119, 1989.
- BERTSCH, W.; ANDERSON, E.; HOLZER, G. - Trace analyses of organic volatiles in water by gas chromatography-mass spectrometry with glass capillary columns. **J. Chromatogr.**, 112: 705-718. In : Some halogenated hydrocarbons . Monographs on the avaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. International Association for Research on Cancer -IARC, Lyon-. Vol . 1979.p.491 [20].
- BEVENUE, A.J.; CASARETT, W.; L., J.; KLEMNER, K.W. **Bull. Environ. Contam. Toxicol.**, 2: 319, 1967.
- BEVENUE, A. & BECKMAN, H. **Residue Rev.**, 19: 82, 1967.
- BLAIR, A.; DECOUFLE, P.; GRAUMAN, D. - Causes of death among laundry and dry-cleaning worker. **Am. J. Public. Health**, 69: 508-11, 1979.
- BOYES, B. G. & KOVAL, J.J. - Clastogenic interactions of gama-radiation and caffeine in human peripheral blood cultures. **Mutat. Res.**, 108: 159-164, 1983.
- BOLOGNESI, C.; PARRINI, M.; BONASSI, S.; IANELLO, G.; SALANITTO, A. - Cytogenetic analysis of human population occupationally exposed to pesticides. **Mutat. Res.**, 285: 239-49, 1993.
- BOOTH, N. H. & MCDOWELL, J.R. - Toxicity of hexachlorobenzene and associated residues in edible animal tissues. **J. Am. Vet. Med. Assoc.** , 166, 591-5, 1975.
- BOUE, A; BOUE, J.; GROPP, A. - Cytogenetics of pregnancy wastage. In : HARRIS, H. & HIRSCHCORN, K., ed. *Advances in Human Genetics*. New York, Plenum Press., 1985. p. 1-58 .

- BOVERI, T. -ed. The Origen of Malignant Tumors. Baltimore: Williams & Wilkins, 1929. 532p.
- BRAUN, W.H.; BLAU, G.E. ; CHENOWITCH, M.B. - **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, **45**: 278, 1978.
- BROGGER, A; HAGMAR, L.; HASTEEN, I.L.; HEIM, S.; HÖHSTEDT, B.; KNUDSEN, L.; LAMBERT, B. et al.-An Inter-nordic prospective study on cytogenetic. **44**:85-92, 1990.
- BROWNING, E. ed.-Toxicity and metabolism of industrial solvents. Amsterdam. Elsevier Publishing, 1965. 739p.
- BRUMINI, R. - **Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-1980**. Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Combate ao Câncer/Ministério da Saúde. Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas, 1982.
- BRUN , A. ed.-Biochemical Toxicology of environmental agents. Amsterdan. Elsevier. 1976, p. 1544.
- BURNS, J.E. & MILLER, F.M.- Hexaclorobenzene contamination: its effects in Loisiaana population. **Arch. Environ. Health**, **3**:44 -8, 1975.
- BUSER, H.R. & BOSSHARD, H.P. - **J. Assoc. Ott. Anal. Chem.** , **59**: 562, 1976.
- CABRAL, J.R.P.; SHUBIK, P.; MOLLNER, T. ; RAITANO, F.- Carcinogenic activity of hexacloronenzene in Hamster. **Nature (Lond)**, **269**:510-1, 1977.
- CABRAL,J.R.P.; MOLLNER, T.; RAITANO, F.; SHUBIK, P.- Carcinogenesis of hexaclorobenzene in mice. **Int. J. Cancer**, **23**: 47-51, 1979.
- CAIRNS, J.- The origin of human cancers. **Nature**, **289**: 353-7, 1981.
- CALABRESE, E.J. ed.- Ecogenetics: genetic varation in suscetibility to environmental agents. New York: Wiley Interscience, 1984.

- CALABRESE, E.J.E - Chogenetics: historical foundation and current status. **J. Occup. Med.**: 28:1096-1102, 1986.
- CAM, C. & NIGOSYAN, G. - Acquired toxic porphyria curtanea tarda due to hexaclorobenzene. Report of 348 cases caused by this fungicid. **J. Am. Med. Assoc.**, 183:88-91, 1963.
- CAMURRI, L.; CODELUPPI, S.; PEDRONI, C.; SCARDUELLI, L. - Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges in workers exposed to styrene. **Mutat. Res.**, 119: 361-9, 1983.
- CAPRA, F. - ed. O ponto de mutação. Cultrix co. EDUSP, São Paulo, 1982.447p.
- CARRANO, A.V. & NATARAJAN, A.T. - Considerations for population monitoring using cytogenetic techniques. **Mutat. Res.**, 204: 379-406, 1988.
- CASARETT, L.I. & DOULL, J. - ed. Toxicology: the basic science of poisons. New York. McMillan. Publishing Co. 1980, p 468-96.
- CANAGH, J.B. & BENNETTS, R.J. - On the pattern of changes in the rat nervous system produced by 2,5-hexanediol. **Brain**. 104: 297-318, 1981.
- CASTLEMAN, B.I. & ZIEM, G.E.- Corporate influence on threshold limit values. **Am. J. Ind. Med.**, 13: 531-59, 1988.
- CAVANAGH, J.B. - Mechanisms of organic solvent toxicity: morphological changes. WHO. **Envir. Health Series**: 5: 110-35, 1985.
- CAVANAGH, J.B. & BUXTON, P.H. - Trichloroethylene crania neuropathy: is it really a toxic neuropathy or does it activate latent herpes virus? **J. Neur. Neurosurg. Psychiatry**, 52: 297-303, 1989
- CAVENEY, W.; KOUFOS, A.; HANSEN, M. - Recessive mutant genes predisposing to human cancer. **Mutant. Res.**, 168: 3-14, 1986.

CENTRO DE SAÚDE DOS TRABALHADORES. Secretaria de Estado da Saúde. Hospital Guilherme Alvaro.- Avaliação da Exposição ao Hexaclorobenzeno - HCB nos Trabalhadores da Rhodia-Indústria Química de Cubatão - SP, 1992. 5p. [Relatório Técnico].

CENTRO DE SAÚDE DOS TRABALHADORES. Secretaria de Estado da Saúde. Hospital Guilherme Alvaro-Avaliação de Prontuários Médicos de Funcionários da UQC,1993 [relatório técnico].

CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.Inspeção Sanitária na área de produção da empresa Rhodia S.A., Cubatão.1993 [relatório técnico].

CHEN, H.H.; HSUEH, J.L.; SIRIANNI, S.R.; HUANG, C.C. - Induction of sister-chromatid exchanges and cell cycle delay in cultures mammalian cells treated with eight organophosphorus pesticides. **Mutat. Res.**, **88**: 307-16, 1981.

CHEN, H.H.; SIRIANNI, S.R.; HUANG, C.C. - Sister chromatid exchanges in Chinese hamster cells treated with seventeen organophosphorus compounds in the presence of metabolic activation. **Environ. Mutagen.**, **4**:621-4, 1982.

CHMIELEWSKI, J.; TOMASZWSKI, R.; GLOMBIOWSKI, P; KOWALEWISKI, W; KWIATKOWISKI, S.R.; SZCZEKOcki, W.; WINNICKA, A. -Clinical observations of the occupational exposure to tetrachloroethylene(1976). **Biul. Inst .Med. Morskiej.**, **27**: 197-206 . In: Environmental Health Criteria, 31, Tetrachloroethylene. Geneva, World Health Organization (WHO), 1984. p.9-48.[International Programme on Chemical Safety]

CID, G.M., LORIA, D.; VILENKY, M.; MIOTTI, J.L.; MATOS, E. - Leather tanning workers: Chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes and micronuclei in exfoliated cells in urine. **Mutat. Res.**, **259**:197-201, 1991.

- CLETON, F.J. & GOEBERGH, J.W.W., ed. Cancer in The Netherlands: scenario report. Scenarios on cancer . Dordrecht. Kluwer Academic. Publ., Vol.1. 1988 p. 2000.
- COLE, P.-The envolving case-control study.J. Chron. Dis., 32:15-27. 1979
- COLER, H.R. & ROZMILLER, H.R. - Tetrachloroethylene exposure in a small industry. Ind. Hyg. **Occup. Med.**, 8: 227-33, 1953.
- CONKLE, J.P; CAMP,B.J.; WELCH, B.E.-Trace composition of human respiratory gas. **Arch.Environ. Health** 30: 290-5, 1975.
- CONFEDERAÇÃO NACIONAL DAS INDÚSTRIAS - Relatório Técnico. ref. Portaria no. 3 de 10/3/94, do Ministério do Trabalho, 1994 (mimeo).
- CORBELLA, J.-Riesgos por hexachlorobenzene (HCB)- 1ª Jornadas Nacionales, Barcelona, 23-24/5/88 ed. PPU, p15-35.
- CORNISH, H.H., ed.-Solvents and vapors. In: CASARETT, L.J. & DOULL J.- Toxicology: the basic science of poisons. McMillan Publishing Co. New York.1980. p. 468-96.
- COUNTRYMAN, P.I. & HEDDLE, J.A. - The production of micronuclei from chromosome aberrations in irradiated cultures of human lymphocytes. **Mutat. Res.**, 41: 321-32, 1976.
- COURTNEY, K.D.; COPELAND, M.F.; ROBBINS, A. - The effects of pentachloronitrobenzene, hexachlorobenzene and related compounds on fetal development. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 35: 239-56, 1976.
- CRANMER, M. & FREAL, J. **Life Sci.**, 9: 121, 1978.
- CRIPPS, D.J.; GOCMEN, A.; PETERS, A.- Porphyria Turcica. **Arch. Dermatol.** 116: 46-50. 1980.

- CRIPPS, D.J.; PETER, H.A.; GOCMEN, A.; DOGRAMCI, I. - Porphyria Turcica due to hexachlorobenzene: a 20 to 30 years follow-up study on 204 patients. **British Journal of Dermatol.** **III**, 1980.
- CROSBY, D.G. - ed. Environmental Chemistry of pentachlorophenol. Department of Environmental Toxicology. University of California, USA, 1981.
- CZAJKOWSKA, A.; WALTER, Z. - Effect of malathion on nucleic acid synthesis in phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes. **Human Genet.**, **56**: 189-94, 1980.
- DALE, W.E.; CURLEY, A.; CUETO, C. - Hexane Extractable Chlorinated Insecticides in human blood. **Life Sciences**, **5**: 47, 1966.
- DANIEL, S.E. & PAGESNEAD, M. - The effects of environmental pollutants on enamel hypoplasia and dental attrition. In: HIGHLAND, L.T.H., - Hazardous waste disposal. **Ann. Arbor. Science Publishers**. Michigan. 1992 p.161-72.
- DEAN, T.H.; MURRAY, M.J.; WARD, E.C. - Toxic responses of the immune system. In: CASARETT & DOULL'S. Toxicology: the basic science of poisons. 3^a ed. New York. Macmillan Publishing Co. 1986 p.245-285.
- DEFERRARI, M.; ARTUSO, M.; BONASSI, S.; NONATTI, S.; CAVALIERI, Z.; PESCATORE, D.; MARCHINI, E.; PISANO, V.; ABBONDANDOLO, A. - Cytogenetic biomonitoring of an Italian population exposed to pesticides: chromosome aberration and sister-chromatid exchange analysis in peripheral blood lymphocytes. **Mutat. Res.**, **260**: 105-13, 1991.
- DEGRAEVE, N.; MOUTSCHEN, J. - Genetic and cytogenetic effects induced in the mouse by as ornagophosphorus insecticide: **Malat. Environ. Res**, **34**: 170-4, 1984.

- DEGRAEVE, N.; CHOLLET, M.C.; MOUTSCHEN, J.- Cytogenetic and genetics effects of subchronic treatment with organophosphorus insecticides. **Arch.Toxicol.**, **56**: 66-67, 1984.
- DELEGACIA REGIONAL DO TRABALHO-Ministério do Trabalho. São Paulo Acordo. Proc. 9686, 1986.
- DEPARTMENT OF AGRICULTURE (EUA).Ed.-Biological and Economic Assessment of pentachlorophenol, inorganic arsenicals and creosote. Report of OSDA-States - EPA Preservative Chemicals Assessment Team, Washington, DC, 1980.
- DE'SERRES, F.J. & ASHBY, J.Ed.-Evaluation of short-term test for carcinogens. Report of the international collaborative Program. Progress in Mutation Research. Vol. 1. New York. Elsevier. North-Holland. Inc, 1981.
- DETRICK, R.S. - **Forest Prod. J.**, **27**: 13, 1977.
- DIAZ, M.; REISER, A.; BRAIER, L.; ET AL. - Studies on benzene mutagenesis.I. The micronucleus test. **Experientia**, **36**: 297-9, 1980.
- DOLL, R. & PETO, R. - ed. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. New York, Oxford University press. 1981.
- DOLL, R.- Occupational cancer: a hazard for epidemiologists. **Int. J. Epidemiol.**, **14**: 22-31, 1985.
- DOULL, J. & BRUCE, M.C. - ed. Origin and scope of toxicology. In: KLAASSEN, C.D., AMDUR, M.O., DOULL, J. (eds) Casarett and Doull's. Toxicology. The basic science of poisons. 3 ,NY, MacMillan Publ. Co., 1986.
- DOWTY, B.J.; CARLISLE, D.R.; LASETER, J.L.New Orleans drinking water sources tested by gas chromatography-mass spectrometry. **Environ. Sci. Technol.** **9**:762-5, 1975.

- DULOUT, F.N.; OLIVERO, O.A.; VON GURADZE, H.; PASTORI, M.C. - Cytogenetic effect of malathion assessed by micronucleus test. **Mutat. Res.**, **105**: 413-6, 1982.
- DULOUT, F.N., PASTORI, M.C., OLIVERO, O.A. - Malthion-induced chromosomal aberrations in bone-marrow cells of mice: Dose-response relationships. **Mutat. Res.** **122**:163-7, 1983.
- DULOUT, F.N.; PASTORI, M.C.; OLIVERO, O.A.; CID GONZALÉZ, M.; LORIA, D.; MATOS, E.; SOBEL, N.; BUJAN, B.C.; ALBIANO, N. - Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in a population exposed to pesticides. **Mutat. Res.**, **143**: 237-44, 1985.
- DUNKELBERG, H. - On the oncogenic activity of ethylene oxid and propylene oxide in mice. **Br. J. Cancer**, **39**: 588-9, 1979.
- DZONKOWSKA A., HUBNER, H. - Induction of chromosomal aberrations in the Syrian hamster by inseticides tested in vivo. **Arch. Toxicol.**, **58**: 152-56, 1986.
- EL-HAG, A.; LIPSKY, P.E.; BENNET, M. ; CLARK, R.A.-Immunomodulation by neutrophil myeloperoxidase and hydrogen peroxide:differential susceptibility of human lymphocyte functions. **J. Immunol.** **136**:3420-6, 1986.
- ENGELS, L.H.; SHVETZ, A.; WOLF, D. - ed. Perchloroethylene in dry-cleaning. Pollutant situation and technical prophylaxis Chem Abstr, 84, 110939 e, 1975. In: IARC: Some halogenated hydrocarbons. International Association for Research on Cancer (IARC). Lyon. 1979. Monographs on the avaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans.p.491 [20].
- ENGSTRÖM, K.; HÄRKÖNEN, H.; KALLIOKOSKI, P.; RANTANEN, J. - Urinary mandelic acid concentration after occupational exposure to styrene and its use as a biological exposure test. **Scand. J. Work Environ. Health**, **2**: 21-26, 1976.

- ENGSTRÖM, K.; HÄRKÖNEN, H.; PEKARI, K.; RANTANEN, J. - Evaluation of occupational styrene exposure by ambient air and urine analysis. **Scand. J. Work Environ. Health**, 4, Suppl. 2: 121-3, 1978.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY-EPA (EUA). Health effect testing guidelines. Toxic. Substances Control Act. Test. Guidelines, 1978. p.798[subpart F. Genetic Toxicity, Federal Register 50, 39435-48]
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY-EPA (EUA) -Report of the Ad Hoc Study group on pentachlorophenol contaminants, 78/001, Washington, DC, 1978.
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY-EPA (EUA)-Guidelines for mutagenicity risk assessment, 1986 [Fed. Reg 51: 34006-34012].
- ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY -EPA (EUA-. Drinking water criteria document for hexachlorobenzene. Sept. 1988 (final draft).
- EVANS, H.J. & O'RIORDAN, M.L. -Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen test. In: MÄKI-PAKKANEN, J.-Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges in blood lymphocytes after occupational exposure to low levels of styrene. **Mutation Res.**, 189: 399-406, 1987.
- FARIA, M.M.- Valores Hematológicos em Trabalhadores em Exposição ao Benzeno. **Bol. SBHH**, 144:100-5,1987 (IX)
- FEDERAÇÃO DE TRABALHADORES NAS INDÚSTRIAS QUÍMICAS E FARMACÊUTICAS DO ESTADO DE SÃO PAULO-Trabalho em contato com pentaclorofenol. Comitê Integrado de Estudos sobre Condições Ambientais de Trabalho, 1985 p. 25. [resenha técnico-científica].
- FENECH, M. & MORLEY, A.A. - Measurement of micronuclei in lymphocytes. **Mutat. Res.** 147: 29-36, 1984.

- FENECH, M. & MORLEY, A.A. - Measurement of micronuclei in lymphocytes. **Mutat. Res.**, **147**: 29-36, 1985a.
- FENECH, M. & MORLEY, A.A. - The effect of donor age on spontaneous and induced micronuclei. **Mutat. Res.**, **148**: 99-105, 1985b.
- FENECH, M. & MORLEY, A.A. - Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: Effect of in vivo ageing and low dose X-irradiation. **Mutat. Res.**, **161**: 193-198, 1986.
- FERREIRA, L.L. - Análise Coletiva do Trabalho. **Rev. Bras. de Saúde Ocup.**, **78**: 7-19, 1993 (21).
- FIGUERAS, T.J. - Acumulación de HCB en tejidos humanos. 1ª Jornadas nacionales. Hexaclorobenceno. Barcelona. 1988. EPP. 239p.
- FISHER, M.F. - Condições de Trabalho e de Vida em Trabalhadores de Setor Petroquímico. Tese de Livre-Docência. Faculdade de Saúde Pública da USP, 1990.
- FLEIG, I. & THIESS, A.M. - Mutagenicity study of workers employed in the styrene and polystyrene processing and manufacturing industry. **Scand. J. Work Environ. Health**, **4**: 254-8, Suppl 2. 1978.
- FLESSEL, P, QUINTANA, P.J.E. & HOOPER, K. - Genetic Toxicity of Malathion: A Review. **Environ. Mol. Mutagen.**, **22**: 7-17, 1993.
- FORGET, G. - Pesticides and the third world. **J. Toxicol. Environ. Health**, **32**: 11-31, 1991.
- FORNI, A. -ed. Cytogenetic methods for assessing human exposure to genotoxic chemical. In: FOA, V.; EMMETT, E.A.; MORONI, M.; COLOMBI, A. (eds)- A occupational and environmental chemical hazards-Chemical and Biochemical Indices for Monitoring Toxicity. Chichester. England. Ellis Harwood, 1987. p. 403-10.

- FRANKE, W. & EGGLELING, F.- Clinico-estatistical investigation of workers exposed to perchloroethylene in dry-cleaning establishments. **Med. Welt.**, 9: 453-66, 1969. In: Environmental health Criteria 31, tetrachloroethylene. World Health Organization International (WHO). Programme on Chemical Safety. Geneva, 1984. p. 9- 48.
- FREDGA, K.; REITALU, J.; BERLIN, M. -ed. Chromosome studies in workers exposed to benzene, in: Genetic Damage in Man Caused by Environmental Agents (Ed. K. Gerg) Academic Press. New York, 1979. p. 187-203.
- FRISCH, C.; GIMENEZ, C.; CHOUDAT, D.; CONSO, F.- Le syndrome d'intolérance aux odeurs chimiques. **Arch. Mal. Prof.**, 53(5): 371-3, 1992.
- FULLER, B.B.-Air pollution assessment of tetrachloroethylene. Report N° MRT-7143. McLean. Mitre Co. p.3. Available from Springfield, V. A. National Technical Information Service, 1976.
- FUNDACENTRO - Tetracloreto de carbono. Ficha Técnica de Orientação para Produtos Químicos, no. 09, 1981.
- FUNDACENTRO - Pentaclorofenol. Ficha Técnica de Orientação para Produtos Químicos, no. 15, 1981.
- FUNDACENTRO - Pentachlorofenato de sódio. Ficha Técnica de orientação para Produtos Químicos no. 16, 1981.
- FUNDACENTRO - Proposta para Organização de Estruturas de Controle de Exposição ao Benzeno: Competências e Responsabilidades. **Atualidades em Prevenção de Acidentes**, 19 (227) : 7-10, 1988.
- FUNDACENTRO -Laudo Técnico de Avaliação de Áreas Insalubres da COSIPA. São Paulo. 1981. [relatório].

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ-FIOCRUZ/ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA-ENSP-Subsídios para a discussão sobre a saúde e ambiente no desenvolvimento sustentável, 3º Workshop preparatório da Conferência Pan-Americana sobre Saúde e Ambiente no Desenvolvimento Humano Sustentável-COPASAD, Rio de Janeiro, 1995.

GAD-EL-KARIM, M.M.; RAMANUJAM, V.,M., S.; LEGATOR, M.S. - Correlation between the induction of micronuclei in bone marrow by benzen exposure and excretion of metabolites in urine of CD-1 mice. **Toxicology and Applied. Pharmacol.**, **85**: 464- 77, 1986.

GALLOWAY, S.M.; BERRY, P.K.; NICHOLS, W.W.; WOLMAN, S.R.; SOPER, K.A.; STOLLEY, P.D.; ARCHER, P. - Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population. **Mutat. Res.**, **170**: 55-74, 1986.

GALLOWAY, S.M.; ARMSTRONG, M.A.; REUBEN, C.; COLMAN, S.; BROWN, B.; CANNON, F.; AHMED, M.; DUK, S.; RIMPO, J.; MARGOLIN, B.H.; RESNICK, M.A.; ANDERSON, B.; ZEIGER, E. - Chromosome aberrations and sister chromatid exchanges in Chinese Hamster ovary cells: Evaluation of 108 chemicals. **Environ. Mol. Mutagen.**, **10**: 1-175, 1987.

GALVÃO, C.A.- Levantamento de Morbidade Referida na Gleba II do Parque das Bandeiras. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Instituto de Saúde. ERSA-52. Santos. 1986.

GARCIA, R. - Los Problemas del Conocimiento y la Perspectiva Ambiental del desarrollo. E. Leff, Coord. (Siglo XXI, Mexico, 1986) in: DUVAL, G. Investigación disciplinaria y enfoque sistémico. **Avance y Perspectiva**, **12**:67-75,1993.

- GARRETT, V.; STACK, F.; JACKSON, M.; WATTERS, M. - Genotoxic and carcinogenic potencial of anticholinesterases. In: BALLANTYNE, B.; MARRS, T.(eds): Chemical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates. Oxford. Butterworth. Heinemann. 1992. p. 233-40.
- GARRY, V.; NELSON, R.; GRIFFITH, J.; HARKINS, M. - Preparation for human study of pesticide applicators: Sister chromatid exchanges and chromosome aberrations in cultured human lymphocytes exposed to selected fumigants. **Teratogenesis, arcinogen., Mutagen., 10**: 21-29, 1990.
- GRIMALT, O.J.; SUNYER,J.; AMARAL, O.C.; SALA,M.; ROSELL, A.; ANTO, J.M.; ALBAIGES, J.- Risk Excess pf Soft-Tissue sarcoma and Thyroid Cancer in a Community Exposed to Airborne Organochlorinated Compound Mixtures with a High Hexachlorobenzene content. **Int. J. Cancer, 56**: 200-203, 1994.
- GYNTELBERG, F.; VESTERHAUSE, S; FOG, P.; ISAGER, H.; ZILLSTORFF, K.- Acquired intolerance to organic solvents and results of vestibular testing. **Am. J. Ind. Med. 9**: 363-70, 1986.
- GOETZL, E.J. & KUM Y.H.- Chemotatic factor receptors of human PMN leukocytes. Effects on migration on labelling plasma membrana determinants with impermeant covalent reagents and inhibition of labelling by chemotactic factors. **Immunology, 37**: 407, 1979.
- GOODMAN, D.G. - Animal testing of carcinogens. **Occup. Med., 2**: 39-46, 1987.
- GRAY I - Carbon tetrachlorid poisoning-report of seven cases with two deaths. **State. J. Med., 1**: 1015, 1947.

- GRIMALT, O. SUNYER, J.; MORENO, V.; AMARAL, O. SALA, M.; ROSEL, R.; JOSEP, M.A.; ALBAIGES, J.-Risk excess of soft-tissue sarcoma and thyroid cancer in community exposed to airborne organochlorinated compound mixtures with a high hexachlorobenzene content. **Int. J. Cancer**, **56**:200-203, 1994.
- GUERZONI, M.E.; DEL CUPOLO, L.; PONTI, I. - Mutagenic activity of pesticides **Riv. Sci. Tecnol. Aliment. Nutr.**, **6**: 161-5, 1976.
- GUPTA, S.C.; SAHAI, R.; GUPTA, N. - Cytogenetic effects of malathion on buffalo blood cultures. **Current. Sie.**, **57**: 161-9, 1988.
- GUILD W.R.; YOUNG J.V.; MERRIL J.P. - Anuria due to carbon tetrachlorid intoxication . **Ann. Intern. Med.**, **48**: 1221-7, 1958.
- HAGMAR, L.; HOGSTEDT, B.; WELINDER, H.; KARLSSON A.; RASSNER, F. - Cytogenetic and hematological effects in plastic workers exposed to styrene. **Scand. J. Work Environ. Health**, **15**: 136-141, 1989.
- HAENEY, M.-Introduction to clinical imunology. 1o. edition. Update. London, 1985.
- HANSEN, M.F. & CAVENEE, W.K. - Genetics of cancer predisposition. **Cancer Res.**, **47**: 5518-5527, 1987.
- HANSTEEN, J.L.; JELMERT, O.; TORGRIMSEN, T.; FORSEEND, B. - Low human exposure to styrene in relation to chromosome breaks, gaps and sister chromatid exchanges. **Hereditas**, **100**: 87-91, 1984.
- HANNINGTON, J.M; WHITLY, H; GRAY, C.N.; REID, F.J.e cols. - Renal desease and occupational exposure to organaic solvents: a case referent approach. **Br. J. Ind. Med.**, **46**: 643-50, 1989.
- HARDIN, B.L. Jr. - Carbon tetrachloride poisoning: A review. **Ind. Med. Surg.**, **23**:93-105, 1954.

- HARDIN, B.D.; BOND, G.P.; SIKOV, M.R.; ANDREW, F.D.; BELILES, R.P.; NEIMEIER, R.W. - Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. **Scand J Work Environ Health**, 7: 66-75, 1981.
- HARDIE, D.,N., F. - Chlorocarbons and chlordrydrocarbons. tetrachloroethylene (1964). In . IARC: Some halogenated hydrocarbons. Monographs on the avaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol 20: 491-313, Lyon 1979.
- HARRINGTON, J.M. - One hundred and fifty years of occupational medicine: progress or merely change? **Helath Hyg.**, 8: 132-42, 1987.
- HARRINGTON, J.M.; WHITBY, H.; GRAY, C.N.; REID, F.J.; CAW, T.; WATERHOUSE, J.; A renal disease and occupational exposure to organic solvents: a case referent approach. **Br. J. Ind. Med.**, 46: 643-50, 1989.
- HARTMAN, D.E. ed.-Neuropsychological Toxicology. Prgamon Press. University of Illinois. Medical Center .Chicago. 1988p. p. 4 -35.
- HATCH, T.F. -The role of permissible limits for hazardous air borne substances in the working environment in the prevention of occupational disease. **Bull.Word Health Org.**,47: 151-9, 1972.
- HAYASHI, M.; SOFUNI, T.; ISHIDATE, M. JR. - Kinetics of micronucleus formation in relation to chromosomal aberrations in mouse bone marrow. **Mutat. Res.**127: 129-37, 1984.
- HEDNER, K.; HOGSTEDT, B.; KOLMIN, A.M.; MARK-VENDEL, E.; STRÖMBECK, B.; MITELMAN, F. - Sister-chromatid exchanges and strutural chromosome aberrations in relation to age and sex. **Hum. Genet.** , 62: 305-9, 1982.
- HEDDLE, J.A. - A rapid *in vitro* test for chromosome damage. **Mutat. Res.**, 18: 187-90, 1973.

- HEDDLE, J. & CARRANO, A.V. - The DNA content of micronuclei induced in mouse bone marrow by gamma-radiation: evidence that micronuclei arise from acentric chromosomal fragments. **Mutat. Res.** **44**: 63-9, 1977.
- HEMMINSKI, K. - Use of chemical, biochemical, and genetic markers in cancer epidemiology and risk assessment. **Am. J. Ind. Med.**, **21**: 65-76, 1992.
- HEIM, S. & MITELMAN, F. - ed. Cancer cytogenetics. New York. Alan R. Liss. Inc., 1987.
- HEMOCENTRO. Universidade Estadual de Campinas- Projeto Integrado de Estudo da Hemotoxicidade do Benzeno e Pesticidas. 1992 [documento].
- HERATH, J.L.; JALA, S.M.; EBERT, M.J.; MARTSOLF, J.T. - Genotoxicity of the organophosphorus insecticide malathion based on human lymphocytes in culture. **Cytologia**, **54**: 191-5, 1989.
- HEXACLOROBENZENO. Anais de la Primera Jornadas Nacionales. Barcelona, 1988. 245p.
- HIGHLAND, J.H. - ed. Hazardous waste disposal. Arbour Science Publishers- Michigan, 1982.
- HOAR, S.K. - Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft tissue sarcoma. JAMA (1986). In: LOPES, E.R. MENDONÇA, G.A.S.; MATTOS, I.E.; FONSECA, L.A.M.F.; SAKAMOTO, L.H.; GOLDFARB, L.M.C.S.; CURADO, M.P.; AGUINAGA, S.; SILVA, V.L.C.-ed. Cancer e Meio Ambiente-Saúde Ambiental e Desenvolvimento, Vol 2, São Paulo- ed. HUCITEC/ ABRASCO. 1992. 308p.
- HODA, M. & SINHA, S. - Protective role of ascorbic acid and vitamin B-complex against pesticide-induced clastogeny in bone marrow cells of mice. **Internat.J. Vit. Nutr. Res.**, **61**: 155-8, 1991.

- HÖGSTEDT, C.; MALNGRIST, N.; WADMAN, B. - Leukemia in workers exposed to ethylene oxide. **J. Am. Med. Ass.**, **241**: 1132-3, 1979a
- HÖGSTEDT, C.; ROHLEN, O.; BERNDTSSON, B.S.; AXELSON, O.; EHREMBERG, L. - A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. **Br. J. Ind. Med.**, **36**: 276-80, 1979b.
- HÖGSTEDT, B.; HEDNER, K.; MARK-VENDEL, E.; MITELMAN, F.; SCHÜTZ, A.; SKERFVIN, S. - Increased frequency of chromosome aberrations in workers exposed to styrene. **Scand. J. Work Environ. Health**, **5**: 333-5, 1979a.
- HÖGSTEDT, B.; KOLNIG, A-M.; MITELMANN, F.; SCHÜTZ, A. - Correlation between blood-lead and chromosomal aberrations. **Lancet**, **2**: 262, 1979b.
- HÖGSTEDT, B.; GULLBERG, B.; MARK-VENDEL.; MITELMAN, F.; SKERFVING, S. - Micronuclei and chromosome aberrations in bone marrow cells and lymphocytes of humans exposed mainly to petroleum vapors. **Hereditas.**, **94**: 179-87, 1981.
- HÖGSTEDT, B.; ÄKERSSON, B.; AXELL, K.; GULBERG, B.; MITELMANN, F.; PERO, R.W.; SKERFVING, S.; WELINDER, H. Increased frequency of lymphocyte micronuclei in workers producing reinforced polyester resin with low exposure to styrene. **Scand. J. Work Environm. Health**, **9**: 241-6, 1983.
- HÖGSTEDT, B.; GULBERG, B.O.; HEDNER, K.; KOLNIG, A.M.; MITELMAN, F.; SKERFVING, S.; WIDEGREEN, B.; - Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. **Hereditas**, **98**: 105-13, 1983.
- HÖGSTEDT, B. - Micronuclei in lymphocytes with preserved cytoplasm. A method for assessment of cytogenetic damage in man. **Mutat. Res.** **130**: 63-72, 1984.

- HÖGSTEDT, B.; KARLSSON, A.; HOLMEM, A. - Frequency of micronuclei in human peripheral lymphocytes stimulated in vitro by phytohemagglutinin and pokeweed mitogen. **Hereditas**, **109**: 53-5, 1988.
- HÖGSTEDT, B.; HOLMEN, A.; KARLSSON, A.; RAIHLE, G.; NILLIUS, K.; VESLUND, K. - Gasoline pump mechanics had increaser frequencies and size of micronuclei in lymphocytes stimulated by pokeweed mitogen. **Mutat. Res.**:263, 1991.
- HOWELL, W.H.: The life history of the formed elements of the blood, especially of the red corpuscles. **J. Morphol.**, **4**: 57-116, 1891.
- HOWE, W.; STONARD, M.D.; WOOLEN, B.H. - The use of human biological measurements for safety evaluation in the chemical industry (1986), in: WORDEN, A.N., PARKE, D.V., MARKS, J. (Eds.) The future of predictive safety evaluation, MTP Press, Lancaster, pp 63-78.
- HUANG, C.C.: - Effect on growth but not on chromosomes of the mammalian cells after treatment with organophosphorus insecticides. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, **142**: 36-40, 1973.
- HUGHES, J.P. - Hazardous exposure to some so-called safe solvents. **J. Am. Med. Assoc.**: 234-7, 1956.
- IKEDA, M.; KOIZUMI, A.; WATANABE, T.; ENDO, A.; SATO, K. - Cytogenetic and cytokinetic investigations on lymphocytes from workers occupationally exposed to tetrachloroethylene. **Toxicol. Lett.**, **5**: 251-6, 1980.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC)-Carbon tetrachloride. Lyon, Monographs on the avaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans , 1972. p. 53-60[28].

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC)-Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon, 1979. p.155-78 [20].

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC)-Some halogenated hydrocarbons. Lyon. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, 1979. p.491[20].

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC)- Research on Cancer (IARC)-Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans. Lyon. Monographs on the Evaluation the Carcinogenic Risk of Chemical to Humans, Lyon.1982 V.1(suppl. 4).

INSTITUTO NACIONAL DE PREVIDÊNCIA SOCIAL(INPS)- Circular No. 03. São Paulo, 1987.

INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA E PREVIDENCIA SOCIAL (INAMPS) Circular No. 297 . São Paulo, 1987.

INGR, I.-Residues of perchloroethylene and gasoline in rendered fats and in feed meal. **Chem Abstr**, **86**: 70192, 1973. In . International Agency for Research on Cancer (IARC): Some halogenated hydrocarbons. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans, Lyon. 1979. p. 491[20].

INTERNATIONAL SYSTEM FOR HUMAN CYTOGENETIC NOMENCLATURE (ISCN). ed. An International System for human cytogenetic nomenclature-High resolution banding. Swizerland by Buchdruckerei Schöler, Biel Library of Congress Catalog Card Number 81-83301.1981.

ISHIDATE, M.; SOFUNI, T.; YOSHIKAWA, K.- Chromosomal aberration tests in vitro as a primary screening tool for environmental mutagens and or carcinogens. **Gann. Monogr. Cancer Res.**27: 95-108, 1981.

- IVETT, J.L.; BROWN, C.; RODGERS, B.E.; ANDERSON, M.A.; RESNICK, M.A.; ZEIGER, E. - Chromosomal aberrations and sister chromatic exchange tests in Chinese hamster ovary cells in vitro: IV. Results with 15 chemicals. **Environ. Mol. Mutagen.**, **14**: 165-87, 1989.
- JABLONICKÁ, A.; KARELOVÁ, J.; POLÁKOVÁ, H.; VARGOVÁ, M. - Analysis of chromosomes in peripheral blood lymphocytes of styrene-exposed workers. **Mutat. Res.** **206**: 167-9, 1988.
- JANTUNEN, K.; MÄKI-PAKKANEN, J.; NORPPA, H. - Induction of chromosome aberrations by styrene and vinyl-acetate in cultured human lymphocytes: dependence on erythrocytes. **Mutat. Res.**, **159**: 109-16, 1986.
- JARKMAN, S.; SKOOG, K.O.; NILSSON, S.E.G. - The c-wave the electroretinogram and the standing potential of the eye as highly sensitive measures of effects of low doses of trichloroethylene, methylchloroform and halothane. **Doc. Ophthalmol** **60**: 375-382, 1985.
- JENSSEN, D.; RAMEL, C.; GOTHE, R. - Induction of micronuclei by frame shift mutagens at the time of nucleus expulsion in mouse erythroblasts. **Mutat. Res.**, **26**: 553-5, 1974.
- JENSSEN, D. & RAMEL, C. - The micronuclei test as part of a short-term mutagenicity test program for the predictions of carcinogenicity evaluated by 143 agents tested. **Mutat. Res.**, **75**: 191-202, 1980.
- JOHNSON, R.L.; GEHRING, P.J.; KOCIBA, R.J.; SCHWERTZ, B.A. - **Environ. Health Perspect.**, **5**: 171, 1973.
- JOLLY, M.J. - Sur l'évolution des globules rouges dans le sang des embryons de mammifères. **C.R. Soc. Biol. (Paris)**, **58**: 593-5, 1905.

- JONES, T. - The industrial hygiene profession- adapting to changes. **Am. Ind. Hyg. Assoc. J.**, **49(12)**: 593-9, 1988.
- JONES, A.Y.; ANDERSON, D.; JENKINSON, P. - Effect of occupational exposure to benzene on phytohemagglutinin (PHA) stimulated lymphocytes in man. **Br. J. Industr. Med.**, **45**: 516-22, 1988.
- KARLSSON, J.E.; ROSENGREN, L.E.; KJELLSTRAND, P.; HAGLID, K.G. - Effects of low-dose inhalation of three chlorinated aliphatic organic solvents on deoxyribonucleic acid in gerbil brain. **Scand. J. Work Environ. Health** , **13**:453-8, 1987.
- KATZ, R.M. & TOWETT, D. - Female laundry and dry-cleaning workers in Wisconsin: A mortality analysis. **Am. J. Public. Health**, **71**: 303-7, 1981.
- KELSEY, K.T.; SMITH, J.J.; HAMMOND, S.K.; LETZ, R.; LITTLE, J.B. - sister-chromatid exchanges in lymphocytes from styrene-exposed boat builders. **Mutat. Res.** **241**: 215-21, 1990.
- KHERA, K.S. - Teratogenicity and dominant lethal studies on hexachlorobenzene in the Sherman strain rat: A preliminary study. **Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.**, **8**: 653-664, 1974.
- KIMBROUGH, R.D. & LINDER, R.E. The toxicity of technical hexachlorobenzene in the Sherman strain rat: A preliminary study. **Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.**, **8**: 653-64, 1974.
- KIPARISOVA, L.S. & STEPANENKO, V.E. Gas-chromatographic determination of some chlorinated hydrocarbons in the air industrial installations. 8127 t., 1976. In: International Association for Research on Cancer (IARC)- Some halogenated hydrocarbons. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Lyon. 1979. p. 491.

- KITAMURA, S. & FERREIRA, L.R. Câncer Ocupational: Introdução ao Tema e Proposta para uma Política de Prevenção e Controle. São Paulo, Fundação Oncocentro de São Paulo, 1991 [documento].
- KLEBANOFF, S.J. & PINCUS, S.H. - Hydrogen peroxide utilization in myeloperoxidase-deficient leukocytes: a possible microbicidal control mechanism. **J. Clin. Inves.** 50: 2226-9, 1971.
- KLEBANOFF, S.J. & ROSEN, H.- The role of myeloperoxidase in the microbicidal activity of polymorphonuclear leukocytes. **Ciba Foundation Symposium** 65:263-81, 1979.
- KLEIN, G. & KLEIN, E. Evalution of tumours and the impact of molecular oncology. **Nature**, 315: 190-5, 1985.
- KLIESCH, U.; DANFORD, N.; ADLER, I.-D- Micronucleus test and bone-marrow chromosone analysis. A comparison of 2 methods *in vivo* for evaluating chemically induced chromosomal alteration. **Mutat. Res.** 80:321-32, 1981.
- KNUDSON, A.G.-Mutation and Cancer. Statistical Study of retinoblastoma. **Proc. Na. Acad. Sci. USA.** 68:820-3, 1971.
- KNUDSON, A.G. & STRONG, L.C. Heredity and cancer in man. **Prog. Med. Genet.**, 9: 113-158, 1973.
- KOBAYASHI, K.; AKITAKE, H.; TOMIYAMA, T. ed.- Nippon Suisan Gakkaishi, 1970. p.103 (36). In : CROSBY, D.G. Environmental Chemistry of pentachlorophenol. Department of Environmental Toxicology. University of California, USA, 1981.
- KORPELA, M.; HANNAT. - Effects of industrial organic solvents on human erythrocyte membrane adenosine triphosphatase activities in vitro. **Scand. J. Work Environ. Health** , 13: 513-517, 1987.

- KOVACS, G.; KUNG, H.F. - Non homologous chromatid exchanges in hereditary and sporadic renal cell carcinomas. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **88**: 194-198, 1991.
- KUNDIEV, J.I. & NAVAKATIKYAN, A.D. ed. - Study of combined effects. In: KARVONEN, M. & MIKHEEV, M.I.- Epidemiology of occupational health. Copenhagen, WHO, 1986 [CWHO European series no. 20].
- KYRKLUND, T. - The use of experimental studies to reveal suspected neurotoxic chemicals as occupational hazard: acute and chronic exposures to organic solvents. **Am. J. Ind. Med.**, **21**:15-24, 1992.
- LAMBRECHT, R.W.; ERTUK, E.; GRUNDEN, E.E.; PETERS, H.A.; MORRIS, C.R.; BRYAN, G.T.-Hepatocarcinogenicity of chronically administered hexachlorobenzene in rats. **Fed. Proc.** **42**: 786, 1983.
- LARSBY, B.; THAM, R.; ERIKSSON, B.; HYDÉN, D.; ÖDKVIST, L.; LIEDGREN, C.; BUNNFORS, I. - Effects of trichloroethylene on the human vestibulo-oculomotor system. **Acta Otolaryngol.** **101**: 193-199, 1986.
- LAURELL, A.C. & NORIEGA, M. ed.-Processo de Produção e Saúde: Trabalho e Desgaste Operário. São Paulo, Hucitec : 99-144, 1989.
- LAWERYYS, R. & BERNARD, A. La surveillance biologique de l'exposition aux toxiques industriels. **Scand. J. Work Environ. Health**, **11**: 155-64, 1985.
- LEONI, V. & D'ARCA, S.V. - Experimental data and critical review of the occurrence of hexachlorobenzene in the Italian environment. **Sci. Total. Environ.**, **5**: 253-272, 1976.
- LI, F.P.; FRAUMENI, J.F. - Soft-tissue sarcomas, breast cancer and others neoplasms. A familial syndrome. **Ann. Intern. Med.** **71**: 747-751, 1969.
- LIEBER, R.R. Trabalho em Turnos e Riscos Químicos: O Horário de Trabalho como Fator Interveniente no Efeito Tóxico. São Paulo. 1991. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Saúde Pública da USP.

- LIVINGSTON, G.; REED, R.; OLDSON, B.; LOCKEY, J. - Induction of nuclear aberrations by smokeless tobacco in epithelial cells of human oral mucosa. **Environ. Mol. Mutagen**, **15**: 136-144, 1990.
- LONKLE, J.P.; CAMP, B.J.; WELCH, B.E. - Trace composition of human respiratory gas. **Arch. Environ. Health**, **30**: 290-295, 1975.
- LOVE, D. & DAVIES, W. - Duchenne muscular dystrophy: the gene and protein. **Mol. Biol. Med.**, **6**: 7-17, 1989.
- LYNCH, H.T.; KRUSH, A.J.; MULCAHY, G.M.; REED, W.B. - Familial occurrences of a variety of premalignant disease and uncommon malignant neoplasms. **Cancer**, **38**: 1470-4, 1979.
- MACHADO, P.A.L. *Direito ambiental Brasileiro*, 4a. ed. São Paulo, Malheiros, 1992.
- MacCOLLISTER, D.D.; BEAMER, W.H.; ATCHINSON, G.J. et al. Absorption, distribution and elimination of radioactive carbon tetrachloride by monkeys upon exposure to low vapor concentrations. **J. Pharmacol. Exp. Ther.** **102**: 111-24, 1951.
- MacDERMOTT, W.V. & Hardy, H.Z. - Cirrhosis of the liver following chronic exposure to carbon tetrachloride. **J. Occup. Med.**, **5**: 249-51, 1963.
- MacGREGOR, J.T.; WEHR, C.M.; GOULD, D.H. - Clastogen-induced micronuclei in peripheral blood erythrocytes: the basis of an improved micronucleus test. **Environ. Mutagen**, **2**: 43-50, 1980.
- MacGREGOR, J.T.; SCHLEGEL, R.; CHOY, W.N. ed. - Micronuclei in circulating erythrocytes: A rapid screen for chromosomal damage during routine toxicity testing in mice. In: HAYES, A.W.; SCHEMELL, R.C. AND MIYA, T.S; *Developments in the Science and practice of Toxicology*. New York: Elsevier, 1983. p.555-8.
- MacLEAN, A.E.M. ed. - Hazards from chemicals: scientific questions and conflicts of interest. *Proc. R. Soc. Lond.*, 1979. p. 179-97[8].

- MAHELOVA, E.; UHNAK, J.; SACKMAUEROVA, M. - Hexachlorobenzene residues in the environment. **Chem. Abstract**, **88**: 16714, 1977.
- MÄKI-PAAKKANEN, J. - Chromosome aberrations, micronuclei and sister-chromatid exchanges in blood lymphocytes after occupational exposure to low levels of styrene. **Mutat. Res.**, **189**: 399-406, 1987.
- MÄKI-PAAKKANEN, J. & NORPPA, H. - Induction of micronuclei by vinyl acetate in mouse bone cells and cultured human lymphocytes. **Mutat. Res.**, **190**: 41-5, 1987.
- MÄKI-PAAKKANEN, J.; WALLES, S.; OSTERAMN-GOLKAR, S.; NORPPA, H. - Single-strand breaks, chromosome aberrations, sister-chromatid exchanges and micronuclei in blood lymphocytes of workers exposed to styrene during the production of reinforced plastics. **Environ. Mol. Mutagen**, **17**: 27-31, 1991.
- MÄKI-PAAKKANEN, J.; HUSGAFVEL-PURSLAINEN, K.; KALIOMÄKI, P.L.; TUOMINEN, J.; SORSA, M. - Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. **J. Toxicol. Environ. Health**, **6**: 775-81, 1980.
- MALAMUD, D.; DIETRICH, S.A.; SHAPIRO, M. - Low levels of mercury inhibit the respiratory burst in human polymorphonuclear leukocytes. **Biochem. Biophys. Res. Comm.** **128**: 1266-9, 1963
- MARCHALL, J.L.; BOOTH, J.E.; WILLIAMS, J.W. - Characterization of the covalent mercury (II)-NADPH complex. **J. Biol. Chem.** **259**: 3033-6, 1984.
- MARGOLIN, B.H. & SHELBY, M.D. - Sister-chromatid exchanges: a reexamination of the evidence for sex and race differences in humans. **Environ. Mutagen.**, **7**: 63-72, 1985. [Suppl. 4].
- MARTENS, M. - Hexachloro 1,3 butadieno, 1981. [EEC no. 602. Commission of the European Communities. Anexo I of the directive 67/548/ ZEC].

- McCONNEL, G.; FERGUSON, D.M.; PEARSON, C.R. - Chlorinated hydrocarbons and the environment (1976). *ENDEAVOR*, 34, 13-18. In : Interantional Association for Research on Cancer (IARC): Some halogenated hydrocarbons. Monographs on the avaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans., Lyon, 1979. p.491 [20].
- MECKLER, L. C. & PHELPS, - Liver disease secondary to tetrachloroethylene and metabolites in blood and exhaled air by gas chromatography . **Int. Arch. Occup. Environ. Health.**, **35**: 155-163, 1966.
- MELAMED E. & LAVY S. Parkinsonism associated with chronic inhalation of carbon tetrachloride. **Lancet** , **1**: 1015, 1977.
- MEL'NIKOVA, L.V.; BELYAKOV, A.A.; SMIRNOVA, V.G.; KURENKO, L.T. - Sanitary chemical methods for determination of noxiuos substances encountered in the production of sodium pentachlorophenolate. **Grg. Tr. Prof. Zabol** .7:37-39 [Chem. Abstr., 84: 94734b]. In: Interantional Association for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to human. Lyon, 1979. p 155-178.[20]
- MENÉNDEZ, C.J.L.; MELCHOR, A.M.; GIRÓN, J.A.; MANZANO, L; GARRIDO, A.; ABREU, L; ALBILLOS, A.; DURÁNTEZ, A. - Increased IgM B cell differentiation lymphokine production by T lymphocytes from patients with primary biliary cirrhosis. **J. Hepatol.**, **20**: 446-453, 1994.
- MENG, Z. & ZHANG, L. - Observation of frequencies of lymphocytes with micronuclei in human peripheral blood cultures from workers in a sulphuric acid factory. **Environ. Mol. Mutagen.**, **15**: 218-220, 1990.
- MERETOJA, T.; VAINIO, H.; SORSA, M.; HÄRJÖNEN, H. - Occcupational styrene exposure and chromosomal aberrations. **Mutat. Res.**, **56**: 193-197, 1977.

- MERETOJA, T.; JÄRVENTAUŠ; SORSA, M.; VAINIO, H. - Chromosome aberrations in lymphocytes of workers exposed to styrene. **Scand. J. Work Environ. Health**, **4**: 259-264 [Suppl. 2], 1978.
- MESQUITA, A., S. - Resíduos Tóxicos industriais organoclorados em Samaritá: um Problema de Saúde Pública. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 1994.
- MIALE, J.B.- Laboratory Medicine hematology, 6th. ed. St. Louis. CV Mosby Co., 1982.
- MIGLIORE, L.; NIERI, M.; AMODIO, S.; LOPRIENO, N. - The human lymphocyte micronucleus assay: a comparison between whole blood and separated lymphocyte cultures. **Mutat. Res.**, **227**: 167-72, 1989.
- MIGLIORE, L.; PARRINI, M.; SBRANA, I.; BIAGINI, C.; BATTAGLIA, A.; LOPRIENO, N. - Micronucleated lymphocytes in people occupationally exposed to potential environmental contaminant: the age effect. **Mutat. Res.**, **256**: 13-20, 1991.
- MILLER, B.,M.; MADLE, S.; ALBERTINI, S. - Can a 'relatively simple' screening procedure for the detection of chemicals with aneugenic potencial be recommended at the moment? **Mutat. Res.**, **304**: 303-7, 1994.
- MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DE SÃO PAULO- Relatório técnico de vistoria realizada na Unidade Química de Cubatão. Fórum de Cubatão, processo no. 249/93, 1993[relatório].
- MINISTÉRIO PÚBLICO DO ESTADO DE SÃO PAULO- Acordo firmado entre o Sindicato dos Trabalhadores Químicos de Santos e a Rhodia S.A., Cubatão, 1995.
- MINISTÉRIO DO TRABALHO. Secretaria de Segurança e Saúde no Trabalho. D.F. Portaria Nº. 3, D.O.U. Seção I, No. 51, 16/3/94: 3745, 1993.
- MINISTÉRIO DA AGRICULTURA. Departamento Nacional de Produção de Produtos Fitossanitários, 1989.D.F. [Catálogo dos Defensivos Agrícolas].

- MINISTÉRIO DO TRABALHO. Secretaria de Segurança e Saúde no Trabalho. Benzeno.D.F.1993 [Subsídios Técnicos].
- MONSTER, A.C.; REGOEIN-PEETERS, W.; VAN SCHIJNDEL, A.; VAN DER TUIN, J. - Biological monitorin of occupational exposure to tetrachloroethene. **Scand. J. Environ. Health**, 9: 273-81, 1983.
- MONSTER, A.C. & ZIELHUIS, R.L.-Chlorinated hydrocarbom solvents. In: Human biological monitorinf of industrial chemical genis. Luxemburgo, 1983.p.67-91 e 96-104 [Comission of the European Communities].
- MONSTER, A.C.Biological Markers of Solvent Exposure. **Arch. Environ. Health**, 43, 2: 90-1, March-April, 1988.
- MOOREHEAD, P.S., NOWEL, P.C.; MELLMAN, W.J.; BATTIES, D.M. ; HUNGER, F.A.- Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. **Exp. Cell. Res.** 20:613-16, 1960.
- MOREL, C. E COLS. Pentachlorophenol C₆Cl₅-OH, pentachlorophenate de sódio C₆Cl₅-ONa. Paris, INPS, 1975.p.4 [Fiche Toxicologique n° 11].
- MORRIS, C.R.; CABRAL, J.R.P.ed.-Hexaclorobenzene: proceedings of an International Symposium-IARC, LYON. Oxford. University Press ,1985.
- MUÑOZ, J.J.; ENRÍQUEZ, S.R.-Porfirias tóxicas. Porfirias experimentales. Hexaclorobenceno. 1ª Jornadas Nacionales. Barcelona. Mayo,1988.p.23-4.
- MÜNZER M. VON & HEDER, K. ed.- Results of the occupational medicinal and technical inspection of dry-cleaning establishmensts. *Zbl. Arbeitsmed*, 22: 133-138 . In : World Health Organization (WHO) : *Envir. Health . Criteria* 31, Tetrachloroethylene. Geneva.1972 . p.48 [International Programme on Chemical Safy, 9].

NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH-NIOSH
(EUA) . Department of Health, Education and Welfare, DHEW Publication-
Criteria for Recommended Standard Occupational Exposure to carbon tetrachloride.
Washington, DC, 1975.p. 185[76].

NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH-NIOSH.
Department of Labor Occupational Safety and Health Administration-Occupational
Health Guideline for Pentachlorophenol. 1978. p.58.

NERTHERCORTT, J.R.; DAVIDOFF, L.L.; CURBOW, B.- Multiple chemical
sensitivities syndrome: toward a working case definition, **Arch. Environ. Health.**,
48: 19-26, 1993.

NICHOLAS, A.H.; VIENNE, M.; VAN DEN BERGHE, H. - Induction of sister-
chromatide exchanges in cultured human cells by an organophosphorus insecticide:
malathion. **Mutat. Res**, **76**: 167-172, 1979.

NISHIO, A., UYEKI, E.M. Induction of sister chromatid exchanges in Chinese hamster
ovary cells by organophosphate insecticides and their oxygen analogs. **J. Toxicol.**
Environ. Health, **8**: 39-46, 1981.

NORDENSON, I. & BECKMAN, L. - Chromosomal aberrations in lymphocytes of
workers exposed to low levels of styrene. **Hum. Hered.**, **34**: 178-82, 1984.

NORDIC STUDY GROUP- Nordic data base on somatic chromosome damage in humans.
Mutat. Res., **241**: 325-37, 1990.

NORPPA, H.; SORPA, M; PFÄFFLI, P.; VAINIO, H. - Styrene and styrene oxide induce
SCEs and are metabolised in human lymphocyte cultures. **Carcinogenesis**, **1**: 357-
61, 1980.

- NORPPA, H.; VAINIO, H.; SORSA, M. - Metabolic activation of styrene by erythrocytes detected as increased sister chromatid exchanges in cultured human lymphocytes. **Cancer. Res.**, **43**: 3579-82, 1983.
- NOVAES, T.C.P. & GRUENZNER, G. - Determinação dos Teores de Benzeno em Solventes Orgânicos Industriais Comercializados no Brasil e Propostas para a Prevenção do Risco Potencial de Benzolismo. **Rev. Bras. Saúde Ocupacional**, **9(36)**: 66-70, 1981.
- NOVAES, T.C.P. - Bases Metodológicas para Abordagem da Exposição ao Benzeno. São Paulo. 1992. Dissertação de Mestrado. Instituto de Química da USP.
- NOVAES, T.C.P. & PITOMBO, L.R.M. - Survey of occupational exposition to benzene in Brazil. A new role for analytical chemistry in occupational health. 8º. Congresso Mundial de Medicina Social. Guadalajara-Mexico, março de 1994a. Tema livre.
- NOVAES, T.C.P. & PITOMBO, L. R. M.A - Exposição Ocupacional ao Benzeno: uma Abordagem Evolutiva. Instituto de Estudos Avançados da USP/SP, 1994b [Coleção Documento-Série Ciências Ambientais].
- O'BERG, M.T. - Occupational cancer epidemiology. **Occup. Med.**, **2**: 61-9, 1987.
- ODUM, E.P. - ed. -Ecologia, 3a. Nueva. Interamericana. 1980. p. 79-82.
- OECD - The State of Environment in OECD Member Contries. Paris (1979) .In: Evaluation Epidemiologica de Riesgos Causados por Agents Químicos Ambientales, ECO/OPAS/OMS p. 111, 1988.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE . Métodos utilizados para estabelecer niveles admissibles de exposicion profesional a los agentes nocivos. Geneva, OMS, 1977.[IT 601]
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - Deteccion precoz del deterioro de la salud debido a la exposition profesional .Genebra. OMS, 1975.[IT 571]

- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - Principios y metodos para evaluar la toxicidad de las substâncias químicas (I). Mexico DC, OPAS/OMS, 1980. [Criterios de salud ambiental 6].
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - Efectos sobre la salud de las exposiciones combinadas en el medio de trabajo. Ginebra, OMS, 1981. [IT 662]
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - Deteccion precoz de enfermedades profesionales. Ginebra, OMS, 1987.
- ORGANIZAÇÃO INTERNACIONAL DO TRABALHO ed.- Encyclopaedia of Occupational Health and Safety . Technical Third ed. Geneva , OIT. 1983. p. 2374-5 [3].
- OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION-OSHA (EUA) - Occupational exposure to benzene. 1987. [Final rule,29-CFR Part 1910].
- PÁLDY, A.; PUSKÁS,N.; VINEZE, K.; HADHÁZI, M - Cytogenetic studies on rural populations exposed to pesticides. **Mutat. Res.**, **187**: 127-32, 1987.
- PASCOE, S. & GATEHOUSE, D. - The use a simple haematoxylin and eosin staining procedure to demonstrate micronuclei within rodent bone marrow. **Mutat. Res.**, **164**: 237-43, 1986.
- PEDROSO, M.F.M. & SIQUEIRA, M.E.P.B.- 1,1,1,Tricloroetano, tricloroetileno e percloroetileno: aspectos toxicológicos. **Rev. Bras. Saúde Ocupac.**, **74**: 43-51, 1991[19].
- PERERA, F.P.- molecular cancer epidemiology. A new tool in cancer prevention. **JNCI** **78**:887-98, 1982.
- PERLINGERO, R.C.R.- Função Celular em Indivíduos com Exposição Ocupacional ao Mercúrio. Tese de Mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1993.

- PETERS, S.H.A.; GOCMEN,A.; CRPPS,D.J.;BRYAN, G.T.;DOTRAMACS, I.-ed.
Epidemiology of hexachlorobenzene intoxication. *Nature*. London. 1961 p.189-499.
- PITOT, H.C.ed. - Principles of cancer biology: chemical carcinogenesis. In: de Vita, J. &
Vicent, T. Cancer : principles and nature of oncology. 2nd ed. Philadelphia. J.B.
Lippincott, 1985, p. 79-99.
- POHLOVA, H. & STRAM, R.J. - Cytogenetic analysis of peripheral lymphocytes of
workers occupationally exposed to styrene. **Mutat. Res.**, **147**: 314, 1985.
- PRAGER, B.; JACOBSON, P.; SCHMIDT, P.; STERN, D. - ed.-. Beilsteins Handbuch
der Organischen Chemie, 4th, , Berlin, Springer,1922. p. 205.[vol 5, syst. No. 464] In
: International Association for Research on Cancer- Monographs on the evaluation
of carcinogenic risk of chemicals to humans (IARC) 1979.156, [20].
- PROST, G.; TELL, J.P.; BERGERET, A.; DAVEZIE, P; NORMAND, J.C.-Intoler  nce
acquire aux solvants.**Arch. Mal. Prof.** **53 (3)**: 369-70, 1992.
- QUEIROZ, M.L.S.; ALMEIDA, M., GALL  O, M.I.; H  ECHR, N.F.- Defective
neutrophil function in workers occupationally exposed to lead. **Pharmacology &
Toxicology**, **72**:73-7, 1993.
- RADMAN, M., JEGGOP; WAGNER,R.- Chromosomal rearrangement and carcinogenis.
Mutat.Res., **98**:249-64, 1982.
- RAJ, A.S. & KATZ, M.- Corn oil and its minor constituents as inhibitors of DMBA-
induced chromosoal braks *in vivo*. **Mutat Res.** **136**:247-253, 1984.
- REALI, D., MARINO, F.D.; BAHRAMANDPOUR, S.; CARDUCCI, A., BORALE, R,
LOPRIENO, N. - Micronuclei in exfoliative urothelial cells and urine mutagenicity
in smokers. **Mutat. Res.**, **192**: 145-9, 1987.

- RECKNAGEL, R.O; GLENDE, E.A. JR. - Carbon tetrachloride hepatotoxicity. **Pharmacol. Rev.**, **19**: 145-208, 1967.
- RETROSEN, D. & GALLIN, J.I.-Disorders of phagocyte function. **Ann. Rev. Immunol.** **5**: 127-150, 1987.
- RHODIA S.A.-Unidade Química de Cubatão. Fabricação de Solventes Clorados. Cubatão. 1993 [relatório técnico].
- RIBEIRO, H. P. & LACAZ, F.A.C.- ed. De que adoecem e morrem os trabalhadores. IMESP/DIESAT, São Paulo, 1985.
- RICCARDI, U. M.ed. -Genetic Approach to Human Disease. New York. Oxford University Press, 1977.
- RICHARDS, C.D. & WHITE, A.E. - The actions of volatile anaesthetics on synaptic transmission in the dentate gyrus. **J. Physiol.** **252**: 241-57, 1975.
- RICHTER, E. & SCHIMID, A. - Hexachlorobenzene content in the whole blood of children . **Arch. Toxicol.** , **35**: 141-7, 1976.
- RIGGIANI, G. ed.- Anatomy of a TCDD Spill the Saveno Accident In: JINTENDA & SAXENA-Hazards Assessment of Chemicals: Current Developments, Academic Press 1983. [vol 5].
- RITA, P.; REDDY, P.P.; VENKATRAM REDDI, S. - Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh. **Environ. Res.**, **44**: 1-5, 1987.
- ROSS, D. & WEENING, R.S.-Defects in the oxidative killing of microorganisms by phagocytic leukocytes. **Ciba Foundation Symposium**, **65**: 225-262, 1979.
- ROWE, R. & UCHIDA, I. - Cardiac Malformations in Mongolism. **Am. J. Med.**, **31**: 726-35, 1961.

- RUIZ, M.A. - Estudo Morfológico de Medula Óssea em Pacientes Neutropênicos da Indústria Siderúrgica de Cubatão, Estado de São Paulo.Campinas (1989) Tese de Doutorado, FCM da UNICAMP.
- RUIZ, M.A.; VASSALO, J.; SOUZA, C.A. - Morphologic study of the metallurgical industrial of Cubatão, São Paulo, Brasil. **J. Occup. Med.** , **33**:83, 1991.[1].
- RUIZ,M. A.; AUGUSTO, L.G.S.; VASSALO,J.; VIGORITO, A.C.; LORAND-METZE, I.; SOUZA, C. A.- bone marrow Morphology in patients with Neutropenia Due to Chronic Exposure to Organic Solvents (Benzene): Early Lesions. **Path. Res.Pract.** **190**: 151-154, 1994.
- RUPA, D.S.; RITA, P.; REDDY, P.P.; REDDI, O.S. - Screening of chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of vegetable garden workers. **Human. Txicol.**, **7**: 333-6, 1988.
- RUPA, D.S.; REDDY, P.P.; REDDI, O.S.- Clastogenic effect of pesticides in peripheral lymphocytes of cotton-field workers. **Mutat. Res.**, **222**: 37-41, 1989.
- RUPA, D.S.; REDDY, P.P.; REDDI, O.S. - Frequencies of chromosomal aberrations in smokers exposed to pesticides in cotton fields. **Mutat. Res.**, **222**: 37-41, 1989.
- RUPA, D.S.; REDDY, P.P.; SREEMANNARAYANA, K.; REDDI, O.S. - Frequency of sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of male pesticide applicators. **Environ. Mol. Mutagen.**, **18**: 136-138, 1991.
- SALVADORI, D. M.; EIBEIRO, L.R.; PERIERA, C.A.; BECAK, W. - Cytogenetic effects of malathion on somatic and germ cells of mice. **Mutat. Res.**, **204**: 283-7, 1988.
- SANCHEZ, O.; ESCOBAR, J.J.; YUNIS, J.J.-A simple G-banding technique.**Lancet** **2**: 269, 1973.

- SARTO, F.; COMINATO, I.; PINTON, A.M.; BROVEDANI, P.G.; FACCIOLI, C.M.; BIANCHI, V.; LEVIS, A.G. - Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. **Mutat. Res.**, **138**: 185-195, 1984.
- SASS, R. - What's a name? The occupational hygienist's problem with threshold limit values. **Am. J. Ind. Med.**, **14**: 355-63, 1988.
- SAUNDERS, R.A.; BLACHLY, C.H. et al- Identification of volatile organic contaminants in Washington DC municipal water. **Water Res.** **9**:1143-5, 1975.
- SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO-Resolução SS. 184-Norma Técnica Referente ao Diagnóstico da Intoxicação e Controle da Exposição Ocupacional ao Benzeno. São Paulo. DOE.9/6/ 1993. Sec I.p.103-107.
- SCHMID, W. - Chemical mutagen testing in vivo somatic mammalian cells. **Agents Actions**, **3**: 77-85, 1973, 1973.
- SCHMID, W. - The micronucleus test. **Mutat. Res.**, **31**: 9-15, 1975.
- SEGURANÇA E MEDICINA DO TRABALHO.ed.-Portaria 3214. NR-15. São Paulo. Atlas. 1985. ed. 16.p.183-189.
- SHANBHAG, A; YANG,J.; LILIEN, J. ; BLACK, J.-Decreased neutrophil respiratory burst on exposure to cobalt-chrome alloy and polystyrene in vitro. **J. Biom. Mut. Res.**, **26**: 185-195, 1992.
- SHARLIN, H.I. ed.- Risk perception: changing the terms of the debate. **J. Haz. Mat.**, **21**:261-72, 1989. In: SMITH, G., BERG, J.: Down 's Anomaly. Edinburgh: Churchill Livingstone Press, 1976.p.-
- SIMONATO, L. & SARACCI, R.ed - Cancer, occupational. In: Encyclopedia and Occupational Health and Safety. 3rd ed. . Geneva, International Labour Officee, 1983. p. 369-75.

- SITCH, H.F.; SITCH, W.; PARIDA, B.B. - Elevated frequency of micronucleated cells in the buccal mucosa of individuals at high risk for oral cancer: betel quid chewers. **Cancer Lett.**, 17: 125-134, 1987.
- SLAVIUTSKY, I & KNUTILA, S. - Micronucleus formation in different lymphocyte subpopulations in peplomycin-treated and control cultures **Mutat. Res.**, 219-261, 1989.
- SLESINSKI, R.S. & GUZZIE, P.J.- Review of Recent Advances in the Development and Application of the Micronucleus Test System, in: Perspectives in Basic and Applied toxicology. Berjan Ballantyne (Brit). Cap IV, 1988.
- SMITH, A.R. - Optic atrophy following inhalation of carbon tetrachloride. **Arcind. Hyg. Occup. Med.**, 1: 348-51, 1950.
- SMITH, A.G.; CABRAL, J.R.P.-Liver-cell tumors in rats fed hexachlorobenzene. **Cancer Lett.** :169-172, 1980.
- SNYDERMAN, R. & GOETZL, E.- Molecular and cellular mechanisms of leukocyte chemotaxis. **Science** 213: 830-7, 1981.
- SOBTI, R.C.; KRISHAN, A.; PFAFFENBERGER, C.D. - Cytokinetic and cytogenetic effects of some agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro: Organophosphates. **Mutat. Res.**, 102: 89-102, 1982.
- SOPER, K.A.; STOLLEY, S.M.; GALLOWAY, S.M.; SMITH, J.G.; NICHOLS, W.W.; WOLMAN. - Sister-chromatid exchanges -SCE, report on control subjects in a study of occupationally exposed workers. **Mutat. Res.**, 129: 77-88, 1984.
- SORENSEN, J. & KROGH, J.M. - Cytogenetic studies in patients treated with trimetoprim-sulfamethoxazole. **Mutat. Res.** 89:91-4, 1981.

- SORSA, M.; PYY, L.; SALOMAA, S.; NYLUND, L.; YAGER, J.W. - Biological and environmental monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide in industry and hospital. **Mutat. Res.**, **204**: 465-79, 1988.
- SORSA, M. -ed. Monitorin of sister chromatid exchanges and micronuclei as biological endpoints. In BERLIN, A., DRAPER, M., HEMMINSKI, K., VAINIO, H. (EDS) : Monitorin Human Exposure to carcinogenic and Mutagenic Agents (IARC), Lyon, 1984. **Sci. Pub.**, **59** p.339-49.
- SPERLING, K. - ed. Frequency and origen of chromosome abnormalities in man. In: OBE, G.(ed) Mutations in man . Berlin. Spinger. Verlog, 1984.p.128-146.
- STERN, R.M.- Assessment risk of lung cancer for workers. **Arch. Environ. Health**, **38**:148-55, 1983.
- STEVENS, H.; FOSTER, F.M. - Effect of carbon tetrachloride on the nervous system. **Arch. Neurol. Psychiatry** , **70**: 635-49, 1953.
- STENGERS, I. - Quem tem medo da ciência? Ed. Siciliano, São Paulo, 1990.
- STICH, H.F.; SITCH, W.; ROSIN, R.; ROSSI, G.; LEVIS, A.G. ed.- The micronucleus test on exfoliated human cells .In: MUHAMMED, A. & VON BORSTEL, R.C. (EDS.) Basic and Applied Mutagenesis, Plenum, New York and London, 1985. p. 337-42.
- STOCKS, P. - Cancer of the stomach in the large towns of England and Wales 1921-1939. **Br. J. Cancer.**, **4**: 147-157, 1950.
- STOCKS, P. - Studies of cancer death rates at different ages in England and Wales 1921-1950. **Br. J. Cancer**, **7**: 283-302, 1953.
- STOKER, H.S. & SEAGER, S.L.ed. - Quimica Ambiental. Contaminação del aire y del agua. Blume Ecologia-Ed. Blume , 1981[12].

- STRAUSS, B. - Aplastic anemia following exposure to carbon tetrachloride. **J. Am. Med. Assoc.**, **155**: 737-39, 1954.
- TARLAU, E.S. - Industrial Hygiene with No Limits. **Am. Ind. Hyg. Assoc. J.** : **51**: A-9 e A-10, 1990. [Guest Editorial].
- TAWA, E.J. & HOLDSWORTH, D. ed.-A practical approach . Malignacy and adquirid abnormalities. Second edition. IRL Press at Oxford University press. 1992.p. 189-208 (II).
- THAM, R.; BUNNFORS, I.; ERIKSSON, B.; LINDGREN, S.; ÖDKVIST, L.M. Vestibulo-ocular disturbances in rats exposed to organic solvents. **Acta. Pharmacol Toxicol**, **54**: 58-63, 1984.
- THIESS, A. M. & FLEIG, I. - Chromosome investigations on workers exposed to styrene/polystyrene. **J. Occup. Med.**, **20**: 747-9, 1978.
- THIESS, S.M.; SCHWEGLER, H.; FLEIG, I. - Chromosome investigations in lymphocytes of workers employed in areas in which styrene-containing unsaturated polyester resins are manufactures. **Am. J. Industr. Med.**, **1**: 205-210, 1980.
- THOMAS, H. F. - Some observations on occupational higiene standards. **Ann. Occup. Hyg.**, **22**: 387-97, 1979.
- THOMAS, T.L.; DECOUFLE, P.; NOURE-ERASO, R. - Mortality among workers employed in petroleum refining and pethrochemical plants. **J. Occup. Med.**, **22**: 97-103, 1980.
- TICE, R.R.; SAWEY, M.J.; DREW, R.T.; CRONKITE, E.P. - Benzene-induced micronuclei (MN) in the peripheral blood (PB) of mice: a retrospective analysis. **Environ. Mutagen**, **6**: 421, 1984 [abstr.].
- TODD, S. & DAVIDSON, H.- ed. Diagnósticos clínicos e conduta terapêutica por exames laboratoriais. 16ed. Manole, São Paulo-SP, 1989 [vol.1 e 2].

- TOLA, S.; VILHUNEN, R.; TÖRVINEN, E.; KORKALA, M.L. - A cohort study of workers exposed to trichloroethylene. **J. Occup. Med.**, **22**: 737-40, 1980.
- TOLBERT, P.E.; SHY, C. M.; ALLEN, J.W. - Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: Methods development. **Mutat. Res.**, **271**: 69-77, 1992.
- TOMANIN, R.; BALLANIN, C.; BARTOLUCCI, G.B.; DE ROSA, E.; SESSA, G.; IANNINI, G.; CYPIRAGGI, A. R.; SARTO, F. - Chromosome aberrations and micronuclei in lymphocytes of workers exposed to low and medium levels of styrene. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**, **64**: 209-15, 1992.
- TORKELSON, T.R. - Redirection of industrial health. **Am. Ind. Hyg. Assoc. J.**, **44** (11): 781-7, 1983.
- TORZOS, R.J.; PETZOLD, G.L.; BRUNDEN, M.N. et al- The evaluation of sixteen carcinogens in the rat using the micronucleus test . **Mutat. Res.** **58**: 79-86, 1978.
- TRACEY, J.P. & SHERLOCK, P. - Hepatoma following carbon tetrachloride poisoning. **State J. Med.**, **68**: 2202-4, 1968.
- TRENSE, E. VON & ZIMMERMANN, H. ed.- Fatal poisoning by inhalation resulting from the long-term action of Perchloroethylene vapours(1969). Zbl. Arbeitsmed, 19:131-137. In:Criteria, 31, Tetrachloroethylene.World Health Organization Environmental Health(WHO) Geneva. 1984. p.48. [International Programme on Chemical Safy, 9]
- TUOMINEN, J. & SORSA, M. - Toluene-exposed workers and chromosome aberrations. **J. Toxicol. Environ. Health**, **6**: 775-781, 1980.
- TUSHIMOTO, T. & MATTER, B.E. - *In vivo* cytogenetic screening methods for mutatuion, with special references to the micronucleus test. **Arch. Toxicol.****42**:239-48, 1979.

- TUTTLE, T.C.; WOOD, G.D.; GREYER, C.B.ed. - Behavioral Solvents and neurological evaluation of workers exposed to perchloroethylene (1976). Final report for a Contract HSM 99/73/35. Westinghouse Behaviour Services Centre. Columbia. In: World Health Organization (WHO). Environmental Health Criteria, 31, Tetrachloroethylene. Geneva.1984. p.48 [International Programme on Chemical Safety, 9].
- TYLER, T.R. & BALLANTYNE, B.ed. - Practical assessment and communication of chemical hazards in the workplace. In: BALLANTYNE, B. Perspectives in basic and applied toxicology. London, Wright, 1988.p. 330-78.
- VÄHÄKANGAS, K. & PELKONEN, O. ed- Host variations in carcinogen metabolism and DNA repair. In : LYNCH, H.T., HIRAYAMA, R. Genetic Epidemiology of Cancer. Stok. Boca Raton: CRC Press.1989.p.6-40.
- VAINIO, H.; NORPPA, H.; BELVEDERE, G.ed. - Metabolism and mutagenicity of styrene and styrene oxide, in: JÄRVISALO, J.; PFÄFFLI, P.; VAINIO, H. , Industrial Hazards of Plastics and Synthetic Elastomers. New York, Liss, 1977.p.215-25.
- VANHOORNE, M. - Upgrading occupational epidemiology and standard setting by improved exposure monitoring. **Am. J. Ind. Med.**, **14**: 733-4, 1988.
- VAN BAO, T.; SZSBO, I.; RUZICKA, P.; CZEIZEL, A. - Chromosome aberrations in patients suffering acute organic phosphate insecticide intoxications. **Humangenetik**, **24**: 33-57, 1974.
- VERBEEK, J.; VAN DIJK, F.J.H.; DE VRIES, F.F. - Non-auditory effects of noise in industry. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**, **58**: 333-5, 1986.
- VESELL, E.S. - Pharmacogenetic perspectives on susceptibility to toxic industrial chemicals. **Brit. J. Ind. Med.**, **44**: 505-9, 1987.

- VIGLIANI, E.C. & FORNI, A. - Benzene and leukemia. **Environ. Res.**, **11**: 122-7, 1976.
- VILLANUEVA, E.C.; JENNINGS, R.W.; BURSE, V.W.; KIMBROUGH, R.D. - Evidence of chlorodibenzo-p-dioxin and chlorodibenzofuran in hexachlorobenzene. **J. Agric. Food. Chem.**, **22**: 916-7, 1974.
- VON OETTINGEN, W.F. ed.- The halogenated hydrocarbons of industrial and toxicological importance. Amsterdam. Elsevier Publishing Company, 1978.p-.
- VOS, J.; LOVEREN, H.V.; WESTER, P.; VETHAAK, D. - Toxic effects of environmental chemicals on the immune system. **TIPS**,**10**: 289-93. 1989.
- WADE, A.E.; NORRED, W.P.; EVANS, J.S.-ed. Lipids in drug detoxification in: HATHCOCK, J.N.; COON, J.-Nutrition and Drug Interrelations. New York. Academic Press, 1978. p. 475-503.
- WAKAMATSU, C.T. & FERNÍCOLA, N.A.G.G. - ed. Intoxicação Profissional por Benzeno. In: MENDES R. - Medicina do Trabalho/Doenças Ocupacionais. Primeira edição, São Paulo. Sarvier, 1980, p. 479-86[cap.15].
- WALLACE, L.A.; PELLIZZARI, E.; HARTWELL, T. ROSENZWEIG, M ERIKSSON, M, SPARACINO, C, ZELON, H. -Personal exposure to volatile organic compounds. **Environ. Res.**, **35**: 293-309, 1984.
- WALDMAN, E. A. - Vigilância epidemiológica como prática de saúde pública. São Paulo, 1991. Tese de Doutorado, Faculdade de Saúde Pública da USP.
- WALTERS, M. & WISZKOWSKA, H. - Effects of malathion on the initiation and elongation steps of trascription. **Acta Biochimical Polonica**, **37**: 73-76, 1990.
- WATHERHOUSE, J. E COLS. - Cancer Incidence in five continents. Lyon. International Agency for Research on Cancer, 1982 [Scientific publication, Nº 42].

- WATANABE, T.; ENDO, A.; SATO, K.; OHTSUKI, T.; MIYASAKA, M. KOIZUMI, A.; IKEDA, M. - Mutagenic potential of styrene in man. **Industr. Health**, 19: 37-45, 1981.
- WATANABE, T.; ENDO, A.; KUMAI, M.; IKEDA, M. - Chromosome aberration and sister chromatid exchanges in styrene exposed workers with reference to their smoking habits. **Environ. Mutagen**, 5: 299-309, 1983.
- WATERS, M.; SANDU, S.; SIMMON, V.; MORTELMANS, K.E, MITCHELL, A.P. - Study of pesticide genotoxicity. **Basic Life Sci.**, 21: 275-326, 1982.
- WEINBERG, R.A. - Oncogenes, antioncogenes and the molecular bases of multitest carcinogenesis. **Cancer Res.**, 49: 3713-21, 1989.
- WEINBERG, R. - The Rb gene and the negative regulation of cell growth. **Blood**, 74: 529-32, 1989.
- WILD, D.-Cytogenetic effects in the mouse of 17 chemical mutagens and carcinogens evaluated by the micronucleus test. **Mutat. res.** 56:31-9-27, 1978.
- WILLIAM'S, P.L. - Pentachlorophenol an assessment of the occupational hazard. **American Industrial Hygiene association Journal. Akron** , 43: 799-810, nov, 1982.
- WILSON, A.K. - Breath analysis. Physiological bases and sampling techniques. **Scand. J. Work Environ. Health**, 12: 174-92, 1988.
- WIRTSHAFTER, Z.T. - Toxic amblyopia and accompanying physiological disturbances in carbon tetrachloride intoxication. **Am. J. Publ. Health** , 23: 1035-8, 1933.
- WHORTON, E.B. - Some experimental designs and analysis considerations for cytogenetic studies. **Environ. Mutagen.**, 7: 9-15, 1985. Suppl., 1.

- WÜNSCH, F° , V. - Riscos Ocupacionais e Câncer de Pulmão. São Paulo.1992. Tese de Doutorado. Faculdade de Saúde Pública da USP.
- YAGER, J.W.; PARADISM, W.M.; SYMANSKI, E.; RAPPAPORT, S.M. - Sister-chromatid exchanges induced in peripheral lymphocytes of workers exposed to low concentrations of styrene. **Prog. Clin. Biol. Res.**, **340c**: 347-56, 1990.
- YAMAMOTO, K.I. & KIKUSHI, Y. - A comparison of diameter of micronuclei induced by clastogens and by spindle poisons (1980). **Mutat. Res.**, **71**: 127-31, 1980.
- YARDLEY-JONES, ANDERSON, D. & JENKINSON, P. - Effect of occupational exposure to benzene on phytohaemagglutinin (PHA) stimulated lymphocytes in man. **Br. J. Ind. Med.**, **45**: 516-22, 1988.
- YODER, J.; WATSON, M.; BENSON, W.W. - Lymphocyte chromosome analysis of agricultural workers during extensive occupational exposure to pesticides. **Mutat. Res.**, **21**: 335-40, 1973.
- YUNIS, J.J.-ed. New Chromosomal Syndromes. New York. Academic Press, 1977.
- ZIELHUIS, R.L. & HENDERSON, P. - Definitions of monitoring activies and their relevance for the practice of occupational health. **Int. Arch. Occup. Environ. Health**, **57**: 249-57, 1986.
- ZIELHUIS, R.L. & WIBOWO, A.A.E. - Standard setting in occupational health: philosophical issues. **Am. J. Ind. Med.**, **16**: 569-98, 1989.
- ZEIGER, E. - Strategies and phylosophys of genotoxicity testing: What is the question?. **Mutat. Res.**, **304**: 309-14, 1994.
- ZEINAB, S.A.; HENDERSON, L.; COLE, R.J. - The human lymphocyte micronucleus assay: Response of blood lymphocytes to gama-irradiation and bleomycin. **Mutat. Res.**, **130**: 395-401, 1984.

ZHANG, L.; MOIRE, L.R.; KOLACHANA, P.; DAVISON, A.; SMITH, M.T. - Benzene metabolite, 1,2,4-benzenetriol, induces micronuclei and oxidative DNA damage in human lymphocytes and HL60 cells. **Environ. Mol. Mutag.**, **21**: 339-348, 1993.

ZIMMERMAN, H.J.-ed. Hepatotoxicity. New York, Appleton Century-Crofts, 1978.

9. ANEXOS

Tabela 1: Distribuição dos níveis séricos de hexaclorobenzeno em indivíduos expostos e não expostos aos organoclorados da UQC

GRUPO 1-FUNCIONÁRIOS E EX-FUNCIONÁRIOS DA UQC

NOME	HCB(ug/dl)
001-CLA	16,0
002-NSS	15,0
003-MA	13,4
004-JS	12,8
005-JSBF	12,5
006-OSB	12,3
007-JNTS	11,0
008-RRB	10,4
009-PST	9,8
010-WC	9,0
011-JJA	8,6
012-NP	8,5
013-RSCL	8,0
014-JCB	8,1
015-IDP	7,8
016-VRP	7,7
017-WRC	7,7
018-FVS	7,2
019-GRSL	7,2
020-OAC	7,2
021-ICC	7,0
022-JCB	6,8
023-JRFL	6,8
024-MFS	6,7
025-VASC	6,7
026-VDS	6,6
027-CAFV	6,4
028-JAA	6,4
029-JAS	6,1
030-LAS	6,0
031-MMM	6,0
032-VN	6,0
033-AM	5,6
034-ANN	5,1
035-GSS	5,1
036-MJF	5,1
037-BUOF	4,9
038-AOC	4,8
039-AAP	4,7
040-VAF	4,7
041-ENB	4,6
042-ONS	4,6
043-MSS	4,5
044-AO	4,4
045-FCR	4,4
046-FRRC	4,3
047-LCF	4,1
048-CO	4,0
049-JPS	4,0
050-AJS	3,8
051-JPN	3,8
052-CGF	3,7
053-ISC	3,5
054-MIA	3,5
055-LCFS	3,3
056-BAS	3,2
057-NPE	3,2
058-VSS	3,2
059-EBS	3,1
060-JCO	3,1
061-JG	3,0

062-JSC	3,0
063-CSL	3,0
064-CBS	2,9
065-JRRG	2,9
066-SP	2,9
067-LCPA	2,8
068-VQD	2,7
069-AFSB	2,6
070-JRP	2,6
071-MASM	2,6
072-AJS	2,5
073-BVPA	2,5
074-JADC	2,5
075-JR	2,5
076-EAS	2,4
077-JNSL	2,4
078-JAL	2,4
079-MFS	2,4
080-MGL	2,4
081-AOF	2,3
082-EAS	2,3
083-JMS	2,3
084-CAC	2,2
085-JNC	1,9
088-AT	1,9
089-FAMF	1,9
090-JJO	1,9
091-WO	1,9
092-CL	1,8
093-ERJ	1,8
094-JNF	1,8
095-MMSA	1,7
096-AC	1,5
097-JALF	1,5
098-RPP	1,5
099-SNS	1,5
100-GOS	1,4
101-CV	1,4
102-DS	1,4
103-LSS	1,3
104-WRS	1,3
105-ABS	1,3
106-HL	1,3
107-AS	1,2
108-CAM	1,2
109-ESS	1,2
110-JBC	1,2
111-RGS	1,2
112-JAC	1,2
113-JCG	1,2
114-ANS	1,1
115-LNS	1,1
116-MAMS	1,1
117-JSSJ	1,1
118-HB	1,1
119-DBL	1,0
120-JCAS	1,0
121-JEFS	1,0
122-MPJ	1,0
123-FER	0,9
124-HRS	0,9
125-IJS	0,9
126-JNO	0,9
127-LBA	0,9
128-ALS	0,8
129-AAO	0,8
130-FAQ	0,8
131-JCG	0,8
132-JAS	0,8
133-LCB	0,8
134-MRG	0,8

137-BD	0,7
138-EAA	0,7
139-JN	0,7
140-JCP	0,7
141-LMV	0,7
142-RPR	0,7
143-SCJ	0,7
144-WCF	0,7
145-ER	0,6
146-JAS	0,6
147-JACS	0,6
148-AJS	0,5
149-CST	0,5
150-FCC	0,5
151-MG	0,5
152-OGBO	0,5
153-VMM	0,5
154-OHG	0,4
155-APSN	0,4
156-FLF	0,4
157-JP	0,4
158-MTS	0,4
159-WTT	0,4
160-AFLF	0,3
161-ACM	0,3
162-CAS	0,3
163-DCS	0,3
164-FZC	0,3
165-GP	0,3
166-JPS	0,3
167-LAM	0,3
168-NGA	0,3
169-AS	0,3
170-CRC	0,2
171-JTF	0,2
172-FJL	0,1
173-GS	0,1
174-GSPA	0,1
175-IBM	0,1
176-JES	0,1
177-JAA	0,1
178-MC	0,1
179-RS	0,1

GRUPO 2-FUNCIONÁRIOS DE EMPREITEIRAS NA ÁREA DA UQC

NOME	HCB(ug/dl)
01-MAO (RESTAURANTE)	0,3
02-CGB (RESTAURANTE)	0,2
03-ESG (RESTAURANTE)	0,1
04-JES (RESTAURANTE)	0,08
05-VO L (RESTAURANTE)	0,08
06-RMR (RESTAURANTE)	0,05
07-MCS (RESTAURANTE)	0,04
08-MDD (RESTAURANTE)	0,04
09-MSS (RESTAURANTE)	0,03
10-LCS (MANUTENÇÃO)	1,3

GRUPO 3-FAMILIARES DE FUNCIONÁRIOS DA UQC

NOME	HCB(ug/dl)
1-RODRIGO GOMES THOMAZ	0,2
2-SANDRA REGINA G. THOMAZ	0,2

3-ANGELA M. C. ALVES MOURA	0.1
4-CLÁUDIA MARIA LOPES ERLER	0.1
5-CRISTIANE LOPES ERLER	0.1
6-PAULA GOMES THOMAZ	0.1
7-ANDRÉ LOPES DE PAULA HERLER	0.09
8-DIANE APARECIDA C. PEREIRA	0.05
9-ANA IRIS R. DA SILVA	NÃO DETECTADO
10-CARLA CRISTINA L. ALMEIDA	NÃO DETECTADO
11-EULER JESUS SANTOS	NÃO DETECTADO
12-EDUARDO SOUZA DA SILVA	NÃO DETECTADO
13-EDICLÉIA M. SANTOS	NÃO DETECTADO
14-JOSÉ WILSON DE J. SANTOS	NÃO DETECTADO
15-LEA MARIA	NÃO DETECTADO
16-MARIA CÉLIA S. DOS SANTOS	NÃO DETECTADO
7-WAGNER MARTIM CLEMENTE	NÃO DETECTADO
18-WELETON SILVA DOS SANTOS	NÃO DETECTADO

GRUPO 4-FUNCIONÁRIOS DE OUTRAS INDÚSTRIAS DE CUBATÃO

NOME	HCB(ug/dl)
01-J MC (UNION CARBIDE)	0.03
02-CAP (DOW QUÍMICA)	NÃO DETECTADO
03-WS (ULTRAFERTIL)	NÃO DETECTADO
04-ESF (CARBOCLORO)	NÃO DETECTADO
05-MS (LABORATÓRIO DE SANTOS)	NÃO DETECTADO
06-SC (IAP)	NÃO DETECTADO
07-WGC (CASA BERBARDO)	NÃO DETECTADO
08-AAS (UNION CARBIDE)	NÃO DETECTADO
09-HDA (IAP)	NÃO DETECTADO
10-JOS (ALBA)	NÃO DETECTADO
11-JFF(COPEBRAS)	NÃO DETECTADO
12-ABMS (ALBA)	NÃO DETECTADO
13-LML (PETROCOQUE)	NÃO DETECTADO
14-JBC(COPEBRAS)	NÃO DETECTADO
15-JPO (UNION CARBIDE)	NÃO DETECTADO
16-LS (DOW QUÍMICA)	NÃO DETECTADO
17-ABS (MANAH)	NÃO DETECTADO
18-JE (PETROCOQUE)	NÃO DETECTADO
19-CAR (ULTRAFERTIL)	NÃO DETECTADO
20-AJOC(COPEBRAS)	NÃO DETECTADO
21-RSO (GESPA)	NÃO DETECTADO
22-FCM (LAB. FOTOGRÁFICO)	NÃO DETECTADO
23-RMM (ULTRAFERTIL)	NÃO DETECTADO
24-RH (CARBOCLORO)	NÃO DETECTADO
25-PMF(ULTRAFERTIL)	NÃO DETECTADO
26-GS (AUTÔNOMO)	NÃO DETECTADO
27-JNJ (ESTIRENO)	NÃO DETECTADO
28-RN O (ULTRAFERTIL)	NÃO DETECTADO
29-J BS (ADUBOS TREVO)	NÃO DETECTADO
30-JLF (ULTRAFERTIL)	NÃO DETECTADO
31-JGG (CARBOCLORO)	NÃO DETECTADO
32-GSL (ALBA)	NÃO DETECTADO
33-ACL (CARBOCLORO)	NÃO DETECTADO
34-PML (CARBOCLORO)	NÃO DETECTADO
35-AFN (CARBOCLORO)	NÃO DETECTADO
36-AAS (ULTRAFERTIL)	NÃO DETECTADO

FONTE: LAUDOS DO INSTITUTO ADOLFO LUTZ -SEÇÃO DE ADITIVOS E PESTICIDAS RESIDUAIS-SP

Tabela 4: Caracterização individual de 85 trabalhadores expostos a organoclorados na Unidade Química de Cubatão, no período de 1993 a 1994.

Nº	NOME	IDADE ANOS	LOCAL ¹	FUNÇÃO ²	TEMPO DE TRABALHO ANOS	HCB ³ µg/dl	FUMANTE SIM=1 NÃO=0
01	CLA	54	TETRAPER	SUPERVISOR	17	16,0	1
02	AOF	39	TETRAPER	OPERADOR	10	2,3	0
03	JRP	37	MANUTENÇÃO	TÉC. INSTR.	6	2,6	1
04	JRFL	47	TETRAPER	OPERADOR	25	6,8	1
05	ABS	23	LABORATÓRIO	ANALISTA	5	1,3	0
06	AM	49	TETRAPER	SUPERVISOR	17	5,6	0
07	VRS	34	SINCRE	OPERADOR	6	1,5	0
08	JCG	30	SINCRE	OPERADOR	3	1,3	0
09	VASC	33	TETRAPER	OPERADOR	6	6,7	0
10	AC	33	TETRAPER	OPERADOR	7	1,5	1
11	CV	41	SINCRE	OPERADOR	6	1,4	0
12	EBS	24	SINCRE	OPERADOR	4	3,1	0
13	MAMS	26	LABORATÓRIO	ANALISTA	7	0,8	0
14	PST	42	TETRAPER	OPERADOR	17	7,2	0
15	JNT	40	SINCRE	OPERADOR	6	0,7	0
16	CL	31	TETRAPER	OPERADOR	4	1,8	0
17	LCF	42	TETRAPER	OPERADOR	19	4,1	1
18	LCS	33	MANUTENÇÃO	TÉC. INSTR.	4	1,4	0
19	IDP	39	TETRAPER	OPERADOR	4	7,8	0
20	RPR	28	SINCRE	OPERADOR	7	0,7	0
21	JES	41	SUP.TEC.	TEC.SEG.TRAB.	6	0,1	0
22	AJS	40	MANUTENÇÃO	ENCANADOR	11	2,5	0
23	BVPA	32	SINCRE	OPERADOR	4	2,5	0
24	AFSB	25	TETRAPER	OPERADOR	5	2,6	0
25	JNSL	26	TETRAPER	OPERADOR	6	2,4	0
26	JAS	38	SINCRE	OPERADOR	7	6,1	0
27	MGL	31	SINCRE	OPERADOR	10	2,4	1
28	CST	22	SINCRE	TEC.INDUSTR.	4	0,5	0
29	HLR	50	SINCRE	OPERADOR	4	1,3	0
30	JAC	48	SINCRE	OPERADOR	4	1,2	1
31	MTSS	22	LABORATÓRIO	ANALISTA	3	0,4	1
32	MFS	43	SUP. TÉC.	TÉC.SEG.TRAB.	18	2,4	0
33	JNTS	47	TETRAPER	OPERADOR	16	11,0	1
34	VQD	36	MANUTENÇÃO	TÉC.PLANEJ.	7	2,7	0
35	NQM	35	ADMINISTRAT	TEC.PLANEJ.	13	0,8	1
36	JMS	35	SINCRE	OPERADOR	5	2,3	0
37	DS	32	MANUTENÇÃO	ELETRICISTA	4	1,5	1
38	ALS	37	LABORATÓRIO	TÉCNICO 7		0,8	1
39	MJF	28	TETRAPER	OPERADOR	4	5,1	1
40	MMM	27	TETRAPER	OPERADOR	4	6,0	0
41	JSC	28	TETRAPER	OPERADOR	5	3,0	0
42	LSN	28	SINCRE	OPERADOR	4	1,1	1
43	JNF	39	MANUTENÇÃO	MECÂNICO	13	1,8	1
44	JRRG	49	TETRAPER	OPERADOR	17	4,3	0
45	NP	55	MANUTENÇÃO	ENCANADOR	7	8,5	0
46	AS	33	TETRAPER	OPERADOR	4	1,2	0
47	ISC	32	TETRAPER	OPERADOR	5	3,5	1
48	JSBF	28	TETRAPER	OPERADOR	13	4,5	0
49	JS	27	TETRAPER	OPERADOR	6	12,8	0
50	JR	31	SINCRE	OPERADOR	5	2,5	0
51	FAMF	40	TETRAPER	OPERADOR	16	3,4	0
52	OAC	45	TETRAPER	CHEFE	17	7,3	1
53	RRB	25	TETRAPER	OPERADOR	5	10,4	1
54	CBS	28	TETRAPER	OPERADOR	5	2,9	1
55	EAS	40	MANUTENÇÃO	ELETRICISTA	6	2,3	0
56	SNS	27	TETRAPER	OPERADOR	6	1,5	0
57	MSS	25	TETRAPER	OPERADOR	13	4,5	1
58	JAA	45	TETRAPER	SUP. INSTR.	17	6,4	0
59	LCPA	40	TETRAPER	OPERADOR	17	2,8	0
60	JCB	32	TETRAPER	OPERADOR	10	8,1	1

61	VAF	35	TETRAPER	OPERADOR	18	4.7	0
62	JJA	36	SINCRE	OPERADOR	7	8.6	0
63	WC	45	SINCRE	OPERADOR	8	9.0	0
64	IBM	37	TRANSPORTE	MOTORISTA	2	0.1	1
65	NPE	41	ADMINISTRAT	PLAN. MANUT.	21	3.2	0
66	VDS	46	TETRAPER	OPERADOR	18	6.6	1
67	CAFV	47	TETRAPER	OPERADOR	17	6.4	0
68	ICC	43	TETRAPER	SUPERVISOR	18	7.0	1
69	MFS	43	SUP. TEC.	TEC. SEG. TRAB	18	2.4	1
70	ESS	44	ADMINISTRAT	PORTARIA	17	1.2	0
71	CSL	32	MANUTENÇÃO	MECÂNICO	7	3.0	1
72	NSS	43	TETRAPER	PINTOR	10	15.1	0
73	JCAS	46	MANUTENÇÃO	ELETRICISTA	11	1.0	0
74	FAQ	40	ADMINISTRAT	CHEFE	10	0.8	0
75	DCS	36	TETRAPER	MECÂNICO	1	0.3	0
76	JAS	39	TETRAPER	PEDREIRO	2	2.1	1
77	AJS	40	TETRAPER	ENCANADOR	2	2.1	0
78	AJS	44	MANUTENÇÃO	ENCANADOR	14	3.8	1
79	GSL	32	MANUTENÇÃO	ENCANADOR	5	7.2	0
80	ANN	53	TETRAPER	CHEFE	17	5.1	0
81	GOS	28	TETRAPER	OPERADOR	4	1.4	0
82	AAO	52	MANUTENÇÃO	ELETRICISTA	10	4.4	1
83	PCR	45	MANUTENÇÃO	TEC. INTRU.	13	4.4	0
84	AAP	43	MANUTENÇÃO	MECÂNICO	22	4.7	1
85	AAO	52	MANUTENÇÃO	SUP. ELETR.	10	0.8	0

¹**LOCAL:** TETRAPER= UNIDADE PRODUTORA DE TERAACLORETO DE CARBONO E PERCLOROETILENO. SINCRE=INCINERADOR DE RESÍDUOS, ADMINISTRAT=ADMINISTRATIVO, SUP.TEC.=SUPERVISÃO TÉCNICA EM SEGURANÇA NO TRABALHO, ALMOXARIF=ALMOXARIFADO.

²**FUNÇÃO:** TEC. INSTR.=TÉCNICO DE INSTRUMENTAÇÃO, TEC. SEG. TRAB. = TÉCNICO EM SEGURANÇA NO TRABALHO, TEC.IND.= TÉCNICO INDUSTRIAL, TÉC. PLANEJ.= TÉCNICO DE PLANEJAMENTO. SUP.ELETR.=SUPERVISOR ELETRICISTA

³**HCB**=hexaclorobenzen.

Tabela 8: Distribuição de 15 casos de ex-funcionários da Unidade Química de Cubatão em função do tempo de afastamento, motivo do afastamento, tempo de trabalho e concentração de hexaclorobenzeno em amostras de sangue.

CASOS	TEMPO DE AFASTAMENTO ANOS	MOTIVO DO AFASTAMENTO ANOS	TEMPO DE TRABALHO	HCB ¹ ug/dl
01-CLA	2	aposentado	17	16,0
02-AOF	7	demitido	10	3,6
03-VRS	2	demitido	6	1,5
04-AJ	3	demitido	11	2,5
05-AFSB	1	demitido	3	2,6
06-JNSL	2	demitido	5	2,4
07-JAC	3	demitido	4	1,2
08-HLR	3	demitido	4	1,3
09-JRR	2	aposentado	17	4,3
10-OA	2	demitido	17	7,3
11-JAA	3	aposentado	17	6,4
12-VDS	1	demitido	18	6,6
13-ANN	3	aposentado	17	5,0
14-FCR	5	demitido	13	4,4
15-AAP	2	aposentado	22	0,6

¹HCB= hexaclorobenzeno

Tabela 9: Contagem de micronúcleos em 41 expostos a organoclorados na Unidade Química de Cubatão, no período de 1993 a 1994.

Nº	NOME	1ª LEITURA			2ª LEITURA			• (%)	3ª LEITURA		
		CB ¹	MN ²	%	CB	MN	%		CB	MN	%
1	CLA	500	8	1,5	500	10	2,0	+0,5			
2	JRP	500	3	0,6	500	5	1,0	+0,4			
3	JRFL	500	15	3,0	500	13	2,6	-0,4			
4	ABS	500	8	1,5	500	6	1,2	-0,3			
5	AM	500	16	3,2	500	15	3,0	-0,2			
6	VRS	500	13	2,1	500	15	3,0	+0,9	500	17	3,
7	JCG	500	12	2,4	500	13	2,1	-0,3			
8	VASC	508	18	3,5	509	14	2,8	-0,7	500	18	3,5
9	MAMS	510	21	4,1	500	7	1,4	-2,7	500	21	4,1
10	JNT	557	7	1,2	220	3	1,3	+0,1			
11	CL	505	5	1,0	268	3	1,1	+0,1			
12	LCF	508	12	2,4	357	3	0,8	-1,6	500	3	0,6
13	LCS	500	3	0,6	430	3	0,7	+0,1			
14	IDP	500	8	1,6	502	8	1,6	0,0			
15	RPR	514	4	0,7	500	4	0,8	+0,1			
16	JES	506	7	1,3	500	2	0,5	-0,8	500	3	0,6
17	AJS	506	3	0,6	500	2	0,5	-0,1			
18	BVPA	518	5	1,0	500	4	0,8	-0,2			
19	AFSB	500	11	2,2	500	8	1,6	-0,6	500	8	1,6
20	JNSL	500	24	4,8	500	3	0,6	-4,2	500	5	1,0
21	JAS	508	9	1,7	500	9	1,7	0,0			
22	MGL	500	10	2,0	500	11	2,2	+0,2			
23	CST	500	12	2,4	500	10	2,0	-0,4			
24	HLR	506	10	2,0	500	9	1,8	-0,3			
25	JAC	500	10	2,1	526	11	2,9	+0,8	500	10	
26	MTSS	500	10	2,0	208	5	2,4	+0,4			
27	NTS	500	8	1,6	517	9	1,7	+0,1			
28	JNTS	382	7	1,8	270	5	1,9	+0,1			
29	VOD	400	4	1,0	200	8	4,0	+3,0	500	5	1,0
30	NQM	252	6	2,3	300	7	1,8	-0,5			
31	JMS	244	10	4,0	200	15	7,5	+3,5	250	10	4,0
32	DS	500	12	2,5	500	35	7,0	+4,5	300	7	2,3
33	ALS	553	14	2,7	500	6	1,2	-1,5	500	14	2,8
34	MJF	594	7	1,2	500	10	2,0	+0,8	550	7	1,2
35	MMM	500	8	1,5	500	6	1,2	-0,3			
36	JSC	512	16	3,1	500	14	2,8	-0,3			
37	CBS	512	11	2,7	232	3	1,3	-1,4	550	14	2,7
38	EAS	500	20	4,0	500	7	1,4	-2,6	250	10	4,0
39	SNS	500	12	2,4	500	11	2,2	-0,2			
40	MSS	300	4	1,3	531	7	1,3	0,0			
41	VDS	500	15	3,0	400	11	2,5	-0,5			

¹CB= CÉLULAS BINUCLEADAS ²MN=MICRONÚCLEO

•=DIFERENÇA ENTRE 1ª e 2ª leitura

Tabela 10 : Caracterização de 41 casos de funcionários e ex-funcionários da UQC de acordo com a frequência de micronúcleos, a idade, o tempo de trabalho, o nível sérico de HCB e hábito de fumar.

CASOS		MN ¹ %	IDADE	Tt ²	HCB ³ ug/dl	FUMANTE sim=1, não=0
1	CLA	1,5	54	17	16,0	1
2	JRP	0,6	37	6	2,3	1
3	JRFL	3,0	47	25	6,8	1
4	ABS	1,5	23	5	1,3	0
5	AM	3,2	49	17	5,6	0
6	VRS	3,4	34	6	1,5	0
7	JCG	2,4	30	3	1,3	0
8	VASC	3,5	33	6	6,7	0
9	MAMS	4,1	26	7	0,8	0
10	JNT	1,2	40	6	0,7	0
11	CL	1,0	31	4	1,8	0
12	LCF	0,6	42	19	4,1	1
13	LCS	0,6	33	4	1,4	0
14	IDP	1,6	39	4	7,8	0
15	RPR	0,7	28	7	0,7	0
16	JES	0,6	41	6	0,1	0
17	AJS	0,6	40	11	2,5	0
18	BVPA	1,0	32	4	2,5	0
19	AFSB	1,6	25	5	2,6	0
20	JNSL	1,0	26	6	2,4	0
21	JAS	1,7	38	7	6,1	0
22	MGL	2,0	31	10	2,4	1
23	CST	2,4	22	4	0,5	0
24	HLR	2,0	50	4	1,3	0
25	JAC	2,1	48	4	1,2	1
26	MTSS	2,0	22	3	0,4	1
27	NTS	1,6	43	18	2,4	0
28	JNTS	1,8	47	16	11,0	1
29	VOD	1,0	36	7	2,7	0
30	NQM	2,3	35	13	0,8	1
31	JMS	4,0	35	5	2,3	0
32	DS	2,3	32	4	1,5	1
33	ALS	2,8	37	7	0,8	1
34	MJF	1,2	28	4	5,1	1
35	MMM	1,5	27	4	6,0	0
36	JSC	3,1	28	5	3,0	0
37	CBS	2,7	28	5	2,9	1
38	EAS	4,0	40	6	2,3	0
39	SNS	2,4	27	6	1,5	0
40	MSS	1,3	25	13	4,5	1
41	VDS	3,0	46	18	6,6	1

¹MN=MICRONÚCLEOS

²Tt=tempo de trabalho

³HCB=hexaclorobenzeno

Tabela 12: Caracterização de 28 indivíduos não expostos a organoclorados, empregados de outras empresas do Parque Industrial de Cubatão.

Nº	NOME	IDADE (ANOS)	EMPRESA	FUNÇÃO ¹	HÁBITO DE FUMAR (SIM=1NÃO=0)
01	LS	44	DOW QUIMICA	OPER	1
02	JOP	48	UNION CARBIDE	ENC	0
03	JBC	45	COPEBRÁS	OPER	0
04	AAS	39	UNION CARBIDE	OPER	0
05	HDA	35	IAP	OPER	0
06	AGB	51	COPEBRÁS	OPER	1
07	OSS	36	MANAH	MOT	1
08	AB	46	IAP	OPER	1
09	LML	27	PETROCOQUE	OPER	0
10	JFF	46	COPEBRÁS	OPER	1
11	JE	52	PETROCOQUE	OPER	0
12	FCM	35	AUTÔNOMO	FOTOG	0
13	VS	37	ULTRAFERTIL	OPER	1
14	RH	40	CARBOCLORO	MEC	0
15	JNJ	40	ESTIRENO	OPER	0
16	JBS	50	ADUBOS TREVO	OPER	0
17	RNO	46	ULTRAFERTIL	ENFER	1
18	JLFM	42	ULTRAFERTIL	MEC	1
19	GS	27	M.TUMIARÚ	OPER	0
20	PMF	45	ULTRAFERTIL	OPER	1
21	RMM	40	FAFER	TEC.IN	0
22	JOS	44	ALBA	OPER	0
23	JMC	43	UNION CARBIDE	MOT	1
24	ACL	55	CARBOCLORO	MEC	0
25	JGG	49	CARBOCLORO	OPER	0
26	CAR	36	ULTRAFERTIL	AN.AD	0
27	AJOC	48	COPEBRÁS	OPER	1
28	ESF	45	CARBOCLORO	OPER	1

¹FUNÇÃO: OPER=OPERADOR, ENC=ENCANADOR, MOT=MOTORISTA, FOTOG=FOTÓGRAFO, MEC=MECÂNICO.
TEC.IN=TÉCNICO DE INSPEÇÃO, AN.AD =ANALISTA ADMINISTRATIVO, ENFER=ENFERMEIRO

Tabela 13: Contagem de micronúcleos em 28 indivíduos não expostos aos organoclorados da UQC.

Nº	NOME	1ª LEITURA			2ª LEITURA			•
		CB ¹	MN ²	%	CB	MN	%	
01	LS	500	0	0,0	500	2	0,4	+0,4
02	JPO	500	1	0,2	500	2	0,4	+0,2
03	JBC	500	2	0,4	500	0	0,0	- 0,4
04	AAS	500	0	0,0	500	0	0,0	0,0
05	HDA	321	1	0,2	500	2	0,4	+0,2
06	AGB	230	1	0,4	250	1	0,4	0,0
07	OSS	500	0	0,0	500	1	0,2	+0,2
08	AB	351	1	0,2	500	3	0,6	+0,4
09	LML	383	0	0,0	400	0	0,0	0,0
10	JFF	500	0	0,0	500	0	0,0	0,0
11	JE	500	0	0,0	500	0	0,0	0,0
12	FCM	500	0	0,0	500	0	0,0	0,0
13	VS	500	0	0,0	500	0	0,0	0,0
14	RH	264	2	0,7	250	1	0,4	- 0,3
15	JNJ	243	1	0,4	232	1	0,4	0,0
16	JBS	500	2	0,4	500	2	0,4	0,0
17	RNO	417	1	0,2	450	0	0,0	- 0,2
18	JLF	500	3	0,6	500	4	0,8	+0,2
19	GS	302	0	0,0	300	0	0,0	0,0
20	PMF	412	0	0,0	400	0	0,0	0,0
21	RMM	223	5	2,2	230	4	1,7	- 0,5
22	JOS	306	2	0,6	300	1	0,3	- 0,3
23	JMC	265	0	0,0	250	0	0,0	0,0
24	ACL	278	0	0,0	300	0	0,0	0,0
25	JGG	282	0	0,0	300	0	0,0	0,0
26	CAR	500	1	0,2	500	1	0,2	0,0
27	AJOC	500	1	0,2	500	0	0,0	- 0,2
28	ESP	400	0	0,0	500	0	0,0	0,0

¹CB= CÉLULAS BINUCLEADAS

²MN=MICRONÚCLEOS

•=DIFERENÇA ENTRE 1ª e 2ª leitura

Tabela 16: Queixas clínicas individuais apresentadas na anamnese de 85 funcionários e ex-funcionários da Unidade Química de Cubatão em 1993

Nº	Hepáticas	Digestivas	Neuro-Psico ¹	Dermatolog. ²	Osteo-musc. ³	Imunológicas	Respiratorias	Cárdio-Vascul ⁴	Gênito-rin. ⁵	Outros ^{6,17}
01	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1
02	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1
03	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
04	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
06	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0
07	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
08	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1
09	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
10	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
11	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
12	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
13	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0
14	0	1	1	0	1	0	0	0	1	1
15	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
16	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1
20	0	1	1	0	0	1	0	0	0	1
21	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
22	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
23	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
24	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
25	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0
26	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
29	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1
30	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
31	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0
34	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
37	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
38	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
39	0	1	1	0	1	0	0	0	0	1
40	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0
41	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0
42	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
43	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
47	0	0	1	0	1	1	1	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0
50	0	1	1	0	1	1	1	0	0	0
51	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0
52	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
53	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
54	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0
55	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0
56	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
57	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
58	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
59	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0
60	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0

61	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0
62	1	0	1	0	1	1	1	0	0	0
63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
66	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
67	0	1	1	0	1	1	0	1	0	0
68	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0
69	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0
70	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
71	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
72	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0
73	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
74	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
75	1	0	1	1	0	0	0	1	0	1
76	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0
77	1	1	1	0	1	0	0	1	0	0
78	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0
79	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0
80	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0
81	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0
82	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1
83	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0
84	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
85	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0
Total	18	36	65	33	38	24	8	6	6	12
%	21,2	42,3	76,4	38,8	44,7	28,2	9,4	7,0	7,0	14,1

¹Neuropsicol=neuropsicológicas; ²Dermatol=dermatológicas; ³Osteomusc.=osteomusculares; ⁴Cardio-

Vascular=cardiovasculares; ⁵Geniturin.= geniturinárias ⁶0=ausente; ⁷ 1=presente

EXAMES LABORATORIAIS REALIZADOS NO HEMOCENTRO DA UNICAMP DE ACORDO COM O PROJETO INTEGRADO DE ESTUDO DA HEMOTOXICIDADE DO BENZENO E PESTICIDAS:

A apresentação destes resultados, em anexo, tem um caráter de complementariedade, com o objetivo de chamar atenção para a complexidade dos problemas de saúde, em relação à exposição química sofrida pelos casos do estudo.

Hemograma completo e plaquetas : Realizados por aparelho contador eletrônico do tipo Coulter T-890 ou Cell-Dyn 1600-ABOTT e parâmetros de referências segundo DACIE, 1984;

Dosagem de imunoglobulinas : Realizada pelo laboratório de cultura de células-HEMOCENTRO, pelo método de imunodifusão radial segundo MANCINI et al. (1964);

Avaliação da função dos neutrófilos: fagocitose, lise (BALLART et al., 1987), quimiotaxia (TODD et al., 1989): Realizados pelo laboratório de cultura de células-HEMOCENTRO;

Análise de metáfases: Realizado pelo laboratório de citogenética-HEMOCENTRO, segundo MOOREHEAD et al.,1960; SANCHES et al., 1973, utilizando-se a nomenclatura da INTERNATIONAL SYSTEM FOR HUMAN CYTOGENETIC NOMENCLATURE -ISCN (1971).

Resultado da avaliação hematológica: Quanto aos resultados dos hemogramas, podem ser vistos na Tabela 19, mostrando que vinte e cinco (29,4%), dos oitenta e cinco casos estudados, apresentaram alterações no hemograma: a alteração mais destacada refere-se aos eosinófilos: 65,4 % dos casos apresentaram eosinofilia. Um caso apresentou hipocelularidade de medula óssea.

Tabela 19: Caracterização das alterações observadas em 25 hemogramas de 85 funcionários e ex-funcionários da Unidade Química de Cubatão, no período de 1993 a 1994.

ALTERAÇÃO	Nº	%
eosinofilia	17	65,4
leucopenia	5	19,2
neutropenia	1	3,8
neutrófilos hipersegmentados	1	3,8
plaquetopenia	1	3,8
linfocitose relativa	1	3,8

Valor de Referência segundo DACE et. al., 1984

eosinófilos: $0.04-0.4 \times 10^9 / l$

leucócitos: $7.5-3.5 \times 10^9 / l$

neutrófilos: $2.0-7.5 \times 10^9 / l$

linfócitos: $1.5-4.0 \times 10^9 / l$

plaquetas: 150.000-350.000/dl

Resultados da dosagem das imunoglobulinas

Quanto à avaliação das imunoglobulinas, podemos observar na tabela 22 os resultados de 56 análises de imunoglobulinas em A tabela 20 mostra a distribuição de cinquenta e seis (56) análises de funcionários e ex-funcionários da UQC, no período de 1993 a 1994 segundo o resultado: aumentado, normal ou diminuído. Podemos verificar que a principal alteração foi o aumento de imunoglobulinas, principalmente da IgM (50,0%) e IgG (44,6%).

Tabela 20: Distribuição dos resultados da dosagem de imunoglobulinas em 56 funcionários e ex-funcionários da unidade química de cubatão, no período de 1993 a 1994.

IMUNOGLOBULINAS RESULTADO	IgG ¹		IgM ²		IgA ³	
	n	%	n	%	n	%
AUMENTADO	25	44,6	28	50,0	13	23,2
NORMAL	27	48,2	26	46,4	37	66,0
DIMINUIDO	04	7,6	02	3,6	06	10,7

¹IgG=Imunoglobulina G

²IgM=Imunoglobulina M

³IgA= Imunoglobulina A

Valores de referência (MANCINI et al. , 1964):

IgG: 952 - 1538 mg/dl; IgM: 73 - 171 mg/dl; IgA: 153 - 359 mg/dl

Avaliação funcional dos neutrófilos

A tabela 21 mostra a distribuição dos resultados da análise da função dos neutrófilos feita nos funcionários e ex-funcionários da UQC, no período de 1993 a 1994 : A fagocitose não mostrou alteração e a lise ficou reduzida para a *Candida albicans*, em 53,0% e para *Candida pseudotropicalis*, em 92,8%. A quimiotaxia mostrou estar reduzida em 76,5 % dos casos analisados.

Tabela 21 : Distribuição dos resultados da análise da função dos neutrófilos em funcionários e ex-funcionários da UQC no período de 1993 a 1994.

ALTERAÇÃO TIPO DE ANÁLISE	reduzida		normal		aumentada	
	n	%	n	%	n	%
<i>Candida albicans</i> (n=66)						
fagocitose ¹	0	0,0	24	36,4	42	63,6
lise (%) ²	35	53,0	31	47,0	0	0,0
<i>Candida pseudotropicalis</i> (n=69)						
fagocitose ³	0	0,0	60	87,0	9	13,0
lise (%) ⁴	64	92,8	5	7,2	0	0,0
Quimiotaxia ⁵	39	76,5	11	21,5	1	2,0

VALORES DE REFERÊNCIA (fagocitose e lise: BALLART et al, 1987; quimiotaxia : TODD et al, 1989)

1: 126,0 -269,6

2: 7,8 - 21,4 %

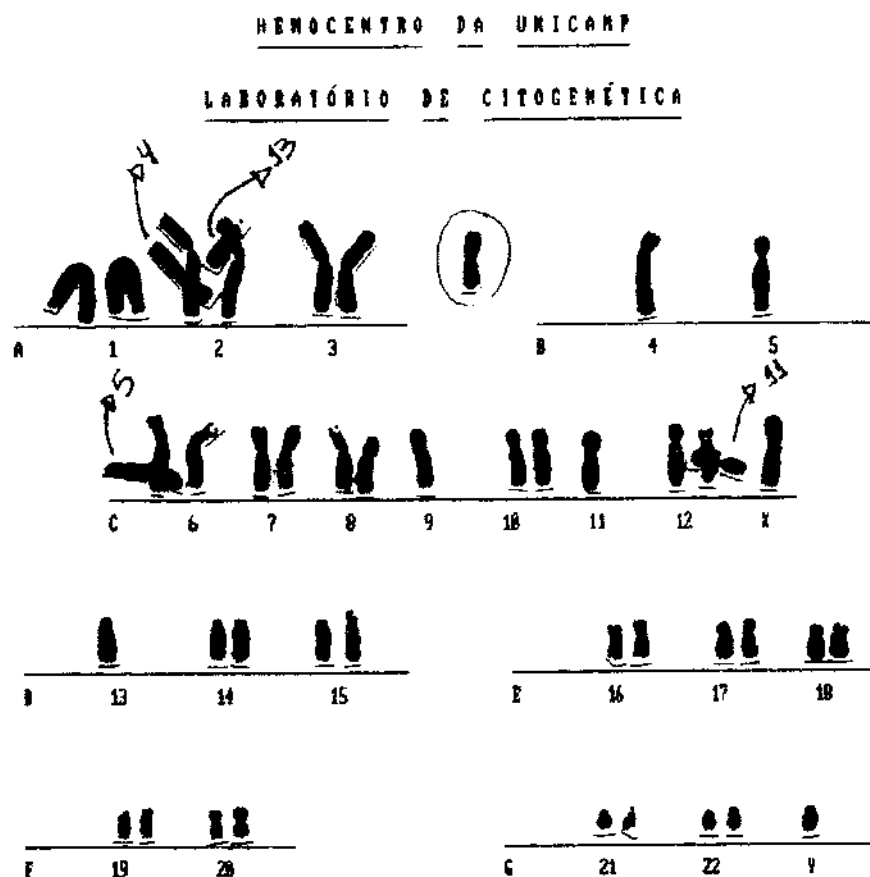
3: 138,9 - 317,0

4: 20,2 - 59,4 %

5: 33,42 - 79,70

Análise de metáfases

Quanto ao resultado da **análise de metáfases** realizada nos oitenta e cinco (85) casos estudados, encontramos um único caso com aberração cromossômica, que consistiu na inversão do cromossomo 9 (9 p+ q-), conforme pode ser visto no cariótipo abaixo.



Chapa 12A
RG 351 (JSG)
MATERIAL: sangue venoso
BANDA G

RELATO DE TRÊS ÓBITOS DE TRABALHADORES DA UNIDADE QUÍMICA DE CUBATÃO

No período de 28/12/92 a 9/8/94 foram informados três óbitos entre os funcionários da UQC que, até junho de 1993, tinha cerca de cento e cinquenta (150) empregados na área da empresa (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993):

- C.A.M.U., de 32 anos de idade, funcionário da empresa desde 14/7/1989, trabalhou na área de **queima de resíduos** (SINCRE), faleceu em 28/12/92, com diagnóstico de **broncopneumonia bilateral**, conforme atestado de óbito (n. 64471 de 6/1/95). Durante seu período de internação foi realizado **teste anti-HIV**, que foi **não reagente** (27/12/95). O exame toxicológico da necropsia revela a presença de inseticida organoclorado (BHC- hexaclorociclohexano) nos tecidos avaliados. Este dado foi contestado pelo Instituto Adolfo Lutz, pois tratava-se de **hexaclorobenzeno-HCB** (Ofício CVS/Exp n. 323/93, de 13/8/93). Como antecedentes mórbidos, o paciente apresentava **esteatose hepática e 0,5 ug/dl de HCB, em amostra de sangue** analisada pelo IAL-SP. O último exame periódico realizado na empresa, em 30/10/92 (dois meses antes do óbito), considerou-o apto ao trabalho. Em 23/12/92 (cinco dias antes do óbito), foi atendido no ambulatório da empresa, pelo enfermeiro do trabalho, que registrou suas queixas: febre há alguns dias e *emagrecimento, com perda de dez quilos, em nove dias de dieta intensa, prescrita por médico, por estar com colesterol aumentado* (CENTRO DE REFERÊNCIA DE SAÚDE DO TRABALHADOR DE CUBATÃO-CRESAT, 11/12/93);

-V.A.F., de 36 anos, falecido em 15/1/94, com diagnóstico de **hemorragia digestiva aguda, varizes gástricas, insuficiência pulmonar e cardíaca** (Declaração de óbito nº 25973- Hospital Santa Casa de Misericórdia de Santos). Foi admitido na empresa (UQC) em 27/5/77, onde exerceu diversas **funções de manutenção, na área de produção e operador de empilhadeira**. Como antecedentes médicos relevantes está referido um

quadro de **leucopenia e neutropenia** que ficou mantido até 25/12/92, data do último hemograma documentado. **Não tinha anemia e os valores de plaquetas foram de 150.000/dl em diversos exames.** Tinha **hipocelularidade na medula óssea**, conforme resultado de biópsia realizada em 2/10/87. Essas alterações foram consideradas de origem ocupacional, tendo sido emitida a Comunicação de Acidente de Trabalho-CAT e afastado do trabalho por três anos, com alta em 1989 e a partir daí não teve mais controle médico referente ao quadro hematológico. Na época, conforme relatório da própria empresa, o médico do trabalho considerava tais alterações devido ao fator racial, posto que o paciente era negro (RHODIA, 1994). Diagnóstico de **gastrite** desde 1991, tendo realizado **exames endoscópicos, que não referiam** em seus laudos, **varizes gástricas** ou esofágicas. Radiografia de tórax realizada em 15/3/91, **normal para campos pulmonares e cardíaco.** Em 5/10/93 (cerca de três meses antes do óbito), foi avaliado no HEMOCENTRO da UNICAMP em razão do projeto de pesquisa, quando referiu a **gastrite como um antecedente sob controle e assintomático**, queixou-se de **fraqueza, cansaço, fadiga, indisposição, dor de cabeça freqüente, episódios de dor no corpo e alergia a poeiras.** Fez dosagem de **HCB em amostra de sangue no IAL-SP, com resultado de 4,7 ug/dl.** Em 5/1/94 foi internado com quadro de "hemorragia digestiva", em 10/1/94 apresentou **complicações pulmonares**, vindo a falecer cinco dias após a internação. Foram realizados dois testes para **anti-HIV, que resultaram não-reagentes.** Realizada a necropsia, esta descreve: **possível comprometimento imunológico, hepato-esplenomegalia, miocardite crônica, varizes gástricas.** O exame toxicológico revelou **presença de hexaclorobenzeno nos tecidos analisados** (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1993).

- M.S.S., de 47 anos, falecido em 9/8/94. **Trabalhava na UQC há 20 anos, em várias funções de manutenção industrial, um dos trinta casos descritos acima, do grupo exposto ao Pentaclorofenol.** Como antecedente, a viúva referiu que tinha **"caroços na região das costas, braços, bolsa escrotal e pênis, coceira no corpo quando tomava sol, manchas escuras no rosto e braços, nervosismo e desânimo, perda de audição nos dois ouvidos, negando tabagismo e alcoolismo"**(Sindicato dos Trabalhadores Químicos de

Santos, 1994). A avaliação feita no Instituto Gastroenterológico de São Paulo, em **junho de 1985**, apresentou as seguintes observações : **hepatomegalia de 6,0 cm abaixo do rebordo costal**, comprovada por exame ultrassonográfico; disacusia neurossensorial bilateral discreta; **rinofaringite**; **aumento de lipoproteínas e triglicérides**; **eosinofilia**; teste sorológico para Machado Guerreiro negativo; **parasitológico de fezes positivo para Strongyloide stercoralis**; hipertensão arterial; espirometria: bronquite tabágica; radiografia de tórax normal para campos pulmonares e cardíaco; vértebra de transição lombo-sacral com espinha bífida; **provas de função hepática normais**; **pesquisa para hepatites virais negativa** (GASTROCLÍNICA, 1985). O falecimento foi notificado ao Sindicato dos Trabalhadores das Indústria Químicas da Baixada Santista por familiar do paciente, com imediato comunicado ao Ministério Público do Estado de São Paulo/Cubatão e registro de Boletim de Ocorrência no 2º Distrito Policial de Santos (n º 2593/94 de 8/10/94), determinando a realização de necrópsia no serviço de verificação de óbito da UNICAMP (MINISTÉRIO PÚBLICO-SP, 1992) . Não temos, até o momento, o resultado **oficial** da necrópsia e da avaliação toxicológica realizada.

Como podemos verificar, existem pelo menos alguns fatos comuns aos três casos: Trabalho na área da UQC, presença de HCB em amostras de sangue (*in vivo*) ou em tecidos (dado de necropsia), hepatomegalia e a evolução do quadro para a morte, que teve como característica um quadro extremamente agudo sobre um quadro clínico crônico. O nexo causal não foi considerado pelos profissionais de saúde ou legistas que examinaram estes casos, permanecendo a causa básica das mortes mal caracterizada.

PARECER DO CONSELHO DE ÉTICA DA UNICAMP

Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
10 de fevereiro de 1993

COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HC/UNICAMP

Consulta Nº 152/93

ASSUNTO: Projeto: "Integrado de Estudo de Hematotoxicidade da Benzeno e Pesticidas"

INTERESSADO: Cármino Antônio de Souza - Coord. do Hemocentro/HC

RELATOR: Profª. Dra. Maria Elena Guariento

PARECER

Tendo em vista a solicitação de parecer da Comissão de ética a respeito do Projeto em questão, temos a informar que o mesmo foi avaliado por esta Comissão, inclusive quanto ao termo de consentimento de participação, nada apresentando que o contraindique do ponto de vista ético, devendo-se apresentar o esclarecimento de que os gastos quanto ao transporte dos indivíduos que se submeteram ao mesmo serão assumidos pela Instituição promotora de pesquisa.

É o parecer.

Dr. Sigisfredo L. Brenelli
MEMBRO CO-RELATOR

Dra. Sandra R. Fernandes
MEMBRO CO-RELATOR

Profa. Dra. Maria Elena Guariento
RELATORA e PRESIDENTE DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA
HC/UNICAMP

Parecer aprovado por unanimidade na reunião do dia 09.03.93 p.p.

TERMO DE CONSENTIMENTO

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO INTEGRADO DE ESTUDO DE HEMATOTOXICIDADE AO BENZENO E PESTICIDAS

Eu, _____ RG: _____

declaro que participo do projeto de estudo de livre e espontânea vontade, com o conhecimento prévio e claro dos exames, testes e procedimentos a que serei submetido.

Tenho conhecimento dos preceitos éticos da pesquisa, dos direitos de acesso, privacidade, e uso dos resultados para meu benefício, além do direito de abandono do estudo a qualquer tempo.

Declaro também ter recebido informações sobre as normas de pesquisas vigentes em nosso país de acordo com o Conselho Nacional de Saúde.

Participante

Santos,, ,

Representante do Projeto