

Cancro Nasofaríngeo e Exposição a Formaldeído: avaliação da história profissional em 63 casos registados

Susana Viegas^{1,3}; João Prista^{2,3}

1 ESTeSL - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa – Instituto Politécnico de Lisboa

2 ENSP - Escola Nacional de Saúde Pública – Universidade Nova de Lisboa

3 CIESP - Centro de Investigação e Estudos em Saúde Pública (ENSP / UNL)

RESUMO

O cancro nasofaríngeo corresponde a 2% dos tumores da cabeça e do pescoço e a 0,25% de todos os tumores. Segundo o Registo Oncológico Regional Sul, no período de 2000-2001, nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo, Algarve e Região Autónoma da Madeira, a taxa de incidência de tumores da fossa nasal e ouvido foi de 0,67%. A etiologia destes tumores poderá estar relacionada com o ambiente ocupacional, nomeadamente onde ocorra exposição a formaldeído, existindo suficiente evidência epidemiológica de que este é causa de cancro nasofaríngeo em humanos. O formaldeído é utilizado em diversas áreas de actividades. Desenvolveu-se um estudo longitudinal retrospectivo, que incidiu sobre indivíduos seguidos no Instituto Português de Oncologia de Lisboa e a quem foi diagnosticado cancro nasofaríngeo, com o objectivo de identificar uma possível relação entre a exposição ocupacional a formaldeído e esta patologia. Considerando o grau de exposição profissional a formaldeído, em 63 casos de doentes de cancro nasofaríngeo, através de diversa referenciação bibliográfica, o estudo efectuado permite constatar, não obstante as limitações consideradas, haver uma admissível relação entre a exposição e o desenvolvimento do efeito considerado. A pertinência do estudo conduziu, ainda, à elaboração de um questionário sobre a história profissional a aplicar a todos os doentes de cancro nasofaríngeo nas consultas de otorrinolaringologia do IPO.

Palavras-chave: Cancro nasofaríngeo; formaldeído; exposição profissional

Introdução

A neoplasia maligna da nasofaringe corresponde a 2% dos tumores da cabeça e do pescoço e a 0,25% de todos os tumores, sendo mais frequente na China e região asiática onde a incidência é de 15 a 50 por 100.000 habitantes, sendo responsável por 18% de

todos os tumores e correspondendo a 55% dos tumores da cabeça e do pescoço (*ICMR, 2003*). Em Portugal, segundo o Registo Oncológico Regional Sul, no período de 2000-2001, nas regiões de Lisboa e Vale do Tejo, Alentejo, Algarve e Região Autónoma da Madeira, a taxa de incidência de tumores da fossa nasal e ouvido foi de 0,67%, ligeiramente superior ao padrão europeu que se situou em 0,55% (*Miranda, et al., 2007*).

O tabaco e o consumo de álcool têm vindo a ser estudados como possíveis factores de risco para estes tumores, existindo alguns estudos que indiciam uma relação entre o vírus Epstein-Barr e o cancro nasofaríngeo (*Her, 2001*). Também a susceptibilidade genética tem sido sugerida como factor de risco neste tipo de cancro (*ICMR, 2003*).

A etiologia destes tumores poderá também estar relacionada com o ambiente ocupacional, nomeadamente em locais onde ocorram exposição a formaldeído, partículas de madeira e solventes (*Hildesheim et al., 2001*). No caso do formaldeído existe suficiente evidência epidemiológica de que é causa de cancro nasofaríngeo em humanos (*Vaughan et al., 2000; Herausgegeben et al., 2006; IARC, 2006*).

O formaldeído é um gás inflamável, solúvel na água e incolor. Apresenta um odor pungente e bastante característico, podendo formar com o ar misturas explosivas. Dependendo da área de actividade onde é utilizado adopta outras designações, como sendo as de formol, aldeído fórmico, formalina, metanol, óxido de metileno, entre outras (*Herausgegeben et al., 2006*).

É utilizado em diversas actividades industriais, nomeadamente na produção de fertilizantes, papel, madeira prensada e resinas. É também utilizado na produção de açúcar e cosméticos, na agricultura como conservante de grãos e sementes e na produção de fertilizantes, na indústria da borracha para a produção de látex, na preservação da madeira e na produção de filmes fotográficos (*ATSDR, 1999*).

Devido às suas características químicas o formaldeído tem vindo a ser utilizado também como conservante e desinfectante, salientando-se a sua utilização como fluído para embalsamação de cadáveres e na conservação e fixação de tecidos em hospitais e laboratórios (*Herausgegeben et al., 2006*).

A título de exemplo refira-se que no Canadá aproximadamente 92% do consumo do formaldeído é destinado à produção de resinas e na síntese de outros produtos químicos e que a produção de fertilizantes e a utilização como desinfectante representam, respectivamente, 6% e 2% do consumo desta substância (*Goyer et al., 2006*). Em

França, nos anos de 1990, o consumo anual de formaldeído rondava as 100 mil toneladas (*Vincent e Jeandel, 2006*).

A variedade de processos e operações em que o formaldeído intervém potencia a exposição de uma ampla e diversificada população trabalhadora (*Perrault et al., 2001*). O National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) estima que, nos Estados Unidos, cerca de 1 milhão e meio de indivíduos estarão potencialmente expostos, ocupacionalmente, a formaldeído. Em 2002, em França, foi estimado que cerca 193.000 trabalhadores estariam expostos a formaldeído, dos quais 153.600 por utilização de soluções com formaldeído e 39.400 trabalhadores na produção e utilização de resinas fenólicas e aminoplásticas (*Vincent e Jeandel, 2006*). Pode, assim, constatar-se que a sua utilização é muito elevada, facto a que não serão alheias a sua elevada reactividade, ausência de cor, a sua pureza no formato comercial e, ainda, obviamente, ao seu baixo custo (*NIOSH, 1981*).

A exposição ocupacional ao formaldeído pode ocorrer de três formas: pela sua libertação por exposição a calor ou pela hidrólise dos polímeros que o contêm; por libertação directa a partir de soluções aquosas ou pela sua presença nos fumos de combustão; ou, ainda, pela pirólise de vários materiais orgânicos (*Goyer et al., 2006*).

Os primeiros indícios de carcinogenicidade do formaldeído foram tornados públicos pelo Chemical Industry Institute of Toxicology (CIIT) dos Estados Unidos em 1978, relatando o desenvolvimento de cancro nasal em ratos laboratorialmente expostos a esta substância (*IARC, 2005*). A primeira avaliação efectuada pela International Agency for Research on Cancer (IARC) data de 1981, actualizada em 1982, 1987, 1995 e 2004, considerando-o como um agente cancerígeno do grupo 2A (provavelmente carcinogénico). Entretanto, a mais recente avaliação, em 2006, considera o formaldeído no Grupo 1 (agente carcinogénico) com base na evidência de que a exposição a formaldeído é susceptível de causar cancro nasofaríngeo em humanos (*Binetti, Costamagna e Marcello, 2006; Herausgegeben et al., 2006; IARC, 2006*).

Outros estudos sugerem uma possível associação entre a exposição a formaldeído e um aumento da mortalidade por leucemia (*Coggon et al., 2003; Hauptmann et al., 2003*). No entanto, o rápido metabolismo do formaldeído, demonstrado em vários estudos experimentais, conduz à sua rápida eliminação sem que se registem concentrações elevadas no sangue, não existindo, face aos conhecimentos actuais, explicação para a ocorrência desta patologia (*Vargová et al., 1993*).

O formaldeído é igualmente considerado como agente cancerígeno pela Occupational Safety and Health Administration (OSHA) e pelo National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). A Norma Portuguesa NP – 1796 (2004), entretanto, classifica-o como sensibilizante e agente carcinogénico suspeito no Homem, estabelecendo como concentração que nunca deve ser excedida no ar, durante qualquer período da exposição, o valor de 0,3 ppm. É o mesmo valor estabelecido pela American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH), enquanto a OSHA referencia 0,75 ppm como valor limite (média ponderada) para uma exposição de 8 horas diárias em 5 dias por semana (TLV-TWA). A este propósito refira-se, no entanto e considerando os efeitos cancerígenos como efeitos estocásticos, que não é possível definir uma dose limite de exposição abaixo da qual não se observa o efeito cancerígeno (*Uva, 2006*).

População e Métodos

Desenvolveu-se um estudo longitudinal retrospectivo, que incidiu sobre indivíduos seguidos na consulta de otorrinolaringologia do Instituto Português de Oncologia de Lisboa (IPO) e a quem foi diagnosticada neoplasia nasofaríngea, com o objectivo de identificar uma possível relação entre a exposição ocupacional a formaldeído e esta patologia. O estudo foi autorizado pela Comissão de Ética do IPO e desenvolvido mediante sugestões propostas pela mesma.

Foram considerados todos os casos (69) de neoplasia nasofaríngea diagnosticados entre 1990 e 2006. Entre Setembro de 2006 a Fevereiro de 2007 foram realizados 69 contactos com os pacientes (ou seus familiares no caso de falecimento). Destes foram incluídos no estudo 63, em virtude de 6 se revelarem ou inviáveis por dificuldades de comunicação devido a cirurgias ou por não aceitarem participar nesta investigação.

Procedeu-se à realização de entrevistas estruturadas por via telefónica que foram efectuadas apenas pelos autores. Na entrevista não foi informado explicitamente qual o agente químico alvo da pesquisa, a fim de limitar a indução de respostas positivas. As questões incluídas na entrevista relacionaram-se com a identificação de algumas características referentes ao passado profissional, designadamente o tipo de actividade, o seu período de duração e o momento de diagnóstico da doença. A base de dados resultante foi elaborada por recurso a codificação não utilizando qualquer dado pessoal.

As actividades profissionais foram posteriormente categorizadas através da utilização do National Occupational Classification (NOC) e do North American Industrial Classification System (NAICS) (*NAICS, 1998*). Desta forma foi possível o agrupamento

de ocupações similares ou relacionadas, facilitando o tratamento dos dados. Tendo por base os valores limites de exposição referenciados na diversa bibliografia (*NIOSH, 1981; Ferradás, 1986; Vincent, e Jandel, 2006*), tipificaram-se os níveis a exposição a formaldeído em cada categoria profissional, tendo-se, no final, optado pelo agrupamento em três classes distintas: (1) não exposto (exposição nula ou tendencialmente nula); (2) possível exposição ou exposição de baixo nível (exposição média inferior a 0,75 ppm ou sem referências significativas a picos de exposição superiores a 0,3 ppm); e (3) exposição moderada ou elevada (exposição média superior a 0,75 ppm ou picos de exposição superiores a 0,3 ppm com relevância).

Resultados

A média de idades da amostra estudada é de 69 anos (com uma variação entre 31 e 92 anos de idade).

No que concerne ao tempo de cada elemento na actividade desenvolvida, foi de 40 anos como valor médio, sendo o período de tempo mais frequente (moda) os 45 anos.

O diagnóstico da doença foi realizado na maioria dos indivíduos em período de reforma, sendo que o tempo médio entre a cessação da actividade profissional e o diagnóstico se situou em cerca de 9 anos.

Os 63 casos estudados distribuíram-se em categorias profissionais de acordo com o método utilizado e referido. (Quadro 1)

Quadro 1 - Casos de tumor nasofaríngeo segundo a actividade profissional

Categorização Profissional (NOC/ NAICS)	Profissões (Base de dados)	Nº de casos com tumor nasofaríngeo	%
Actividades em Agricultura, Horticultura e Aquacultura	Agricultor, florista, produtor de vinho	14	22,2%
Serviços de Limpeza	Doméstica e funcionária de limpeza	13	20,6%
Trabalho na Construção Civil	Pedreiro e servente	8	12,7%
Actividades relacionadas com o processamento têxtil	Vendedor de Tecidos, Confecção de Arraiolos	8	12,7%
Serviços de Gestão Administrativa	Secretárias	4	6,3%
Professores do Ensino Primário e Secundário	Professores	4	6,3%
Confecção de refeições e serviços relacionados	Cozinheira, Empregada de balcão, Ajudantes de cozinha	3	4,8%
Técnicos de Serviço Automóvel	Mecânico	3	4,8%
Farmacêuticos, Dietistas e Nutricionistas	Técnica de Laboratório de Medicamentos	1	1,6%
Ocupações em Serviços de Protecção	GNR Cavalaria	1	1,6%
Produção de papel e processamento da madeira	Corticeiro	1	1,6%
Fundição de metal	Metalúrgico	1	1,6%
Ocupações em Serviços Pessoais	Esteticista	1	1,6%
Outros	Inspector da Polícia Judiciária	1	1,6%
Total		63	

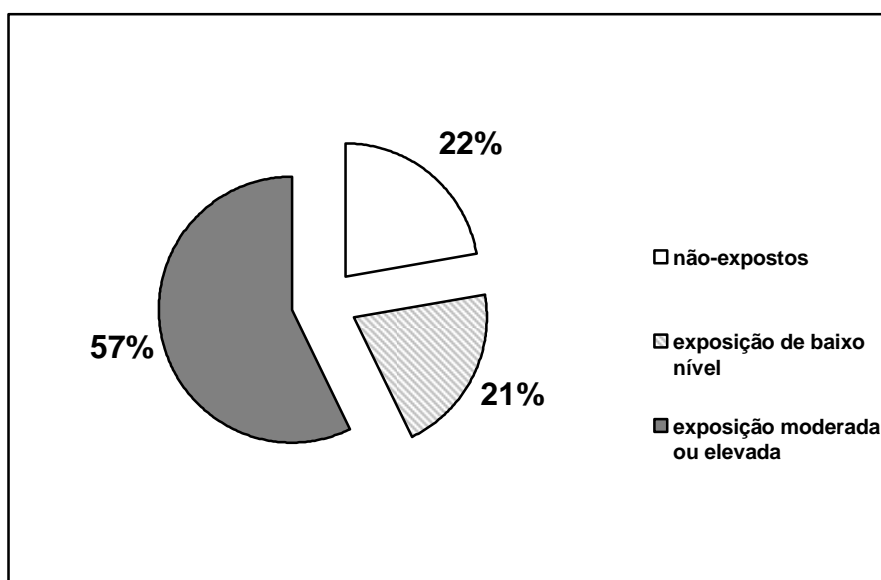
Segundo a metodologia definida foram as actividades profissionais constituídas nas seguintes classes, de acordo com os níveis de exposição teóricos: (1) não expostos ou tendencialmente não-expostos — Serviços de Gestão Administrativa, Professores do Ensino Primário e Secundário, Técnicos de Serviço Automóvel, Serviços de Protecção e Serviços Pessoais; (2) com uma possível exposição ou exposição de baixo nível — Confecção de Refeições e Serviços Relacionados, Actividades Relacionadas com o Processamento Têxtil, Produção de Papel e Processamento da Madeira, Farmacêuticos, Dietistas e Nutricionistas e Fundição de Metais; e (3) com exposição moderada ou

elevada: Serviços de Limpeza, Actividades em Agricultura, Horticultura e Aquacultura, Construção Civil.

No caso da profissão Inspector da Polícia Judiciária não foi possível identificar uma categoria adequada mas, devido às informações obtidas durante o desenrolar da entrevista, considerou-se que a exposição a formaldeído seria moderada ou elevada.

Pela distribuição dos 63 casos estudados segundo as categorias profissionais consideradas verificou-se que 22,2% se enquadram na categoria de não-expostos, 20,6% no grupo de exposição de baixo nível e 57,2% em actividades com grau de exposição moderada ou elevada. (Figura 1)

Figura 1 - Casos de tumor nasofaríngeo segundo a actividade profissional



Discussão

Algumas limitações devem ser consideradas na interpretação destes resultados.

Desde logo os possíveis enviesamentos inerentes ao desenvolvimento de um estudo retrospectivo com estas características, que se devem sobretudo a falhas de informação no que se refere ao historial profissional, por desconhecimento ou por lapsos de memória, quer dos doentes quer, de uma forma mais provável, dos seus familiares. Esta situação é relevante, pois a vida activa desenvolve-se com experiências profissionais muito diversificadas envolvendo cada uma delas também exposições muito diversas (Brophy *et al.*, 2007). Poderão ter existido alguns relatos pouco exactos, no entanto, e tendo em conta que os entrevistados desconheciam à partida qual o agente químico que

se procurava relacionar, obviou-se a informações tendenciosas quanto às actividades e produtos utilizados e manuseados.

Outra limitação situa-se no facto de não ser possível imputar exposições concretas a cada caso estudado, designadamente por inexistência de registos. O recurso aos agrupamentos tendo por base apenas referências bibliográficas e as respectivas inferências por similaridade, pode conduzir a erros de relação (*Beaglehole, Bonita e Kjellstrom, 2003*). Assim, haverá que ter em devida cautela a avaliação dos resultados.

Não foram obtidos dados sobre os hábitos tabágicos, consumo de álcool e resultado do diagnóstico para o vírus Epstein-Barr. Sendo estas condições consideradas como potenciais factores de risco para esta patologia podem, por esse motivo, ser consideradas variáveis de confundimento (*Her, 2001; ICMR, 2003*).

A maior parte dos carcinogéneos profissionais não actuam directamente e necessitam de uma activação metabólica para produzir os efeitos (*Prista e Uva, 2002; Uva, 2006*). As variáveis individuais constituem um determinante que não foi considerado no desenrolar deste estudo. Como exemplo, pode-se referir o papel importante que a enzima desidrogenase do formaldeído desempenha na defesa do organismo contra a acção deste agente e dos seus aductos e o facto de a sequência do gene promotor desta enzima apresentar vários polimorfismos que podem influenciar a transcrição e, consequentemente, a capacidade de metabolizar o formaldeído (*Hedberg, 2001*).

Na interpretação dos resultados houve que ter em conta a possível exposição a factores de risco para o mesmo tipo de patologia, como é o caso da exposição a partículas de madeiras e solventes (*Hildesheim et al., 2001*). Não foi identificada, contudo, nenhuma situação de suspeita exposição a estes factores de risco nos casos considerados nos grupos de exposição 2 e 3.

O objectivo essencial do estudo centrou-se na pesquisa de possíveis relações de exposição profissional ao formaldeído anterior ao diagnóstico de cada caso de tumor nasofaríngeo.

O maior número de casos de tumor nasofaríngeo verificou-se nas categorias “Actividades em Agricultura, Horticultura e Aquacultura” (14 casos) e “Serviços de Limpezas” (13 casos). No primeiro grupo a exposição a formaldeído pode dever-se ao facto de este agente químico ser componente de muitos produtos utilizados nestas actividades — como conservante de sementes, para desinfecção de solos e na conservação de tubérculos e frutas. É também utilizado na produção de alguns adubos, mais dispendiosos que os fertilizantes nitrogenados convencionais, pelo que a sua

utilização é muito específica, sendo normalmente para aplicação em parques, jardins, campos de desporto e aplicações domésticas (*Ferradás, 1986*). Como exemplo, em França existem, para estas finalidades, cerca de 100 produtos que possuem como substância activa o formaldeído (*France, 2007*). Igualmente uma grande diversidade de produtos de limpeza contém concentrações variáveis de formaldeído na sua composição. Esta situação está mais limitada nos últimos anos em face de normas internacionais que restringem a utilização deste (e de outros agentes químicos) em produtos de limpeza (*Nazaroff et al., 2006; NICNAS, 2006*). No entanto, há que atender que se trata de casos com desenvolvimento antigo, quando as referidas limitações de uso não existiam.

No grupo de actividades “Trabalho na Construção Civil” foram registados 8 casos. A exposição a formaldeído neste grupo poderá ocorrer pela aplicação de diversos materiais de construção de edifícios, nomeadamente revestimentos, constituídos por espumas de urea-formol. Da mesma forma, em muitos acabamentos de espaços interiores utilizam-se materiais que contêm quantidades consideráveis de formaldeído na sua constituição, nomeadamente pavimentos (*Ferradás, 1986; Formaldehyde Council, 2006; NICNAS, 2006*).

Analogamente registaram-se 8 casos nas “Actividades relacionadas com o processamento têxtil”. A exposição a formaldeído poderá ter ocorrido devido ao facto de a maioria das resinas utilizadas no acabamento de têxteis serem monómeros constituídos por derivados metilados de ureia ou melamina com formaldeído. Estes monómeros reagem com as fibras de celulose alterando as suas propriedades físicas e propiciando uma mudança na rigidez e elasticidade das mesmas o que, por um lado, permite a manutenção de pregas permanentes e, por outro, evita em parte a formação de rugas durante a lavagem e utilização (*Ferradás, 1986; Goyer et al., 2004a*).

No grupo “Confecção de Refeições e Serviços Relacionados” foram considerados 3 casos de tumor nasofaríngeo. A exposição ao formaldeído poderá ter ocorrido devido ao facto de, nos processos de combustão, se verificar libertação deste agente pela pirólise de materiais orgânicos (*Goyer et al., 2006*).

Nas categorias “Farmacêuticos, Dietistas e Nutricionistas”, “Produção de Papel e Processamento de Madeira” e “Outros” verificou-se 1 caso em cada. Na primeira categoria a exposição deve-se sobretudo ao facto de o formaldeído fazer parte de uma série de produtos farmacêuticos e de ser utilizado frequentemente como agente desinfectante numa variedade de actividades laboratoriais e hospitalares (*Ferradás,*

1986; *Formaldehyde Council, 2006; NICNAS, 2006*). Na segunda categoria, e porque estamos a considerar uma actividade profissional relacionada com a utilização da cortiça, existem várias referências que indicam que as resinas à base de formaldeído são aplicadas para conferir consistência à cortiça (*Ferradás, 1986; Goyer et al., 2004b, c*). O último caso respeitou a um Inspector da Policia Judiciária. Verificou-se, pela entrevista, o acompanhamento regular de autópsias, situação em que a exposição ao formaldeído está bem documentada (*Akbar-Khanzadeh e Pulido, 2003; McGlothlin et al., 2005*).

Para estabelecer a causa de uma doença é necessário determinar se uma dada associação observada (no caso, exposição a formaldeído e tumor nasofaríngeo) pode ser causal (*Silva, 1999*).

Para se verificar a causalidade é necessário existir uma relação temporal — a causa deve preceder o efeito. Nos casos em estudo esta condição, pelo menos sob o ponto de vista da possibilidade, ter-se-á verificado, pois a exposição a formaldeído decorreu durante a vida activa e a grande maioria dos diagnósticos se realizou em período de inactividade ou reforma. É necessário, também, existir plausibilidade e consistência na associação, situação que se verifica através das conclusões obtidas nos diversos estudos experimentais e epidemiológicos já realizados (*Binetti, Costamagna e Marcello, 2006; Herausgegeben et al., 2006; IARC, 2006*).

A relação dose-resosta também é um critério importante para determinar a causalidade. É uma situação que poderá ser considerada pelo menos plausível na medida em que 79,4% dos casos de tumores nasofaríngeos estudados se verificaram em indivíduos teoricamente expostos e de 57,2% se situarem no grupo de exposição moderada a elevada.

Conclusões

Estabelecer a relação exposição/efeito é de particular dificuldade no que concerne à exposição a um agente químico em contexto profissional e o desenvolvimento de uma neoplasia. Esta situação deve-se ao facto de existir um período de latência muito variável, mas habitualmente longo, entre a exposição e a neoplasia. Esta latência refere-se ao tempo que decorre entre a lesão inicial e a detecção clínica da doença (*Uva, 2006*). A dificuldade acresce quando não se conhece verdadeiramente a exposição e a sua intensidade, apenas dela se inferindo pelos dados de referência. Sem menosprezar as

limitações referidas, o estudo pelo menos permite a suspeita de uma relação entre a intensidade da exposição ao formaldeído e a neoplasia nasofaríngea.

Apesar das dificuldades descritas, o estudo certamente contribuirá para reforçar a importância do estudo das relações entre a exposição profissional, designadamente a agentes químicos, e os seus efeitos nomeadamente a longo prazo.

A recolha de informação sobre a história profissional do doente é um dado de extrema pertinência uma vez que a etiologia de alguns cancros está frequentemente associada a contextos ocupacionais (*OMS, 2004*). Embora esta necessidade esteja há muito referenciada (*Uva, 1988*), ainda não está contemplada no Registo Oncológico Português. Entretanto, do desenvolvimento deste estudo e do interesse que despertou no Serviço de Otorrinolaringologia do IPO de Lisboa, resultou já a definição de um questionário que passará a ser incluído no protocolo de seguimento de todos os novos casos de cancro nasofaríngeo que sejam diagnosticados nos IPO de Lisboa, Coimbra e Porto, questionário que inclui a recolha de informação sobre a actividade profissional do doente.

Referências Bibliográficas

- AKBAR-KHANZADEH, F.; PULIDO, E. – Using respirators and goggles to control exposure to air pollutants in an anatomy laboratory. **American Journal of Industrial Medicine**. 43 (2003). 326-331.
- ATSDR - Toxicological profile of formaldehyde. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1999.
- BEAGLEHOLE, R.; BONITA, R.; KJELLSTROM, T. – Basic epidemiology. Geneva: World Health Organization, 2003.
- BINETTI, R.; COSTAMAGNA, F.; MARCELLO, I. – Development of carcinogenicity classifications and evaluations: the case of formaldehyde. **Annali Istituto Superiore di Sanità**. 42 : 2 (2006) 132-143.
- BROPHY, J.; *et al.* – Cancer and construction: what occupational histories in a Canadian community reveal. **International Journal of Occupational Environmental Health**. 13 : 1 (2007) 32-38.
- COGGON, D. ; *et al.* – Extended follow-up of a cohort of British chemical workers exposed to formaldehyde. **Journal of the National Cancer Institute**. 95 : 21 (2003) 1608-1615
- COGLIANO, V. J. ; *et al.* – Meeting report: summary of IARC Monographs on Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-Propanol Environmental Health Perspectives. 113 : 9 (2005) 1205-1208.
- FORMALDEHYDE COUNCIL - [Em linha] Building and construction: a myriad of uses. [Acedido em 27 de Julho de 2007]. Disponível em <http://www.formaldehyde.org/>.
- FRANCE. MINISTERE DE L´ AGRICULTURE ET DE LA PECHE - [Em linha] Le catalogue des produits phytopharmaceutiques et de leurs usages des matières fertilisantes et des supports de culture homologués en France. [Acedido em 27 de Julho de 2007]. Disponível em <http://e-phy.agriculture.gouv.fr/> (27 de Julho de 2007).
- GONZÁLEZ FERRADÁS, E. – Formaldehido: toxicologia e impacto ambiental. Madrid : Fundación MAPFRE, 1986. ISBN: 84 – 7100 – 151 – 9.
- GOYER, N. ; *et al.* – Impacts d`un abaissement de la valeur d`exposition admissible au formaldéhyde : industrie de finition textile. Montréal : IRSST - Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail, 2004a.
- GOYER, N. ; *et al.* – Impacts d`un abaissement de la valeur d`exposition admissible au formaldéhyde : industries de fabrication de formaldéhyde et de résines à base de formaldéhyde Montréal : IRSST - Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail, 2004b.
- GOYER, N. ; *et al.* – Impacts d`un abaissement de la valeur d`exposition admissible au formaldéhyde : industries de la fabrication de panneaux agglomérés. Montréal : IRSST - Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail, 2004c.
- GOYER, N.; *et al.* – Prevention guide : formaldehyde in the workplace. Montréal : IRSST - Institut de Recherche Robert-Sauvé en Santé et en Sécurité du Travail, 2006.
- HAUPTMANN, M.; *et al.* – Mortality from lymphohematopoietic malignancies among workers in formaldehyde industries. **Journal of the National Cancer Institute**. 95 : 21 (November 5) 2003.

- HEDBERG, J. – Function, expression and polymorphism of human alcohol dehydrogenase 3/glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase. Stockholm : Karolinska Institutet, 2001.
- HER, C. – Nasopharyngeal cancer and Southeast Asian patient. **Journal of American Family Physician.** 63 : 9 (May 1) 2001.
- HERAUSGEGEBEN, von A. S. ; *et al.* – Assessment of the carcinogenicity of formaldehyde (CAS No. 50-00-00). Berlin : Bundesinstitut für Risikobewertung - BfR, 2006.
- HILDESHEIM, A. ; *et al.* – Occupational exposure to wood, formaldehyde, and solvents and risk of nasopharyngeal carcinoma. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.** 10 (2001) 1145 – 1153.
- ICMR – Epidemiological and etiological factors associated with nasopharyngeal carcinoma. New Delhi: Indian Council of Medical Research. 33 : 9 (September) 2003.
- IARC – Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. Lyon: International Agency For Research on Cancer, 2006. ISBN 92 832 1288 6. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans ; 88).
- McGLOTHLIN, J. D. ; *et al.* – Occupational exposure assessment and control using video exposure monitoring in the pharmaceutical industry. In INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE (IOHA 2005), 6, 19 - 23 September 2005, Pilanesberg National Park North West Province, South Africa. Pilanesberg : IOHA - International Occupational Hygiene Association. SAIOH - Southern African Institute for Occupational Hygiene. MVS - Mine Ventilation Society of South Africa , 2005.
- MIRANDA, A. ; *et al.* – Incidência, sobrevivência e mortalidade do cancro na região sul de Portugal: ISM – 2000-2001 – Lisboa: Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil. Registo Oncológico Regional Sul, 2007
- NAICS – [Em linha] National Occupational Classification. Canadian Government. [Acedido em 20-06-2006] Disponível em <http://www.23.hrdc-drhc.gc.ca/2001/e/groups/0.shtml>
- NAZAROFF, W. W. ; *et al.* – Indoor air chemistry: cleaning agents, ozone and toxic air contaminants. Berkeley, CA : Lawrence Berkeley National Laboratory. Environment Energy Technologies Division. Indoor Environment Department, 2006.
- NICNAS - Formaldehyde. Sydney, Australia : National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, 2006. ISBN 0 975 847 0 9 0. (Priority Existing Chemical. Assessment Report; 28).
- NIOSH – [Em linha] Formaldehyde: evidence of carcinogenicity. Cincinnati, OH : National Institute For Occupational Safety And Health. **Current Intelligence Bulletin.** 34 (April 15 1981) [Acedido em 17-07-2006] Disponível em http://www.cdc.gov/niosh/81111_34.html.
- OMS – Programas nacionales de control del cáncer: políticas y pautas para la gestión. Washington, D.C. : Organización Mundial de la Salud, 2004. ISBN 92 75 32548 0.
- PERRAULT, G. ; *et al.* – Étude préliminaire sur l'évaluation de l'impact d'un abaissement des valeurs d'exposition admissibles pour le formaldéhyde. Montréal : IRSST - Institut de Recherche Robert-Sauve en Santé et en Sécurité du Travail, 2001.
- PRISTA, J. ; UVA, A. – Toxicologia para médicos de trabalho. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública, 2002. (Obras Avulsas; 6);

- SILVA, I. – Cancer epidemiology: principles and methods. Lyon, France : International Agency for Research on Cancer, 1999. ISBN 92 832 0405 0.
- UVA, A. S. – Some epidemiological aspects on evaluation of occupational cancer risk factors. In WORKSHOP ON METHODOLOGY OF ASSESSMENT OF OCCUPATIONAL EXPOSURES IN THE CONTEXT OF EPIDEMIOLOGICAL DETECTION OF CANCER RISKS. Paris, 18 and 19 February 1988 – Proceedings. Paris: Directorate-General Science, Research and Development. Commission of the European Commission, 1988.
- UVA, A. S. – Diagnóstico e gestão do risco em saúde ocupacional. Lisboa: ISHST, 2006. ISBN: 989-8076-02-1.
- VARGOVÁ, M. ; *et al.* – Subacute immunotoxicity study of formaldehyde in male rats. **Drug and Chemical Toxicology**. 16 : 3 (1993) 255-275.
- VAUGHAN, T. ; *et al* – Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. **Occupational and Environmental Medicine**. 57 (2000) 376-384.
- VINCENT, R ; JANDEL, B. – Exposition professionnelle au formaldéhyde en France : informations fournies par la base de données Colchic. **Hygiène et sécurité du travail. Cahiers de notes documentaires**. (2e trimestre 2006) 19-33.