

A IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES E A LISTAGEM DESTES NO BRASIL E EM OUTROS PAÍSES

Gunther Moteiro de Paula Guirado

Doutorado Engenharia Biomédica, Mestrado em Engenharia Biomédica, Especialista em Medicina Legal e Perícias Médicas RQE 50.967, Especialista em Medicina do Trabalho RQE 39.695, Fellowship Occupational Medicine Università di Napoli Federico II, Italy, MBA de Gestão em Saúde e Pós-Graduado em Saúde Mental no Trabalho. Médico CRM-SP 139.316. Coordenador e Professor de Pós-Graduação pela Universidade de Taubaté. Revisor da Revista Brasileira de Medicina do Trabalho.

Luciola Sulmonetti Martins

Especialista em Medicina do Trabalho RQE 66241, Pós-Graduada em Medicina Legal e Perícias Médicas, Especialista em Medicina do Trabalho RQE. Médica CRM-SP 149.979.

Autor para correspondência:

Gunther Monteiro de Paula Guirado

Rua Emílio Winther, 597 - Torre 2, Apto. 134 - Jardim das Nações

CEP 12030-000

Taubaté – SP

e-mail: guntherguirado@gmail.com

RESUMO

Introdução: Os biomarcadores compreendem como toda substância ou produto de biotransformação, cuja determinação nos fluidos biológicos, tecidos ou ar exalado, avalie a intensidade da exposição e o risco à saúde. Pesquisar os biomarcadores e disseminar o máximo da listagem destes, é parte fundamental para o conhecimento de todo médico do trabalho. Estes norteiam a relação causa-efeito e dose-efeito na avaliação de riscos químicos à saúde ocupacional proporcionando a ligação crítica entre a exposição e substância química, dose interna e possíveis prejuízos à saúde. **Objetivo:** Citar padrões de marcadores biológicos dos países como Alemanha, França, Suécia e Estados Unidos, a fim discutir possibilidades de ampliação da listagem de parâmetros de controle biológico da exposição ocupacional a agentes químicos pela NR7, quadro I, no Brasil. **Metodologia:** Neste estudo epidemiológico de característica transversal, foram realizadas buscas às bases de dados MEDLINE, LILACS, SCIELO e do 10º Simpósio Internacional de Monitoramento Biológico (ISBM-10) do ano de 2017. Utilizou-se como descritores: Saúde do trabalhador, Controle Biológico, Exposição Ocupacional, Agentes Químicos. Nesta revisão bibliográfica, selecionou-se os conteúdos dentro dos aspectos de foco da pesquisa e excluídos os demais que não abordavam o tema específico. **Resultados e Discussão:** No Brasil a listagem de rastreamentos é pequena, assim estruturada por intermédio da Norma Regulamentadora NR 7 (PROGRAMA DE CONTROLE MÉDICO DE SAÚDE OCUPACIONAL) em seu quadro I, compondo poucos parâmetros para controle biológico da exposição ocupacional a agentes químicos, estando em 26 substâncias. Em alguns países, a listagem de rastreamentos de agentes químicos é vasta a mais de 100 substâncias. Por exemplo, na Alemanha possui o Valor de Tolerância Biológica Alemã (BAT), na França a Agência Francesa para a Segurança Alimentar, Ambiental e Ocupacional (ANSES), na Suécia o Comitê Científico de Limites de Exposição Profissional (SCOEL) e nos Estados Unidos a Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais (ACGIH). Compartilhar estes biomarcadores para o Brasil é fundamental entre os países. Em 2004 conforme a Organização Internacional do Trabalho (OIT), consta 35 milhões de patologias ligadas ao trabalho por agentes químicos e dessas foram constatados 439.000 óbitos. Com o crescimento da síntese e uso de substâncias químicas na indústria, considerando que novos produtos químicos sempre chegam ao mercado, nota-se a

relevância da discussão sobre a ampliação da listagem de marcadores biológicos em nosso país. Considerações Finais: Foi possível identificar que há outras listagens de marcadores biológicos seguros no mundo para uso nas industriais do Brasil. Que a associação de análise das exposições e as características populacionais de cada localidade, podem melhor interpretar resultados de biomonitorização humana em relação as concentrações de biomarcadores na exposição ocupacional e seus níveis. Diante da vasta listagem de biomonitoramentos sugeridos no mundo, certamente é um ponto de partida para que o Brasil discuta viabilidades de ampliar sua listagem contida no quadro I da NR7.

Palavras Chave: Saúde do trabalhador, Marcadores biológicos, Valores de Referência, Gestão Ocupacional.

ABSTRACT

Introduction: Biomarkers include how any biotransformation substance or product, the determination of which in biological fluids, tissues or exhaled air, assesses the intensity of exposure and the health risk. Researching biomarkers and disseminating the maximum of their listing is a fundamental part of the knowledge of every occupational physician. These guide the cause-effect and dose-effect relationship in the occupational health chemical risk assessment providing the critical link between exposure and chemical, internal dose and possible health damage. **Objective:** To cite patterns of biological markers from countries such as Germany, France, Sweden and the United States, in order to discuss possibilities for expanding the list of parameters for biological control of occupational exposure to chemical agents by NR7, Table I, in Brazil. **Methodology:** In this cross-sectional epidemiological study, searches were performed on the databases MEDLINE, LILACS, SCIELO and the 10th International Symposium on Biological Monitoring (ISBM-10), 2017. The following descriptors were used: Occupational Health, Control Biological, Occupational Exposure, Chemical Agents. In this literature review, we selected the contents within the focus aspects of the research and excluded the others that did not address the specific theme. **Results and Discussion:** In Brazil, the list of traces is small, thus structured through the Regulatory Standard NR 7 (OCCUPATIONAL MEDICAL HEALTH CONTROL PROGRAM) in Table I, composing few parameters for the biological control of occupational exposure to chemical agents. in 26 substances. In some countries, the listing of chemical agent traces is vast for more than 100 substances. For example, in Germany it has the German Biological Tolerance Value (BAT), in France the French Agency for Food, Environmental and Occupational Safety (ANSES), in Sweden the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) and in the United States the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Sharing these biomarkers for Brazil is critical among countries. In 2004 according to the International Labor Organization (ILO), there are 35 million pathologies linked to work by chemical agents and of these 439,000 deaths were found. With the growth of synthesis and use of chemical substances in the industry, considering that new chemicals always reach the market, there is the relevance of the discussion about the expansion of the list of biological markers in our country. **Final Considerations:** It was possible to identify that there are other listings of safe biological markers in the world for use in Brazilian industrial. That the combination of exposure analysis and population characteristics of each location can better interpret human biomonitoring results in relation to occupational exposure biomarker concentrations and levels. Given the vast list of biomonitoring suggested in the world, it is certainly a starting point for Brazil to discuss the feasibility of expanding its listing contained in table I of NR7.

Keywords: Occupational health, Biological markers, Reference Values, Occupational Management.

INTRODUÇÃO

Os biomarcadores compreendem como toda substância ou produto de biotransformação, cuja determinação nos fluidos biológicos, tecidos ou ar exalado, avalie a intensidade da exposição e o risco à saúde^{1,2,3,4}.

Os processos de seleção e validação dos indicadores biológicos requer criteriosa relação à especificidade e sensibilidade, bem como a medida da exposição e a manifestação dos efeitos observados. Validar estes é um processo utilizado para estabelecer a relação quantitativa e qualitativa do biomarcador com a exposição, em função da substância química e do objetivo selecionado^{1,2,3,4,5,6,7}.

Uma substância química, seu metabólito ou alteração biológica, só são validados e/ou propostos como biomarcadores, se apresentarem características de quantificação do indicador, se houver conhecida e apropriada sensibilidade e especificidade para a interação, e se reprodutível qualitativamente e quantitativamente^{1,2,3,4,5,6,7}.

Partindo destes princípios, estes devem estar contidos em um meio biológico acessível de análise, considerando a necessidade de manutenção da integridade da amostra entre a coleta e o procedimento analítico, e de preferência não ser invasivo. A medição analítica precisa apresentar exatidão e precisão adequadas. Conhecer os valores normais do indicador em populações não expostas ao agente químico de interesse, assim como as variações intra e interindividuais^{3,4,5,6,7,8}.

Vários são os parâmetros biológicos que podem estar alterados como consequência da interação entre o agente químico e o organismo; entretanto, a determinação quantitativa destes parâmetros usados como Indicadores Biológicos ou Biomarcadores, só é possível se existir correlação com a intensidade da exposição e/ou o efeito biológico da substância^{4,5,6,7,8,9,10}.

A avaliação da exposição, associada aos conhecimentos relativos aos efeitos na saúde e os limites considerados seguros, permite estabelecer as prioridades e as formas de intervenção efetiva para proteger uma população dos riscos químicos^{6,7,8,10,11}.

Os estudos dos efeitos das substâncias químicas sobre a saúde possibilita avaliar o risco da população exposta e constitui o primeiro passo na fixação de normas ambientais para um contaminante químico presente num meio. E para isso é importante conhecer a solidez e as limitações dos dados toxicológicos, assim como as informações disponíveis provenientes destes estudos^{3,4,5,6,7,8,9,10,11}.

Alguns tipos de informações sobre os efeitos tóxicos de agentes químicos só podem ser obtidos mediante observações diretas no homem. Estes estudos, cuidadosamente controlados, são realizados com pequenas doses consideradas inócuas para alguns tipos de efeitos. Ou são realizados simplesmente por observações clínicas em indivíduos, em geral expostos no trabalho às substâncias químicas^{3,4,5,6,7,8,9,10,11}.

No entanto, as exposições controladas de seres humanos às substâncias perigosas ou potencialmente perigosas estão cada vez mais restringidas por considerações éticas, neste sentido, a maior parte dos estudos concentram-se em animais para prever a reação humana aos efeitos destas substâncias. O grau de confiabilidade aos riscos à saúde humana, como base os testes em animais, dependem da qualidade dos dados, quantidade e tipos de testes realizados^{5,6,7,8,9,10,11}.

Também há estudos epidemiológicos sobre as populações humanas estabelecendo riscos associados a um determinado agente químico. Entretanto, a fragilidade destes estudos por serem relativamente pouco eficazes para determinar se os efeitos observados na saúde são o resultado direto da exposição a uma substância química em particular^{5,6,7,8,10}.

Pesquisar os biomarcadores e disseminar o máximo da listagem destes, é parte fundamental para o conhecimento de todo médico do trabalho. Estes norteiam a relação causa-efeito e dose-efeito na avaliação de riscos químicos à saúde ocupacional proporcionando a ligação crítica entre a exposição e substância química, dose interna e possíveis prejuízos à saúde^{8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,25}.

A biomonitorização é um instrumento complementar essencial para avaliar o risco de trabalhadores expostos a agentes químicos. Desta forma, é parte integrante dos exames ocupacionais na rotina de saúde preventiva tendo como base os Índices Biológicos Máximos Permitidos (IBMP) para

população de trabalhadores expostos a determinadas concentrações de produtos químicos^{9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,25}.

Atualmente, no Chemical Abstract Service (CAS), divisão da Sociedade Americana de Química que mantém os registros de substâncias químicas, consta cerca de 10.000.000 substâncias. No Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS), banco de dados de toxicidade, sob efeitos negativos à saúde, há cerca de 116.000 substâncias. Existem informações toxicológicas para cerca de 20% das 60.000 substâncias em uso nos processos produtivos^{6,7,10,11}.

Em alguns países, a listagem de rastreamentos de agentes químicos é vasta. Por exemplo, na Alemanha possui o Valor de Tolerância Biológica Alemã (BAT), na França a Agência Francesa para a Segurança Alimentar, Ambiental e Ocupacional (ANSES), na Suécia o Comitê Científico de Limites de Exposição Profissional (SCOEL) e nos Estados Unidos a Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais (ACGIH)^{12,13,14,15,16,17,18,19}.

No Brasil essa listagem de rastreamentos é pequena, assim estruturada por intermédio da listagem contida na Norma Regulamentadora NR 7 (PROGRAMA DE CONTROLE MÉDICO DE SAÚDE OCUPACIONAL) em seu quadro I, compondo poucos parâmetros para controle biológico da exposição ocupacional a agentes químicos. A monitorização de exposição ocupacional a 26 substâncias ou grupos delas é obrigatória, conforme norma emitida pelo Ministério do Trabalho. Para cada uma destas substâncias, está determinado um limite de tolerância^{9,20,21,22,23,24,25}.

OBJETIVO

Citar padrões de marcadores biológicos dos países como Alemanha, França, Suécia e Estados Unidos, a fim discutir possibilidades de ampliação da listagem de parâmetros de controle biológico da exposição ocupacional a agentes químicos pela NR7, quadro I, no Brasil.

METODOLOGIA

Neste estudo epidemiológico de característica transversal, foram realizadas buscas às bases de dados MEDLINE, LILACS, SCIELO e do 10º Simpósio Internacional de Monitoramento Biológico (ISBM-10) do ano de 2017. Utilizou-se como descritores: Saúde do trabalhador, Controle Biológico, Exposição Ocupacional, Agentes Químicos. Nesta revisão bibliográfica, selecionou-se os conteúdos dentro dos aspectos de foco da pesquisa e excluídos os demais que não abordavam o tema específico.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como ponto de partida seguro mediante os avanços da tecnologia da indústria moderna, e a presença de elevada quantidade de substâncias químicas nos processos produtivos, a ampliação da listagem de agentes químicos com monitoramentos de marcadores biológicos de exposição no Brasil, são ações consideráveis a aplicar nas práticas de saúde ocupacional atual^{14,16,17,24}.

A base de listagem disponível de marcadores biológicos nos países citados neste artigo, são suficientes para a definição de maior quantidade segura de sistemas de vigilância em saúde neste país^{9,20,24}. Outras substâncias e respectivos marcadores, podem ser acrescidas à lista, à medida que a autoridade de saúde considerar adequado e viável^{11,12,13,14,15,16,17,18,19}.

Em alguns países, a listagem de rastreamentos de agentes químicos é vasta a mais de 100 substâncias. Por exemplo, na Alemanha possui o Valor de Tolerância Biológica Alemã (BAT), na França a Agência Francesa para a Segurança Alimentar, Ambiental e Ocupacional (ANSES), na Suécia o Comitê Científico de Limites de Exposição Profissional (SCOEL) e nos Estados Unidos a Conferência Americana de Higienistas Industriais Governamentais (ACGIH)^{12,13,14,15,16,17,18,19}.

No Brasil essa listagem de rastreamentos é pequena, assim estruturada por intermédio da listagem contida na Norma Regulamentadora NR 7 (PROGRAMA DE CONTROLE MÉDICO DE SAÚDE OCUPACIONAL). Figura I.

Figura I:

País	Alemanha	França	Suécia	E.U.A.	Brasil
Biomarcadores	BAT	ANSES	SCOEL	ACGIH	NR7

Na Alemanha, entre os aspectos positivos são os valores-limite baseados na saúde onde são úteis como critério na avaliação de risco. Lembrando a influência da idade, sexo, obesidade, condição social e estilo de vida, por exemplo, o tabaco sendo fator influenciador no organismo¹³.

Na França, uma das principais vantagens do monitoramento biológico reside na sua capacidade de refletir a verdadeira dose interna dos trabalhadores, nomeadamente tendo em conta a exposição da pele, a taxa de respiração e o uso de equipamento de proteção pessoal. No entanto, a coleta de resultados nas concentrações de biomarcadores é de pouco uso para a prevenção de intoxicações sem a existência de valores de orientação para ajudar com sua interpretação¹⁴.

Na Suécia, se discuti bastante quanto às avaliações toxicológicas, derivados de parâmetros de toxicocinéticas e toxicodinâmicas que determinam ou limitam o tempo de amostragem que devem ser considerados. Tempo de meia-vida no organismo, substâncias acumuladoras alcançadas após um certo período de exposição¹⁵.

Nos Estados Unidos da América, identificam importantes produtos químicos industriais preocupados com as análises de risco e vulnerabilidade, bem como com as medidas de emergência aos profissionais de saúde. As possibilidades de monitorar a exposição ao ar as medidas ou a biomonitorização humana (HBM) não são abordadas. Além disso, a contaminação do solo ou da água subterrânea não é considerado, nem as substâncias que se espera que causem uma pressão imediata sobre as organizações de resgate e o sistema de saúde, mesmo que possa ser altamente persistente, bioacumulável e causa efeitos a longo prazo sobre a saúde¹⁸.

Para o Brasil, país de grande miscigenação seria interessante cada empresa ter o perfil epidemiológico na busca de informações que possibilitam identificar e caracterizar as fontes e os tipos das exposições e os indivíduos expostos. Com isso certamente aumentaria a segurança dos controles biológicos e a prevenção de acidentes seria mais eficaz.

Além dos aspectos epidemiológicos eleva também a segurança da população de exposição controle, se tiver os detalhamentos dos processos produtivos envolvidos no uso das substâncias químicas. Desta forma, o desenvolvimento das práticas de intervenção em ambientes de trabalho, com uma listagem ampliada de marcadores, atende ao momento atual^{14,16,17}.

As estatísticas corroboram para maior aprofundamento no tema, como nota-se em 1995, o Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox) que no Brasil é responsável pela coleta, análise e divulgação dos casos de intoxicações e envenenamentos, registrou 5.331 casos de intoxicações com circunstâncias ligadas ao trabalho, em 1997 consta registros de 6.035 casos e no ano de 2012 são 5.989 casos de intoxicação no ambiente ocupacional^{22,23,24}.

Cabe salientar que dados de notificação vezes ou outra podem ser subnotificados, acidentes de trabalho muitas vezes passam despercebidos e não são registrados, o que fica notável que a situação aqui debatida possa ser maior que a exposta, mostrando que discutir intoxicação humana por exposição a produtos químicos no ambiente laboral é de extrema importância²². A seguir os dados coletados nos últimos cinco anos pela Sinitox, de intoxicação de pessoas por agentes tóxicos: em 2015 foram registrados 91.203 casos, em 2016 foram 80.082 casos e 2017 registrou 27.322 ocorrências, destas intoxicações citadas acima 4.001 (4,39%), 3377 (4,69%), 724 (2,65%) foram por agentes químicos industriais^{23,24}.

Estimativa em 2004 realizada pela Organização Internacional do Trabalho (OIT), foi de 35 milhões as patologias ligadas ao trabalho por agentes químicos e dessas foram constatados 439.000 óbitos. Em 2002, foi calculado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) que os casos de intoxicações agudas por substâncias químicas levam a um dano anual de 7,5 milhões de anos de vida saudável^{24,25}. Com o crescimento da síntese e uso de substâncias químicas na indústria, considerando que novos produtos químicos sempre chegam ao mercado, nota-se a relevância da discussão sobre a ampliação da listagem de marcadores biológicos em nosso país.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foi possível identificar que há outras listagens de marcadores biológicos seguros no mundo para uso nas industriais do Brasil. Que a associação de análise das exposições e as características populacionais de cada localidade, podem melhor interpretar resultados de biomonitorização humana em relação as concentrações de biomarcadores na exposição ocupacional e seus níveis.

Diante da vasta listagem de biomonitoramentos sugeridos no mundo, certamente é um ponto de partida para que o Brasil discuta viabilidades de ampliar sua listagem contida no quadro I da NR7.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. International Program On Chemical Safety (IPCS). Environmental health criteria 210): principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. Geneva; 1999.
2. World Health Organization – International Programme on Chemical Safety (IPCS) – Environmental Health Criteria 214: Human exposure assessment, Geneva; 2000.
3. Koning HW. Establecimiento de Normas Ambientales – Pautas para la adopción de Decisiones. Organización Mundial de la Saúde – OMS, Geneva; 1998.
4. Bernard A, Lauwerys R. Assessment of human exposure to chemicals through biological monitoring. In: Kopfler FC, Craun, GF (eds). Environmental Epidemiology. Chelsea: Lewis Publ. Inc.; 1986. p.17-28.
5. World Health Organization. Biological monitoring of chemical exposure in the workplace. Geneva-1996. 2v.
6. Dougherty J. Employee health monitoring data bases and their role in defining the safety of chemical products. Int Arch Occup Environ Health 1998; 71: 101-3.
7. Rüdiger HW. Biomonitoring in occupational medicine. In: Marquart H, Schäfer SC., McClellan R, Welsch F, editors. Toxicology. San Diego: Academic Press; 1999. p. 7027-39.
8. World Health Organization. International Program on Chemical Safety (IPCS). Environmental health criteria 155: biomarkers and risk assessment: concepts and principles. Geneva; 1993.
9. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE QUÍMICA. Guia de fontes de informação em química e engenharia química no Brasil. Rio de Janeiro: ABQ; 1995.
10. NIOSH. National Institute For Occupational Safety And Health. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, [Base de dados em CDROM - 1995]. NIOSH; 1995.
11. Landrigan PJ. Commentary: environmental disease - a preventable epidemic. American Journal of Public Health 1992; 82: 941-943.
12. H. Drexler. THE GERMAN APPROACH FOR THE RECOMMENDATION OF BIOLOGICAL LIMIT AND GUIDELINE VALUES. 10th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health (ISBM-10). 1-4 October 2017, Naples, Italy.
13. Deutsche Forschungsgemeinschaft. List of MAK and BAT Values 2016: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace. Wiley-VCH Verlag.

14. C. Viau. DERIVATION OF OCCUPATIONAL BIOLOGICAL LIMIT VALUES AND BIOLOGICAL REFERENCE VALUES AT THE FRENCH AGENCY FOR FOOD, ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH & SAFETY. 10th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health (ISBM-10). 1-4 October 2017, Naples, Italy.
15. G. Johanson. THE SCOEL APPROACH TO BIOLOGICAL LIMIT VALUES AND BIOLOGICAL GUIDANCE VALUES. 10th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health (ISBM-10). 1-4 October 2017, Naples, Italy.
16. M. Bader. THE BIOLOGICAL EXPOSURE INDICES (BEIS®) OF ACGIH® – CONCEPT, FRAMEWORK AND PRACTICAL APPLICATION. 10th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health (ISBM-10). 1-4 October 2017, Naples, Italy.
17. G. Johanson. INCIDENT PREPAREDNESS – IDENTIFICATION OF CHEMICALS SUITABLE FOR HUMAN BIOMONITORING (HBM). 10th International Symposium on Biological Monitoring in Occupational and Environmental Health (ISBM-10). 1-4 October 2017, Naples, Italy.
18. ACGIH. 2017 TLVs and BEIs. Cincinnati, Ohio.
19. Swedish Civil Contingencies Agency. 2015. Healthy firefighters- The Skellefteå Model improves the work environment. ISBN: 978-91-7383-570-1.
20. NR 7 - PROGRAMA DE CONTROLE MÉDICO DE SAÚDE OCUPACIONAL. Publicação Portaria MTb n.º 3.214, de 08 de junho de 1978. Última atualização Portaria MTb n.º 1.031, de 06 de dezembro de 2018.
21. BRASIL. Portarias. Portaria no 3.214, aprova as Normas Regulamentadoras do Capítulo V do Título II, da Consolidação das Leis do Trabalho, relativas à segurança e medicina do trabalho. Diário Oficial da União, Brasília, 6 jul. 1978.
22. BRASIL. Ministério da Saúde. Estatística anual de casos de intoxicação e envenenamento. Brasil, 1995. Rio de Janeiro: Centro de Informação Científica e Tecnológica; 1997.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Estatística anual de casos de intoxicação e envenenamento. Brasil, 1997. Rio de Janeiro: Centro de Informação Científica e Tecnológica; 1998.
24. Carvalho, L. V. B. D., Costa-Amaral, I. C., Mattos, R. D. C. O. D., & Larentis, A. L. (2017). Exposição ocupacional a substâncias químicas, fatores socioeconômicos e saúde do trabalhador: uma visão integrada. *Saúde em Debate*, 41, 313-326. <https://www.scielo.org/pdf/sdeb/2017.v41nspe2/313-326> BRASIL. <https://sinitox.icict.fiocruz.br/dados-nacionais>
25. Kato, M., Garcia, E. G., & Wünsch Filho, V. (2007). Exposição a agentes químicos e a Saúde do Trabalhador. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 32(116), 6-10.