

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 26/02/2018.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

LUANA APARECIDA BARBOSA

**ESTUDO DA CARACTERIZAÇÃO INFLAMATÓRIA E
GENOTÓXICA EM INDIVÍDUOS EXPOSTOS A ALISANTES
CAPILARES CONTENDO FORMALDEÍDO**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”,
Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre
(a) em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia
Médica).

Orientadora: Profa. Dra. Márjorie de Assis Golim
Coorientador: Prof. Dr. Jaime Olbrich Neto

**Botucatu
2018**

Luana Aparecida Barbosa

ESTUDO DA CARACTERIZAÇÃO
INFLAMATÓRIA E GENOTÓXICA EM
INDIVÍDUOS EXPOSTOS A ALISANTES
CAPILARES CONTENDO FORMALDEÍDO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica).

Orientadora: Profa. Dra. Márjorie de Assis Golim
Coorientador: Prof. Dr. Jaime Olbrich Neto

Botucatu
2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Barbosa, Luana Aparecida.

Estudo da caracterização inflamatória e genotóxica em indivíduos expostos a alisantes capilares contendo formaldeído / Luana Aparecida Barbosa. - Botucatu, 2018

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Márjorie de Assis Golim

Coorientador: Jaime Olbrich Neto

Capes: 90100000

1. Cabelo - Alisamento. 2. Citocinas. 3. Formaldeído.
4. Toxicologia genética. 5. Exposição ocupacional.

Palavras-chave: alisantes capilar; citocinas; exposição ocupacional; formaldeído; genotoxicidade.

Dedicatória

Aos meus filhos, Laíra e Lucas, por todo amor, carinho e compreensão nos meus momentos de ausência. Aprendo muito com vocês todos os dias, vocês me ensinaram o verdadeiro significado do amor, um amor incondicional, que brota de dentro da alma. Graças a vocês pude entender o verdadeiro significado da vida.

A minha eterna mentora Valéria Alves Silva, por todo apoio e dedicação, sempre me direcionando, tanto em minha carreira como em minha vida pessoal. Os mais sábios conselhos foram os seus, os momentos mais alegres durante essa jornada foram ao seu lado, jamais teria chegado aqui sem você. Levarei você no coração eternamente.

A minha eterna amiga-irmã, “pérola negra” Laudicéia Alves de Oliveira, são 8 anos de amizade, porém sinto que te conheço desde o início da minha vida, somos uma sintonia de olhares e sentimentos. Sempre ao meu lado desde o início da minha fase acadêmica. Desejo tê-la por toda minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me deu a capacidade de ser e de pensar, requisitos que me possibilitaram conseguir mais essa vitória.

A minha orientadora Profa. Dra. Márjorie de Assis Golim por toda sua compreensão e apoio, profissionalmente e intelectualmente, que me garantiu enorme crescimento.

Ao meu co-orientador Prof. Dr. Jaime Olbrich Neto, por toda dedicação e paciência, um verdadeiro mestre, serei eternamente grata por todo seu apoio durante essa jornada.

Ao Prof. Dr. Paulo Eduardo Machado de Abreu, grande mentor do departamento – Hemocentro – Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp, sua sabedoria e generosidade foi essencial para o desenvolvimento da nossa Universidade.

Ao Prof. Dr. Luis Fernando Barbisan, do Departamento de Morfologia do IBB-UNESP, pela doação do kit *Apoptosis, DNA Damage and Cell Proliferation*, BD Pharmingen™, sua colaboração foi fundamental para a realização desse projeto.

Ao Prof. Dr. Guilherme Targino Valente, departamento de Bioprocessos e Biotecnologia – Faculdade de Ciências Agrônomicas – UNESP, pela colaboração na doação de insumos para a execução de parte deste projeto.

A todos os docentes do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica) da Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, por toda dedicação ao programa.

Aos cabeleireiros e clientes que contribuíram voluntariamente para a execução desse projeto.

A toda equipe do Laboratório de Citometria de Fluxo- Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp.

A Aline Márcia Marques Braz, por toda sua dedicação e suporte na execução desse trabalho.

A Francielle Ramalho Rocha “cérebro”, parceira de bancada, chegou há pouco e já conquistou minha confiança e amizade, aprendi muito com você. Agradeço muito por todo seu suporte nos momentos em que necessitei, tornando meus dias mais leves.

Ao Rodrigo Santos Lima “pink”, por toda colaboração no laboratório, sua amizade e todo seu humor, sempre transmitindo alegria por onde passa.

Ao grupo “Imuno” liderado pelos Drs. Jaime e Márjorie, sempre garantindo ótimos encontros e conhecimento para todos nós alunos.

A minha querida amiga Dirce Brito, por todo apoio e amizade durante essa fase, sempre se prontificando a ajudar, muito obrigada.

A minha mãe Marly Fernandes da Silva por todo amor, apoio e dedicação que me garantiu força nessa etapa.

Ao pai dos meus filhos Nilson Marcelino por sua compreensão nos meus momentos de ausência e por todo seu suporte familiar durante a elaboração deste trabalho.

Ao meu pai Aparecido Barbosa, que mesmo nos momentos de maior dificuldade sempre me incentivou e nunca me deixou desistir dos meus sonhos.

A minha sobrinha Grazielle Fernanda Sabino, que iniciou essa batalha comigo e sem você jamais teria conseguido.

A minha irmã Gláucia Aparecida Barbosa, que sempre será minha segunda mãe, amiga, parceira, cuidadora e cúmplice, a ti serei eternamente grata.

A toda minha família, minha base, meu refúgio, meu lar, sempre serão vocês.

Ao meu querido amigo Maércio, por todo apoio, amizade e companheirismo durante essa jornada.

A todos os profissionais e amigos do Hemocentro – Botucatu, Cid, Cléo, Érica, Dadá, Denise, Flávia, Gabi, Marquinhos e Regina, que me acolheram com muita ternura e altruísmo.

Ao meu mais novo segundo lar, Laboratório de Componentes Lábeis – Hemocentro de Botucatu.

A minha atual chefe Gislene Mastranjo de Oliveira por todo apoio e compreensão nos momentos que necessitei.

A anfitriã Andrea Lara, me auxiliou muito nessa nova etapa; Fernando Oliveira um verdadeiro mestre em Imunohematologia, me transmitindo muito aprendizado; Sarita e Giovana, tornando os dias da equipe mais alegres e Aparecida por todo seu suporte e apoio.

A toda equipe da coleta do Hemocentro de Botucatu, Alba, Vilma, Lana, Fabiana, Paulinho, sempre me ajudando durante as coletas. Graças a vocês conseguimos concluir essa pesquisa.

A minha Profa. Dra. Patrícia Garcia, por todo conhecimento transmitido e pela abertura de portas.

A minha Profa. Dra. Michele Janegitz Acorci Valério, sempre me apoiando e colaborando mesmo que indiretamente em minha formação.

Ao Prof. Dr. Renato Massaharu Hassunuma, pelo apoio acadêmico e pela abertura de portas, me garantindo um vasto crescimento intelectual.

A nossa querida conselheira da pós-graduação Janisse Aparecida Pena Bispo, por toda ajuda e orientação em todos os momentos dessa jornada.

A todos os meus professores e mestres desde minha formação primária. Sem os conhecimentos que adquiri jamais teria chegado até aqui.

A todos meus amigos, que mesmo não estando presentes nessa jornada, me socorreram nos momentos de necessidade.

Aos meus amigos, Mayara, Pedro, Leonardo e Lara, pela amizade e momentos inesquecíveis que vivemos.

As minhas amigas, Aléxia Bollini e Drielly Parra, que mesmo distante sempre me auxiliaram nos momentos mais árduos.

As minhas mais novas amigas, Danielly Portela e Riane Almeida, que garantiram muitos momentos bons no final desse percurso.

“ É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota. ”

Theodore Roosevelt

RESUMO

BARBOSA, L. A. Estudo da caracterização inflamatória e genotóxica em indivíduos expostos a alisantes capilares contendo formaldeído. 2018. 79f. Dissertação (Mestrado)-Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2018.

O formaldeído (FA) é um composto químico produzido mundialmente e economicamente importante devido às suas diversas utilizações comerciais e industriais. A exposição ocupacional ao FA ocorre em uma variedade de profissões, incluindo cabeleireiros. No Brasil, a utilização e/ou a adição de FA à alisantes capilares é proibido pela ANVISA, entretanto vem sendo uma prática comum, pois mesmo não apresentando FA em sua composição, esses produtos contêm outras substâncias que durante o procedimento de alisamento, promove a liberação de FA, em forma de vapor, expondo epiderme, mucosas e, principalmente vias respiratórias. O FA é tóxico para o homem, podendo levar a diversas manifestações sistêmicas em diferentes graus, tanto em indivíduos expostos esporadicamente, a exemplo dos usuários dos alisantes capilares, quanto para profissionais frequentemente expostos, sendo este risco proporcional à concentração do FA e frequência de exposição. Estudos prévios têm demonstrado diversas alterações em indivíduos expostos ao FA comparados àqueles não expostos como: elevação dos níveis de ácido fórmico na urina (produto final da metabolização do FA), dano de DNA (presença de micronúcleos e fragmentação de DNA), influência em células do sistema imunológico (*natural killer*, linfócitos T e B), diminuição nos níveis de glutathione (enzima envolvida na metabolização de FA), entre outros. O presente estudo objetivou avaliar se ocorre desequilíbrio no padrão de citocinas pró/anti-inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α e IL-12p70), quimiocinas séricas (ILP-10, MCP-1, MIG, RANTES), analisar marcadores de genotoxicidade (dano de DNA e mutações no receptor TCR) em indivíduos expostos crônica (n=21) ou esporadicamente ao FA (n=14), comparando com indivíduos que nunca utilizaram alisantes (n=10). Dos produtos prontos para uso que foram testados (n=10), 90% continham concentrações de FA acima do estabelecido pela legislação. Dos 21 cabeleireiros abordados, 18 (86%) afirmaram ter conhecimento sobre a presença de FA em seus produtos e 3 (14%) desconheciam essa informação. Em relação as medidas de segurança, uso de equipamentos de proteção individual (EPIs) e proteção coletiva (EPCs): constatou-se que 86% dos profissionais fazem uso de luvas durante os procedimentos de alisamentos capilares;

apenas 38% utilizam algum tipo de máscara de proteção, sendo mais utilizado o modelo de TNT simples, o qual não oferece nenhum nível de proteção para produtos químicos voláteis. Quanto aos sintomas, a irritação foi o sintoma mais frequente entre os profissionais cabeleireiros, sendo as irritações ocular, nasal e bucal as que mais se destacaram. Também foram relatados: lacrimejamento, enxaqueca, processos alérgicos, coceira e náusea. No grupo esporádico os sintomas de irritação e lacrimejamento também foram frequentes. Das citocinas pró/anti-inflamatórias e quimiocinas avaliadas na circulação observou-se tendência ao aumento em IL-8, tanto nos indivíduos expostos esporadicamente quanto aos expostos cronicamente comparados com o grupo controle, demonstrando associação positiva quanto a dose de exposição. Quanto a expressão da proteína H2AX, observou-se diferença significativa no grupo de exposição crônica comparado ao grupo controle ($p= 0,0414$),, sugerindo que a exposição a FA leva ao aumento do dano de DNA. Observou-se também aumento da apoptose de linfócitos periféricos nos indivíduos expostos esporadicamente no momento pós-exposição comparando com momento pré-exposição ($p= 0,0313$), o que nos leva a inferir que a exposição aguda leva ao aumento da renovação celular desses indivíduos. Quanto à mutação do TCR, observou-se diferença significativa no grupo de exposição crônica comparado ao grupo controle ($p= 0,0430$), possivelmente a exposição crônica ao FA sobrecarrega as vias de reparo celular e promove o surgimento de mutações, podendo em última instância levar ao câncer. Este trabalho permitiu-nos concluir que são necessárias orientações para implementações de práticas mais seguras nos salões de beleza. Tanto os profissionais quanto os usuários precisam ter informação quanto os riscos da exposição ao FA, de modo que façam uso de equipamentos de proteção que efetivamente tragam maior segurança a estas populações. São necessárias medidas de sensibilização dos órgãos competentes sobre a necessidade de fiscalização de produtos cosméticos contendo formaldeído em concentrações acima dos limites preconizados pela legislação brasileira.

Palavras-chave: alisantes capilar; citocinas; exposição ocupacional; formaldeído; genotoxicidade;

ABSTRACT

BARBOSA, L.A. Study of the inflammatory and genotoxic characterization in individuals exposed to capillary straighteners containing formaldehyde. 2018. 79f. Dissertation (Master degree) – Botucatu Medical School, São Paulo State University, Botucatu, 2018.

Formaldehyde (FA) is an economically relevant chemical compound worldwide due to its various commercial and industrial applications. Occupational exposure to FA occurs in a variety of professions, including hair stylist. In Brazil, the use and / or addition of FA to capillary straighteners is prohibited by ANVISA; however, it has been a common practice, since even without FA in its composition, these products contain other substances that during the straightening procedure, promote release of FA, in the form of vapor, exposing epidermis, mucous membranes and mainly respiratory airways. FA is toxic to humans and can lead to different systemic manifestations to different degrees, both in individuals exposed sporadically, as in the case of users of hair straighteners, and for professionals who are frequently exposed, being this risk proportional to the concentration of FA and frequency of exposure. Previous studies have demonstrated several alterations in individuals exposed to FA compared to those not exposed such as: elevation of formic acid levels in urine (end product of FA metabolism), DNA damage (presence of micronucleus and DNA fragmentation), influence on cells of the immune system (natural killer, T and B lymphocytes), decrease in glutathione levels (enzyme involved in the metabolism of FA), among others. The aim of this study was evaluate the imbalance in the pattern of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α and IL-12p70), serum chemokines (ILP- (DNA damage and TCR receptor mutations) in chronic exposed subjects (n = 21) or sporadically at AF (n = 14), compared with healthy individuals who had never used straightener agents (MCP-1, MIG, RANTES) (n = 10). The ready-to-use products that were tested (n = 10), 90% contained AF concentrations above that established by legislation. The 21 hair stylist approached, 18 (86%) reported having knowledge about the presence of AF in their products and 3 (14%) did not know this information. About the safety measures, use of personal protective equipment (PPE) and collective protection (EPCs): it was found that 86% of professionals wear gloves during capillary straightening procedures; only 38% use some type of protection mask, with more being used the simple TNT model, which does not offer any level of protection for volatile

chemicals products. About the symptoms, irritation was the most frequent symptom among hair stylist, with eye, nasal and buccal irritations being the most prominent. Tearing, migraine, allergic processes, itching and nausea have also been reported. In the sporadic group, the symptoms of irritation and tearing were also frequent. Pro-inflammatory cytokines and chemokines evaluated in the circulation have demonstrated a tendency to increase of IL-8, both in individuals exposed sporadically and those exposed chronically compared to the control group, demonstrating a positive association with the exposure dose. In the expression of H2AX protein, a significant difference was observed in the chronic exposure group compared to the control group ($p = 0.0414$), suggesting that exposure to FA leads to increased DNA damage. It was also observed an increase in the apoptosis of peripheral lymphocytes in individuals exposed sporadically at the post-exposure moment comparing with pre-exposure ($p = 0.0313$), which leads us to infer that acute exposure leads to increased cellular renewal of these individuals. About the TCR mutation, a significant difference was observed in the chronic exposure group compared to the control group ($p = 0.0430$), possibly the chronic exposure to FA overload the cell repair pathways and promotes the appearance of mutations, instance lead to cancer. This work concludes that guidelines are needed for safer practices in salons. Both professionals and users need to have information about the risks of exposure to AF, so that they use protective equipment that effectively brings greater safety to these populations. Measures are needed to raise the awareness of the the government about the need to inspect cosmetic products containing formaldehyde in concentrations above the limits recommended by Brazilian legislation.

Keywords: capillary straightener; cytokines; occupational exposure; formaldehyde; genotoxicity;

LISTA DE FIGURAS

1	Formaldeído	20
2	Metabolismo do formaldeído.....	25
3	Mecanismos celulares desencadeados pela exposição a agentes genotóxicos.....	27
4	Papel da resposta imune frente a exposição a agentes genotóxicos.....	31
5	Teste semiquantitativo para detecção de FA acima de 0,1%.....	44
6	Dot plot representativo da seleção da população de linfócitos totais.....	46
7	Aumento da expressão de H2AX em cabeleireiros expostos ao FA.....	46
8	Perfil de análise da apoptose de linfócitos totais.....	48
9	Estratégia de aquisição e análise das células TCD3 ⁻ ;CD4 ⁺	51

LISTA DE TABELAS

1	Limites internacionais de exposição ocupacional ao FA.....	22
2	Relação entre a concentração ambiente de FA (ppm) e sintomas.....	23
3	Dosagem de quimiocinas plasmáticas nos grupos avaliados.....	54

LISTA DE GRÁFICOS

1	Percepção dos cabeleireiros quanto a presença de Formaldeído nos alisantes capilares.....	39
2	Uso de EPIs e EPCs na rotina de trabalho dos profissionais.....	41
3	Sintomas relatados pelos profissionais cabeleireiros.....	42
4	Média de exposição dos usuários aos alisantes capilares	43
5	Média de exposição dos profissionais cabeleireiros.....	43
6	H2AX dos grupos G1 <i>versus</i> G3.....	47
7	Avaliação de apoptose de linfócitos em usuários pré e pós alisamento	49
8	Cinética de apoptose linfocitária em um indivíduo exposto esporadicamente.....	50
9	Frequência de mutação de TCR em linfócitos totais (CD3 ⁺ /CD4 ⁺) G1 <i>versus</i> G3.....	52
10	Perfil de IL-8 nos grupos expostos ao FA.....	55

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Toxicocinética do FA	24
1.2	Espécies reativas de oxigênio (EROs)	26
1.3	Proteínas de reparo	28
1.4	Viabilidade celular	28
1.5	Receptor de células T (TCR)	29
1.6	Processo Inflamatório.....	30
2	OBJETIVO.....	33
2.1	Objetivos Específicos	33
3	MATERIAIS E MÉTODOS	33
3.1	Sujeitos	33
3.2	Obtenção das amostras	34
3.3	Procedimentos.....	35
3.3.1	Questionários	35
3.3.2	Identificação de FA nos alisantes capilares.....	35
3.3.3	Avaliação do dano de DNA	36
3.3.4	Avaliação da viabilidade celular.....	37
3.3.5	Ensaio de mutação do receptor de células T (TCR)	37
3.3.6	Determinação de citocinas/quimiocinas	38
3.3.7	Análises Estatísticas.....	38
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	38

4.1	Análise dos Questionários.....	39
4.2	Avaliação de FA presentes nos alisantes capilares	44
4.3	Reparo de DNA	45
4.4	Viabilidade celular	48
4.5	Mutação do receptor de células T (TCR).....	50
4.6	Perfil Inflamatório	53
5	CONCLUSÕES	57
6	Perspectivas futuras	58
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
7	Apêndices	67
7.1	Apêndice A	67
7.2	Apêndice B.....	69
7.3	Apêndice C.....	71
7.4	Apêndice D.....	73
7.5	Apêndice E	75
8	ANEXO A.....	77

1. INTRODUÇÃO

A incidência de morbidade e mortalidade de indivíduos com doenças inflamatórias no trato respiratório (asma, enfisema e bronquite) tem aumentado muito nas últimas décadas, e estão correlacionadas com a exposição a diversos poluentes ambientais incluindo matéria particulada e substâncias químicas, como por exemplo, o formaldeído (FA) (LAMBERT et al., 2003; FUJIMAKI et al., 2004; GREEN-MCKENZIE e HUDES, 2005; EZRATTY et al., 2007). O FA pode provocar lesões no epitélio das vias aéreas e induzir mudanças na resposta imune local, levando a indução e manutenção da inflamação como ocorre na asma, podendo também levar a carcinogênese e doenças cardiovasculares (GÜLEÇ et al., 2006; SUL et al., 2007).

O FA presente no meio ambiente pode promover inúmeros efeitos adversos à saúde, e os indivíduos mais suscetíveis a esses efeitos são aqueles expostos ocupacionalmente, visto que a frequência e concentração da exposição são fatores de risco.

Desde 1889, o FA vem sendo produzido mundialmente para comercialização através da oxidação catalítica do metanol, são aproximadamente 21 milhões de toneladas por ano, é economicamente importante devido às suas diversas utilizações comerciais e industriais (IARC 2006; MACAGNAN, SARTORI, CASTRO, 2014; ZHANG et al., 2013; SEOW et al., 2015). Tem massa molar de 30,03 g/mol, é caracterizado pela forma de gás incolor e possui odor pungente e irritante, apresentando solubilidade de 95% em água a 120°C, é solúvel também em álcool etílico, éter dietílico e clorofórmio e, miscível com acetona e benzeno. Em sua forma líquida (misturado à água e álcool) é denominado formol ou formalina, vendido comercialmente em concentrações de 37% a 50% de FA.

No Brasil a exposição ocupacional ao FA ocorre através das diversas utilizações em que é destinado, sendo muito utilizado como conservante, desinfetante, antisséptico, no embalsamento de cadáveres, na confecção de seda, celulose, corantes, tintas, soluções de ureia, resinas, vidros, espelhos e explosivos, além de ser empregado para o endurecimento de gelatinas, albuminas e caseínas. É também encontrado através da queima do gás de cozinha, no fumo do tabaco e em emissões dos automóveis devido ao uso do metanol como fonte alternativa de combustíveis, e sua biotransformação enzimática gera FA, pela queima do gás de cozinha (LI et al., 2007; LINO-DOS-SANTOS-FRANCO et al., 2011). Na área de cosméticos, o FA é

utilizado como conservante e como agente endurecedor de unhas, sendo também encontrado nas formulações de alisantes capilares (IARC, 2006; MACAGNAN, SARTORI, CASTRO, 2014; ZHANG et al., 2013; SEOW et al., 2015).

Segundo dados divulgados pelo Centro Estadual de Vigilância em Saúde/RS, as doenças ocasionadas pelo trabalho na população geral correspondem a 8,31% das notificações, sendo as respiratórias responsáveis por 2,85%. Uma categoria que vem sendo potencialmente negligenciada são os profissionais cabeleireiros, para os quais não existem dados específicos sobre a saúde ocupacional, principalmente em relação a sintomas respiratórios (LORENZINI, 2012). Os profissionais cabeleireiros estão potencialmente expostos a diversas substâncias químicas nocivas contidas nos produtos cosméticos, tanto por exposição da epiderme, como por mucosas e via respiratória. Dentre esses produtos encontram-se os utilizados para a técnica popularmente conhecida como “Escova Progressiva”, a qual desde de 2003 tem sido adotada com objetivo de alisar a fibra capilar de modo rápido, com custo baixo e resultados eficientes em vários tipos de cabelos (CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO, 2015; PETEFFI et al. 2016).

Existem substâncias ativas com propriedades alisantes permitidas pela legislação brasileira (RDC nº 3, de 18 de janeiro de 2012 – Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA), em condições específicas e com restrições estabelecidas, tais como: ácido tioglicólico, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, hidróxido de lítio, hidróxido de guanidina e o tioglicolato de amônio, essas substâncias atuam numa faixa de pH alcalina, necessário para induzir a abertura das cutículas capilares e conseqüentemente promover a quebra das ligações químicas do cabelo, resultando no relaxamento ou alisamento da fibra capilar. No entanto, existem diversos fatores que motivam a procura pela escova progressiva contendo FA, ele atua em baixas faixas de pHs e altas temperaturas (>190°C) para modelar os fios, promovendo alta eficiência do alisamento em diversos tipos de cabelos, maior facilidade, rapidez na execução da técnica e efeitos mais duradouros, entretanto substâncias que contém FA não são permitidas como alisantes (OIKAWA, 2012; CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO, 2015).

A legislação sanitária permite o uso de produtos cosméticos contendo FA na concentração de 0,2% em sua composição final, no entanto, nesta baixa concentração tem função apenas de conservante e não é suficiente para alisar os fios (ANVISA,

2013). A adição de FA em alisantes capilares prontos para uso tem sido prática comum no Brasil (CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO, 2015), tanto em salões de beleza quanto em outros estabelecimentos fora das fábricas, contrariando a Resolução da ANVISA nº 36 de 17 de junho de 2009 que estabelece no artigo 2º:

“A adição de formol ou de formaldeído a produto cosmético acabado em salões de beleza ou qualquer outro estabelecimento acarreta riscos à saúde da população, contraria o disposto na regulamentação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e configura infração sanitária nos termos da Lei nº 6.437, de 20 de agosto de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis”.

De acordo com a ANVISA, produtos alisantes nacionais ou importados, devem obrigatoriamente ser registrados, pois podem possuir substâncias proibidas, de uso restrito e em condições e concentrações inadequadas, que podem ser nocivas (ANVISA, 2013).

Com objetivo de mascarar concentrações de FA acima do permitido por lei, fabricantes fazem uso de metilenoglicol, que na realidade trata-se de FA diluído em água. Outras vezes aditivos são incorporados aos produtos, os quais são capazes de liberar FA durante o uso, exemplo disso é o ácido glioxílico, um componente utilizado em produtos cosméticos com a função de ajuste de pH e como tamponante, mas quando submetido à alta temperatura promove liberação de FA (MAZZEI et al., 2009; DELFINI, 2011; LORENZINI, 2012; CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO, 2015).

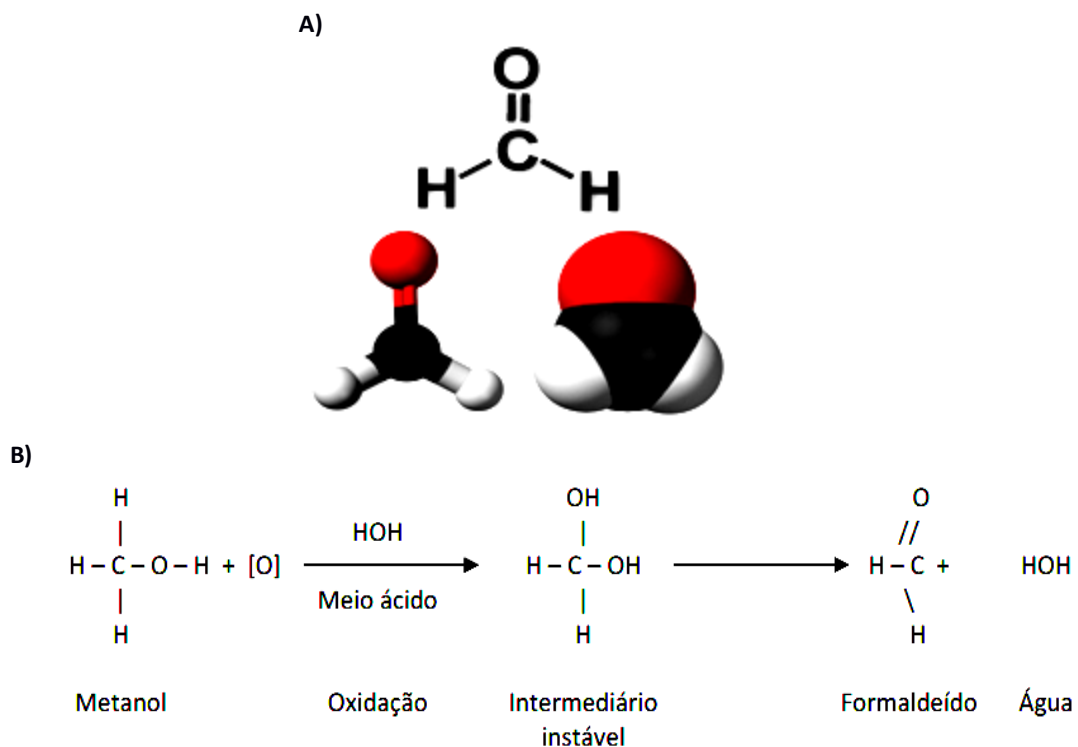
Há também regulamentação da ANVISA que proíbe esta prática. Recentemente, foi publicado a RDC nº 83, de 17 de junho de 2016, que dispõe sobre o “Regulamento técnico MERCOSUL sobre a lista de substâncias que **NÃO** podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes”, sendo que o item nº 1128 refere-se a “produto de reação de acetofenona, **formaldeído**, ciclohexelamina, **metanol** e ácido acético” (ANVISA, 2016).

A nomenclatura química do FA pode variar: formol, formalina, aldeído fórmico, oximetileno, metilaldeído, metanal, oxometano (COELHO, 2009; IARC, 2006; INCA, 2016). Contudo, é obrigatório conter o termo “*FORMALDEHYDE*” nos rótulos dos

produtos, de acordo com INCI (*Internacional Nomenclature of Cosmetic Ingredients*), sistema internacional de codificação da nomenclatura de ingredientes cosméticos, reconhecido e adotado mundialmente, inclusive no Brasil, criado com a finalidade de padronizar os compostos informados na rotulagem dos produtos cosméticos. Nos Estados Unidos a *Occupational Safety & Health Administration* (OSHA) tem encontrado FA em muitos produtos descritos como “*FORMALDEHYDE FREE*” e também naqueles que não listam FA no rótulo (GALLI et al. 2015).

O FA é o composto mais simples da família dos aldeídos, possui um átomo de carbono, um de oxigênio, ligados por dupla ligação - grupo carbonila, e dois átomos de hidrogênio ligados ao carbono por ligação simples (CH_2O) (Figura 1-A). De acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) seu nome oficial é metanal, obtido através da oxidação do metanol (Figura 1-B). O nível normal de FA na atmosfera é de $0,001\text{mg/m}^3$ em áreas rurais e $0,02\text{mg/m}^3$ em áreas urbanas (IARC, 2012; INCA, 2016; LORENZINI, 2012).

Figura – 1: Formaldeído.



1-A) Estrutura molecular do formaldeído; 1-B) Reação química da oxidação do metanol em metanal.

O FA está presente no organismo devido às fontes endógenas e exógenas. É um metabólito comum produzido durante processos celulares normais, atua como cofator na síntese de várias substâncias bioquímicas fundamentais e sua concentração normal no sangue pode variar de 2 a 3mg/L (COELHO, 2009, LORENZINI, 2012, MACAGNAN, SARTORI, CASTRO, 2014).

No entanto, concentrações elevadas de FA podem ser tóxicas para o homem, podendo levar a diversas manifestações sistêmicas. A toxicidade pode ocorrer em diferentes graus (aguda, subaguda e crônica), podendo provocar graves danos à saúde, tanto para indivíduos expostos esporadicamente, a exemplo dos usuários dos alisantes capilares, quanto para profissionais frequentemente expostos (cabeleireiros), sendo este risco proporcional à concentração e frequência de uso, devido à ação principalmente sobre o sistema respiratório superior e mucosa ocular (LORENZINI, 2012; OLIVEIRA, 2013; MACAGNAN, SARTORI, CASTRO, 2014; CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO, 2015; FERREIRA, 2015; GALLI et al. 2015).

A Organização Mundial da Saúde (Quadro - 1) estipula limites de tolerância de exposição ocupacional ao FA, sendo aceitáveis valores menores de 0,05ppm (partículas por milhão), e níveis maiores que 0,10ppm são considerados preocupantes. No Brasil a Portaria 3.214/78 estabelece na NR-15 o limite de tolerância de exposição para todos os trabalhadores de 1,6 ppm (2mg/m³) para uma jornada de até 48 horas semanais, sendo que os limites de tolerância não devem ser ultrapassados durante a jornada de trabalho.

Quadro – 1: Conversão de partículas por milhão (ppm) para miligramas por metro cubico.

1 ppm	1,25 mg/m ³
0,8 ppm (20°C)	1 mg/m ³

Fonte: INCA, 2016

O grau de insalubridade a ser considerado no caso de caracterização da exposição ao FA é máximo. Observa-se que, na legislação brasileira, o limite de exposição do trabalhador ao FA foi estabelecido em 1978, estando acima do aceitável pelas organizações internacionais de saúde (Tabela 1), não tendo sido revisado este limite mediante os vários estudos já realizados em relação à concentração de FA no

ambiente e os efeitos adversos à saúde (LORENZINI, 2012; FERREIRA et al., 2015; INCA, 2016).

Tabela – 1: Limites internacionais de exposição ocupacional ao FA.

Organização/Agência	Valores Limite
OSHA (<i>Occupational Safety and Health Administration</i>)	LEP – Limite de exposição permissível 0.75 ppm (TWA)¹ 2 ppm (STEL)²
NIOSH (<i>National Institute for Occupational Safety and Health</i>)	LRE – Limite recomendado de exposição no ar 0.016 ppm (TWA)¹ 0.1 ppm (C)³

¹TWA (time-weighted average): concentração média do agente químico no ar que não deve ser excedida durante jornadas diárias de trabalho de 8 horas (OSHA); 10 horas diárias (NIOSH) e 40 horas semanais.

²STEL (short-term exposure limit): concentração máxima do agente químico no ar que não pode ser excedida durante 15 minutos ao longo do turno de trabalho.

³C (ceiling limit): concentração do agente químico no ar que nunca deve ser excedida durante qualquer período de exposição, mesmo momentaneamente.

Fonte: IARC, 2012.

Sintomas como irritação de olhos, nariz e garganta, coceira, queda de cabelo, lacrimejamento, falta de ar, dor de cabeça, vômito, desmaio, feridas em boca e nariz, queimadura do couro cabeludo tem sido relacionados ao uso de alisantes capilares (Tabela 2), podendo desencadear diversos sintomas relacionados a processos alérgicos. Além disso, a exposição crônica ao FA pode provocar efeitos irreversíveis, podendo culminar até mesmo em diminuição de crescimento fetal (IARC, 2006; MAZZEI et al. 2009; LORENZINI, 2012; OLIVEIRA, 2013; COSTA et al., 2015; CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO, 2015; FERREIRA, 2015; SEOW et al., 2015).

Em 1987 a *International Agency for Research on Cancer* (IARC) realizou pela primeira vez avaliações sobre FA classificando-o como substância do grupo 2A (provável cancerígeno humano). A partir de 2006, a IARC reclassificou esse composto como cancerígeno do Grupo I, tumorigênico e teratogênico, baseado em estudos que demonstraram produzir efeitos na reprodução humana, pode induzir leucemia, formação de carcinomas de células escamosas da mucosa nasal, desencadear reações alérgicas, produzir efeitos adversos sobre a imunidade como alterações de subpopulações de linfócitos e desbalanço dos níveis de citocinas (IARC, 2006; ZHANG et al., 2014; CRIPPA, TEIXEIRA, REBELLO, 2015).

Tabela – 2: Relação entre a concentração ambiente de FA (ppm) e sintomas.

Média de concentração	Tempo médio	Efeitos à saúde na população geral
0,8 - 1 ppm	Exposições repetidas	Percepção olfativa
até 2 ppm	Única ou repetida exposição	Irritante aos olhos, nariz e garganta
3 – 5 ppm	30 minutos	Lacrimação e intolerância por algumas pessoas
10 – 20 ppm	Tempo não especificado	Dificuldade na respiração e forte lacrimação
25 – 50 ppm	Tempo não especificado	Edema pulmonar, pneumonia, perigo de vida
50 – 100 ppm	Tempo não especificado	Pode causar a morte

Fonte: IARC, 2006; COSTA, 2008; COELHO, 2009; INCA, 2016.

Em humanos, a exposição ao FA tem sido associada com toxicidade hematológica, dano genotóxico em linfócitos, incluindo ligações entre DNA-proteínas, quebras na fita de DNA, formação de micronúcleos, aberrações cromossômicas e leucemia mielóide (COSTA et al., 2008).

Atualmente, em última revisão da IARC (2012), foram associados ao FA outros efeitos, incluindo a toxicidade reprodutiva e no desenvolvimento, genotoxicidade, estresse oxidativo, interrupção da atividade de proteínas, enzimas e hormônios importantes para maturação do sistema reprodutivo masculino, apoptose e metilação de DNA, alterações capazes de promover a formação de ligações cruzadas entre DNA-proteínas, favorecendo aparecimento de mutações em virtude de um reparo incompleto, especialmente mutações cromossômicas (ex.: monossomia 7 e trissomia 8) e formação de micronúcleos em células sob proliferação (COELHO, 2009; ZHANG et al., 2010; DUONG et al., 2011; PONGSAVEE, 2011; IARC, 2012; JI et al., 2014; COSTA et al., 2015; PETEFFI et al., 2015).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 552 p.

ABDU, H.; KINFU, Y.; AGALU, A. Toxic effects of formaldehyde on the nervous system. **International Journal of Anatomy and Physiology**, v. 3, n. 3, p. 50-59, 2014.

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2009.

ALBULESCU, R. et al. Cytokine patterns in brain tumour progression. **Mediators of Inflammation**, v. 2013, ID 979748.

ANVISA. **Resolução RDC nº 15, de 26 de março de 2013**. Lista de substâncias de uso cosmético: acetato de chumbo, pirogalol, formaldeído e paraformaldeído. Brasília; ANVISA, 2013.

ANVISA. **Resolução RDC nº 3, de 18 de janeiro de 2012**. Lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas. Brasília: ANVISA, 2012.

ANVISA. **Resolução RDC nº 36, de 17 de junho de 2009**. Dispões sobre a proibida exposição, a venda e a entrega ao consumo de formol ou de formaldeído (solução a 37%) em drogaria, farmácia, supermercado, armazém e empório, loja de conveniência e drugstore. Brasília: ANVISA, 2009.

ANVISA. **Resolução RDC nº 83, de 17 de junho de 2016**. Regulamento técnico Mercosul sobre lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Brasília: ANVISA, 2016.

ANVISA. **Formol glutaraldeído como alisantes – diga não ao uso indevido**. Brasília: ANVISA, 2009. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/alisantes/escova_progressiva.htm>. Acesso em: 15 ago. 2016.

BAJ, Z. et al. The effect of chronic exposure to formaldehyde, phenol and organic chlorohydro carbons on peripheral blood cells and the immune system in humans. **Journal Investigational Allergy and Clinical Immunology**, v. 4, p.186–189, 1994.

BALMAIN, A.; GRAY, J.; PONDER, B. Genetics and genomics of cancer. **Nature Genetics Supplement**, v. 33, p. 238- 244, 2003.

BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629-43, 2010.

BIRT, D. F.; HENDRICH, S.; WANG, W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 90, n. 2-3, p. 157-77, 2001.

BONNER, W. M. et al. γ H2AX and cancer. **National Cancer Institute Drug Dictionary**, v. 8, p. 957-967, 2008.

CHAOUL, M. M. et al. Does occupational exposure to anesthetic gases lead to increase of pro-inflammatory cytokines? **Inflammation Research**, v. 64, p. 939- 942, 2015.

CHEN, Z. et al. Evaluating the genotoxic effects of workers exposed to lead using micronucleus assay, comet and TCR gene mutation test. **Toxicology**, v. 223, p. 219-226, 2006.

COELHO, M. C. S. D. M. **O formaldeído em ambiente laboral**: determinação do ácido fórmico em urina de trabalhadores de uma fábrica produtora de formaldeído. 142 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, 2009.

COELHO, P. C. S. et al. Geno- and immunotoxic effects on populations living near a mine: a case study of Panasqueira mine in Portugal. **Journal Toxicology Environmental Health**, v. 74, p. 1076-1086, 2011.

COSTA, S. C. B. **Occupational exposure to formaldehyde**. 2008. 284 f. Tese (Doutorado). Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2008.

COSTA, S. et al. Cytogenetic and immunological effects associated with occupational formaldehyde exposure. **Journal Toxicology Environmental Health**, v. 76, p. 217–229, 2013.

COSTA, S. et al. Increased levels of chromosomal aberrations and DNA damage in a group of workers exposed to formaldehyde. **Oxford Journals**, v. 30, n. 4, p. 463-473, 2015.

COSTA, S. et al. Occupational exposure to formaldehyde: genotoxic risk evaluation by comet assay and micronucleus test using human peripheral lymphocytes. **Journal of Toxicology and Environmental Health Part A**, v. 74, p. 1040-1051, 2011.

CRIPPA, V. O.; TEIXEIRA, R. F.; REBELLO, L. C. Análise quali-quantitativa de formaldeído em amostras de produtos destinados ao alisamento capilar utilizados em salões de beleza no município de Linhares, ES- Brasil. **Infarma Ciências Farmacêuticas**, v. 27, p. 22- 27, 2015.

DELFINI, F. N. A. **Ativos alisantes em cosméticos**. 2011. 53 f. Monografia (Graduação) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2011.

DRÖGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p. 47-95, 2002.

ESPUGA, M. et al. Prevalence of possible occupational asthma in hairdressers working in hair salons for women. **International archives of allergy and immunology**, v. 155, n. 4, p. 379-388, 2011.

EZRATTY, V. et al. Effect of formaldehyde on asthmatic response to inhaled allergen challenge. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 2, p. 210-214, 2007.

FERGUSON, L. R. Chronic inflammation and mutagenesis. **Mutation Research**, v. 690, p. 3- 11, 2010.

FERREIRA, V. T. **Avaliação semiquantitativa da concentração de formaldeído em formulações cosméticas de alisamento progressivo e selantes capilares**. 2015. 40 f. Monografia (Graduação) - Faculdade de Farmácia, Universidade de Brasília, Brasília, 2015.

FLÓ-NEYRET, C. et al. Effects of formaldehyde on the frog's mucociliary epithelium as a surrogate to evaluate air pollution effects on the respiratory epithelium. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 34, n. 5, p. 639-643, 2001.

FOSS-SKIFTESVIK, M. H. et al. Incidence of skin and respiratory diseases among Danish hairdressing apprentices. **Contact Dermatitis**, v. 76, n. 3, p. 160-166, 2017.

FUJIMAKI, H. et al. Differential immunogenic and neurogenic inflammatory responses in an allergic mouse model exposed to low levels of formaldehyde. **Toxicology**, v. 197, n. 1, p. 1-13, 2004.

GALLI, C. L. et al. Novel analytical method to measure formaldehyde release from heated hair straightening products: impact on risk assessment. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 72, p. 562–568, 2015.

GARCÍA-LESTÓN, J. et al. Genotoxic effects of lead: An updated review. **Environment International**, v. 36, p. 623-636, 2010.

GILL, T. R. et al. Detection of productively rearranged TcR- α -V-J sequences in TCGA exome files: Implications for tumor immunoscore and recovery of antitumor T-cells. **Cancer Informatics**, v. 15, p. 23-28, 2016.

GREEN-MCKENZIE, J.; HUDES, D. Grand rounds: latex-induced occupational asthma in a surgical pathologist. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 7, p. 888-93, 2005.

GRIVICICH, I.; REGNER, A.; ROCHA, A. B. Morte celular por apoptose. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 335-43, 2007.

GÜLEÇ, M. et al. Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation products in heart tissue of subacute and subchronic formaldehyde-exposed rats: a preliminary study. **Toxicology and Industrial Health**, v. 22, n. 3, p. 117-24, 2006.

HOLLUND, B. E. et al. Prevalence of airway symptoms among hairdressers in Bergen, Norway. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 58, n. 12, p. 708-785.

HONGPING, D. et al. Investigating genetic damage in workers occupationally exposed to methotrexate using three genetic end-points. **Mutagenesis**, v. 20, p. 351- 357, 2005.

HOSGOOD III, H. D. et al. Occupational exposure to formaldehyde and alterations in lymphocyte subsets. **American Journal of Industrial Medicine**, v. 56, n. 2, p. 252-257, 2013.

IARC. Chemical agents and related occupations. **Lyon: IARC**, 2012. p. 401-435.

IARC. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**, v. 88, p. 39–325, 2006.

INCA. **Formol ou Formaldeído**. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em:<http://www1.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=795#topo>. Acesso em: 15 fev 2018.

ISHIOKA, N. et al. Simulated rapid expression *in vitro* for early detection of in vivo T-cell receptor mutations induced by radiation exposure. **Mutation Research**, v. 390, p. 269-282, 1997.

ISHIOKA, N. et al. Simulated rapid expression *in vitro* for early detection of in vivo T-cell receptor mutations induced by radiation exposure. **Mutation Research**, v. 390, p. 269-282, 1997.

IWATSUBO, Y. et al. Healthy worker effect and changes in respiratory symptoms and lung function in hairdressing apprentices. **Occupational and Environmental Medicine**, v. 60, n. 11, p. 831-840, 2003.

Jl, Z. et al. Formaldehyde induces micronuclei in mouse erythropoietic cell and suppresses the expansion of human erythroid progenitor cells. **Toxicology Letters**, v. 224, p. 233- 239, 2014.

JIA, X. et al. Effects of Formaldehyde on Lymphocyte Subsets and Cytokines in the Peripheral Blood of Exposed Workers. **PLoS ONE**, v. 9, n. 8, p. 1-7, 2014.

JIANG, W. et al. Studying the genotoxicity of vincristine on human lymphocytes using comet assay, micronucleus assay and TCR gene mutation test in vitro. **Toxicology**, v. 252, p. 113- 117, 2008.

JUST, W. et al. Genetic polymorphisms in the formaldehyde dehydrogenase gene and their biological significance. **Toxicology Letters**, v. 207, p. 121- 127, 2011.

KIM, E.-M. et al. Formaldehyde exposure impairs the function and differentiation of NK cells. **Toxicology Letters**, v. 223, p. 154-161, 2013.

KRYSTON, T. B. et al. Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. **Mutation Research**, v. 711, p. 193- 201, 2011.

KUBOTA, M. et al. Cancer chemotherapy and somatic cell mutation. **Mutation Research**, v. 470, p. 93-102, 2000.

KUNUGITA, N. et al. Measurement of mutante frequency in T-cell receptor (TCR) gene by flow cytometry after-irradiation on EL-4 mice lymphoma cells. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 32, p. 377- 386, 2007.

KYOIZUMI, S. et al. Frequency of mutant T lymphocytes defective in the expression of the T-cell antigen receptor gene among radition-exposed people. **Mutation Research**, v. 265, p. 173-180, 1992.

LADEIRA, C. et al. Genotoxicity biomarkers in occupational exposure to formaldehyde - The case of histopathology laboratories. **Mutation Research**, v. 721, p. 15-20, 2011.

LAMBERT, A. L. et al. Ultrafine carbon black particles enhance respiratory syncytial virus-induced airway reactivity, pulmonary inflammation, and chemokine expression. **Toxicological Sciences**, v. 72, n. 2, p. 339-46, 2003.

LI, G. Y. et al. Identification of gene markers for formaldehyde exposure in humans. **Environmental Health Perspectives**, v. 115, n. 10, p. 1460-6, 2007.

LIN, E.; CALVANO; S. E.; LOWRY, S. F. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. **Surgery**, v. 127, p. 117-26, 2000.

LINO-DOS-SANTOS-FRANCO, A. et al. Formaldehyde induces lung inflammation by an oxidant and antioxidant enzymes mediated mechanism in the lung tissue. **Toxicology Letters**, v. 207, n. 3, p. 278-85, 2011.

LORENZINI, S. **Efeitos adversos da exposição ao formaldeído em cabeleireiros**. 2012. 77 f. Tese (Doutorado) Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2012.

LU, K. et al. Distribution of DNA adducts caused by inhaled formaldehyde, is consistent with induction of nasal carcinoma but not leukemia. **Toxicological Sciences**, v. 16, p. 441–451, 2010.

MACAGNAN, K. K.; SARTORI, M. R. K.; CASTRO, F. G. Sinais e sintomas da toxicidade do formaldeído em usuários de produtos de alisantes capilares. **Cadernos da Escola de Saúde**, v. 1, n. 4, p. 46-63, 2014.

MAZZA, P. K. et.al. Paracoccidioides brasiliensis induces secretion of IL-6 and IL-8 by lung epithelial cells. Modulation of host cytokines levels by fungal proteases. **Microbes and Infection**, v. 14, p.1077- 1085, 2012.

MAZZEI, J. L. Mutagenic risks induced by homemade hair straghtening creams with high formaldehyde content. **Journal Applied Toxicology**, v. 30, p. 8-14, 2009.

MEI, N. et al. Comparison of the frequency of T-cell recptor mutants and thioguanine resistance induced by X-rays and ethylnitrosourea in cultured human blood T-lymphocytes. **Mutation Research**, v. 357, p. 191-197, 1996.

MENIAILO, M. E. et al. Direct effects of interleukin-8 on growth and functional activity of T lymphocytes. **International Immunopharmacology**, v. 50, p. 178-185, 2017.

MOSCATO, G.; GALDI, E. Asthma and hairdressers. **Current opinion in allergy and clinical immunology**, v. 6, n. 2, p. 91-95, 2006.

SETA, J. A.; SUNDIN, D. S.; PEDERSEN, D. H. **National Occupational Exposure Survey**: Field guidelines, Ohio: NIOSH, 1988.

OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH ADMINISTRATION. **Final rule amending formaldehyde standard in response to federal court of appeals ruling**. Washington: OSHA, 2009.

OIKAWA, D. et al. Measurement of Concentrations of Thioglycolic Acid, Dithioglycolic Acid and Amonia in Indoor Air of a Beauty Salon. **Journal of Occupation Health**, v. 54, p. 370-75, 2012.

OLIVEIRA, V. C. **Cabelos**: uma contextualização no ensino de química. Campinas - PIBID – Unicamp, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Funções essenciais de saúde pública**. Whashington: OPAS, 2000. (Documento 126/17).

PETEFFI, G. et al. Simple and fast headspace-gas chromatographic determination of formic acid in urine: application to the assessment of occupational exposure to formaldehyde. **Applied Research in Toxicology**, v.1, p. 40–45, 2015.

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

POIRIER, M. et al. Effects of volatile aromatics, aldehydes, and phenols in tobacco smoke on viability and proliferation of mouse lymphocytes. **Journal of Toxicology and Environmental Health**, v. 65, p. 1437–145, 2012.

PONGSAVEE, M. *In vitro* study of lymphocyte antiproliferation and cytogenetic effect by occupational formaldehyde exposure. **Toxicology and Industrial Health**, v. 27, n. 8, p. 719- 723, 2011.

RIETBROCK, N. Formaldehyde bei der Ratte. **Naunyn-Schmiedebergs Archiv Fur Experimentelle Pathologie Und Pharmakologie**, v. 251, p. 189-190, 1965. doi: 10.1007/BF00420161.

SAMALI, A. et al. Cell Stress and Cell Death. **International Journal of Cell Biology**, v. 2010, p. 1-2, 2010. doi: 10.1155/2010/245803.

SAMY, M. D. et al. T cell receptor gene recombinations in human tumor specimen exome files: detection of T cell receptor- β VDJ recombinations associates with a favorable oncologic outcome for blader câncer. **Cancer Immunology Immunotherapy**, v. 66, n. 3, p. 403-410, 2017. doi: 10.1007/s00262-016-1943-1.

- SANCAR, A. et al. Molecular mechanisms of mammalian DNA repair and the DNA damage checkpoints. **Annual Review of Biochemistry**, v. 73, p. 39-85, 2004.
- SAWADA, M. et al. Evaluation of mutant frequencies at the hprt and the T-cell receptor loci in pediatric cancer patients before treatment. **Mutation Research**, v. 397, p. 337-343, 1998.
- SCHURMAN, S. H. et al. Age-Related Disease Association of Endogenous c-H2AX Foci in Mononuclear Cells Derived from Leukapheresis. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, e45728, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0045728
- SCULLY, R.; XIE, A. Double strand break repair functions of histone H2AX. **Mutation Research**, v. 750, p. 5-14, 2013.
- SEOW, W. J. et al. Circulating immune/inflammation markers in Chinese workers occupationally exposed to formaldehyde. **Carcinogenesis**, v. 36, n. 3, p. 852-857, 2015.
- SILBERGELD, E. K. Toxicologia, herramientas y enfoques. In: **Enciclopedia de salud y seguridad em el trabajo**. Ginebra: Organización Internacional Del Trabajo, 2001.
- SILVEIRA, L. R. Considerações Críticas e Metodológicas na Determinação de Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio em Células Musculares Durante Contrações. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia & Metabologia**, v. 48, n. 6, p. 812–822, 2004.
- SUL, D. et al. Gene expression profiling in lung tissues from rats exposed to formaldehyde. **Archives of Toxicology**, v. 81, n. 8, p. 589-97, 2007.
- SUZUKI, T. et al. Elevated in vivo frequencies of mutante T cells with altered functional expression. Of the T-cell receptor or hypoxanthine phosphoribosyltransferase genes in p53- deficient mice. **Mutation Research**, v. 483, p. 13-17, 2001.
- TAKKOUCHE, B.; REGUEIRA-MENDEZ, C.; MONTES-MARTINEZ, A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. **International Journal of Epidemiology**, v. 38, p.1512-1531, 2009.
- TANAKA, T. et al. Cytometry of ATM activation and histone H2AX phosphorylation to estimate extent of DNA damage induced by exogenous agents. **National Institute of health**, v. 71, n. 9, 2007. doi: 10.1002/cyto.a.20426.
- TAOOKA, Y. et al. Increased T-cell receptor mutation frequency in radiation-exposed residents living near the Semipalatinsk nuclear test site. **Journal Radiation Research**, v. 47, p. 179-181, 2006.
- TRIEBIG, G.; SSCHALLER, K. H. A simple and reliable assay for the determination of formic acid in urine. **Clinica Chimica Acta**, v. 108, p. 355 – 360.
- UMEKI, S. et al. Development of a mouse model for studying in vivo T-cell receptor mutations. **Mutation Research**, v. 393, p. 37-46, 1997.

VALKO, M. et al. Free radicals metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **Chemico-Biological Interactions**, v. 160, n. 1, p. 1-40, 2006.

VALKO, M. et al. Role of oxygen radical in DNA damage and cancer incidence. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 266, n. 1-2, p. 37-56, 2004.

VARELLA, P. P. V.; FORTE, W. C. N. Cytokines, a review. **Revista brasileira de alergologia e imunopatologia**, v. 24, n. 4, p. 146-154, 2001.

VILCEK, J.; FELDMANN, M. Historical review: Cytokines as therapeutics and targets of therapeutics. **Trends in pharmacological sciences**, v. 25, n. 4, p. 201-209, 2004.

WANTKE, F. et al. Exposure to formaldehyde and phenol during an anatomy dissecting course: sensitizing potency of formaldehyde in medical students. **Allergy**, v. 55, n. 1, p. 84-87, 2000.

ZHANG, J. et al. Small Molecule Metabolite Biomarker Candidates in Urine from Mice Exposed to Formaldehyde. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, p. 16458 - 16468, 2014.

ZHANG, L. et al. Occupational exposure to formaldehyde, hematotoxicity, and leukemia-specific chromosome changes in cultured myeloid progenitor cells. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**, v. 19, n. 1, p. 80-88, 2010.

ZHANG, Y. et al. Bone marrow injury induced via oxidative stress in mice by inhalation exposure to formaldehyde. **PLoS ONE**, v. 8, p. e74974, 2013.