

SIMONE HARUE KIMURA TAKEDA

Exposição da população adulta da RMSP a contaminantes ambientais: associação entre o conteúdo corpóreo de metais e fatores de risco

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Medicina Preventiva
Orientador: Prof. Dr. Nelson da Cruz Gouveia

**São Paulo
2015**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Takeda, Simone Harue Kimura

Exposição da população adulta da RMSP a contaminantes ambientais :
associação entre o conteúdo corpóreo de metais e fatores de risco / Simone Harue
Kimura Takeda. -- São Paulo, 2015.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: Nelson da Cruz Gouveia.

Descritores: 1.Arsênico 2.Cádmio 3.Chumbo 4.Mercúrio 5.Cobre
6.Manganês 7.Sangue 8.Cabelo 9.Monitoramento ambiental

USP/FM/DBD-061/15

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, no momento desta publicação:

Referências: adaptado de of *International Committe Medical Journals Editors* (Vancouver). Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo *com List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Aos meus pais, Yaeko e Kazuo, e a minha irmã Marcia, por todo carinho e dedicação e, sobretudo pelas lições de vida e amor que sempre me ensinaram.

Agradecimentos

Ao meu orientador Prof. Dr. Nelson da Cruz Gouveia, pela oportunidade, por confiar na minha capacidade e pela orientação competente e compreensiva.

À Dra. Rúbia Kuno, por me incentivar para mais este desafio, pelas sugestões sempre muito pertinentes, e pelo entusiasmo e disposição em ajudar na realização desse trabalho.

À CETESB por ter permitido a minha participação no curso de mestrado.

Ao estatístico Antônio Carlos Bruni, pela orientação nas análises estatísticas.

Aos doadores de sangue, sem os quais não seria possível a realização desse estudo.

À equipe do Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, pelas análises de metais em sangue e cabelo.

À minha família pelo apoio incondicional, em especial ao meu querido filho Thiago e meu marido Alexandre, pela compreensão quando estive ausente em alguns momentos desses anos.

Sumário

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Lista de Quadros

Lista de Tabelas

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 Toxicologia dos Metais.....	13
2.1.1 Arsênio.....	13
2.1.2 Cádmio.....	20
2.1.3 Chumbo.....	25
2.1.4 Mercúrio.....	29
2.1.5 Cobre.....	35
2.1.6 Manganês.....	39
2.2 Biomarcador.....	43
2.2.1 Matrizes biológicas usadas no biomonitoramento de metais.....	46
2.2.2 Fatores que influenciam a concentração de metais em sangue e cabelo.....	52
3 OBJETIVOS.....	58
3.1 Objetivos específicos.....	58
4 MÉTODOS.....	59
4.1 Subprojeto doadores de sangue.....	59
4.1.1 Cálculo do tamanho da amostra.....	60
4.1.2 Coleta de amostras de sangue e cabelo.....	61
4.1.3 Análise de metais em sangue e cabelo.....	61
4.2 Área e população de estudo.....	63
4.3 Aspecto ético da pesquisa.....	64
4.4 Análise dos dados.....	64
5 RESULTADOS.....	67
5.1 Resultados de metais em sangue e cabelo.....	72

6 DISCUSSÃO.....	93
7 CONCLUSÕES e RECOMENDAÇÕES.....	122
8 ANEXOS.....	124
9 REFERÊNCIAS.....	129

Lista de Abreviaturas

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
As	Arsênio
ATSDR	Agency for Toxic Substance and Disease Registry (Agência para Substâncias Tóxicas e Registro de Doenças)
BH	Biomonitorização humana
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Cd	Cádmio
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
CGVAM	Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental
Co	Cobalto
Colsan	Associação Beneficente de Coleta de Sangue
Cu	Cobre
DALYs	Disability Adjusted Life Years (anos de vida perdidos por incapacidade)
Democophes	Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human biomonitoring on a European scale
DMA	Ácido dimetilarsínico
DNA	Deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)
DP	Desvio padrão
EFSA	European Food Safety Authority
FDA	U.S. Food and Drug Administration
GerES	German Environmental Survey
Hg	Mercúrio
HBM	Human Biological Monitoring (valores de biomonitoramento humano)
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IARC	International Agency for Research on Cancer (Agência

	Internacional de Pesquisa em Câncer)
IC95%	Intervalo de confiança 95%
ICP-MS	Plasma Indutivamente Acoplado a Espectrometria de Massa
IDR	Ingestão Diária Recomendada
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (Comitê Misto de Peritos em Aditivos para Alimentos da FAO e WHO)
Kcal	Quilocaloria
KorSEP	Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body
LnCd	Logaritmo natural das concentrações de cádmio
LnCu	Logaritmo natural das concentrações de cobre
LnHg	Logaritmo natural das concentrações de mercúrio
LnMn	Logaritmo natural das concentrações de manganês
LnPb	Logaritmo natural das concentrações de chumbo
LQ	Limite de quantificação
MeHg	Metilmercúrio
MG	Média geométrica
MLG	Modelo linear geral
µg/dL	Micrograma por decilitro
µg/g	Micrograma por grama
µg/L	Micrograma por litro
MMA	Ácido monometilarsônico
Mn	Manganês
MnDPDP	Mangafodipir trissódio
N<LQ	Resultados abaixo do limite de quantificação
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
Ni	Níquel
o,p'DDD	o,p'-Diclorodifenildicloroetano
o,p'DDE	o,p'-Diclorodifenildicloroetileno
o,p'DDT	o,p'-Diclorodifeniltricloroetano

Pb	Chumbo
p,p'DDD	p,p'-Diclorodifenildicloroetano
p,p'DDE	p,p'-Diclorodifenildicloroetileno
p,p'DDT	p,p'-Diclorodifeniltricloroetano
Pt	Platina
QI	Quociente de inteligência
RMSP	Região Metropolitana de São Paulo
Sb	Antimônio
Sn	Estanho
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Sr	Estrôncio
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
Tl	Tálio
TMM	Tricarbonil metilciclopentadienil manganês
U	Urânio
UBA	Umwelt Bundes Amt (Agência Ambiental da Alemanha)
UNEP	United Nations Environment Programme (Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente)
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
USEPA	United States Environmental Protection Agency (Agência de Proteção Ambiental dos Estados Unidos)
VR	Valor de referência
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)
Zn	Zinco

Lista de Figuras

Figura 1 – Declínio dos níveis de Pb em sangue da população dos Estados Unidos.....	12
Figura 2 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo o gênero - RMSP - 2009 e 2010.....	69
Figura 3 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo nível de educação - RMSP - 2009 e 2010.....	69
Figura 4 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo raça - RMSP - 2009 e 2010.....	70
Figura 5 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo local de nascimento - RMSP - 2009 e 2010.....	70
Figura 6 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo local de nascimento - RMSP - 2009 e 2010.....	71
Figura 7 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo ramos de atividades - RMSP - 2009 e 2010.....	71

Lista de Quadros

Quadro 1 –	Variáveis relacionadas a condições sócio-demográficas que apresentaram associação com a concentração de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo - RMSP - 2009..	77
Quadro 2 –	Variáveis relacionadas ao trabalho que apresentaram associação com a concentração de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo - RMSP - 2009.....	78
Quadro 3 –	Variáveis relacionadas a hábitos alimentares que apresentaram associação com a concentração de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo - RMSP - 2009.....	79
Quadro 4 –	Variáveis relacionadas ao estilo de vida que apresentaram associação com a concentração de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo - RMSP - 2009.....	80
Quadro 5 –	Variáveis relacionadas ao local e condições de moradia que apresentaram associação com a concentração de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo - RMSP - 2009...	81

Lista de Tabelas

Tabela 1 –	Valores de HBM para Cd, Hg, pentaclorofenol em sangue ou urina - Alemanha - 2007 e 2011.....	10
Tabela 2 –	Características da população estudada - RMSP - 2009.....	67
Tabela 3 –	Número de indivíduos que tiveram amostras de sangue analisadas quanto ao conteúdo de metais e número de perdas, segundo gênero e faixa etária - RMSP - 2009.....	72
Tabela 4 –	Número de indivíduos que tiveram amostras de cabelo analisadas quanto ao conteúdo de metais e número de perdas, segundo gênero e faixa etária - RMSP - 2009.....	73
Tabela 5 –	Distribuição das concentrações ($\mu\text{g/L}$) de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn no sangue da população estudada - RMSP - 2009.....	75
Tabela 6 –	Distribuição das concentrações ($\mu\text{g/g}$) de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn no cabelo da população estudada - RMSP - 2009.....	76
Tabela 7 –	Resultados do MLG para As em sangue - RMSP - 2009.....	83
Tabela 8 –	Resultados do MLG para Cd em sangue - RMSP - 2009.....	83
Tabela 9 –	Resultados do MLG para Pb em sangue - RMSP - 2009.....	84
Tabela 10 –	Resultados do MLG para Hg em sangue - RMSP - 2009.....	84
Tabela 11 –	Resultados do MLG para Cu em sangue - RMSP - 2009.....	85
Tabela 12 –	Resultados do MLG para Mn em sangue - RMSP - 2009.....	86

Tabela 13 – Correlação entre as concentrações de metais em sangue - RMSP - 2009.....	87
Tabela 14 – Resultados do MLG para As em cabelo - RMSP - 2009.....	88
Tabela 15 – Resultados do MLG para Cd em cabelo - RMSP - 2009.....	88
Tabela 16 – Resultados do MLG para Pb em cabelo - RMSP - 2009.....	89
Tabela 17 – Resultados do MLG para Hg em cabelo - RMSP - 2009.....	89
Tabela 18 – Resultados do MLG para Cu em cabelo - RMSP - 2009.....	90
Tabela 19 – Resultados do MLG para Mn em cabelo - RMSP - 2009.....	91
Tabela 20 – Correlação entre as concentrações de metais em cabelo - RMSP - 2009.....	92
Tabela 21 – Correlação entre as concentrações de metais em sangue total e cabelo - RMSP - 2009.....	92
Tabela 22 – Concentração de As, Cd, Hg, Pb, Mn e Cu em cabelo ($\mu\text{g/g}$) em várias populações - RMSP - 2009.....	115

Resumo

Takeda, SHK. *Exposição da população adulta da RMSP a contaminantes ambientais: associação entre o conteúdo corpóreo de metais e fatores de risco* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015.

A exposição humana a contaminantes ambientais é uma preocupação mundial. Nesse contexto, nas últimas décadas, avanços metodológicos têm proporcionado fortes bases quantitativas para a estimativa dos riscos à saúde humana associada a exposições a contaminantes ambientais. A biomonitorização humana é de grande utilidade para estabelecer a distribuição da exposição na população geral, identificar grupos vulneráveis e populações com exposição mais elevada. Os objetivos deste estudo foram avaliar os níveis de exposição da população adulta da região metropolitana de São Paulo (RMSP) aos metais As, Cd, Hg, Pb, Cu e Mn e verificar os possíveis fatores relacionados à exposição. Amostras de sangue e cabelo de doadores de sangue residentes na RMSP há pelo menos um ano foram coletadas em 2009. Os resultados deste estudo indicam que, no geral, a população estudada não está exposta a níveis preocupantes desses metais. As médias geométricas para As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue foram 3,6 µg/L, 0,12 µg/L, 23,9 µg/L, 1,4 µg/L, 999,4 µg/L e 12,5 µg/L, respectivamente. Em cabelo, as médias geométricas foram 0,02 µg/g, 0,03 µg/g, 0,54 µg/g, 0,13 µg/g, 12,44 µg/g e 0,32 µg/g para As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn, respectivamente. Em sangue, a concentração de As foi associada a nível de educação e o consumo de frango; o nível de Cd foi influenciado pelo hábito de fumar, ramo de atividade e ter residido em área agrícola; a concentração de Pb foi influenciado pelo gênero, idade, nível de educação, uso de medicamentos, consumo de frutos do mar e trabalho pregresso com agrotóxicos; os determinantes de Hg foram consumo de peixe, nível de educação e idade; os níveis de Cu foram influenciados pelo gênero, uso de medicamentos e reforma recente da casa; e a concentração de Mn foi influenciada pela reforma recente da casa, ter residido em área agrícola e trabalho pregresso com agrotóxicos. Em cabelo, os níveis de As foram influenciados pelo gênero, tratamento capilar, frequência de consumo de peixe e raça; o determinante de Cd em cabelo foi o gênero; para o Pb, os determinantes foram gênero e renda familiar; os níveis de Hg foram influenciados pelo gênero, idade, frequência de consumo de peixe, frutos do mar e produtos de origem animal, consumo de bebida alcoólica além de trabalho e raça; os níveis de Cu foram influenciados pelo gênero e o consumo de bebida alcoólica; os fatores associados aos níveis de Mn foram gênero, raça, rua pavimentada e origem da água de beber. Os níveis de Hg, Cd, Cu e Pb em sangue apresentam fraca correlação com os níveis em cabelo.

Descritores: Arsênico; cádmio; chumbo; mercúrio; cobre; manganês; sangue; cabelo; monitoramento ambiental.

Abstract

Takeda SHK. *Exposure of the adult MASP population to environmental contaminants: association between body burden of metals and risk factors* [Dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015.

Human exposure to environmental contaminants is a global concern. In this context, in recent decades, methodological advances have provided strong quantitative basis for estimating the risks to human health associated with exposure to environmental contaminants. Human biomonitoring is useful to establish the distribution of exposure in the general population, identify vulnerable groups and populations with higher exposure. The aims of this study were to evaluate the exposure levels of adult population from metropolitan area of São Paulo (MRSP) to metals As, Cd, Hg, Pb, Cu and Mn and verify the related factors to exposure. Blood and hair samples from blood donors living in MASP for at least one year were collected in 2009. The results of this study indicate that, overall, the study population is not exposed to HIGH levels of these metals. Geometric means to As, Cd, Pb, Hg, Cu and Mn in the blood were 3.6 µg/L, 0.12 µg/L, 23.9 µg/L, 1.4 µg/L, 999.4 µg/L and 12.5 µg/L, respectively. Regarding in hair, geometric means were 0.02 µg/g, 0.03 µg/g, 0.54 µg/g, 0.13 µg/g, 12.44 µg/g, 0.32 µg/g for, As, Cd, Pb, Hg, Cu and Mn respectively. In blood, As concentration was affected by education level and poultry consumption; Cd level was affected by smoking status, occupation and lived in rural area in the past; Pb concentration was affected by gender, age, education level, medicine intake, seafood consumption and work with pesticides in the past; Hg determinants were fish consumption, education level and age; Cu levels were affected by gender, medicine intake and refurbished house; and the concentration of Mn was affected by refurbished house, lived in rural area and work with pesticides in the past. Regarding in hair, As levels are affected by gender, hair treatment, frequency of fish consumption and race. The determinant of Cd in hair was gender; for Pb, the determinants were gender and family income; Hg levels were affected by gender, age, frequency of fish consumption, seafood and animal products, alcohol consumption in addition to current work and race; Cu levels were affected by gender and alcohol consumption; related factors to Mn levels were gender, race, paved street and source of drinking water. Hg levels, Cd, Cu and Pb in blood are weakly correlated with levels in hair.

Descriptors: Arsenic; cadmium; lead; mercury; mopper; manganese; blood; hair; environmental monitoring.

1 INTRODUÇÃO

A saúde da população humana pode ser influenciada por vários fatores e um deles é a exposição a contaminantes ambientais. Dentre esses contaminantes, os metais são os únicos que ocorrem naturalmente na biosfera e muitos são ubíquos no ambiente, podendo ser encontrados no solo, ar, água e alimentos. Por essa razão, independentemente do seu uso seguro em processos industriais e em produtos de consumo, alguma exposição humana aos metais é inevitável. Uma característica especial desses metais é sua tendência de acumular-se nos tecidos biológicos e, em geral, a sua eliminação é lenta. Essa mesma característica ocorre com os metais no ambiente (Liu et al., 2008). Uma vez nesse sistema, os metais mantêm-se por longo período e a exposição da população a esses compostos, mesmo que a baixas concentrações pode resultar a longo prazo em efeitos prejudiciais à saúde como alterações da função intelectual (diminuição de QI) em crianças expostas ao chumbo (Pb) (Canfield et al., 2003); diminuição da densidade óssea e aumento do risco de fraturas em mulheres na pós menopausa expostas ao cádmio (Cd) (WHO, 2007a). Outro efeito crônico importante é a carcinogênese, diversos metais como o arsênio (As) aumentam o risco de ocorrência de câncer de pele, pulmões e bexiga (IARC, 2012).

Um aspecto importante da proteção da saúde pública é a prevenção ou redução de exposições a agentes ambientais que contribuem, direta ou indiretamente, para o aumento nas taxas de morte prematura, doença, desconforto ou incapacidade (WHO, 2000). Nesse sentido, a biomonitorização humana (BH) é uma ferramenta indispensável para verificar as substâncias químicas que realmente foram absorvidas do ambiente pelo homem (Angerer et al, 2007). Nas últimas décadas, a BH tem sido cada vez mais utilizada para refletir a relação entre a exposição, a carga corpórea, e os possíveis efeitos adversos à saúde.

A BH é definida como uma medida direta da exposição humana a contaminantes ambientais, pela medida de substâncias ou seus metabólitos em fluidos e tecidos corporais. Os princípios básicos de BH foram extraídos da medicina do trabalho, onde a abordagem é utilizada desde o início da década de 1930 para avaliação da exposição e proteção da saúde dos trabalhadores expostos. Contudo, na avaliação da exposição ambiental através da quantificação de substâncias químicas em matrizes biológicas, técnicas analíticas sensíveis são de fundamental importância, pois ao contrário da exposição ocupacional ou exposição aguda (como intoxicações), os níveis de exposição ambiental são relativamente baixos. No início da década de 1960, houve um grande avanço nas técnicas analíticas que permitiu medir concentrações muito baixas de substâncias químicas em fluidos corporais humanos causadas pela exposição ambiental. Na década de 1980, houve um aumento do uso da BH na avaliação da exposição aos metais, não só a partir do ambiente de trabalho, mas também a partir de fontes ambientais (Angerer et

al., 2007; Černá et al., 2012)

Vários países realizam rotineiramente estudos de biomonitorização de populações para avaliação da exposição a contaminantes químicos ambientais. Os principais estudos de abrangência demográfica e, portanto de maior representatividade, são o “National Health and Nutrition Examination Survey” (NHANES), realizado pelo “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) nos Estados Unidos (CDC, 2014), o “German Environmental Survey” (GerES) da Alemanha (Schulz et al., 2007), o “Environmental Health Monitoring System in the Czech Republic”, estudo nacional da República Checa (Černá et al., 2012), o “Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada”, estudo nacional do Canadá (Health Canada, 2010) e o “Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body (KorSEP), inquérito nacional da Coreia do Sul (Lee et al., 2012).

O inquérito ambiental na Alemanha, German Environmental Survey, é realizado no país rotineiramente desde 1985 para obtenção, atualização e avaliação de dados sobre a exposição da população geral alemã a contaminantes ambientais (Angerer et al., 2007). Assim, por exemplo, foi possível observar que a média geométrica de chumbo em sangue da população diminuiu significativamente de 45,5 µg/L em 1990/1992 para 31,6 µg/L em 1998. Essa diminuição foi observada tanto em mulheres (de 37,7 para 26,9 µg/L) quanto em homens (de 55,0 para 37,2 µg/L) (Schulz et al., 2007).

O NHANES, iniciado em 1999, é um inquérito nacional realizado nos Estados Unidos para obtenção de dados sobre o estado nutricional e de saúde da população do país e avaliar a exposição a contaminantes ambientais. O

plano de amostragem é complexo para obtenção de uma amostra representativa da população não institucionalizada e inclui indivíduos de todas as idades. A amostragem é feita anualmente e os dados são publicados a cada dois anos (CDC, 2009; McDowell et al., 2004). Na última publicação de 2014 foram apresentados os resultados do biomonitoramento realizado em 2011 – 2012, nesse período a média geométrica (MG) da concentração de metais em sangue da população dos Estados Unidos (n= 7920) foi de 9,7 µg/L para chumbo, 0,7 µg/L para mercúrio, 0,3 µg/L para cádmio e 9,3 µg/L para manganês (CDC, 2014).

Na República Checa, o projeto de BH iniciou em 1994 como parte integrante do sistema de monitoramento de saúde ambiental do país para a obtenção de dados de BH comparáveis internacionalmente. Mais tarde, o projeto foi incorporado a Lei n^o 258/2000 sobre a Proteção da Saúde com a finalidade de documentar a extensão, distribuição e os determinantes da exposição da população a poluentes ambientais. Os estudos de biomonitoramento realizados na República Checa mostram que houve diminuição de cerca de 50% nos níveis de chumbo em sangue da população no período de oito anos. Em 2001, a mediana de Pb em sangue foi de 40 µg/L para homens e 28 µg/L para mulheres, já em 2009 foi de 23 µg/L (homens) e 14 µg/L (mulheres). De forma similar, os níveis de cádmio em sangue diminuíram de 0,5 µg/L em 2005 para 0,3 µg/L em 2009. A mediana de mercúrio em sangue de homens variou de 0,79 µg/L em 1996 a 0,6 µg/L em 2009. Em mulheres, a variação foi de 0,83 µg/L a 0,75 µg/L (Černá, et al., 2012).

O Canadá realizou o seu primeiro inquérito nacional de avaliação a

exposição a contaminantes ambientais no período de 2007-2009 e incluiu indivíduos de 6 a 79 anos residentes em 15 áreas do Canadá. Na população canadense (n = 5319), a distribuição da concentração de metais em sangue resultou em média geométrica de 0,9 µg/L (As), 0,4 µg/L (Cd), 0,7 µg/L (Hg), 13,4 µg/L (Pb), 9,2 µg/L (Mn) e 912,8 µg/L (Cu) (Health Canada, 2010). Nesse mesmo período, a Coreia do Sul realizou o “Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body” – KorSEP III (2008), inquérito nacional com uma amostra representativa da população não institucionalizada e civil do país. A média geométrica da concentração de Pb, Hg e Mn em sangue da população coreana (n = 5087) foi 3,23 µg/L, 19,1 µg/L e 10,8 µg/L, respectivamente (Lee et al., 2012).

Outros países como Eslovênia, Suécia e Finlândia (Joas et al., 2012), Itália (Bocca et al., 2011), França (Fréry et al., 2012), Espanha (Castaño et al., 2012) apresentam dados de BH. Na Europa, no período de 2010-2012, foi desenvolvido o projeto piloto “Democophes” – Demonstration of a study to Coordinate and Perform Human biomonitoring on a European Scale. Nesse projeto participaram 16 países membros da União Europeia e a Suíça, e foi realizado um inquérito de BH para avaliação da exposição a contaminantes como mercúrio (Hg), Cd e ftalatos em crianças de 6 a 11 anos e suas mães com idade igual ou menor que 45 anos. Os procedimentos utilizados nos inquéritos em cada país foram os mesmos para obtenção de dados comparáveis entre eles (Joas et al., 2012). A concentração de mercúrio em cabelo foi medida em 1839 mães e 1836 crianças dos 17 países europeus. A média geométrica de Hg em cabelo foi de 0,15 µg/g em crianças e 0,23 µg/g

nas mães. Na Bélgica, houve a participação de 129 mães e 127 crianças, os níveis encontrados foram superiores ao encontrado na população europeia, a média geométrica da concentração de mercúrio em cabelo foi de 0,20 µg/g nas crianças e 0,38 µg/g nas mães (Belgian Steering Committee on HBM, 2013).

No Brasil, até recentemente, os estudos de avaliação da exposição se concentravam em populações e fontes específicas como crianças expostas em áreas de mineração (Paoliello et al., 2002; Sakuma et al., 2010) e que residiam próximo a fundição de chumbo desativada (Carvalho et al., 2003), ou em poluentes específicos como Pb (Paoliello et al., 2001) e Hg em população ribeirinha do Amazonas (Barbosa et al., 2001). Nos últimos anos, estudos de avaliação da exposição a contaminantes ambientais e avaliação do estado nutricional da população geral foram realizados em algumas regiões do Brasil. Rodrigues et al. (2008) avaliaram o estado nutricional da população adulta (n = 280) de três estados brasileiros (São Paulo, Minas Gerais e Pará) em relação a estrôncio (Sr), zinco (Zn) e cobre (Cu) e a exposição ao Pb. Nunes et al. (2010) estabeleceram intervalos de referência para elementos traços em sangue da população adulta brasileira (n = 1554) residente em 5 estados (São Paulo, Minas Gerais, Goiás, Pará e Rio Grande do Sul).

Kuno e colaboradores (2013) estabeleceram valores de referência para Cd, Pb e Hg em sangue da população adulta (n= 653) da RMSF. E Kira (2014) estabeleceu valores de referência para Cd, Pb, Hg e Ni em sangue da população sadia com idade entre 6 e 70 anos e sem exposição ocupacional, residentes no município de São Paulo em 2007-2008.

Acompanhando a tendência mundial, em 2006, a Secretaria de

Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde, por meio da Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental (CGVAM), incentivou a realização de um projeto piloto com o objetivo de avaliar a exposição humana a substâncias químicas de interesse para a saúde pública e identificar as populações sob risco de exposição aumentada. Como parte desse projeto, em 2009, foram desenvolvidos, de forma colaborativa entre Universidades e Institutos de Pesquisa brasileiros e com financiamento do Ministério da Saúde, três estudos de corte transversal: com doadores de sangue residentes na região metropolitana de São Paulo, crianças escolares do Rio de Janeiro e conscritos das Forças Armadas do Rio de Janeiro.

No subprojeto “doadores” participaram do estudo indivíduos doadores de sangue, de ambos os gêneros, com idades entre 18 e 65 anos, residentes na RMSP há pelo menos 1 ano, que compareceram às unidades da Colsan – Associação Beneficente de Coleta de Sangue, administrada pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) – distribuídas por diversos hospitais ou outros serviços de saúde na RMSP. Foram coletadas amostras de sangue e cabelo para determinação da exposição a metais antimônio (Sb), As, Cd, cobalto (Co), Cu, Pb, Mn, Hg, platina (Pt), Se, tálio (Tl), urânio (U), Zn e soro para a avaliação da exposição a organoclorados: hexaclorobenzeno, alfa-hexaclorociclohexano, beta-hexaclorociclohexano, lindano, delta-hexaclorociclohexano, heptacloro e heptacloro epóxido, dieldrin, o,p'DDE, p,p'DDE, o,p'DDT, p,p'DDT, o,p'DDD, p,p'DDD e dodecacloro. Este estudo foi coordenado pelo Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

No subprojeto “conscritos do exército” participaram jovens do gênero masculino que se apresentaram às comissões de seleção do Exército Brasileiro no município do Rio de Janeiro, com 18 anos completos e residindo há mais de um ano no referido município. Assim como no subprojeto “doadores”, foram coletadas amostras de sangue e cabelo para a determinação da exposição a metais e amostras de soro para avaliação da exposição a organoclorados. A Fundação Oswaldo Cruz foi responsável pela coordenação deste subprojeto.

Já o subprojeto “crianças escolares”, foi coordenado por pesquisadores do Instituto de Estudos de Saúde Coletiva da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Neste estudo foram incluídos escolares de ambos os gêneros, com idades entre 08 e 10 anos, oriundos de duas escolas públicas do município do Rio de Janeiro, situadas em áreas com situação socioambiental diferenciada. Determinou-se os níveis de exposição a Pb, Cd, Hg, Al, Ni, As, Ba, Sb, Ag, Sn, Bi, Be, U e Tl em sangue capilar e Pb em unha.

Os três subprojetos foram realizados com a finalidade de comparar procedimentos de seleção de amostras populacionais, examinar a adequação de diferentes biomarcadores de exposição, testar metodologias analíticas, estabelecer parcerias e com essas informações avaliar a exequibilidade da realização de um grande Inquérito Nacional.

Usos dos dados de BH na proteção da saúde pública

De maneira geral, o propósito dos resultados de BH é fornecer informação de exposição aos cientistas, médicos e gestores da saúde e meio

ambiente para auxiliar na prevenção da exposição a substâncias químicas ambientais (CDC, 2009). Além disso, a informação da exposição a contaminantes químicos ambientais pode ser usada em saúde pública para fins específicos como:

- Determinar as substâncias que estão atingindo a população e em qual concentração (CDC, 2009).
- Para as substâncias químicas com nível de toxicidade conhecida é possível determinar a prevalência de indivíduos com níveis acima dos níveis de toxicidade. A Comissão de BH da Alemanha definiu alguns limites biológicos de exposição relacionados à saúde denominados valores de biomonitoramento humano – HBM (do inglês Human Biological Monitoring). Os HBM são derivados de estudos toxicológicos e epidemiológicos e dois níveis são definidos: HBM I e HBM II. O valor de HBM I representa a concentração da substância no material biológico humano abaixo da qual não há risco de efeitos adversos à saúde. O HBM II representa a concentração da substância no material biológico humano acima da qual há um aumento do risco de efeitos adversos à saúde da população geral. O HBM I pode ser considerado um valor de alerta (do ponto de vista toxicológico), conseqüentemente não há necessidade de intervenção, e o HBM II é um nível de intervenção ou ação, com necessidade urgente de reduzir a exposição e fornecer tratamento médico individual. Valores entre HBM I e HBM II requerem confirmação através de análises laboratoriais subsequentes, e havendo a confirmação do resultado inicial, a possível fonte de exposição deve ser identificada e medidas para reduzir ou eliminar a exposição a essas fontes devem ser tomadas. O HBM I

representa, portanto, um valor de controle ou de verificação (Angerer et al., 2011). Na Tabela 1 estão descritos alguns exemplos de substâncias para as quais foram derivados valores de HBM I e HBM II.

Tabela 1 – Valores de HBM para Cd, Hg, pentaclorofenol em sangue ou urina – Alemanha – 2007 e 2011

Parâmetro e matriz biológica	Grupo da população	Valor de HBM - I	Valor de HBM - II
Cádmio em urina	Crianças e adolescentes	0,5 µg/L	2 µg/L
	Adultos	1,0 µg/L	4 µg/L
Mercúrio em urina	Crianças e adultos	7 µg/L	25 µg/L
		5 µg/g de creat. ¹	20 µg/g de creat.
Mercúrio em sangue	Crianças e adultos ²	5 µg/L	15 µg/L
Pentaclorofenol em soro	População geral	40 µg/L	70 µg/L
Pentaclorofenol em urina	População geral	25 µg/L	40 µg/L
		20 µg/g de creat.	30 µg/g de creat.

FONTE: Angerer, et al. (2011)

¹creat = creatinina; ²Foi derivado para mulheres em idade reprodutiva, mas o uso é recomendado para outros grupos da população.

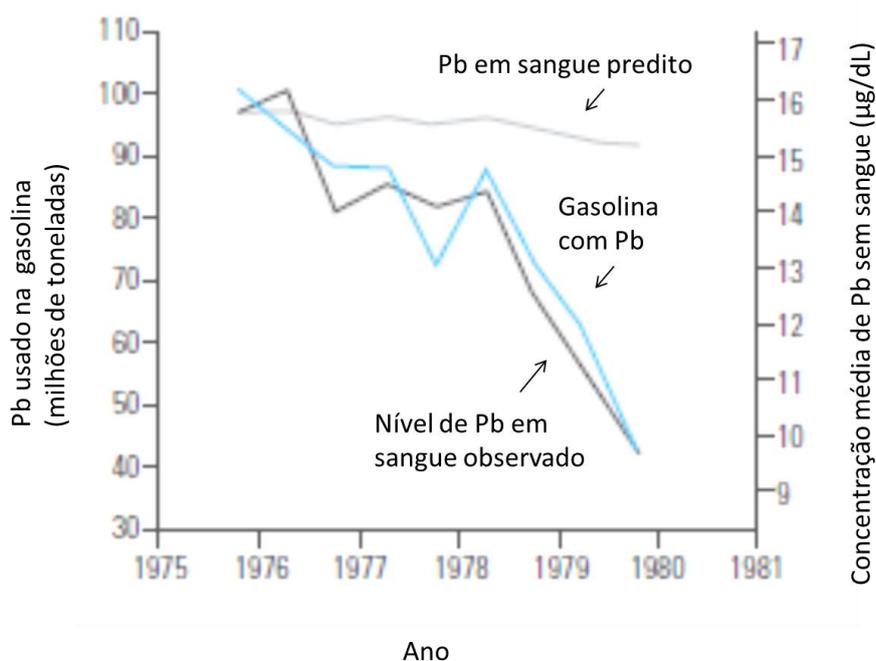
- Estabelecer valores ou intervalos de referência. O valor de referência é um valor derivado de estudos populacionais que determina a concentração da substância química em materiais biológicos (exemplo: sangue, urina) em indivíduos de uma população, a partir da análise estatística dos valores medidos. É utilizado para determinar o limite superior da exposição basal da população geral, num determinado momento. O VR não representa, portanto, um critério de normalidade para uma análise toxicológica, e pode ser usado

para identificar indivíduos com nível de exposição ambiental aumentado (em relação à exposição basal) à determinada substância (Kuno et al., 2009; Schulz et al., 2007). Kuno et al. (2013) estabeleceram valores de referência para Cd, Hg e Pb em sangue da população adulta da região metropolitana de São Paulo. Kira (2014) derivou valores de referência para Cd, Pb, Hg e Ni em sangue da população (6 a 70 anos) do município de São Paulo.

- Fornecer subsídios para a implementação de medidas regulatórias de controle e para verificar se as medidas de saúde pública estão sendo realmente efetivas. O biomonitoramento contínuo permite verificar a tendência da exposição. Por exemplo, os dados de concentração de Pb em sangue na população associados a efeitos adversos fez com que vários países diminuíssem o uso de Pb na gasolina. Estudos posteriores verificaram que a concentração de Pb em sangue diminuía em paralelo a redução do Pb na gasolina (Paustenbach; Galbraith, 2006). A figura 1 demonstra o grande impacto dessa medida regulatória nos Estados Unidos nos níveis de Pb em sangue da população. A queda do nível de Pb em sangue ocorreu por duas décadas conforme os dados do NHANES III.

- Determinar os níveis de exposição em grupos vulneráveis como crianças e mulheres grávidas ou em idade reprodutiva. Como resultado das medidas de redução de exposição ao Pb (proibição do uso de Pb em gasolina, latas e tintas), a prevalência do nível de Pb em sangue igual ou superior a 10 µg/dL em crianças de 1 a 5 anos nos Estados Unidos diminuiu de 84% (NHANES 1988 – 1991) para 8,6% (NHANES 1999 – 2004). Contudo, a prevalência do nível de Pb em sangue igual ou superior a 10 µg/dL continua sendo maior em

crianças com fatores de risco conhecidos como baixa renda familiar, raça (negras não hispânicas) e residências construídas antes de 1950. Dessa forma, os níveis de Pb em sangue ainda demanda atenção em saúde pública de determinados grupos vulneráveis (Calafat, 2012).



FONTE: Paustenbach; Galbraith, (2006)

Figura 1 – Declínio dos níveis de Pb em sangue da população dos Estados Unidos

Assim, o presente estudo foi realizado com a finalidade de conhecer os níveis de exposição aos metais As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn da população adulta da RMSP e verificar os possíveis fatores sócio-demográficos e de estilo de vida que estão relacionados a essa exposição.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Toxicologia dos Metais

2.1.1 Arsênio (As)

O As é um semi-metal (metalóide) amplamente distribuído na crosta terrestre em pequenas quantidades. Na natureza, é encontrado em mais de 150 minerais como arsenopirita e realgar e raramente como As metálico. Apresenta quatro estados de oxidação 0 (As elementar ou metálico) -3 (arsina), +3 (arsenito) e +5 (arsenato). Na forma inorgânica, o As ocorre em combinação com oxigênio, cloro e enxofre. Na forma orgânica, ele combina com carbono e hidrogênio para formar compostos como arsenobetaina, arsenocolina, óxido trimetilarsina e arsenosugar (ATSDR, 2007a; Fowler et al., 2007; CDC, 2009).

É liberado ao ambiente por fontes naturais (incêndios florestais e por vulcões) e antropogênicas, como mineração de metais (Cu e Pb entre outros) e fundição, aplicação de agrotóxicos, combustão de carvão e madeira e incineração de lixo. O As é obtido como subproduto do tratamento dos minérios de Cu, Pb, Co e Au (ouro). Do ponto de vista econômico, o principal composto é o trióxido de arsênio ou arsenolita, obtido na fundição de alguns minérios. Aproximadamente 95% do total de As são produzidos ou comercializados nessa forma, uma vez que a demanda pelo As elementar é limitada (ATSDR,

2007a).

O As foi usado como medicamento, preservativo de madeira, como agrotóxico, na mineração, na indústria metalúrgica, de vidros e de semicondutores. Até 1970, o As inorgânico foi usado no tratamento de leucemia, psoríase, asma brônquica e o As orgânico foi usado em antibióticos. Vários compostos de As foram usados em pigmentos de tintas e curtimento de peles de animais (CDC, 2009; IARC, 2012). Compostos de As orgânico como o roxarsone, ácido arsanílico e seus derivados são adicionados a rações para aves e suínos como promotor do crescimento (aumento de peso) e no tratamento e prevenção de doenças protozoárias (IARC, 2012; Nachman et al., 2013).

Toxicocinética

A exposição não ocupacional ao As ocorre principalmente por ingestão de água e alimentos. Peixes marinhos e frutos do mar apresentam as concentrações mais altas de As, em especial as formas orgânicas como arsenobetaína, arsenocolina e óxido de trimetilarsina. Já alimentos como carnes, aves, cereais e produtos lácteos contêm níveis mais baixos sendo o As inorgânico a forma predominante (CDC, 2009, IARC, 2012). A absorção do As depende da espécie química, da sua solubilidade e da matriz em que está presente. O As inorgânico é bem absorvido pela via digestiva com taxas que variam de 45 a 90%, menos absorvido por inalação (30%), e muito pouco absorvido pela via dérmica (<1%). Após a absorção, o As inorgânico é

distribuído no organismo principalmente ligado à hemoglobina. Em um período de 24 horas o As é encontrado principalmente nos músculos, rins e pulmões e menos de 1% do As absorvido é encontrado no sangue (UBA, 2003; Health Canada, 2010). No caso da exposição crônica o As acumula-se em tecidos ricos em queratina ou grupos sulfidril (tiol) como cabelo, unhas e pele e outros tecidos que contêm proteínas (UBA, 2003). A meia vida do As inorgânico nos seres humanos é estimada em dois a 40 dias. Parte do As inorgânico absorvido é eliminado inalterado na urina como espécies de As não metiladas, tanto na forma trivalente como pentavalente e sequencialmente ocorre a metilação do As (+3 e +5) a ácido monometilarsênico (MMA) e ácido dimetilarsênico (DMA) no fígado (Health Canada, 2010; WHO 2011a). Os compostos orgânicos de As ingeridos através do consumo de peixes e outros alimentos marinhos são amplamente eliminados na urina dentro de um período de 2 a 3 dias (UBA, 2003).

Efeitos à saúde

A toxicidade dos compostos de As depende da sua forma química e solubilidade. Geralmente, os compostos trivalentes de As são mais tóxicos do que as formas pentavalentes (JECFA, 2011). O As presente na água para consumo humano é um grande problema de saúde pública. O As inorgânico é encontrado em níveis elevados na água subterrânea de vários países como Argentina, Chile, China, Índia, México e Estados Unidos e principalmente em Bangladesh, em que quase a metade da população total está em risco devido

ao consumo de água de poços com altos níveis de As. Uma estimativa do consumo de água contendo altos níveis de As em Bangladesh resultou em aproximadamente 9100 mortes e 125000 DALYs (anos de vida perdidos por incapacidade), em 2001 (WHO, 2010a).

Os principais efeitos adversos associados à ingestão de As inorgânico por longos períodos são câncer, lesões cutâneas, efeitos de desenvolvimento, doenças cardiovasculares, neurotoxicidade e diabetes (JECFA, 2011). Estudos epidemiológicos em diferentes regiões do mundo demonstram forte associação entre a exposição ao As inorgânico por via oral em longo prazo e lesões de pele caracterizada por alterações de pigmentação (hiperpigmentação ou hipopigmentação) e hiperqueratose (manchas na palma das mãos e na sola dos pés). Essas lesões ocorrem após um período mínimo de cinco anos de exposição e podem ser precursoras de câncer de pele (WHO, 2012).

Doenças cardiovasculares têm sido associadas à exposição crônica ao As pela água de consumo humano, como a doença do pé preto (blackfoot disease), que é uma doença grave que afeta os vasos sanguíneos levando a gangrena. Contudo, essa doença foi observada apenas em Taiwan (China) e é possível que a má-nutrição tenha contribuído para o seu desenvolvimento (WHO, 2012). Outras doenças cardiovasculares associadas à exposição ao As foram aumento da mortalidade ou da prevalência de doenças cardíacas, doença vascular periférica, infarto do miocárdio e aumento da pressão sanguínea. Contudo, não há evidências suficientes de causalidade (Rahman et al., 1999; Chen et al., 2007; JECFA, 2011).

Em Taiwan, a prevalência e a taxa de mortalidade por diabetes mellitus

foram maiores entre a população de uma área endêmica da doença do pé preto e também foi verificada relação exposição-resposta entre a exposição cumulativa ao As e a prevalência de diabetes (JECFA, 2011). Em Bangladesh, verificou-se relação exposição-resposta entre a exposição ao As (prevalência de queratose foi usada como um indicador de exposição) e a prevalência de diabetes. A razão de prevalência de diabetes foi de 5,9 no grupo exposto (com queratose) ajustado por idade, gênero e índice de massa corpórea (Rahman et al., 1998).

Navas-Ancien et al. (2008) encontraram associação positiva entre As total na urina, possivelmente refletindo a exposição ao As pela água de beber e alimentos, e a prevalência de diabetes tipo 2 na população dos Estados Unidos com exposição a As baixa a moderada. Indivíduos com diabetes tipo 2 tinham As total na urina 26% mais elevado do que aqueles que não tinham diabetes tipo 2. Contudo, não foi possível determinar se há relação causal entre diabetes tipo 2 e exposição ao As, pois tratava-se de um estudo de corte transversal. Essa associação também foi observada em um estudo realizado no México (Coronado Gonzales et al., 2007).

Estudos recentes sugerem que a exposição intra-uterina causa danos no desenvolvimento do timo da criança e aumenta a morbidade e efeitos imunossupressores. No entanto, como os estudos apresentam limitações a relação entre exposição ao As e esses efeitos permanecem incertos (JECFA, 2011).

Nos seres humanos, a exposição crônica ao As causa câncer de pulmão, bexiga e pele. Associação significativa entre a exposição a altas doses de As

pela ingestão de água para consumo humano e câncer de bexiga e pulmão foi observada em estudos ecológicos no Chile (Smith et al., 2006; Marshall et al., 2007), Argentina (Hopenhayn-Rich et al., 1998) e China (JECFA, 2011) e estudos de coorte em Taiwan (Chen et al., 2004). O risco de câncer de pulmão parece ser mais pronunciado quando a exposição ambiental a altas concentrações inicia-se no útero e na infância (Smith et al., 2006) ou quando a exposição ocorre entre os fumantes (Chen et al., 2004). Além disso, o estado nutricional (exemplo, baixa ingestão de proteína) da população exposta pode influenciar o aumento do risco de câncer de pele (Hsueh et al., 1995).

Saint-Jacques et al. (2014) fizeram uma revisão sistemática com meta-análise dos estudos epidemiológicos realizados nos últimos 30 anos sobre a exposição ao As pela água de beber e o risco de câncer de bexiga e rins. Os pesquisadores verificaram que há associação entre As em água e aumento do risco de câncer de bexiga e rins, apesar de que em concentrações abaixo de 150 µg/L, há incerteza por causa do aumento da probabilidade de erro de classificação da exposição nos níveis mais baixos da curva de exposição. A meta análise sugere que a exposição a 10 µg/L de As em água pode dobrar o risco de câncer de bexiga.

A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) classifica o As e compostos de As inorgânico como cancerígenos para o ser humano (Grupo 1). Os ácidos dimetilarsínico e monometilarsônico são classificados como possíveis cancerígenos humanos (Grupo 2B). A arsenobetaína e outros compostos de As orgânico não metabolizados no ser humano não são classificados quanto à carcinogenicidade para o ser humano (Grupo 3) (IARC,

2012).

Toxicodinâmica

Os mecanismos da indução de toxicidade e carcinogenicidade pelo arsênio não foram ainda totalmente identificados, apesar de vários estudos *in vitro* e *in vivo* já realizados. Estudos mostram que a toxicidade e a carcinogenicidade estão relacionadas ao processo metabólico (ATSDR, 2007a).

Nos seres humanos, os compostos inorgânicos de As são convertidos a As III e As V. As V é rapidamente convertido a As III. As espécies de As III são mais tóxicas e bioativas do que as espécies de As V por causa da maior reatividade de As III e porque essa espécie entra na célula mais facilmente (IARC, 2012).

Sabe-se que a toxicidade do As III é resultante da sua habilidade de se ligar a grupos sulfidrilas, levando a inibição de enzimas como a glutatona redutase e piruvato desidrogenase, inibição de reações bioquímicas essenciais, alteração do estado de oxidação celular e eventualmente citotoxicidade. A toxicidade do As V se deve a sua habilidade em substituir fosfato em reações catalisadas por enzimas, na bomba de sódio e em sistemas de transporte de troca iônica das células vermelhas do sangue (ATSDR, 2007a).

A exposição crônica a doses baixas de As inorgânico causa efeitos genotóxicos possivelmente como resultado do aumento do nível de espécies reativas de oxigênio. Indução de danos oxidativos no DNA, inibição do reparo de DNA, alteração na metilação do DNA, aneuploidia e alteração na expressão

gênica que podem levar a instabilidade genômica (IARC, 2012).

2.1.2 Cádmio (Cd)

O Cd é um metal extensamente distribuído pela crosta terrestre associado a minérios de Zn, Cu e Pb. O Cd puro é um metal maleável branco acinzentado e não é encontrado na natureza (UNEP, 2010). É utilizado principalmente na fabricação de baterias, como anticorrosivo em aço galvanizado, pigmentos, estabilizadores para plásticos e componentes eletrônicos (USGS, 2015). O Cd pode ser liberado no ambiente por fontes naturais ou antropogênicas. As fontes naturais de liberação de Cd no ambiente são a atividade vulcânica, a erosão de rochas sedimentares e fosfáticas e os incêndios florestais. As fontes antropogênicas incluem produção de metais ferrosos e não ferrosos, combustão de combustíveis fósseis (carvão, óleo, gás, turfa e madeira), incineração de lixo, produção de cimento e uso de fertilizantes fosfatados (UNEP, 2010).

Os compostos de Cd são transportados a longas distâncias na água e ar, são persistentes no ambiente e biomagnificam na cadeia alimentar (UNEP, 2010). A principal fonte de exposição para a população geral não fumante é a ingestão de alimentos (EFSAa, 2009). Em geral os vegetais folhosos (exemplo: alface e espinafre), tubérculos (batata), cereais e grãos contêm mais Cd que os produtos de origem animal, com exceção de frutos do mar como ostras e certos órgãos internos de animais (rins e fígado) (IARC, 2012). O hábito de fumar

aumenta a exposição ao Cd já que as folhas de tabaco acumulam naturalmente altas quantidades do metal. Um cigarro contém aproximadamente 1 a 2 µg de Cd e cerca de 10% de Cd é inalado quando se fuma com uma absorção pulmonar de 50%. Dessa forma, estima-se que um indivíduo que fuma 20 cigarros por dia absorve cerca de 1 µg de Cd (Järup L, Åkesson, 2009).

Toxicocinética

A absorção do Cd é maior pela via respiratória, 10 a 50% inalado é absorvido. Já a absorção pela via oral varia de 1 a 10%, enquanto que a absorção pela pele em geral é muito baixa (< 1%) (ATSDR, 2012a; WHO, 2007a). A absorção pelo trato gastrointestinal do Cd presente nos alimentos é de 5% em homens adultos e 10% ou mais em mulheres. No entanto, alguns fatores interferem na absorção de Cd como a ingestão de elementos essenciais (Fe, cálcio, Zn e Cu). A absorção de Cd pode aumentar com a deficiência de Fe (CDC, 2009). Após a absorção o metal liga-se a metalotioneína, formando um complexo que é transferido pelo sangue ao fígado e rins. Nos rins, o complexo Cd-metalotioneína é rapidamente filtrado no glomérulo e pode ser eficientemente reabsorvido do filtrado no túbulo proximal. Nos túbulos, a porção proteica é degradada rapidamente liberando o Cd que acumula-se nos túbulos dos rins causando danos nas células tubulares, especialmente nos túbulos proximais. A eliminação do Cd do organismo ocorre lentamente pela urina e fezes. O metal eliminado diariamente na urina e nas fezes constitui somente 0,001% a 0,002% da carga corpórea. A excreção urinária de Cd aumenta com

a idade e é proporcional à carga corpórea. O Cd é eliminado do sangue em duas etapas, a primeira com meia vida de 100 dias e a outra mais lenta de 7 a 16 anos. Nos músculos, córtex renal e fígado a meia-vida do Cd é de 10 a 30 anos (Nordberg et al., 2007).

Efeitos à saúde

Os rins são os órgãos alvos e mostram os primeiros sinais da toxicidade do Cd. Danos nos túbulos e glomérulo renal, diminuição na taxa de filtração glomerular foram observados em trabalhadores com exposição crônica a doses elevadas (CDC, 2009). A maioria dos estudos que avaliaram a exposição ambiental a doses baixas de Cd demonstrou associações entre altos níveis de Cd na urina ou sangue e aumento da prevalência de vários biomarcadores de efeito nos túbulos renais (Alfvén et al., 2002; Thomas et al., 2009; Noonan et al., 2002).

A exposição ao Cd pode afetar os ossos. Aumento na incidência de osteoporose está ocorrendo em países industrializados, e grande número de casos são observados em fumantes, sugerindo relação entre a exposição ao Cd presente no tabaco e osteoporose. Estudos com trabalhadores expostos ao Cd por quase 20 anos sugerem associação entre exposição ao Cd e diminuição de densidade mineral óssea e também osteoporose (Nordberg et al., 2007). Um estudo realizado em uma área contaminada com Cd na China relatou associação entre exposição ao Cd, danos no túbulo renal e osteoporose (Jin et al., 2004).

A contaminação da água de irrigação de plantações de arroz por Cd, oriundo de efluentes de uma mineração instalada às margens do rio Jinzu (Japão) durante as décadas de 1950 e 1960, causou uma doença caracterizada por extrema dor, dano renal e fragilidade óssea, que afetou primeiramente mulheres pós-menopausa. A doença, conhecida como Itai-Itai, denominação da tradução de expressão ouch-ouch que significa “dor nos ossos”, é uma combinação de osteomalácia com vários graus de osteoporose, caracterizada pela observação de múltiplas fraturas espontâneas nos ossos, foi associada a danos nos túbulos renais que levaram ao aumento da excreção urinária de cálcio e fósforo e diminuição da hidroxilação de metabólitos de vitamina D (CDC, 2009; Nordberg et al., 2007).

Outros efeitos observados no ambiente de trabalho associados a inalação de Cd foram pneumonite química devido a exposição aguda por inalação de fumos ou de material aquecido contendo Cd; e diminuição do olfato e enfisema pulmonar após exposição crônica por inalação (CDC, 2009). Estudos epidemiológicos sugerem efeitos no sistema cardiovascular como aumento de pressão arterial e infarto do miocárdio. Indivíduos com diabetes apresentam maior suscetibilidade aos efeitos do Cd nos rins (Järup; Åkesson, 2009).

A IARC classifica o Cd e seus compostos como cancerígenos para o ser humano (Grupo 1), com base em evidência de tumores pulmonares em trabalhadores e animais expostos por via inalatória (IARC, 2012).

Toxicodinâmica

O cádmio é tóxico para vários órgãos, como citado anteriormente, sendo os rins principais órgãos alvos. Ossos e pulmões (por exposição inalatória) também são suscetíveis aos efeitos tóxicos do metal. A exposição crônica por via oral ou inalatória, causa danos nas células do túbulo proximal, proteinúria (principalmente proteínas de baixo peso molecular como a β 2-microglobulina), glicosúria, aminoacidúria, poliúria e diminuição da absorção de fosfato e enzimúria tanto nos seres humanos quanto em animais de laboratório. Além disso, o cádmio causa perturbação na composição lipídica e aumenta peroxidação lipídica e também altera o metabolismo do zinco, ferro, cobre e selênio (ATSDR, 2012a).

O efeito cardiotoxico do cádmio se deve possivelmente a depleção de enzimas antioxidantes, especificamente a glutathione peroxidase e superóxido dismutase, pois o cádmio causa perturbações na composição lipídica e aumento da peroxidação (ATSDR, 2012a).

Vários mecanismos foram identificados como potenciais contribuintes para a indução da carcinogênese pelo cádmio. A ligação direta ao DNA parece ser pouco importante e a resposta mutagênica é fraca. Há evidências de que o cádmio interfere no reparo do DNA e em proteínas supressoras de tumor levando a danos cromossômicos e instabilidade genômica. Outros efeitos relatados que contribuem para a desregulação do crescimento celular foram alterações no padrão de metilação do DNA e interações com processos de transdução de sinal (IARC, 2012).

2.1.3 Chumbo (Pb)

O Pb é um metal cinza-azulado de ocorrência natural, encontrado em pequenas quantidades na crosta terrestre, geralmente associado a outros minérios, sendo a galena (sulfeto de chumbo) a mais importante fonte primária de Pb e a principal fonte comercial (UNEP, 2010).

O Pb pode ser utilizado na forma de metal, puro ou ligado a outros metais, ou como compostos químicos inorgânicos e orgânicos como fosfato de chumbo e chumbo tetraetila. O Pb é usado na produção de uma grande variedade de produtos como soldas, fusíveis, material de tipografia, materiais antifricção e de revestimento de cabos elétricos e armas. Também é usado em placas de baterias elétricas e acumuladores, em cerâmicas vitrificadas, esmaltes e vidros. No passado, o Pb foi adicionado à gasolina e em tintas residenciais e usado como soldas em latas de alimentos (ATSDR, 2007b).

O Pb é liberado ao ambiente principalmente por atividade antropogênica, como emissão de fundições e fábricas de baterias. Processos naturais como erosão do solo e atividade vulcânica contribuem com altas concentrações de Pb no ambiente somente em regiões em que o solo é naturalmente rico nesse metal. O uso histórico de Pb como aditivo na gasolina resultou em distribuição ubíqua de Pb no ambiente (Health Canada, 2010). Contudo, estudos mostram que houve declínio nos níveis de Pb no ar após a proibição do uso de chumbo tetraetila como aditivo da gasolina em vários países, incluindo o Brasil (CDC, 2009; De Capitani, 2009; Health Canada, 2010). Potenciais fontes de exposição ao Pb são a ingestão de poeiras e lascas de tintas que contém Pb

em residências e edifícios antigos, o consumo de água potável proveniente de sistema de abastecimento que contém Pb em tubulações, soldas, acessórios e conexões (Health Canada, 2010) e hábito de fumar. O cigarro contém de 3 a 12 µg de Pb e um fumante ativo inala cerca de 2%. Algumas atividades de lazer podem levar a exposição ao Pb como tiro, trabalhos artesanais com cerâmica, vitrificação, esportes que envolvem carros de corrida que utilizam gasolina aditivada (Skerfving; Bergdahl, 2007).

Toxicocinética

Os compostos de Pb inorgânico são absorvidos principalmente pelas vias inalatória e oral e pouco por via dérmica. Já os compostos orgânicos de Pb além dessas vias também são absorvidos pela pele (IARC, 2006). A absorção do Pb inorgânico em adultos pela via oral é de até 10% enquanto que em crianças a absorção pode chegar a 50% da dose ingerida (ATSDR, 2007b). Após ser absorvido, 98-99% do Pb circulante está ligado aos eritrócitos e o restante encontra-se no plasma. O Pb biodisponível no plasma é distribuído para os órgãos alvo (sistema nervoso central, periférico, neuromuscular, hematopoiético, gastrointestinal, renal, endócrino, reprodutivo e cardiovascular), e para os ossos onde parte forma complexos estáveis de fosfato e ficam fixados na matriz óssea (osso cortical) e outra com meia vida intermediária se deposita em subcompartimento que fica disponível para mobilização para o plasma e por consequência outros órgãos como o cérebro e rins (De Capitani, 2009). Em adultos, 94% da quantidade total de Pb corpóreo encontra-se nos

ossos, enquanto que para crianças a carga corpórea é de aproximadamente 73% (ATSDR, 2007b). O Pb é eliminado principalmente pelas fezes e urina. A meia vida de eliminação do Pb em sangue é em média de 30 dias para adultos e 10 a 12 meses para crianças expostas a baixas doses. Em tecidos moles, em geral, a meia vida de eliminação é de 60 dias. Nos ossos a meia vida é de 90 a 120 dias (osso trabecular) e de 25 a 30 anos (osso cortical com depósitos estáveis) (De Capitani, 2009).

Efeitos à saúde

Estima-se que a exposição ao Pb foi responsável, em 2004, por 143 000 mortes e 0,6% da carga global de doenças expressa em DALYs, levando em consideração o retardo mental médio e doenças cardiovasculares (WHO, 2010b). Os efeitos adversos à saúde da exposição ao Pb dependem da dose e da vulnerabilidade do indivíduo (CDC, 2012). Fetos em desenvolvimento e crianças são mais suscetíveis a exposição ao Pb do que os adultos, por causa da imaturidade da barreira hematoencefálica, maior absorção do metal no trato gastrointestinal, o hábito de crianças de levar a mão a boca ou objetos cobertos com poeira, e de comer partículas contendo Pb, como lascas de tintas a base de Pb. Estudos sugerem que a exposição ao Pb em estágios iniciais do desenvolvimento das crianças está associada a déficits no desempenho neurocomportamental que persiste até a segunda década de vida. Para cada 10 µg/dL de Pb em sangue, há uma redução de pelo menos 1 a 3 pontos no QI de crianças (CDC, 2012; Ettinger; Wengrovitz, 2010; Rudnai, 2009).

Estudos com trabalhadores expostos ao Pb mostram efeitos imunotóxicos (Coelho et al., 2014), neurocognitivos não específicos com neuropatia periférica, disfunção motora em concentrações sanguíneas de Pb menores do que 40 µg/dL. O Pb também é nefrotóxico e pode causar progressiva perda de néfrons levando a falência renal, gota e hipertensão. Os resultados da metanálise de 31 estudos que incluíam a população geral e trabalhadores mostraram que dobrando a concentração de Pb em sangue há um incremento de 1 mmHg na pressão sanguínea sistólica e de 0,6 mmHg na pressão diastólica (Nawrot, et al., 2002).

Menke e colaboradores (2006) avaliaram os dados do terceiro NHANES e verificaram que indivíduos adultos que apresentavam níveis de Pb em sangue maiores ou iguais a 3,6 µg/dL (grupo pertencente ao mais alto tercil) tinham maior risco para todas as causas de mortalidade e especificamente para mortalidade por doença cardiovascular quando comparados com o grupo pertencente ao tercil mais baixo (níveis menores que 1,9 µg/dL).

A IARC classifica os compostos inorgânicos de Pb como prováveis cancerígenos para o ser humano (Grupo 2A), com base em estudos com animais que apresentaram tumores renais quando expostos a altas concentrações desses compostos na dieta. O Pb é classificado no Grupo 2B – possível cancerígeno e os compostos orgânicos de Pb no Grupo 3 – não classificáveis quanto a oncogenicidade. A classificação no Grupo 3 comumente é usada para agentes para os quais a evidência de câncer é inadequada em humanos e inadequada ou limitada em animais de experimentação (IARC, 2006).

Toxicodinâmica

O Pb pode afetar o sistema nervoso por vários mecanismos: mimetiza a ação do Ca que é um cofator em vários processos celulares; substitui o Zn presente em várias proteínas levando a alteração no funcionamento de várias enzimas; e interfere na regulação da síntese e liberação de neurotransmissores cerebrais como glutamina, dopamina e acetilcolina (ATSDR, 2007b).

O Pb interfere na síntese do heme pela alteração da atividade de três enzimas: estimula a enzima ALAS e inibe as enzimas ALAD e ferroquelatase, levando a redução da concentração de hemoglobina no sangue. Além disso, o Pb inibe a pirimidina-5'nucleotidase que leva ao aumento da destruição de eritrócitos (ATSDR, 2007b).

O Pb não interage diretamente com o DNA em concentrações normalmente encontradas no sangue. O efeito genotóxico parece ser mediado em parte pelo aumento e modulação de espécies reativas de oxigênio. Além disso, o Pb interage com proteínas como as envolvidas no reparo de DNA. Essas propriedades resultam em mutação, alterações na expressão gênica e proliferação celular (IARC, 2006).

2.1.4 Mercúrio (Hg)

O Hg é um metal encontrado naturalmente no ambiente e existe em três formas, com diferentes propriedades, usos e toxicidades, denominadas: Hg

elementar (metálico), compostos inorgânicos de Hg e compostos orgânicos de Hg. O Hg elementar é um líquido a temperatura ambiente obtido do refinamento do sulfeto de Hg presente no minério cinábrio. É usado em termômetro, barômetros, esfigmomanômetros, amálgama odontológico, lâmpada fluorescente, interruptor elétrico, mineração e em alguns processos industriais como produção de gás cloro e soda cáustica (CDC, 2009).

O Hg inorgânico existe em dois estados de oxidação (mercuroso e mercúrico) que combina com outros elementos, como cloro, enxofre e oxigênio, formando compostos ou sais. São usados na produção de baterias e pigmentos e na síntese de vários compostos orgânicos (CDC, 2009). A propriedade citotóxica do Hg resultou no seu amplo uso como germicida e fungicida em medicamentos, plásticos, tintas e outros produtos. Os compostos orgânicos de Hg, metilmercúrio (MeHg) e etilmercúrio, foram usados no tratamento de sementes, mas muitos países proibiram esse uso (Berlin et al., 2007).

A liberação do Hg para o ambiente ocorre por processos naturais (erosão e atividade vulcânica) e atividades antropogênicas. As atividades antropogênicas são as principais fontes de emissão no ambiente contribuindo com cerca de 30% da quantidade de Hg na atmosfera a cada ano. As fontes industriais de Hg podem ser divididas em duas categorias. A primeira refere-se às emissões não intencionais, em que o Hg está presente como impureza em combustíveis e matérias-primas e é liberado na queima de carvão; na mineração, refinação e produção de ferro e metais não ferrosos; em processos industriais para produção de cimento; no refinamento de petróleo. A segunda categoria de fontes inclui as atividades em que o Hg é usado intencionalmente

como na mineração de ouro artesanal e de pequena escala, reciclagem de metais, na indústria de cloro-álcali e produção de cloreto de vinila (UNEP, 2013).

No ambiente, o Hg é transformado pela ação de microrganismos e assume diversas formas químicas. As emissões para o ar ocorrem principalmente na forma de Hg elementar, que é muito estável e pode permanecer na atmosfera por muito tempo, possibilitando seu transporte a longas distâncias. O vapor de Hg presente na atmosfera pode se depositar ou ser convertido na forma solúvel retornando à superfície terrestre nas águas da chuva. O metal pode ser convertido novamente em vapor de Hg e retornar à atmosfera, ou ser "metilado" por microrganismos presentes nos sedimentos, transformando-se em MeHg, o qual pode ser bioconcentrado e acumular-se na cadeia alimentar (WHO, 2007b).

Toxicocinética

A toxicocinética do Hg depende da espécie química, pois os processos de transporte no organismo são influenciados pelo estado de oxidação e pela forma do Hg. O Hg metálico é pouco absorvido pelo sistema digestivo humano e pela pele, mas cerca de 80% dos vapores de Hg metálico inalado é absorvido nos pulmões. Após a absorção, o Hg elementar é transportado pelas hemácias à maioria dos tecidos onde é rapidamente oxidado a Hg mercúrico (forma inorgânica). O tempo de retenção do mercúrio acumulado no corpo varia entre os diferentes órgãos. Os órgãos que apresentam maior tempo de retenção são

o cérebro, rins e testículos (Berlin et al., 2007). As concentrações sanguíneas de Hg diminuem inicialmente com meia vida rápida de aproximadamente 1 a 3 dias seguidos por uma mais lenta de 1 a 3 semanas. A meia-vida da fase lenta pode ser algumas semanas mais longas em indivíduos com exposição ocupacional. A excreção ocorre principalmente pelos rins. Tanto para exposição aguda como crônica os níveis de Hg na urina diminuem com meia-vida de aproximadamente 1 a 3 meses (CDC, 2009). Parte do Hg acumulado no cérebro é eliminada vagarosamente com meia vida de vários anos (Berlin et al., 2007).

Na forma inorgânica, a absorção pulmonar depende do tamanho da partícula do aerossol do Hg inorgânico inalado. Cerca de 7 a 8% do Hg inorgânico presente nos alimentos são absorvidos no trato gastrintestinal, enquanto que os presentes na água para consumo humano são em até 15%. A absorção gastrintestinal do Hg também é influenciada pelo estado nutricional em relação a cátions bivalentes essenciais como o Cu e o Zn (WHO, 2005). Após a absorção, o Hg inorgânico é transportado no plasma, mas a sua deposição no cérebro é menor do que ocorre com a forma elementar e o MeHg. A meia-vida do Hg inorgânico no sangue é semelhante à meia vida de fase lenta do Hg após a inalação de Hg elementar. A excreção ocorre tanto pela urina como pelas fezes (CDC, 2009).

Para o MeHg observa-se uma alta absorção pelo trato gastrintestinal, cerca de 95% (CDC, 2009). O MeHg é transportado pelas hemácias (>90%) e plasma, onde está ligado a proteínas plasmáticas (WHO, 2007a). A distribuição do MeHg no organismo é lenta, levando pelo menos 4 dias para atingir o

equilíbrio entre sangue e organismo (Berlin et al., 2007). O MeHg atravessa a barreira hematoencefálica, acumulando-se no cérebro. Cerca de 5% da carga corpórea de MeHg é encontrada no sangue e aproximadamente 10% no cérebro. Nos tecidos e cérebro, o MeHg é transformado lentamente em Hg inorgânico que se acumula nos rins (WHO, 2007a). Nos seres humanos, a eliminação do MeHg ocorre nas fezes e leva cerca de 50 dias para que a sua concentração no sangue e no organismo caia pela metade (CDC, 2009).

O Hg metálico e o metilmercúrio atravessam a placenta. Os níveis de Hg no cordão umbilical são maiores do que os níveis encontrados no sangue materno, e os níveis de Hg inorgânico e MeHg no recém-nascido caem gradualmente após algumas semanas. O Hg inorgânico e o MeHg também são distribuídos para o leite materno em concentrações relativamente baixas quando comparadas com a exposição fetal (Björnberg et al., 2005).

Efeitos à saúde

Os efeitos tóxicos do Hg são diversos e dependem da forma, via de exposição, dose e duração da exposição. O Hg elementar e MeHg podem causar efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso central e periférico. A inalação de vapores de Hg pode produzir efeitos neurológicos e imunológicos, distúrbios gastrintestinais, danos renais e pulmonares, e pode ser fatal. Os sais inorgânicos de Hg são irritantes ou corrosivos para a pele, olhos e trato gastrintestinal, e pode causar danos nos rins após a ingestão. O sistema nervoso é muito sensível a todas as formas de Hg, efeitos neurológicos e

comportamentais têm sido observados após inalação, ingestão ou aplicação cutânea, incluindo tremores, insônia, perda de memória, efeitos neuromusculares, dores de cabeça e disfunção cognitiva e motora (CDC, 2009; WHO, 2007b). A exposição ao MeHg em crianças está associada a diminuição de QI, associado com baixo rendimento escolar e educacional (Pichery et al., 2012).

O MeHg bioacumula nos animais, havendo biomagnificação na cadeia alimentar. Há evidências de que a exposição pré-natal ao MeHg pode causar efeitos neurocognitivos precoces (Karagas et al., 2012). O caso de intoxicação em massa por MeHg ocorrido em Minamata na década de 1950 mostrou evidências da sensibilidade do cérebro fetal a altas doses de MeHg, os bebês, cujas mães foram expostas pela alimentação, nasceram com paralisia cerebral, cegueira e retardamento mental profundo. Por mais de uma década, uma fábrica produtora de acetaldeído, que usava Hg como catalisador em reações químicas, lançou Hg na água da Baía de Minamata. A poluição das águas resultou em contaminação de moluscos e peixes por MeHg e intoxicou moradores da região, principalmente pescadores e suas famílias, que consumiram esses organismos (Ekino et al., 2007; Clifton, 2007).

Alguns estudos sugerem a associação entre a exposição ao MeHg e efeitos imunológicos, contudo os estudos epidemiológicos que avaliaram essa associação são raros, o tamanho da amostra era pequeno e os potenciais fatores de confusão não foram avaliados adequadamente (Karagas et al., 2012).

A IARC classifica os compostos de MeHg como possíveis cancerígenos

para o ser humano (Grupo 2B). O Hg metálico e os compostos inorgânicos de Hg não são classificáveis quanto a sua carcinogenicidade para o ser humano (Grupo 3) (IARC, 1993).

Toxicodinâmica

O mercúrio, em qualquer forma, liga-se a grupos sulfidrilas de proteínas. A alta afinidade dos grupos sulfidrilas frequentemente é considerada o principal mecanismo de toxicidade do mercúrio e seus compostos (ATSDR, 1999). Outros mecanismos que contribuem para neurotoxicidade do metilmercúrio são: alterações na homeostase do cálcio, estresse oxidativo, inibição da captação de glutamato pelo cérebro que leva a produção de espécies reativas de oxigênio (ATSDR, 2013).

2.1.5 Cobre (Cu)

O Cu é um elemento amplamente distribuído na natureza na forma de sulfetos, arsenitos, cloretos e carbonatos. No seu estado puro, o Cu é um metal maleável, dúctil e bom condutor térmico e elétrico. É muito utilizado na fabricação de moedas, fios elétricos, tubulações e encanamentos de água quente, e em combinação com outros metais para a produção de ligas e chapas metálicas. Os compostos de Cu são usados como fungicidas, algicidas e na preservação de madeira, no tratamento da água para controle de algas

(sulfato de cobre penta-hidratado), na preservação de madeira, couro e tecido e como aditivo em alimentos (como nutriente ou agente de coloração) (WHO, 2004).

O alimento é a principal fonte de exposição ao Cu. Fígado e outras vísceras, alimentos de origem marinha, sementes e grãos são fontes ricas de Cu. Polivitamínicos e minerais para crianças e adultos geralmente contêm 2 mg de Cu (óxido de cobre) por cápsula ou comprimido. Fórmulas infantis contêm 0,6 – 2 µg de Cu por Kcal (WHO, 2004). A água potável é outra fonte que contribui na quantidade de Cu ingerido diariamente. O sistema de abastecimento de água e o encanamento residencial em vários países apresentam Cu em sua composição, que pode ser liberado na água dependendo das características da água como pH e dureza (Ellingsen et al., 2007).

Toxicocinética

Absorção de Cu ocorre principalmente no intestino delgado, mas alguma absorção pode ocorrer no estômago, onde o meio ácido promove a solubilidade de Cu pela sua dissociação das macromoléculas dos alimentos. Aproximadamente 24 – 60% de Cu é absorvido após ingestão oral (ATSDR, 2004a). A absorção é influenciada pela quantidade de Cu presente na dieta, cerca de 50% de Cu é absorvido quando a ingestão diária é menor do que 1 mg e 12% em ingestões acima de 5 mg/dia (Turnlund et al., 1989). Outros fatores que interferem na absorção do Cu é a presença de outros metais como

Zn, Fe e Cd e a idade (ATSDR, 2004b).

O Cu absorvido é transportado ao fígado, onde é incorporado a ceruloplasmina e retorna a circulação sanguínea para redistribuição a outros tecidos. No plasma, 60 a 95% do cobre está ligado a ceruloplasmina. No fígado e outros tecidos, o Cu é armazenado ligado a metalotioneína e aminoácidos e associado com enzimas dependentes de Cu. A bile é a principal via de excreção do Cu, mais de 70% do Cu ingerido é excretado nas fezes (ATSDR, 2004a). A excreção pelo trato gastrointestinal é responsável pela manutenção da homeostase do Cu evitando a sua deficiência e níveis tóxicos para o organismo (WHO, 2004). A eliminação do Cu na urina é normalmente muito baixa (0,5 – 3,0%) (ATSDR, 2004a). A meia-vida biológica do Cu no organismo é de 13 a 33 dias, sendo que mulheres apresentam meia-vida menor do que homens e em alguns indivíduos com doença de Menkes a meia-vida biológica é mais longa, entre 73 e 90 dias (Ellingsen et al., 2007).

Efeitos à saúde

O Cu é um nutriente essencial para os seres humanos atuando principalmente como um cofator de enzimas e, portanto, uma concentração determinada é necessária para o bom funcionamento de processos fisiológicos (Ellingsen et al., 2007). A ingestão diária recomendada (IDR) varia de 200 – 220 µg/dia (lactentes) até 340 – 440 mg/dia (crianças de 1 a 10 anos). Para adultos, a IDR é de 900 µg/dia. Já para gestantes 1000 µg/dia e lactantes 1300 µg/dia (ANVISA, 2005). A manifestação de deficiência de Cu é relativamente

rara, mas é associada a efeitos como anemia, neutropenia e desmineralização em crianças mal nutridas. Adultos são mais resistentes à deficiência de Cu (WHO, 2004; Health Canada, 2010).

A exposição a altas doses de Cu pode resultar em efeitos adversos, apesar desses efeitos serem raros na população geral. Adultos sem desordens genéticas de homeostase do Cu e com ingestão a longo prazo de Cu pela dieta, a concentrações de 1 a 10 mg/dia não apresentam efeitos adversos aparentes (WHO, 2004). A exposição crônica ao Cu causa efeitos tóxicos principalmente no fígado que é o primeiro órgão em que o metal se deposita após a absorção. A toxicidade é manifestada pelo desenvolvimento de cirrose hepática com episódios de hemólise e danos nos túbulos renais (Gaetke; Chow, 2003).

Pacientes em hemodiálise, indivíduos com desordem genética conhecida como doença de Wilson e aqueles com doença crônica do fígado podem ser mais suscetíveis à toxicidade do Cu. A exposição oral aguda a doses elevadas de Cu causa náuseas, vômitos e diarreia. Quando inalado, o Cu é um irritante das vias respiratórias. Exposição a altas concentrações de fumos de metal, incluindo Cu, geralmente em área industrial, tem sido associada com febre dos fumos. E a exposição à poeira contendo Cu causa irritação nos olhos (Health Canada, 2010). A IARC não analisou o Cu quanto ao seu potencial cancerígeno.

Toxicodinâmica

Estudos com animais mostraram que o Cu causa danos no fígado. Em ratos, a hepatotoxicidade está relacionada a indução de danos oxidativos que resultam em peroxidação lipídica (Ellingsen et al., 2007). Outro modo de ação proposto é que o excesso de cobre é sequestrado para os lisossomos dos hepatócitos onde é complexado com a metalotioneína. Isso torna os lisossomos maiores, mais frágeis e diminuem a fluidez da membrana (ATSDR, 2004a).

2.1.6 Manganês (Mn)

O Mn é um metal cinza claro que não ocorre na forma pura (elementar), mas combinado com outras substâncias, como óxidos, carbonatos e silicatos em mais de 100 minérios com pirolusita (dióxido de manganês), é amplamente distribuído no ambiente. O Mn e seus compostos têm grande variedade de usos. O Mn inorgânico é usado na fabricação de ligas metálicas, especialmente aço, na produção de baterias, vidro e fogos de artifícios, como precursor de substâncias químicas, na indústria têxtil e de couro e como fertilizante. O complexo pirofosfato amoniacal de manganês (um pigmento inorgânico) é usado como cosmético e também é encontrado em algumas tintas (ATSDR, 2012b). O dióxido de manganês é usado na produção de baterias, palitos de fósforo, porcelanas, vidros e como matéria prima para produção de outros

compostos de Mn. O sulfato de manganês é utilizado como fertilizante e suplemento em solos pobres em Mn, na fabricação de cerâmicas e fungicidas. O permanganato de potássio, por causa da sua propriedade antioxidante, é usado como desinfetante, algicida, limpeza de metais, branqueador, e conservante para flores e frutas frescas e também em estações de tratamento de água e esgoto para purificação. Outros usos de compostos de manganês são: branqueamento de tecidos, secagem de óleo de linhaça e no curtimento de couro (Šarić; Lucchini, 2007). Dois agrotóxicos contêm Mn em sua composição, Manebe e Mancozebe. No Brasil, o mancozebe é autorizado para aplicação foliar em vários tipos de culturas, já o manebe não possui autorização de uso (ANVISA, 2015).

O composto orgânico de Mn, tricarbonil metilciclopentadienil manganês (TMM), foi usado como aditivo da gasolina (em substituição ao Pb) no Canadá, Estados Unidos, alguns países europeus e na China. Outro composto orgânico, mangafodipir trissódio (MnDPDP), é usado como contraste em exames de ressonância magnética por imagem (Šarić; Lucchini, 2007).

O Mn é liberado no ar por indústrias de aço e ferro e em operações de mineração. O alimento é a principal fonte de exposição para a população geral. Plantas e animais apresentam quantidades traço de Mn. Estima-se que grãos contribuem aproximadamente com 37% da ingestão de Mn por adultos através da alimentação. A concentração de Mn em alimentos varia desde 0,03 mg/kg em leite até 43,9 mg/kg em farinha de trigo (Health Canada, 2010).

Toxicocinética

A quantidade de Mn absorvido por via oral é influenciado pela concentração do metal na dieta, ou seja, a ingestão de dietas pobres em Mn causa o aumento de absorção do elemento em relação a ingestão. A regulação da absorção parece ser parte de alterações adaptativas da quantidade de Mn ingerida para permitir a manutenção da homeostase de Mn em vários tipos de dietas. O gênero é outro fator que interfere na absorção de Mn, mulheres adultas (18-40 anos) saudáveis absorvem mais Mn do que os homens da mesma faixa etária, provavelmente essa diferença é por causa do nível de Fe no organismo, observa-se que há correlação inversa entre a ferritina plasmática e a absorção de Mn (EFSA, 2013).

O Mn absorvido é eliminado rapidamente do sangue e concentra-se primeiramente no fígado, onde sofre biotransformação e é eliminado principalmente nas fezes e uma fração muito pequena (0,1 a 2%) é eliminada na urina. Nas fezes está presente o Mn não absorvido da dieta e o Mn excretado na bile. A meia vida biológica em seres humanos é de 2 a 5 semanas dependendo do armazenamento no organismo. O Mn atravessa a barreira hematoencefálica e acumula-se no cérebro onde a meia vida é muito mais longa. Outros meios de eliminação são suor, cabelo e leite materno (Šarić; Lucchini, 2007; WHO, 2011b).

Efeitos à saúde humana

O Mn é um nutriente essencial para mamíferos. É componente de metaloenzimas como a superóxido dismutase, arginase e piruvatocarboxilase e está envolvido no metabolismo de aminoácidos, lipídios e carboidratos principalmente em processos reprodutivos, manutenção da estrutura óssea e funcionamento do sistema nervoso. Efeitos adversos podem ser causados pela ingestão inadequada ou superexposição. Em seres humanos, a deficiência de Mn é rara, pois a maioria dos alimentos comuns contêm Mn (WHO, 2011c).

Apesar de o Mn ser um elemento essencial, em altas concentrações é tóxico para o ser humano causando efeitos nos pulmões e no sistema nervoso. O Mn inalado geralmente é transportado diretamente para o cérebro antes de ser metabolizado no fígado. Os sintomas da toxicidade do Mn aparecem vagarosamente após meses ou anos. A exposição ocupacional por inalação a doses elevadas de Mn pode levar a danos neurológicos permanentes conhecidos como manganismo, doença semelhante ao Mal de Parkinson, e apresenta sintomas como tremores, dificuldade de caminhar e espasmos nos músculos da face. Esses sintomas são precedidos frequentemente por irritabilidade, agressividade e alucinações. Alguns estudos sugerem que a inalação de Mn pode causar efeitos cognitivos como dificuldade de concentração e problemas de memória (ATSDR, 2012b).

A exposição ambiental ao Mn presente no ar, em áreas próximas a fontes de liberação de Mn como soldagem, está associada a efeitos neurológicos pré-clínicos e efeitos no humor similares aos observados em estudos de exposição

ocupacional. A exposição a curto prazo ou intermediária a altas concentrações de Mn também causa efeitos no sistema respiratório. A inalação de poeira contendo altas concentrações de Mn, especificamente dióxido de manganês e tetróxido de manganês pode causar inflamação nos pulmões que a longo prazo pode levar a uma pequena diminuição da função pulmonar. A toxicidade pulmonar se manifesta com o aumento da suscetibilidade a infecções que pode resultar em pneumonia (ATSDR, 2012b).

Toxicodinâmica

A principal maneira pela qual o manganês é neurotóxico não está bem estabelecida, mas alguns modos de ação foram observados em estudos *in vitro* e *in vivo*: desregulação do metabolismo das mitocôndrias, estresse oxidativo, neuroinflamação (Milatovic et al., 2009) e alteração na homeostase do ferro (Zheng et al., 1999).

2.2 Biomarcador

A exposição a um agente externo pode causar uma série de eventos biológicos no organismo que podem resultar em efeitos adversos à saúde (Casteleyn et al., 2009). Biomarcador é, segundo a Organização Mundial da Saúde, "qualquer substância, estrutura ou processo que possa ser medido no corpo, ou seus produtos de biotransformação que podem influenciar ou prever

a incidência de um efeito ou doença" (WHO, 2001).

Os biomarcadores são classificados em três categorias: de efeito, de suscetibilidade e de exposição. Biomarcadores de efeito são alterações bioquímicas, fisiológicas ou comportamentais mensuráveis que permitem identificar efeitos precoces e reversíveis no órgão crítico. Para o propósito de prevenção, os indicadores biológicos ideais devem mostrar as modificações biológicas não adversas, ou seja, não associados com alterações funcionais das células (Della Rosa et al., 2008). Um exemplo de biomarcador de efeito é o aumento da excreção urinária de enzimas e proteínas tubulares como albumina, α_1 e β_2 – microglobulina, sinal precoce de disfunção renal que pode ser causada pela exposição ocupacional e ambiental a altas concentrações de metais, principalmente Cd, Pb e Hg (Aitio et al., 2007).

O biomarcador de suscetibilidade expressa uma condição adquirida ou congênita de um organismo para responder ao impacto da exposição a uma substância química específica. Esta categoria de biomarcador pode evidenciar alterações da absorção e distribuição, interações com macromoléculas, assim como a capacidade de produzir alterações no organismo. Desse modo influencia na extensão da doença provocada pela exposição ao agente tóxico (Della Rosa et al., 2008). Um exemplo de biomarcador de suscetibilidade é anticorpos contra metalotioneína plasmáticos. Chen e colaboradores (2006) avaliaram danos renais induzidos por Cd em trabalhadores chineses expostos e verificaram que indivíduos com níveis elevados de anticorpos contra metalotioneína em plasma sanguíneo desenvolviam danos renais mais rapidamente.

Os estudos de BH para avaliação da exposição ambiental a substâncias químicas, incluindo o presente estudo, utilizam principalmente biomarcadores de exposição. O biomarcador de exposição é um xenobiótico ou o seu metabólito, ou o produto da interação da substância química e uma molécula ou célula-alvo, determinado em uma amostra biológica. A maioria dos biomarcadores de exposição representa a dose interna, isto é, indica a quantidade da substância química que ingressou no organismo e foi efetivamente absorvida. Fornecem informação quantitativa da exposição e comprovam o ingresso de substâncias tóxicas no organismo. O conhecimento do comportamento toxicocinético das substâncias químicas é essencial para definir o momento ideal de se coletar as amostras de sangue, ar exalado ou urina para a monitorização biológica (Prista; Uva, 2006).

O biomonitoramento para a exposição humana a substâncias químicas reflete a carga corpórea atual do indivíduo, é função da exposição recente e passada e integra a exposição por diferentes fontes como ar, água, alimentos e produtos de consumo. Por essa razão, é fundamental a seleção e a medida do biomarcador de exposição para o gerenciamento de cuidados à saúde, tomadas de decisão em saúde pública e atividades de prevenção.

Para biomarcadores com meia-vida curta (por exemplo, concentração de solventes orgânicos no sangue), a dose interna representa a quantidade média da substância recentemente absorvida (exposição recente). Para biomarcadores com meia-vida intermediária (por exemplo, metabólitos de solventes orgânicos na urina), a dose interna é uma estimativa da exposição ocorrida durante o(s) dia(s) precedente(s) à amostragem. Para biomarcadores

com meia-vida longa (por exemplo, adutos de DNA em linfócitos e hemoglobina), a dose interna integra meses de exposição. Para as substâncias que acumulam no organismo, a dose interna refere-se à quantidade armazenada durante anos, como as bifenilas policloradas em tecido adiposo ou Pb inorgânico nos ossos (Pedrozo, 2003).

2.2.1 Matrizes biológicas usadas no biomonitoramento de metais

As principais matrizes utilizadas nos inquéritos de avaliação da exposição a contaminantes ambientais e do estado nutricional da população são o sangue e a urina. O cabelo é amplamente utilizado para a avaliação da exposição ao Hg em vários estudos.

Sangue

O sangue é um líquido corporal que circula no sistema vascular e é composto por células sanguíneas e plasma. O plasma é a parte líquida do sangue não coagulado. O soro é a porção clara do sangue que resta após a coagulação sanguínea e remoção do coágulo (células sanguíneas e proteínas da coagulação) (BIREME, 2014). Esses três componentes podem ser usados no biomonitoramento. O sangue é uma matriz ideal para a maioria das substâncias químicas porque o plasma do sangue está em contato com todos os tecidos e está em equilíbrio com órgãos e tecidos em que os compostos

químicos são depositados. A principal desvantagem do uso do sangue em BH é que sua obtenção é por método invasivo e algumas pessoas podem se opor a doar amostra de sangue por motivos religiosos ou culturais (Paustenbach; Galbraith, 2006).

O nível de metais em plasma (como Pb) representa um índice de exposição, distribuição e efeitos à saúde melhor do que o nível de metal em sangue total. Do ponto de vista fisiológico o metal presente em plasma é a fração que está disponível para troca com os tecidos (Barbosa et al., 2005). A concentração de Cu nos eritrócitos é similar ao plasma (Ellingsen et al., 2007), contudo para alguns metais (Cd, Pb e MeHg) a concentração em plasma e soro é muito mais baixa do que no sangue total e em outras células sanguíneas, sendo nesse caso o limite de detecção fator limitante na análise química.

Soro e plasma estão mais propensos a problemas de contaminação, mesmo um pequeno grau de hemólise influencia sobremaneira os valores séricos (por exemplo, de Pb), por causa do gradiente de concentração entre as células vermelhas e o plasma (Aitio et al., 2007; Barbosa et al., 2005).

Cd em sangue ocorre principalmente nos eritrócitos e é usado como indicador de exposição recente e acumulada (CDC, 2009). O Pb em sangue indica a exposição atual ao Pb, contudo também pode representar exposições passadas como resultado da mobilização do Pb dos ossos para o sangue (Popovic et al., 2005).

Urina

Os rins produzem urina de forma contínua. O sangue passa pelo glomérulo renal onde o plasma sanguíneo é filtrado para os túbulos renais. Esse filtrado (urina primária) apresenta grande quantidade de glicose, sais, aminoácidos e proteínas pequenas que são reabsorvidas juntamente com a maior parte da água nos túbulos renais (Aitio et al, 2007). Dessa forma, de acordo com alguns autores, os nível de metal (como Pb) em urina ajustado pela taxa de filtração glomerular pode ser utilizado como aproximação do nível de metal em plasma (Barbosa et al., 2005).

A urina é a matriz mais utilizada em programas de biomonitoramento em larga escala. Contudo, para muitas substâncias não é adequado como biomarcador de exposição. Somente poucos compostos são excretados na urina como composto original, portanto é necessário analisar os metabólitos. A toxicocinética da substância é um aspecto importante a se considerar, pois muitas substâncias químicas são excretadas vagarosamente por horas ou dias após a exposição (Paustenbach; Galbraith , 2006).

Dois tipos de amostras de urina podem ser coletados, uma amostra única de urina ou a urina de 24 horas. A coleta de amostra única é mais fácil, portanto é a mais utilizada. Mas esse tipo de amostra sofre a desvantagem de variação de volume e de concentração da substância química. Essa variação deve ser ajustada e o método mais utilizado é a correção pela creatinina (Esteban; Castaño, 2009). A creatinina é excretada na urina em relação á massa muscular. Em indivíduos com função glomerular normal, a quantidade de

creatinina excretada diariamente é praticamente constante, se a dieta for similar todos os dias e a prática de atividade física for constante (Aitio et al., 2007).

Os metais em urina frequentemente são usados como biomarcadores de exposição, pois no geral há relação entre os níveis de metais em sangue e outros tecidos e os níveis na urina. Em condições estáveis, há um balanço entre a absorção e excreção e essa condição permite estimar a dose absorvida a partir da excreção. Mas na prática é difícil verificar se as condições estáveis foram atingidas (Aitio et al., 2007).

Para o As a urina é a matriz mais utilizada para o biomonitoramento da exposição ambiental. Nos seres humanos, a proporção relativa de espécies de As na urina geralmente é 10 a 30 % de As inorgânico, 10 a 20% de MMA e 60 a 80% DMA (Vahter; Concha, 2001). Após a ingestão de frutos do mar e peixes, os níveis de arsênio na urina podem aumentar ocasionalmente devido a presença de formas orgânicas de arsênio (arsenobetaína, arsenocolina e óxido de trimetilarsina) encontradas nesses alimentos e que são rapidamente excretadas na urina (Caldwell et al., 2009). Dessa forma, é indicada a análise das espécies de arsênio na urina além do arsênio total e obter a informação do consumo recente de peixe e frutos do mar.

Berglund et al. (2005) estudou os níveis de Hg total, inorgânico e orgânico em urina e sua relação com os níveis em outras matrizes como cabelo, sangue total e plasma. Eles encontraram que mais de 98% do Hg na urina é inorgânico e dessa forma não reflete o consumo de peixe e a concentração de Hg orgânico em outras matrizes biológicas. Eles também observaram que os

níveis de Hg inorgânico estão fortemente correlacionados com os níveis em sangue total, plasma e eritrócitos e com o número de amálgamas odontológicas. Houve maior excreção de Hg inorgânico ajustada por creatinina em mulheres do que em homens.

Em adultos saudáveis, a excreção urinária de Cu é geralmente entre 30 e 60 µg/dia. Ingestão de quantidades superiores à dose diária recomendada não altera a excreção urinária de Cu. Dessa forma, o Cu na urina não é adequado para o monitoramento de ingestão de Cu moderadamente elevada (Ellingsen et al., 2007).

Cabelo

O cabelo humano é uma matriz estável que apresenta muitas vantagens para o BH como fácil coleta, transporte e armazenamento, permite obter informação sobre exposição de médio ou longo prazo e o padrão de exposição temporal através da análise por segmentos (Esteban; Castaño, 2009). A concentração de substâncias químicas no cabelo representa a dose interna que o indivíduo apresenta durante o período em que o cabelo está crescendo. Apesar do mecanismo biológico de incorporação das substâncias químicas no cabelo ainda ser uma questão em discussão, admite-se que a incorporação ocorre principalmente do sangue para as células vivas do bulbo capilar (Appenzeller; Tsatsakis, 2012).

O cabelo apresenta alta afinidade por metais, devido principalmente a ligação com os átomos de enxofre na cistina que compõe aproximadamente

14% do cabelo e a ligação a outros grupos sulfidrilas em outros aminoácidos (Aitio et al., 2007).

O principal problema do uso da medida de metais em cabelo como biomarcador de exposição a contaminantes é distinguir entre o que é endógeno (interno – representativo da acumulação no organismo), realmente absorvido do sangue e incorporado a matriz do cabelo e o que é exógeno (externo - decorrente da deposição externa pelo ar, água, suor, shampoo e outros cosméticos) (Barbosa et al., 2005). Procedimentos de lavagem podem alterar os resultados de alguns metais dependendo do método de preparo utilizado (Appenzeller; Tsatsakis, 2012).

A taxa de crescimento do cabelo geralmente é de 12 cm/ano, ou seja, 1 cm por mês. Dessa forma, a análise de cabelo não é útil para a avaliação da exposição recente ou aquelas que ocorreram há mais de um ano. Em circunstâncias específicas, a análise de segmentos do cabelo pode ser importante para o registro da exposição durante vários períodos (Harkins; Susten, 2003).

O MeHg em cabelo é considerado um ótimo biomarcador de exposição já que reflete a dose interna e pode prever efeitos adversos. O MeHg é a espécie dominante no cabelo, mais de 80%, assim a medida de Hg em cabelo é usada como indicador de exposição ao MeHg (Esteban; Castaño 2009). O cabelo foi a matriz escolhida pelo programa de biomonitoramento Democophe realizado na União Europeia e Suíça. Nesse programa, metodologia padronizada de coleta e análise incluindo processo de lavagem foi empregado para viabilizar a comparação dos resultados entre os países participantes do

estudo (Joas et al, 2012).

Para a agência ambiental da Alemanha (UBA) a análise de cabelo pode ser útil para a triagem de exposição a Pb e As (UBA, 2005). O As acumula-se em tecidos ricos em queratina como cabelo e unhas, por essa razão a concentração de As nessas matrizes é indicador de exposição ocorrida no passado (IARC, 2012).

2.2.2 Fatores que influenciam a concentração de metais em sangue e cabelo

Atividades ocupacionais e residir em áreas próximas a fontes de emissão de metais são importantes fatores que contribuem para o aumento do nível de metais em sangue (Díez et al., 2011; Jeong et al., 2014) e cabelo (Gil et al., 2011; Szyrkowska et al., 2009; Wang et al., 2009). Outros fatores que influenciam os níveis de metais em sangue e cabelo estão descritos a seguir.

Gênero

Vários estudos mostram que os níveis de metais em sangue são diferentes entre os gêneros. Para Pb, homens apresentam níveis sanguíneos mais elevados do que mulheres. Parte dessa diferença está relacionada ao fato do homem ter mais eritrócitos do que a mulher, mas é mais provável que seja devido a diferenças no metabolismo principalmente na parte hormonal.

Mulheres jovens ou pré-menopausa reteriam o Pb nos ossos mais avidamente ou liberariam mais lentamente do que os homens e conseqüentemente os níveis de Pb em sangue de homens é maior (Popovic et al., 2005; Batárióvá et al., 2006; Falq et al., 2011; Forte et al., 2011; Cañas et al., 2014; Kuno et al., 2013; Jeong et al., 2014). Outros metais como Cu (Beneš et al., 2005; Bocca et al., 2011), Mn (Bocca et al., 2011) e Cd (Forte et al., 2011), a concentração em sangue é maior em mulheres do que em homens.

A concentração de Mn, Cd e Cu em cabelo de mulheres é mais elevada do que em homens, enquanto que a concentração de Pb e As foi mais elevado em homens (Chojnacka et al., 2006; Huang et al., 2014). Para o mercúrio, os resultados são controversos, alguns estudos encontraram níveis de mercúrio mais elevados em cabelo de homens (Chojnacka et al., 2006; Díez et al., 2011; Huang et al., 2014) e outros em mulheres (Montuori et al., 2006)

Faixa etária

Os metais como Pb e Cd acumulam no organismo humano, o Pb nos ossos (Popovic et al., 2005) e Cd nos rins (CDC, 2009). Vários estudos encontraram correlação positiva entre plumbemia e idade (Ikeda et al., 2011; Cañas et al., 2014; Kuno et al., 2013; Jeong et al., 2014). O aumento de cádmio em sangue com a idade foi verificada na população da Sardenha na Itália (Forte et al., 2011).

Sobre o Cu, Beneš et al (2005) verificaram que a relação entre idade e concentração de Cu em sangue tem a tendência de aumentar em homens e

diminuir nas mulheres e atribuiu essa diferença a diminuição dos níveis de hormônios e de sua atividade com o aumento da idade, por exemplo, em homens idosos, a concentração de Cu em sangue é relativamente mais baixa por causa da diminuição dos níveis de testosterona com a idade.

Carneiro et al. (2002) verificaram que a concentração de Cu e Cd em cabelo diminuem em função do aumento da idade.

Renda e escolaridade

Fatores socioeconômicos estão relacionados à exposição a metais. Alguns estudos com a população geral verificaram que nível de escolaridade e renda mais elevados estão associados a concentrações sanguíneas de Pb mais baixas (McKelvey et al., 2007; Cañas et al., 2014; Jeong et al., 2014). Por outro lado, indivíduos com nível de escolaridade e renda mais elevada apresentaram concentração de Hg (McKelvey et al., 2007; Kuno et al., 2013) em sangue mais alto. Essa associação entre escolaridade e os níveis corpóreos de Hg e Pb pode estar relacionada aos hábitos alimentares de cada grupo, indivíduos com maior nível socioeconômico consomem peixes mais caros que são do topo da cadeia alimentar, e portanto apresentam maiores níveis de Hg. No caso do Pb, indivíduos de classes socioeconômicas mais baixas apresentam dietas pobres em cálcio e ferro. A baixa ingestão desses minerais resulta em maior absorção de Pb. Além dos hábitos alimentares, outro fator que pode interferir na maior exposição ao Pb em indivíduos com baixa renda é a atividade ocupacional, esse grupo da população provavelmente

possui atividades com exposição mais elevada de Pb (Tyrrel et al., 2013).

Hábitos alimentares

Os alimentos são fontes importantes de exposição a metais para a população geral. O consumo de peixe é a principal fonte de exposição ao mercúrio orgânico e compostos de arsênio orgânico. Metais como cobre e arsênio (roxarson) são adicionados a ração de aves como promotores de crescimento.

Vários estudos verificaram que os níveis de mercúrio em sangue (Mecklevey et al., 2007; Kuno et al., 2013) e cabelo (Díez et al, 2008) são mais elevados em indivíduos que consomem pescado com maior frequência. Jin et al (2014) verificaram que a concentração mediana de As em sangue de mulheres grávidas aumentava com consumo maior de carne de porco, bovina ou de carneiro.

Atividades de lazer

Algumas atividades de lazer podem ser fonte de exposição ao chumbo como: prática de artesanato em cerâmica com certos esmaltes e tintas com Pb; pesca, por causa do uso de pesos de pesca que contêm o metal; prática de tiro ao alvo; fabricação de jóias e reforma de móveis antigos (ATSDR, 2007b; Ettinger; Wengrovitz, 2010). Callan et al. (2013) verificaram aumento da concentração de Mn em sangue de mulheres grávidas na Austrália que praticavam atividades relacionadas a mecânica e soldagem como lazer ou

tinham algum parente na residência que as praticavam.

Hábito de fumar

O cigarro apresenta metais como As, Cd e Pb, por causa da presença natural desses compostos no tabaco. As folhas do tabaco acumulam esses metais do solo em que são cultivados (Viana et al., 2010). Vários estudos verificaram níveis de Cd e Pb mais elevados em fumantes (Batáriová et al., 2006; Forte et al., 2011; Ikeda et al., 2011; Černá et al., 2012; Jeong et al., 2014; Kuno et al., 2013). No cabelo de indivíduos fumantes, Chojnacka et al (2006) encontraram níveis mais elevados de As.

Consumo de bebida alcoólica

Alguns tipos de bebidas como vinho e aguardente de cana podem apresentar Pb, Cd, Cu e Mn (Labanca et al., 2006) e podem aumentar os níveis desses metais em sangue. Em estudos de biomonitoramento foi encontrada associação entre os níveis de Pb em sangue e o consumo de bebida alcoólica (Falq et al., 2011; Jeong et al., 2014).

Origem da água de beber

Casas antigas podem apresentar tubulações de água de chumbo. Tubulações para o transporte de água para consumo contêm Cu e o sulfato de cobre penta-hidratado é adicionado algumas vezes em água superficial para o

controle de algas (WHO, 2011c).

Tratamento capilar

Algumas tinturas para cabelo contêm Pb na composição (ATSDR, 2007b).

Uso de medicamentos

Medicamentos a base de plantas podem conter chumbo, cobre e manganês. A média geométrica de Pb em sangue da população da Coreia do Sul que usa medicamentos foi mais alta do que no grupo que não usa (Jeong et al., 2014). Mulheres que usam anticoncepcionais a base de estrógenos apresentam maiores níveis de Cu em sangue do que aquelas que não usam (Beneš et al., 2002).

Reforma recente da casa

No passado tintas imobiliárias continham chumbo. Duas circunstâncias podem levar a aumento do risco de exposição ao chumbo presente em tintas. A primeira é a exposição pela tinta deteriorada e a outra no processo de reforma para a remoção dessa tinta das paredes, partículas de tinta contendo chumbo podem ser liberadas para o ar ambiente (Ettinger; Wengrovitz, 2010).

3 OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo é avaliar os níveis de exposição da população adulta da RMSP a As, Cd, Hg, Pb, Cu e Mn e verificar os possíveis fatores relacionados à exposição.

3.1 Objetivos específicos

- Avaliar a exposição da população adulta da RMSP por meio do biomonitoramento com as matrizes sangue e cabelo para os metais: As, Cd, Pb, Cu, Hg e Mn.
- Identificar as variáveis sócio demográficas e de estilo de vida, ambientais e ocupacionais associadas aos níveis dos metais em amostras de sangue e cabelo.
- Verificar a correlação entre as concentrações de metais em sangue e os níveis em cabelo.

4 MÉTODOS

Este estudo foi baseado nos dados de biomonitoramento do Projeto Piloto do 1º Inquérito Nacional de Populações Expostas a Substâncias Químicas – subprojeto “doadores de sangue” realizado pelo Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.1 Subprojeto doadores de sangue

O subprojeto doadores de sangue foi um estudo transversal, como citado anteriormente, em que foram medidas as concentrações de 13 metais e 15 compostos organoclorados em sangue total, soro e cabelo de doadores de sangue que compareceram aos postos da Colsan no período de agosto a setembro de 2009. O critério de inclusão era residir há pelo menos um ano na RMSP.

Ao comparecer ao posto de doação de sangue da Colsan, o doador era consultado sobre a participação no estudo e assinava o termo de consentimento livre e esclarecido. Informações sócio demográficas e de estilo de vida que podem estar associadas a concentrações dos metais em sangue e cabelo e organoclorados em soro foram obtidas por meio de questionário (Anexo I) aplicado ao doador no momento da coleta de sangue. O questionário

era abrangente para obter informações de exposição para os diferentes grupos de compostos estudados, metais e compostos organoclorados, por essa razão além das informações como escolaridade, atividades de lazer, renda, consumo de pescado, frutos do mar, carne e bebidas alcoólicas, procedência da água de consumo, possíveis exposições ambientais, hábito de fumar, havia questões relacionadas a determinadas atividades ocupacionais como trabalho com solventes clorados, capacitores ou aplicadores de agrotóxicos que são específicos para avaliar a exposição a compostos organoclorados.

4.1.1 Cálculo do tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi feito com base no estudo de Kuno e colaboradores (2007) que determinou o nível de chumbo em sangue de 239 indivíduos, de ambos os gêneros, com idade entre 19 e 77 anos, que não tinham exposição ocupacional e residiam na região Metropolitana de São Paulo. A concentração média de chumbo em sangue encontrada nesse estudo foi de $21,8 \pm 8,1 \mu\text{g/L}$ para faixa etária entre 18 e 40 anos e $29,1 \pm 13,3 \mu\text{g/L}$ para a faixa etária de 41 a 65 anos. A partir das médias e variações encontradas e considerando precisão aproximada de 5%, foi previsto a coleta de 500 amostra, divididas entre as 2 faixas etárias e para os dois gêneros.

4.1.2 Coleta de amostras de sangue e cabelo

As amostras de sangue total para determinação de metais consistiam daquelas coletadas pelo próprio banco de sangue para a realização de testes sorológicos. Após a coleta de sangue foi obtida uma amostra de cabelo coletada a partir do escalpo dos indivíduos participantes do estudo. Com tesoura de aço inox de boa qualidade, foram coletadas cerca de 50 mg de cabelo, em volta da nuca em diferentes pontos. As amostras de cabelo foram acondicionadas em pequeno saco de polietileno com etiqueta de identificação.

4.1.3 Análise de metais em sangue e cabelo

As amostras de sangue e cabelo foram analisadas no Laboratório de Toxicologia e Essencialidade de Metais da Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Metais em sangue e cabelo foram analisados pela técnica espectrometria de massa acoplado indutivamente a plasma (ICP-MS) utilizando o equipamento DRC-ICP- MS ELAN DRCII, Perkin Elmer, SCIEX, Norwalk, CT, EUA, de acordo com os métodos desenvolvidos e validados por Batista e colaboradores (2009) e Rodrigues et al. (2008) para análise de metais em sangue e cabelo, respectivamente. Os limites de quantificação¹ (LQ) estimados como 10 desvios

¹ Limite de Quantificação é a menor concentração do analito que pode ser determinada com um nível aceitável de exatidão e precisão. Pode ser considerado como sendo a concentração do analito

padrão do branco, para o Hg, As, Cd, Cu, Mn e Pb foram 0,27 µg/L, 0,047 µg/L, 0,01 µg/L, 0,93 µg/L e 0,03 µg/L de sangue e 0,001 µg/g, 0,0013 µg/g, 0,0002 µg/g, 0,0077 µg/g e 0,0027 µg/g de cabelo.

O método de determinação de metais em sangue foi validado através da análise de materiais de referência² de sangue QMEQAS07B06 e QMEQAS07B03 do L' Institut National de Santé Publique du Quebec (Canadá). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ao nível de confiança de 95% nas concentrações encontradas e a concentração de cada elemento no material de referência. Os coeficientes de variação no mesmo dia (repetibilidade) e entre dias (reprodutibilidade), para todos os elementos, foi menor que 7 e 8%, respectivamente.

A validação do método de determinação de metais em cabelo foi feita através da análise de cabelo humano 85 e 86, fornecidos pela Agência Internacional de Energia Atômica (AIEA). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 95% nas concentrações encontradas e a concentração de cada elemento no material de referência. O coeficiente de variação no mesmo dia (repetibilidade) e entre dias (reprodutibilidade), para todos os elementos, foi menor que 12 e 5%, respectivamente. Além disso, para o controle de qualidade externo, o laboratório participa do programa interlaboratorial, cujo provedor é o L'Institut

correspondente ao valor da média do branco mais 5, 6 ou 10 desvios-padrão. Na prática, corresponde normalmente ao padrão de calibração de menor concentração (excluindo o branco) (INMETRO, 2007).

² Material de referência, acompanhado por um certificado, com um ou mais valores de propriedade, certificado por um procedimento que estabelece sua rastreabilidade à obtenção exata da unidade na qual os valores da propriedade são expressos, com cada valor certificado acompanhado por uma incerteza para um nível de confiança estabelecido (INMETRO, 2014).

National de Santé Publique du Quebec (Canadá).

A técnica de ICP-MS permite a análise de grande variedade de metais ao mesmo tempo, incluindo elementos essenciais (exemplo: Co, Cu, Mn, Se, e Zn) e contaminantes ambientais (As, Cd, Hg, Pb, Tl e U entre outros). No presente estudo, os metais de interesse foram As, Cd, Hg e Pb devido a toxicidade e a presença ambiental desses metais. O Cu e Mn, apesar de serem elementos essenciais, foram incluídos neste estudo porque a liberação no ambiente está associada aos metais tóxicos avaliados.

4.2 Área e população de estudo

A RMSP é um dos maiores aglomerados urbanos do mundo, a região apresenta cerca de 40 mil indústrias e 5,7 milhões de veículos automotores (21% do total nacional) que são responsáveis pela emissão de poluentes atmosféricos danosos à saúde da população (Nobre et al., 2010). Além disso, devido à alta industrialização e urbanização, a RMSP apresenta várias áreas decretadas contaminadas. Segundo levantamento realizado pela Companhia Ambiental do Estado de São Paulo – CETESB, até dezembro de 2013, foram registradas 4572 áreas contaminadas no estado de São Paulo, sendo 52% localizadas na RMSP (CETESB, 2013). Do ponto de vista da Saúde Pública, os locais contaminados representam uma fonte importante de exposição para a comunidade do entorno a agentes capazes de promover alterações no sistema nervoso central, no aparelho reprodutor e câncer (Pedrozo; Kuno, 2014).

Os doadores de sangue foram o grupo populacional escolhido devido à relativa facilidade de acesso e a possibilidade de realizar amostragem em várias áreas da RMSP, uma vez que há postos de coleta da Colsan em vários pontos do estado de São Paulo. Além disso, não há a necessidade de intervenção para obtenção da amostra de sangue, pois ela é obtida durante o próprio processo de doação. Para verificar se os doadores de sangue representam adequadamente a população da RMSP, foi feita análise comparativa das características sócio demográficas da população geral, baseada nos dados do IBGE, e os doadores de sangue.

4.3 Aspecto ético da pesquisa

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Anexo II).

4.4 Análise dos dados

Os dados dos questionários e os resultados das análises laboratoriais tiveram dupla digitação de modo a minimizar erros. A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico SPSS versão 13.0. Inicialmente foi feita uma análise descritiva da amostra considerando as seguintes variáveis:

gênero, faixa etária, escolaridade, renda e ocupação.

Concentrações de metais inferiores ao LQ foram ajustados para LQ/2 para propósitos computacionais. A distribuição dos metais em sangue e cabelo, com exceção de arsênio em sangue, era assimétrica conforme o teste de Kolmogorov – Smirnov. Para ter os dados da população com distribuição normal ou aproximadamente normal, as concentrações dos metais foram transformadas para logaritmo natural. As estimativas dos parâmetros (B) foram transformados de volta ($\exp(B)$) para facilitar a interpretação.

Modelo Linear Geral (MLG)

Foi utilizado o MLG para selecionar os fatores que mais influenciam e avaliar as contribuições independentes de cada um deles para as concentrações de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo. O MLG permite a análise de regressão e análise de variância para uma variável dependente em relação a um ou mais fatores ou variáveis qualitativas e quantitativas.

Inicialmente foi feita a análise univariada (MLG a um fator) entre as variáveis dependentes LnPb, LnCd, LnHg, LnCu e LnMn em sangue e cabelo e As em sangue e LnAs em cabelo e cada um dos fatores: gênero; faixa etária; raça; escolaridade; renda; reside próximo a lixo industrial; trabalha atualmente; ramo de atividade; trabalha com transformadores e solventes clorados; atividade de lazer; frequência de consumo de vísceras, pescado, frutos do mar, carne, frango e produtos de origem animal; consumo de bebida alcoólica;

hábito de fumar; uso de medicamento; tratamento capilar; reforma recente da casa; a rua que reside é pavimentada; usa inseticida em casa; dedetizou a casa recentemente; origem da água de beber. Algumas variáveis apresentaram *n* insuficiente ou os grupos eram muito homogêneos para realizar a análise como, por exemplo, a variável aplicador de agrotóxicos (sim: 1) e (não: 373).

Em seguida, as variáveis independentes que apresentaram nos MLGs univariados associação com as variáveis dependentes a um nível de significância menor que 20% ($p \leq 0,20$) foram introduzidas no modelo uma a uma e permaneceram as que eram preditivas das concentrações dos metais a um nível de significância $\alpha = 0,05$ e aquelas que eram significativas para o modelo. A significância do modelo com a introdução de cada variável foi verificada por meio do Teste de Razão de Verossimilhança.

Correlação

Foi ainda realizado o teste de correlação de Spearman entre a concentração de cada metal em sangue e em cabelo e também a correlação entre os metais em cada matriz.

5 RESULTADOS

No subprojeto doadores de sangue participaram 547 indivíduos de ambos os gêneros com idade entre 18 e 65 anos (idade média 34 anos). As características da população do estudo são mostradas na Tabela 2. Os doadores de sangue residiam em 18 municípios da RMSP, sendo que a maioria vivia na cidade de São Paulo. A renda familiar média dos doadores de sangue era de R\$ 2700 reais.

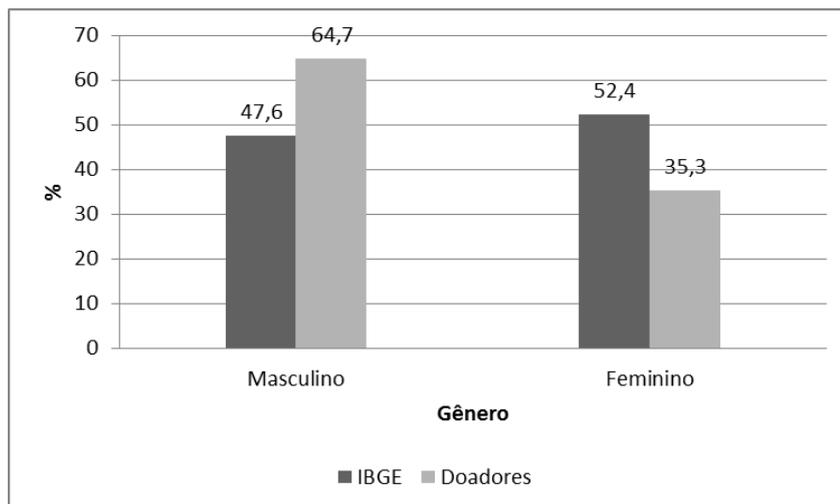
Tabela 2 – Características da população estudada – RMSP – 2009

Variável	N (%)
Gênero	
Masculino	354 (64,7%)
Feminino	193 (35,3%)
Faixa etária	
18 – 39 anos	361 (66,0%)
40 – 65 anos	186 (34,0%)
Escolaridade	
Até Fundamental II	138 (25,2%)
Acima de Fundamental II até Ensino Médio	287 (52,5%)
Acima de Ensino Médio	122 (22,3%)
Renda familiar (reais)	
Até 1150	121 (22,1%)
De 1150 a 2700	223 (40,8%)
Acima de 2700	203 (37,1%)

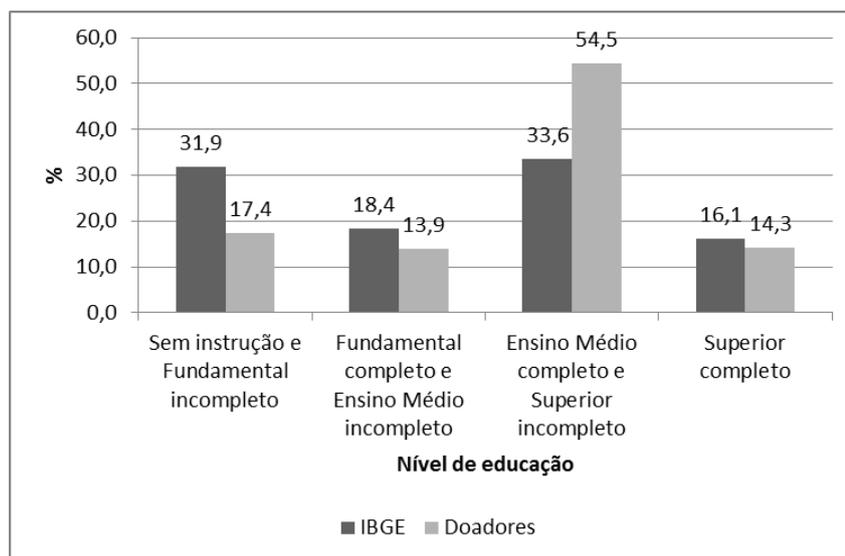
Neste estudo, a variável raça foi estratificada em brancos, negros e pardos e não foram incluídos indígenas e asiáticos devido ao pequeno número

de participantes que impossibilitava a análise estatística. Essas duas raças não foram incluídas em um dos grupos por considerar as características individuais e de hábitos diferentes dos demais.

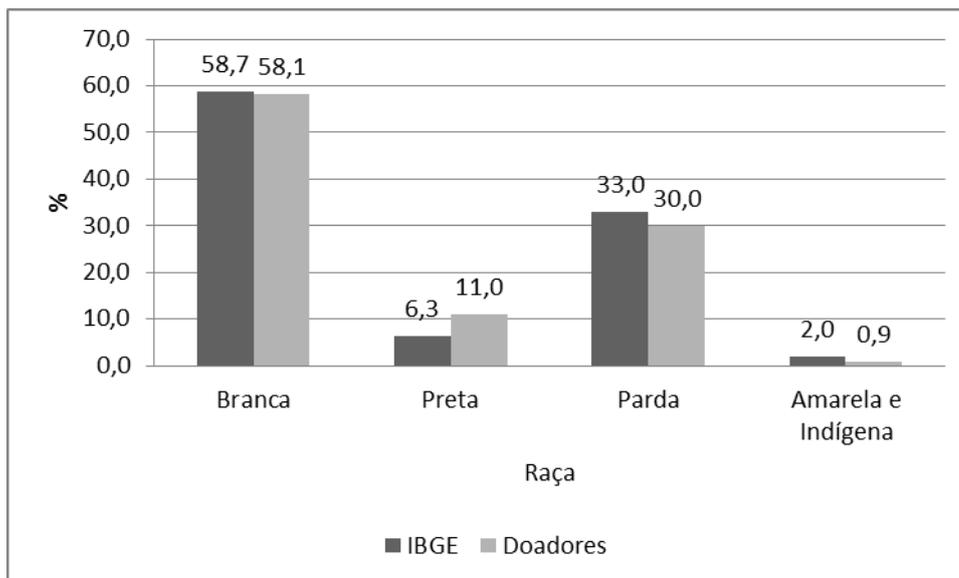
Na análise comparativa entre o perfil dos doadores de sangue, avaliado através do questionário aplicado no processo de coleta de sangue, e da população adulta da RMSP, conforme os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), verificamos que de modo geral, as características dos doadores de sangue são semelhantes às da população adulta da RMSP (Figuras 3 a 8) quanto a distribuição por raça, local de nascimento e características sócio econômicas como situação atual de trabalho e ramos de atividade. Em relação ao gênero, há predomínio da população masculina entre os doadores (64,7%), em oposição ao encontrado na RMSP onde a população feminina é maior que a masculina. Nota-se que os doadores de sangue apresentam nível de escolaridade superior a população da RMSP, com predomínio de indivíduos com pelo menos Ensino Médio completo.



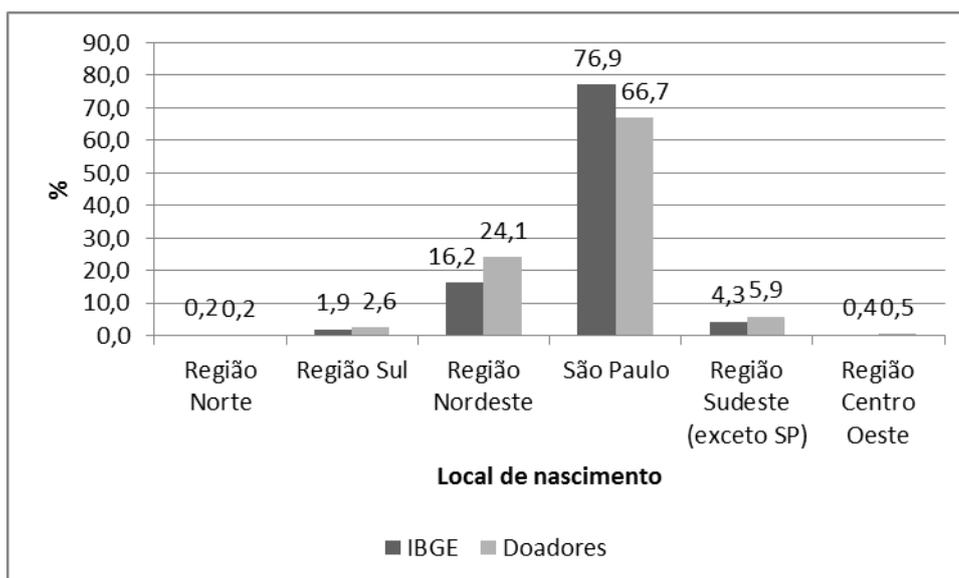
FONTE: Censo Demográfico e Contagem da População 2010 – IBGE
Figura 2 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo o gênero – RMSP – 2009 e 2010



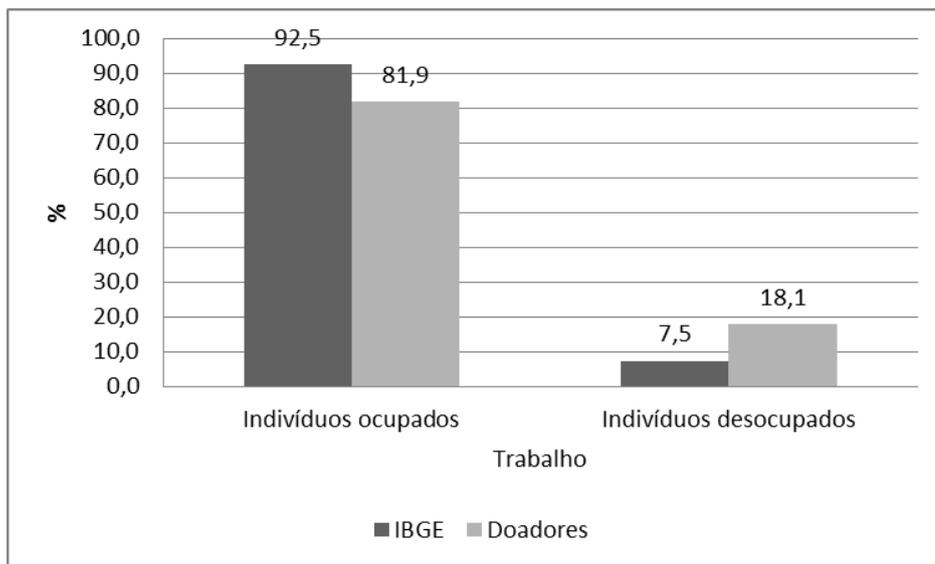
FONTE: Censo Demográfico e Contagem da População 2010 – IBGE
Figura 3 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo nível de educação – RMSP – 2009 e 2010



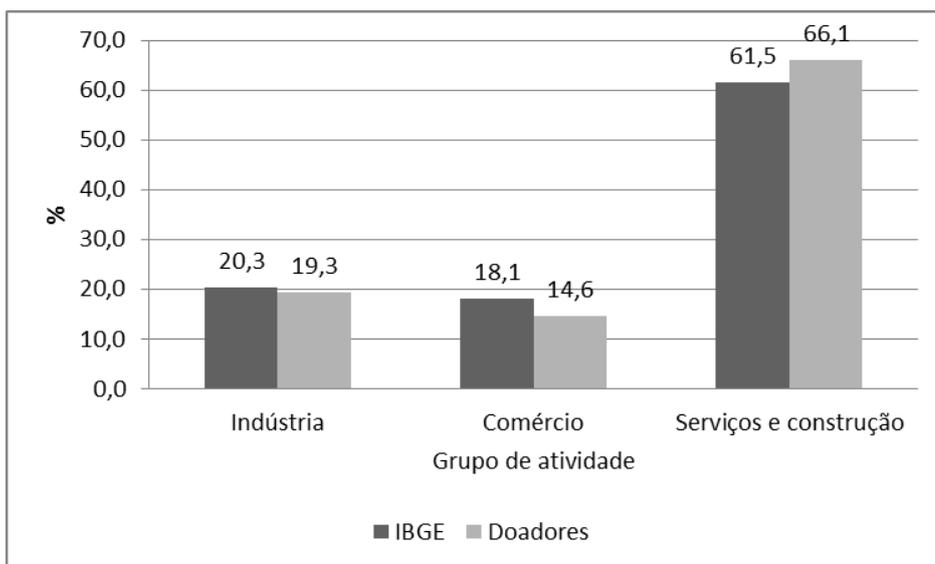
FONTE: Censo Demográfico e Contagem da População 2010 – IBGE
 Figura 4 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo raça – RMSP – 2009 e 2010



FONTE: Censo Demográfico e Contagem da População 2010 – IBGE
 Figura 5 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo local de nascimento – RMSP – 2009 e 2010



FONTE: Censo Demográfico e Contagem da População 2010 – IBGE
 Figura 6 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo situação de trabalho – RMSP – 2009 e 2010



FONTE: Censo Demográfico e Contagem da População 2010 – IBGE
 Figura 7 – Comparação da distribuição percentual da população residente na RMSP e a de doadores de sangue, segundo ramo de atividade – RMSP – 2009 e 2010

5.1 Resultados de metais em sangue e cabelo

Os metais foram analisados em 374 amostras de sangue. As perdas foram devidas a problemas técnicos na análise. Com intuito de analisar as perdas e verificar a ocorrência de viés na amostragem, foi aplicado o teste estatístico Qui-quadrado para verificar as diferenças entre os estratos da amostra e das perdas. A Tabela 3 mostra que não houve diferença em relação ao gênero e faixa etária entre a amostra analisada e as perdas.

Tabela 3 – Número de indivíduos que tiveram amostras de sangue analisadas quanto ao conteúdo de metais e número de perdas, segundo gênero e faixa etária – RMSP - 2009

	Amostras analisadas N (%)	Perdas N (%)	p
Gênero			
Masculino	240 (64,2)	114 (65,9)	0,773
Feminino	134 (35,8)	59 (34,1)	
Faixa etária			
18 – 39 anos	252 (67,4)	109 (63,0)	0,333
40 – 65 anos	122 (32,6)	64 (37,0)	
Total	374	173	

Os metais em cabelo foram analisados em 360 amostras de cabelo. As perdas foram devido a quantidade insuficiente de amostra para análise. Alguns homens apresentavam o cabelo muito curto e outros eram calvos

impossibilitando a coleta de cabelo. Com isso, houve mais perdas de homens na faixa etária de 18 – 39 anos como mostrado na Tabela 4.

Tabela 4 – Número de indivíduos que tiveram amostras de cabelo analisadas quanto ao conteúdo de metais e número de perdas, segundo gênero e faixa etária – RMSP – 2009

	Amostras analisadas N (%)	Perdas N (%)	p
Gênero			<0,001
Masculino	181 (50,3)	173 (92,5)	
Feminino	179 (49,7)	14 (7,5)	
Faixa etária			
18 – 39 anos	224 (62,2)	137 (73,3)	0,01
40 – 65 anos	136 (37,8)	50 (26,7)	
Total	360	187	

As tabelas 5 e 6 apresentam a distribuição dos metais em sangue e cabelo nos doadores. Podemos observar uma grande variação na concentração de metais em sangue e cabelo entre os doadores. Nessas tabelas também é mostrado o número de amostras que apresentaram valores abaixo do limite de quantificação do método. A técnica de ICP-MS mostrou-se bastante sensível e adequada para a determinação de metais em sangue e cabelo. Em sangue, apenas Cd e As apresentaram amostras com valores abaixo do limite de quantificação, 83 (22%) amostras para Cd e 44 (12%) para As. Em cabelo apenas um indivíduo apresentou concentração de Pb abaixo do limite de quantificação.

Os quadros 1 a 5 mostram os possíveis fatores que estão associados aos níveis de metais em sangue e cabelo ($p \leq 0,20$).

Tabela 5 – Distribuição das concentrações ($\mu\text{g/L}$) de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn no sangue da população estudada – RMSP – 2009

	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn
N	374	374	374	374	374	373
Média ¹	3,9	0,35	28,4	2,6	1031,1	13,8
DP ²	1,5	0,45	18,1	3,1	264,4	7,8
Mediana	4,0	0,26	24,7	1,6	1001,7	12,1
MG ³						
Homens	3,5	0,12	28,1	1,4	910,7	12,5
Mulheres	3,7	0,13	17,8	1,4	1124,8	12,6
Total	3,6	0,12	23,9	1,4	999,4	12,5
IC95% ⁴	3,5 – 3,8	0,10 – 0,15	22,5 – 25,4	1,2 – 1,6	973,9 – 1025,6	12,0 – 13,0
Mínimo	1,2	0,005	1,1	0,14	249,6	3,5
Máximo	11,4	4,20	123,8	21,2	2547,6	71,6
N<LQ ⁵	0	83	0	44	0	0
LQ	0,05	0,01	0,01	0,27	0,93	0,03

¹Média aritmética²Desvio padrão da média aritmética³Média Geométrica⁴Intervalo de confiança da MG total⁵Resultados abaixo do limite de quantificação

Tabela 6 – Distribuição das concentrações ($\mu\text{g/g}$) de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn no cabelo da população estudada – RMSP – 2009

	Pb	Cd	Hg	As	Mn	Cu
N	360	360	360	360	360	360
Média ¹	1,03	0,06	0,23	0,02	0,51	17,67
DP ²	1,55	0,12	0,29	0,02	0,73	26,87
Mediana	0,49	0,03	0,12	0,02	0,31	10,23
MG ³						
Homens	0,38	0,02	0,17	0,03	0,24	9,76
Mulheres	0,76	0,04	0,10	0,01	0,43	15,88
Total	0,54	0,03	0,13	0,02	0,32	12,44
IC95% ⁴	0,48 – 0,60	0,02 – 0,03	0,12 – 0,14	0,01 – 0,02	0,29 – 0,35	11,58 – 13,35
Mínimo	0,002	0,002	0,01	0,001	0,02	2,69
Máximo	16,62	1,16	2,75	0,13	8,14	260,40
N<LQ ⁵	1	0	0	0	0	0
LQ	0,003	0,0002	0,001	0,001	0,003	0,008

¹Média aritmética²Desvio padrão da média aritmética³Média Geométrica⁴Intervalo de confiança da MG total⁵Resultados abaixo do limite de quantificação

Quadro 1 – Variáveis relacionadas a condições sócio-demográficas que apresentaram associação com as concentrações de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo – RMSP – 2009

Variáveis	Sangue						Cabelo						Grupos estratificados para a variável
	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	
Gênero			x		x		x	x	x	x	x	x	Masculino (ref*) e feminino
Faixa etária		x	x	x			x		x	x	x		18 – 39 anos (ref) e 40 – 65 anos
Raça	x	x					x	x		x	x	x	Branca (ref), parda e negra
Escolaridade	x		x	x			x			x	x		Até Fundamental (ref), acima de Fundamental até Ensino Médio e acima de Ensino Médio
Renda	x		x					x	x	x		x	Até 1151 (ref), 1151 - 2700 e acima de 2700

*ref = referência

Quadro 2 – Variáveis relacionadas ao trabalho que apresentaram associação com as concentrações de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo – RMSP – 2009

Variáveis	Sangue						Cabelo						Grupos estratificados para a variável
	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	
Trabalha	x	x		x	x					x			Não (ref*), sim
Ramo de atividade		x					x	x	x	x	x	x	Indústria (ref), comércio, serviço
Trabalha com capacitor								x					Não (ref), sim
Trabalho progresso com agrotóxicos	x		x			x		x					Não (ref), sim

*ref = referência

Quadro 3 – Variáveis relacionadas a hábitos alimentares que apresentaram associação com as concentrações de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo – RMSP – 2009

Variáveis	Sangue						Cabelo						Grupos estratificados para a variável
	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	
Frequência de consumo de vísceras							x			x			Nunca (ref*), menos que uma vez por mês, 1 a 3 vezes no mês, mais que uma vez por semana
Frequência de consumo de peixe				x			x			x			Nunca ou menos que uma vez por semana (ref), 1 a 3 vezes no mês, mais que uma vez por semana
Frequência de consumo de frutos do mar			x							x			Nunca (ref), menos de uma vez no mês e mais que uma vez no mês
Frequência de consumo de frango	x				x						x		Nunca (ref), 1 a 4 vezes na semana e mais que 5 vezes na semana
Frequência de consumo de produtos de origem animal	x	x	x			x							Nunca (ref), 1 a 4 vezes na semana e mais que 5 vezes na semana

* ref = referência

Quadro 4 – Variáveis relacionadas ao estilo de vida que apresentaram associação com as concentrações de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo – RMSP – 2009

Variáveis	Sangue						Cabelo						Grupos estratificados para a variável
	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	
Lazer					x	x							Não (ref*), sim
Consumo de bebida alcoólica		x	x				x	x		x	x		Não (ref), sim
Hábito de fumar		x	x					x					Não (ref), sim, ex-fumante
Tratamento capilar			x	x	x		x	x	x	x	x	x	Não (ref), sim
Origem da água de beber				x					x	x		x	Rede (ref), mineral e fonte alternativa
Usa medicamentos	x		x		x		x		x	x			Não (ref), sim

* ref = referência

Quadro 5 – Variáveis relacionadas ao local e condições de moradia que apresentaram associação com as concentrações de As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em sangue e cabelo – RMSP – 2009

Variáveis	Sangue						Cabelo						Grupos estratificados para a variável
	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	As	Cd	Pb	Hg	Cu	Mn	
Reside próximo a lixo industrial	x	x				x			x				Não (ref*), sim
Ter residido em região agrícola		x	x			x	x	x		x			Não (ref), sim
Reforma recente da casa				x	x	x							Não (ref), sim
Rua pavimentada									x			x	Não (ref), sim

*ref = referência

MLG múltiplo para metais em sangue

As tabelas 7 a 12 mostram os resultados dos MLGs para As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn. A escolaridade e a frequência de consumo de frango foram os fatores que influenciaram a concentração de As em sangue. Indivíduos que têm grau de escolaridade acima de ensino médio apresentam níveis de arsênio 50% mais elevado do que aqueles que cursaram até o ensino Fundamental. A concentração de Cd em sangue é influenciada pelo hábito de fumar, ramo de atividade e ter residido em área agrícola. Os fatores significativos para a concentração de Pb em sangue foram gênero, faixa etária, escolaridade, uso de medicamentos, frequência de consumo de frutos do mar e trabalho pregresso com agrotóxicos. Para Hg, os fatores significativos foram frequência de consumo de peixe, escolaridade e faixa etária. A concentração de Cu em sangue é influenciada por uso de medicamentos, gênero, reforma recente da residência e frequência de consumo de frango. Já para o Mn, os fatores significativos foram reforma recente da casa, ter residido em região agrícola e trabalho pregresso com agrotóxicos.

Tabela 7 – Resultados do MLG para As em sangue – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	2,96	2,36 – 3,55	0,30	<0,001
Escolaridade				<0,001
Até Fundamental	Referência			
Acima de Fundamental até Ensino Médio	0,94	0,48 – 1,40	0,20	
Acima Ensino Médio	0,50	0,10 – 0,91	0,23	
Consumo de frango				0,035
≥5 vezes na semana	0,77	0,15 – 1,39	0,31	
1 a 4 vezes na semana	0,39	-0,16 – 0,93	0,28	
Nunca	Referência			

Tabela 8 – Resultados do MLG para Cd em sangue – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	0,06	0,03 – 0,11	1,36	<0,001
Hábito de fumar				0,002
Fumante	2,75	1, 56 – 4,83	1,33	
Ex fumante	1,04	0,64 – 1,69	1,28	
Não fuma	Referência			
Ramo de atividade				0,013
Serviço	2,36	1,29 – 4,33	1,36	
Comércio	2,81	1,29 – 6,12	1,49	
Indústria	Referência			
Ter residido em região agrícola				0,05
Sim	0,64	0,40 – 1,00		
Não	Referência			
Raça				0,263
Negra	1,64	0,63 – 1,52	1,26	
Parda	0,98	0,87 – 3,08	1,38	
Branca	Referência			

Tabela 9 – Resultados do MLG para Pb em sangue – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	28,44	24,47 – 33,07	1,08	<0,001
Gênero				<0,001
Feminino	0,72	0,64 – 0,81	1,06	
Masculino	Referência			
Faixa etária				<0,001
18 – 39 anos	Referência			
40 – 65 anos	1,26	1,12 -1,41	1,06	
Escolaridade				0,001
Até Fundamental	Referência			
Acima de Fundamental até Ensino Médio	0,82	0,71 – 0,95	1,08	
Acima de Ensino Médio	0,72	0,61 – 0,85	1,09	
Medicamentos				0,012
Sim	0,84	0,74 – 0,96	1,07	
Não	Referência			
Frutos do mar				0,005
≥1 vez no mês	1,28	1,07 – 1,53	1,09	
<1 vez no mês	1,16	1,03 – 1,31	1,06	
Nunca	Referência			
Trabalhou com agrotóxicos				0,006
Sim	1,51	1,12 – 2,03	1,16	
Não	Referência			

Tabela 10 – Resultados do MLG para Hg em sangue – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	0,69	0,50 – 0,96	1,18	<0,001
Peixe				<0,001
≥ 1vez por semana	2,05	1,51 – 2,77	1,17	
1 a 3 vezes no mês	1,44	1,08 – 1,91	1,16	
Nunca ou < 1 vez no mês	Referência			

Continua

Tabela 10 – Resultados do MLG para Hg em sangue – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	conclusão p
Faixa etária				0,032
18 – 39 anos	Referência			
40 – 65 anos	1,33	1,02 – 1,72	1,14	
Escolaridade				0,011
Até Fundamental	Referência			
Acima de Fundamental até Ensino Médio	1,32	0,96 – 1,81	1,18	
Acima de Ensino Médio	1,74	1,21 – 2,51	1,20	
Origem da água de beber				0,147
Rede	Referência			
Mineral	0,84	0,63 – 1,12	1,16	
Fonte alternativa	1,55	0,85 – 2,85	1,36	

Tabela 11 – Resultados do MLG para Cu em sangue – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	932,19	856,35 – 1014,76	1,04	<0,001
Gênero				<0,001
Feminino	1,17	1,11 – 1,23		
Masculino	Referência			
Uso de medicamento				<0,001
Sim	1,11	1,05 – 1,18	1,03	
Não	Referência			
Reforma recente da residência				0,008
Sim	0,94	0,89 – 0,98	1,02	
Não	Referência			
Consumo de frango				0,026
≥5 vezes na semana	0,96	0,87 – 1,05	1,05	
1 a 4 vezes na semana	1,04	0,95 – 1,13	1,04	
Nunca	Referência			

Tabela 12 – Resultados do MLG para Mn em sangue – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	13,28	12,52 – 14,10	1,03	<0,001
Reforma recente da residência				0,025
Sim	0,91	0,83 – 0,99	1,05	
Não	Referência			
Ter residido em região agrícola				0,011
Sim	0,88	0,80 - 0,97	1,05	
Não	Referência			
Trabalho progresso com agrotóxicos				0,018
Sim	1,33	1,05 – 1,69	1,13	
Não	Referência			

Correlação entre os metais em sangue

A análise de correlação linear entre os elementos medidos em sangue revelou que os metais apresentaram modesta correlação estatisticamente significativa sendo a maior correlação entre As e Cd, como mostrado na Tabela 13.

Tabela 13 – Correlação entre as concentrações de metais em sangue dos doadores – RMSP - 2009

Metais	As	Hg	Cd	Cu	Mn	Pb
As	1	0,24*	0,48*	-0,10**	0,01	-0,20*
Hg		1	0,25*	0,08	0,27*	0,22*
Cd			1	-0,08	0,18*	0,06
Cu				1	0,05	-0,02
Mn					1	0,29*
Pb						1

Nota: * $p < 0,01$; ** $p \leq 0,05$

As tabelas 14 a 19 mostram os resultados dos MLGs para As, Cd, Pb, Hg, Cu e Mn em cabelo. O gênero, tratamento capilar e raça foram os fatores que apresentaram associação significativa com a concentração de As em cabelo. Mulheres apresentam níveis de arsênio em cabelo 60% mais baixos do que os homens. A concentração de Cd em cabelo é influenciada apenas pelo gênero. Os fatores que apresentaram associação significativa com a concentração de Pb em cabelo foram gênero e renda. Os determinantes de Hg em cabelo foram gênero, faixa etária, raça, frequência de consumo de peixe, de frutos do mar e de produtos de origem animal e o consumo de bebida alcoólica. Gênero e consumo de bebida alcoólica foram os fatores influenciaram na concentração de Cu em cabelo. Já para o Mn, os fatores que apresentaram associação significativa foram gênero, raça, rua pavimentada e origem da água de beber.

Tabela 14 – Resultados do MLG para As em cabelo – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	0,03	0,02 – 0,04	1,12	<0,001
Gênero				<0,001
Feminino	0,40	0,31 – 0,50	1,13	
Masculino	Referência			
Tratamento capilar				0,011
Sim	0,74	0,59 – 0,93	1,13	
Não	Referência			
Consumo de Peixe				0,030
≥ 1 vez por semana	0,79	0,65 – 0,95	1,10	
1 a 3 vezes no mês	0,96	0,80 – 1,16	1,10	
Nunca ou < 1 vez no mês	Referência			
Raça				0,001
Branca	Referência			
Parda	1,35	1,13 – 1,60	1,09	
Negra	1,32	1,01 – 1,74	1,15	
Ramo de atividade				0,134
Indústria	Referência			
Comércio	0,90	0,69 – 1,18	1,15	
Serviço	1,10	0,89 – 1,37	1,12	

Tabela 15 – Resultados do MLG para Cd em cabelo – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC 95%	Erro padrão	p
Intercepto	0,02	0,01 – 0,02	1,08	<0,001
Gênero				<0,001
Masculino	Referência			
Feminino	2,42	1,93 – 3,02	1,12	

Tabela 16 – Resultados do MLG para Pb em cabelo – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC 95%	Erro padrão	p
Intercepto	0,49	0,38 – 0,64	1,14	<0,001
Gênero				<0,001
Masculino	Referência			
Feminino	1,94	1,55 – 2,44	1,12	
Renda familiar				0,043
Até 1150	Referência			
De R\$ 1151 até R\$ 2700	0,75	0,56 – 1,01	0,15	
Acima de R\$ 2700	0,69	0,52 – 0,93	0,84	

Tabela 17 – Resultados do MLG para Hg em cabelo – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	0,03	0,01 – 0,04	1,28	<0,001
Gênero				0,009
Feminino	0,77	0,63 – 0,94	1,11	
Masculino	Referência			
Faixa etária				<0,001
18 – 39	Referência			
40 – 65	1,51	1,24 – 1,86	1,11	
Raça				<0,001
Branca	Referência			
Parda	0,71	0,56 – 0,88	1,12	
Negra	0,51	0,37 – 0,72	1,18	
Trabalho atual				0,037
Sim	1,29	1,01 – 1,63	1,13	
Não				
Consumo de Peixe				<0,001
≥ 1 vez por semana	2,03	1,58 – 2,60	1,14	
1 a 3 vezes no mês	1,75	1,39 – 2,21	1,13	
Nunca ou < 1 vez no mês	Referência			

continua

Tabela 17 – Resultados do MLG para Hg em cabelo – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	conclusão
				p
Consumo de frutos do mar				0,013
≥ 5 vezes na semana	1,43	1,03 – 2,00	1,18	
1 a 4 vezes na semana	1,32	1,07 – 1,63	1,11	
Nunca ou < 1 vez no mês	Referência			
Consumo de produtos de origem animal				0,003
≥ 1 vez por mês	1,46	0,97 – 2,20	1,23	
1 a 3 vezes no mês	2,04	1,30 – 3,22	1,26	
Nunca ou ≤ 3 vezes no mês	Referência			
Consumo de bebida alcoólica				0,002
Sim	1,85	1,30 – 2,65	1,20	
Não	1,91	1,32 – 2,77	1,21	
Nunca	Referência			

Tabela 18 – Resultados do MLG para Cu em cabelo – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	7,29	5,36 – 9,91	1,17	<0,001
Gênero				<0,001
Feminino	1,58	1,26 – 1,98	1,12	
Masculino	Referência			
Consumo de bebida alcoólica				0,011
Sim	1,32	1,02 – 1,72	1,14	
Não	1,08	0,82 – 1,43	1,15	
Nunca	Referência			
Tratamento capilar				0,248
Sim	1,14	0,91 – 1,42	1,12	
Não	Referência			

continua

Tabela 18 – Resultados do MLG para Cu em cabelo – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	conclusão
				p
Ramo de atividade				0,695
Indústria	Referência			
Comércio	1,11	0,87 – 1,32	1,11	
Serviço	1,07	0,87 – 1,44	1,14	

Tabela 19 – Resultados do MLG para Mn em cabelo – RMSP – 2009

Fator	Estimativa do parâmetro	IC95%	Erro padrão	p
Intercepto	0,54	0,37 – 0,80	1,22	<0,001
Gênero				<0,001
Feminino	1,70	1,44 – 2,00	1,09	
Masculino	Referência			
Raça				<0,001
Branca	Referência			
Parda	1,42	1,17 – 1,72	1,09	
Negra	1,96	0,37 – 0,73	1,15	
Rua pavimentada				<0,001
Sim	0,40	0,28 – 0,59	1,21	
Não	Referência			
Fonte da água de beber				0,005
Rede	Referência			
Alternativa	1,13	0,71 – 1,81	1,27	
Mineral	0,73	0,60 – 0,89	1,10	

Correlação entre os metais em cabelo

A análise de correlação linear entre os elementos medidos em cabelo revelou que somente o Cd apresentou forte correlação com Pb e Mn como mostrado na Tabela 20.

Tabela 20 – Correlação entre as concentrações de metais em cabelo dos doadores – RMSP - 2009

Metais	As	Hg	Cd	Cu	Mn	Pb
As	1	0,05	-0,09	-0,11*	-0,08	0,02
Hg		1	-0,06	-0,18*	-0,11*	-0,12*
Cd			1	0,52**	0,65**	0,70**
Cu				1	0,44**	0,53**
Mn					1	0,59**
Pb						1

Nota: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Correlação entre cada metal no sangue e em cabelo

Na tabela 21 é apresentada a correlação entre as concentrações de metais em sangue total e cabelo. A análise de correlação linear entre os elementos medidos em sangue e em cabelo revelou que apenas para o mercúrio existia uma modesta correlação, seguido por cobre.

Tabela 21 – Correlação entre as concentrações de metais em sangue total e cabelo dos doadores – RMSP – 2009

Metais	Coefficiente (rho)	n	p
As	-0,04	242	0,579
Cd	0,13	242	0,042
Pb	0,14	242	0,033
Hg	0,45	242	<0,001
Cu	0,33	242	<0,001
Mn	-0,09	242	0,173

6 DISCUSSÃO

Os doadores de sangue são considerados um grupo diferenciado da população quanto à condição de saúde. No geral são mais saudáveis. Contudo, em estudos de avaliação da exposição a contaminantes ambientais, especialmente em países como o Brasil que não dispõe de recursos financeiros para a realização de grandes inquéritos populacionais, os doadores de sangue representam adequadamente a população adulta da RMSP. As características sócio-demográficas dos doadores são semelhantes as da população geral quanto a raça, local de nascimento e ocupação. Em relação ao gênero, há um maior número de doadores homens em oposição a população geral em que 52,4% são mulheres. Esta distorção pode ser corrigida considerando o gênero, com base em dados do censo demográfico, no cálculo do número de amostras coletadas em cada posto de coleta de sangue.

Vários estudos de contaminantes ambientais na população geral utilizaram doadores de sangue como grupo amostral e demonstraram que esse grupo representa adequadamente a população. Em Barcelona na Espanha (Torra et al., 1997), Brescia na Itália (Braga, 1992), Orava e Prievidza na Eslováquia (Buchancová et al., 1994), Bari na Itália (L'Abbate et al., 1991) e na Bélgica (Ducoffre et al., 1990), doadores de sangue foram utilizados como grupo amostral para se conhecer as concentrações de metais em sangue da

população geral. Na República Checa, o BH de metais Cd, Pb, Hg, Cu, Zn e selênio é realizado periodicamente em amostras de sangue e urina de doadores de sangue (Černá et al., 2012). Ducoffre (1990) avaliou os níveis de Pb em sangue da população belga por 11 anos, no período de 1978 a 1985. Nesse período, foram coletadas amostras de sangue de doadores e foi feito um estudo piloto que mostrou não haver diferença significativa entre níveis de Pb em sangue de um grupo da população selecionado por amostragem aleatória e um grupo de doadores de sangue.

As em sangue

Existem poucos estudos de BH que utilizam As em sangue como biomarcador de exposição, a maioria dos estudos usam o As em urina como indicador de exposição. O As absorvido é rapidamente eliminado do sangue (em horas). Dessa forma, a concentração de As em sangue é útil para detectar a exposição recente a altas doses (Sakuma et al., 2003).

A MG de As em sangue (3,61 µg/L) é mais elevada do que o valor reportado para o Canadá, 0,89 µg/L (Health Canadá, 2009) e norte da Alemanha, 0,71 µg/L (Heitland; Köster, 2006). Nunes e colaboradores estimaram o intervalo de referência para As em sangue de 0,1 a 3,2 µg/L para a população do Brasil (n = 1125, considerando cinco estados brasileiros) e de 0,1 a 2,8 µg/L para a população do Estado de São Paulo (n=371). 65,3% dos doadores apresentaram níveis As em sangue acima de 3,2 µg/L e 73,8% dos doadores apresentaram concentração de As em sangue acima de 2,8 µg/L.

Nos doadores de sangue os fatores que influenciaram o nível de As em sangue foi o grau de educação e a frequência de consumo de frango.

Indivíduos com menor grau de educação apresentaram níveis mais elevados de As em sangue, contudo não houve uma tendência de decréscimo de acordo com a escolaridade, uma vez que indivíduos com grau de educação acima de ensino médio tiveram 94% mais As em sangue do que aqueles que apresentam escolaridade até o ensino fundamental, e aqueles acima de ensino médio apresentaram 50% mais As em sangue em relação aos de nível de escolaridade mais baixo. Esse resultado é oposto ao encontrado em um estudo de biomonitoramento feito com mães de recém nascidos (n= 255) na Finlândia, em que se verificou aumento no nível de As em sangue conforme aumentava o nível de escolaridade (Baeyens et al., 2014).

A European Food Safety Authority (EFSA) realizou um inquérito em 21 países da Europa para estimar a exposição da população ao As inorgânico pela dieta. Foram coletadas 103773 amostras de alimentos (incluindo água de beber). Para a população adulta de 18 a 65 anos, a estimativa da exposição, percentil 95 variou de 0,18 – 0,32 $\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corpóreo por dia a 0,44 – 0,64 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corpóreo por dia. De maneira geral, os produtos processados a base de grãos, em particular farinha branca e pães, são os que mais contribuem para a exposição. Outros alimentos que contribuem são arroz, leite, produtos lácteos e água para consumo humano (EFSA, 2009).

Na RMSP, a água subterrânea é pouco utilizada para abastecimento público, sendo o recurso captado em alguns municípios para completar o volume de água distribuído à população (CETESB, 2010). Em 2009, a água

superficial captada nos sistemas produtores da RMSP (Cantareira, Guarapiranga, Alto Tiete, Rio Grande, Rio Claro, Alto e Baixo Cotia, Rib da Estiva) apresentou concentração de As $\leq 0,001$ mg/L (SABESP, 2009). Nos doadores de sangue não foi observada associação entre níveis de As em sangue e a fonte de água para consumo e também o consumo de produtos lácteos. O consumo de outros tipos de alimentos como grãos não foi avaliado.

O único alimento que influenciou a concentração de As em sangue dos doadores foi a carne de frango. Aqueles que consomem frango 5 vezes ou mais frango por semana apresentaram concentração de arsênio 77% maior em relação a quem nunca consome. Em um estudo realizado com 61 indivíduos não fumantes residentes no oeste do Canadá, foi verificada associação positiva entre os níveis de As em sangue e o consumo de fígado de frango (Clark et al, 2007). Uma explicação para essa relação seria a adição de roxarsone (forma orgânica de As) na ração de aves.

O arsênio orgânico, roxarsone, tem sido usado como aditivo em ração de aves por várias décadas no tratamento de coccidiose (doença parasitária comum em aves), para acelerar o ganho de peso das aves e para melhorar a coloração da carne (Nachman et al., 2013). Em 2011, a U.S. Food and Drug Administration (FDA) detectou níveis de As inorgânico mais altos em fígado de frangos que receberam roxarsone em comparação a frangos que não receberam. Apesar dos níveis de As encontrado serem baixos, a empresa que produzia esse composto suspendeu voluntariamente a sua venda no mercado dos Estados Unidos, para garantir a proteção da saúde pública (FDA, 2011).

Em um estudo com frangos vendidos em mercados de 10 regiões

metropolitanas dos Estados Unidos em 2010 - 2011, antes da suspensão da venda do roxarsone no país, o composto foi detectado em 20 de 40 amostras de frango convencional (frango que era tratado com roxarsone), em uma de 13 amostras de frangos “livres de antibióticos” e em nenhuma amostra de frango orgânico. Os pesquisadores verificaram que amostras de frangos que apresentavam níveis de roxarsone detectáveis tinham níveis de As inorgânico mais elevados em relação as amostras em que o roxarsone não foi detectado. Amostras cozidas de frango convencional (MG = 1,8 µg/kg) apresentavam maiores concentrações de As inorgânico do que frangos que não eram tratados com antibióticos (MG = 0,6 µg/kg) e frango orgânico (MG = 0,7 µg/kg). Além disso, os resultados sugerem que o cozimento do frango altera o perfil das espécies de arsênio, com aumento de As inorgânico, possivelmente devido a conversão do roxarsone residual e outras espécies de arsênio em arsenato e arsenito. A presença de As inorgânico em frango orgânico foi atribuída a outras fontes como a água (Nachman et al., 2013).

Em um estudo realizado no Brasil, entre 2002 e 2008, para avaliar a presença de metais As, Cd e Pb em fígado, rins e músculo de aves e suínos, foram detectados resíduos de arsênio em 13,4% amostras de músculo (n= 530), 53,6% amostras de fígado (n= 192) e 39,7% da amostras de rim de frango (n= 297). A concentração média de As em músculo de frango foi de 35,3 µg/kg com concentração mínima de 10,0 µg/kg e máxima de 256,0 µg/kg (Alkimim-Filho et al., 2014).

Cd em sangue

Os níveis de Cd em sangue representam a exposição recente e acumulada ao metal (CDC, 2009). Para os fumantes, a inalação da fumaça de cigarro é a principal fonte de exposição, já para os não fumantes os alimentos são a principal fonte (IARC, 2012). A MG da concentração de Cd em sangue (0,12 µg/L) dos doadores de sangue da RMSP é mais baixo do que o valor reportado para o Canadá, 0,35 µg/L (Health Canada, 2009), Estados Unidos, 0,28 µg/L (CDC, 2014), norte da Alemanha, 0,38 µg/L (Heitland; Köster, 2006), República Checa, 0,6 µg/L (Batáriová et al., 2006) e Sardenha na Itália, 0,53 µg/L (Forte et al., 2011).

A prevalência de nível elevado de Cd em sangue da população estudada foi de 16%, considerando o valor de referência para Cd em sangue da população adulta não fumante sem exposição ocupacional da RMSP derivada por Kuno et al (2013). A exposição crônica ao Cd pode causar danos nos rins e ossos (Forte et al., 2011). A Alemanha derivou valores de HBM somente para Cd em urina (Schulz et al., 2011). Alfvén et al. (2002) verificaram que em adultos com 60 anos ou mais o risco de densidade mineral óssea baixa foi aproximadamente 3 vezes mais alto quando os níveis de Cd em sangue era acima de 1,1 µg/L. No presente estudo, 12 pessoas, todas com menos de 60 anos, apresentaram níveis acima de 1,1 µg/L.

Os fatores que influenciaram os níveis de Cd em sangue dos doadores foram hábito de fumar, ramo de atividade e ter residido em área agrícola. Os doadores de sangue fumantes apresentaram concentração de Cd em sangue

2,8 vezes mais elevado do que os indivíduos que nunca fumaram. Estudos mostram níveis de Cd em sangue mais elevados em fumantes, variando de 1,5 a 10 vezes quando comparados a não fumantes (Forte et al., 2011).

A atividade profissional foi outro fator que teve grande influência nos níveis de Cd em sangue, indivíduos que trabalham no comércio e serviço têm níveis de Cd em sangue 2,8 e 2,4 vezes mais que aqueles que trabalham na indústria. Não foi encontrado na literatura, trabalhos que avaliaram a exposição ao Cd relacionada a atividades profissionais.

Em um estudo realizado na Sardenha (Itália) foram encontrados níveis de Cd em sangue similares em indivíduos que residiam em áreas urbana e rural (Bocca et al., 2011). Nos doadores de sangue da RMSP, os níveis de Cd em sangue foram negativamente associados com ter residido em áreas agrícolas.

Para a população geral não fumante, o fator que mais contribui para os níveis de Cd em sangue é alimentação. Dentre os alimentos que mais contribuem para a exposição do cádmio por causa do alto consumo são cereais, vegetais, nozes e leguminosas, batata e outras raízes e tubérculos, e carnes e produtos de carne (EFSA, 2009b). Nos doadores de sangue não foi verificada associação entre os níveis de Cd em sangue e o consumo de carne e produtos de carne, os outros grupos de alimentos que mais contribuem para exposição ao Cd não foram avaliados.

Pb em sangue

Não há níveis seguros de exposição ao Pb, especialmente para crianças nas quais o metal causa sérios danos ao desenvolvimento. Por essa razão, desde 2009, a Comissão de BH da Alemanha não adota mais valores de HBM para Pb em sangue de crianças e adultos (Schulz et al., 2011). Da mesma maneira, os Estados Unidos, em 2012 reavaliou o limite de 100 µg/L em sangue o qual considerava nível de atenção para crianças de 1 a 5 anos e passou a utilizar o valor de referência de 50 µg/L, derivado a partir dos dados de biomonitoramento realizado nos ciclos 2007 – 2008 e 2009 – 2010 (CDC, 2013). No presente estudo, a distribuição de Pb em sangue da população estudada resultou em MG de 23,88 µg/L. Essa média é mais elevada do que a encontrada no Canadá, 13,4 µg/L (Health Canadá, 2009), Estados Unidos, 9,73 µg/L (CDC, 2014), norte da Alemanha, 19,0 µg/L (Heitland; Köster, 2006) e Coréia do Sul, 19,1 µg/L (Lee et al., 2012), similar ao valor reportado para França, 25,9 µg/L (Falq et al., 2011) e Espanha, 24,03 µg/L (Cañas et al., 2014) e mais baixo do que o valor reportado para Sardenha na Itália, 33,4 µg/L (Forte et al., 2011). Essas diferenças na concentração de Pb podem ser atribuídas aos diferentes períodos em que as medidas de controle e a proibição do uso de Pb como aditivo na gasolina foram adotados em cada país. O Brasil suspendeu o uso de Pb na gasolina na década de 1980, mas ainda permite o seu uso na gasolina de aviões de pequeno porte (Kuno et al., 2013). E somente em 2008, limitou uso de Pb em tintas imobiliárias e materiais infantis e escolares (Brasil, 2008).

Em um estudo realizado pela CETESB, no período de 2003 – 2005, para avaliar a condição da qualidade dos solos da RMSP, foram encontradas concentrações de Pb em amostras de solo do Parque Trianon, no município de São Paulo, que sustentam a hipótese de deposição de Pb em decorrência de transporte aéreo. Na camada superficial de 0 – 2 cm, a concentração de 188 mg/kg foi muito superior a concentração de 42,9 mg/kg encontrada na camada de 0 a 20 cm. Os autores sugerem que os locais onde as concentrações foram mais altas, Serra da Cantareira, Serra de Paranapiacaba e no espigão central da Bacia de São Paulo, por serem áreas topograficamente mais elevadas, podem ser consideradas como obstáculos ao transporte aéreo de material particulado, possibilitando a deposição de Pb em solo (Lemos et al., 2008).

Kuno et al. (2013) derivaram valores de referência para Pb em sangue da população adulta da RMSP, 47 µg/L para mulheres e 60 µg/L para homens na faixa etária de 18 a 39 anos. Na faixa etária de 40 a 65 anos os valores de referência são de 63 µg/L para mulheres e 80 µg/L para homens. Comparando os níveis de Pb em sangue da população estudada com esses valores de referência observamos que a prevalência de nível de Pb elevado para homens foi de 2,41% e 1,07% nas faixas etárias de 18 – 39 e 40 – 65 anos, respectivamente. Três mulheres apresentaram concentração de Pb em sangue superior aos valores de referência para a faixa etária, sendo que duas estão em idade reprodutiva (18 a 49 anos). Essas mulheres apresentaram concentração de Pb em sangue igual a 50,6 µg/L e 96,1 µg/L, superiores ao nível de exposição (50 µg/L) recomendada para mulheres em idade reprodutiva que trabalham em indústrias, a fim de prevenir efeitos neurotóxicos em

crianças (Landrigan et al., 2007).

Nunes et al. (2010) estimaram os intervalos de referência para Pb em sangue de 5,1 – 163,0 µg/L para a população do Brasil e de 6,2 – 134,0 µg/L para o Estado de São Paulo. Os níveis de Pb em sangue da população da RMSP variaram de 1,14 a 123,82 e estão dentro do intervalo de referência ou são menores que os níveis encontrados no sangue da população do Brasil e de São Paulo.

A concentração de Pb em sangue está associada com gênero, idade, nível de educação, uso de medicamentos, consumo de frutos do mar e trabalho pregresso com agrotóxicos.

Como esperado, o nível de Pb em sangue foi maior em homens do que mulheres. Outros estudos no Brasil (Nunes et al., 2010; Kuno et al., 2013) e em outros países (McKelvey et al., 2007; Forte et al., 2011; Cerná et al., 2012; Lee et al., 2012; Cañas et al., 2014; Jeong et al., 2014) também encontraram essa associação. Parte dessa diferença, como já foi dito, está relacionada ao fato do homem ter mais eritrócitos do que a mulher, mas é mais provável que seja devido a diferenças no metabolismo, principalmente na parte hormonal. Mulheres jovens ou pré-menopausa reteriam o Pb nos ossos mais avidamente ou liberariam mais lentamente do que os homens e conseqüentemente os níveis de Pb em sangue de homens é maior (Falq et al., 2011; Forte et al., 2011). Alguns pesquisadores atribuem a diferença relacionada ao gênero também ao fato do homem estar mais exposto ao metal devido a atividades ocupacionais e hábitos de fumar e consumir bebida alcoólica (Vahter et al., 2007, Lee et al., 2012; Jeong et al., 2014).

A idade é outro fator que influencia os níveis de chumbo em sangue. Vários trabalhos encontraram associação entre a concentração de Pb em sangue e idade (Batariová et al., 2006; McKelvey et al., 2007; Nunes et al., 2010; Forte et al., 2011; Kuno et al., 2013; Jeong et al., 2014). Neste estudo, indivíduos na faixa etária de 40 – 65 anos apresentaram plumbemia mais alta do que os indivíduos com 18 a 39 anos. Segundo Popovic et al. (2005), a associação do aumento de chumbo em osso e a idade representa a exposição acumulativa e espera-se resultado similar com chumbo em sangue porque o osso é uma fonte endógena desse metal.

Estudos mostram que o nível de Pb em sangue está relacionado ao nível de educação do indivíduo. McKelvey et al (2007) verificaram que indivíduos com grau de escolaridade mais alto apresentam concentração de Pb em sangue mais baixo. No presente estudo houve a confirmação dessa associação.

O uso de medicamentos foi incluído no estudo porque vários trabalhos relatam a presença do metal em medicamentos naturais e a base de Ca proveniente de ossos, dessa forma podem ser uma fonte potencial de Pb (Machado, 2001; Veiga Junior, 2005; Ettinger; Wengrovitz, 2010). Mas ao contrário, foi encontrada associação negativa entre o uso de medicamentos e o nível de Pb em sangue da população estudada. Isso pode estar relacionado ao baixo uso de medicamentos naturais pelos doadores de sangue. Outro fato que pode estar relacionado com a associação encontrada é o uso de anticoncepcionais. Popovic et al. (2005) verificaram que mulheres não expostas ocupacionalmente e que usavam contraceptivos orais apresentavam níveis

mais baixos do que aquelas que nunca usaram. Uma explicação para essa relação, dada pelos pesquisadores, seria que o contraceptivo oral age indiretamente no metabolismo do Pb, através da interferência na densidade mineral do osso, contudo os estudos nessa área são controversos.

Apesar do consumo de frutos do mar pela população da RMSP ser baixo, esses alimentos possivelmente são contaminados com Pb e o seu consumo pode aumentar os níveis de Pb em sangue. No presente estudo verificou-se que indivíduos que consomem frutos do mar com mais frequência apresentam níveis mais elevados de Pb em sangue. Esses dados são consistentes com estudos realizados em Nova York (McKelvey et al., 2007) e França (Falq et al., 2011).

Alguns agrotóxicos e fertilizantes podem conter Pb, esse fato pode explicar que indivíduos que trabalharam com agrotóxicos mostraram níveis mais elevados de Pb em sangue. O Pb acumula-se no organismo, em especial nos ossos, e o nível de Pb em sangue pode representar exposições passadas como resultado da mobilização do Pb dos ossos para o sangue (Popovic et al, 2005).

O consumo de bebida alcoólica aumenta os níveis de Pb em sangue, pois o álcool altera os mecanismos de absorção e distribuição do metal no organismo (Forte et al., 2011). Contudo, nos doadores de sangue não foi verificada essa associação. Outros determinantes dos níveis de Pb em sangue descritos na literatura como, renda, origem da água de beber, reforma da casa, atividades de lazer também não foram estatisticamente significativos nesse estudo.

Associação positiva entre hábito de fumar e nível de Pb em sangue foi verificada em alguns estudos (McKlevey et al., 2007). Neste estudo hábito de fumar mostrou ser um fator significativo na análise univariada, mas perdeu a importância no modelo múltiplo.

Hg em sangue

A frequência de distribuição de Hg em sangue resultou em uma MG de 1,401 µg/L. Essa média é mais elevada do que a encontrada no Canadá, 0,69 µg/L (Health Canadá, 2009), Estados Unidos, 0,703 µg/L (CDC, 2014), Republica Checa, 0,82 µg/L (Batáriová et al., 2006) e norte da Alemanha, 0,9 µg/L (Heitland; Köster, 2006), e mais baixa que o valor reportado para Coréia do Sul, 3,23 µg/L (Lee et al., 2012).

Uma estimativa de 16% (n=60) dos doadores de sangue, sendo 25 mulheres em idade reprodutiva (6,7%), apresentam níveis de Hg em sangue acima dos valores de referência para Hg em sangue da população da RMSP de 4 µg/L para homens e mulheres com idade entre 18 e 39 anos, 5 µg/L para homens de 40 – 65 anos e 6 µg/L para mulheres de 40 – 65 anos (Kuno et al., 2013).

A Alemanha derivou valores de BH para Hg em sangue HBM I de 5 µg/L e HBM II de 15 µg/L (Schulz et al., 2011). A prevalência de nível de Hg entre 5 e 15 µg/L, nível de atenção em que as possíveis fontes de exposição devem ser avaliadas, foi de 12,3% (n=43), e três homens apresentaram níveis de Hg em sangue acima de 15 µg/L, nível que pode ocorrer aumento do risco de efeitos

adversos. Entre os indivíduos que apresentaram níveis entre 5 e 15 µg/L, 16 eram mulheres em idade reprodutiva.

O fator que mais influenciou o aumento da concentração de Hg em sangue foi a frequência de consumo de pescado. Indivíduos que consomem peixe pelo menos uma vez por semana tiveram nível de Hg em sangue 105% mais elevado do que indivíduos que não consomem ou consomem menos de uma vez por mês, e o nível de Hg em indivíduos que consomem 1 a 3 vezes no mês foi 44% mais elevado em relação a indivíduos que não consomem ou consomem menos de uma vez por mês. Esses dados são consistentes com outros estudos realizados na RMSP (Kuno et al., 2013), em Nova York (McKlevey et al., 2007), República Checa (Černá et al., 2012) e Suécia (Bjermo et al., 2013).

A concentração de Hg em sangue aumentou com a idade e também com o nível de escolaridade como verificado em outros estudos (Bjermo et al., 2013; Kuno et al., 2013). Uma explicação seria o tipo de peixe consumido por esses grupos da população. Em Nova York, indivíduos com maior renda apresentaram níveis mais elevados de Hg em sangue, segundo os pesquisadores, esse fato pode ser atribuído ao consumo de peixes mais caros que são do topo da cadeia alimentar e por consequência apresentam níveis mais elevados de Hg (McKlevey et al., 2007).

Dois estudos avaliaram os níveis de Hg na musculatura de peixes consumidos na RMSP. Morgano et al. (2011) analisaram 21 amostras de atum (*Thunnus thynnus*), 20 de pargo (*Pagrus pagrus*), 20 de robalo (*Centropomus sp.*) e 21 de salmão (*Salmo salar*), peixes comumente utilizados nos

restaurantes japoneses de São Paulo e detectou valores de mercúrio total na faixa de 0,0077 a 0,9681 mg/kg, níveis superiores aos encontrados por Oliveira (2012) que analisou espécies de peixes consumidas na região do reservatório Billings, *Geophagus brasiliensis* (acará), *Hoplias malabaricus* (traíra), *Tilapia rendalli* (tilápia) e *Astyanax ssp* (lambari), e determinou a concentração média de mercúrio total 0,017 mg/kg a 0,11 mg/kg. Nesse estudo determinou-se que cerca de 90% da concentração de Hg total presente na musculatura dessas espécies está na forma de metilmercúrio (Oliveira, 2012). Ressalta-se que os níveis encontrados nos dois estudos estão abaixo dos limites máximos estabelecidos de 0,5 mg/kg para peixes não predadores e 1,0 mg/kg para peixes predadores (Brasil, 2013).

Outro fator que pode explicar níveis mais elevados de mercúrio em indivíduos com condições socioeconômicas mais elevadas é a possibilidade desse grupo da população possuírem amálgama dentária, uma vez que esse grupo da população visita com mais frequência dentistas. Apesar do uso de amálgamas odontológicas ter diminuído nos últimos anos, grande parte da população adulta da RMSP ainda as tem, como mostrado no estudo de Kuno et al (2013) para derivação de valores de referência para Cd, Pb e Hg em sangue da população adulta da RMSP, em que cerca de 70% dos participantes possuíam amálgama odontológica. No presente estudo, não foi avaliada a presença de amálgama odontológica, dessa forma não é possível verificar a contribuição de Hg inorgânico da amálgama odontológica nos níveis de Hg total em sangue.

Cu em sangue

O Cu é um elemento essencial para o ser humano e indivíduos saudáveis apresentam mecanismos de absorção e excreção para a manutenção de níveis adequados de Cu no organismo. Em áreas de descarte de resíduos perigosos, frequentemente o Cu é encontrado em misturas com metais como Pb, Mn e Zn (ATSDR, 2004b). A República Checa inclui o Cu no seu programa de biomonitoramento porque ele pode interagir com metais tóxicos como o Cd (Černá et al., 2012). A concentração de Cu em sangue (MG= 999,4 µg/L) dos doadores de sangue da RMSP é semelhante ao o valor reportado para o Canadá, 912,8 µg/L (Health Canada, 2009), Alemanha, 1020 µg/L (Heitland; Köster, 2006), Sardenha na Itália, 1036 µg/L (Bocca et al, 2011) e a República Checa, 836 µg/L para homens e 999 µg/L para mulheres (Beneš et al., 2005).

Nunes et al. (2010) estimaram a faixa de concentração referência de 712–1732 µg/L para a população do Brasil e 769–1620 µg/L para o estado de São Paulo e verificou que os níveis de Cu em sangue estão associados com gênero e idade. Na população da RMSP, a faixa de concentração de Cu em sangue é mais amplo e variou de 249,6 a 2547,6 µg/L e os níveis de Cu em sangue está associado ao gênero, mas a idade não foi estatisticamente significativa.

Outros fatores que influenciaram a concentração de Cu em sangue foram uso de medicamentos e reforma recente da casa. O nível de Cu é mais alto em indivíduos que usam medicamentos. Uma explicação seria que alguns

polivitamínicos e também alguns medicamentos a base de plantas medicinais podem conter Cu em sua composição (Andrade et al., 2005). Entretanto, no presente estudo apenas um indivíduo usava Ginkgo biloba e não há relato de uso de polivitamínicos. As classes de medicamentos mais utilizados foram anticoncepcionais e anti-hipertensivos. O estrogênio, hormônio presente em vários contraceptivos, induz a síntese de ceruloplasmina no fígado e por consequência o aumento de Cu em sangue (Bocca et al., 2011).

Algumas tintas de uso imobiliário contêm pequenas concentrações de Cu (Bentlin et al., 2009). Dessa forma, como ocorre com o chumbo, a reforma recente da casa pode contribuir para o aumento da exposição ao Cu se o indivíduo foi exposto a tinta durante a reforma ou a diminuição da exposição, se o indivíduo estivesse exposto anteriormente a reforma através do contato com a tinta deteriorada. Nos doadores de sangue, a concentração de cobre em sangue diminuiu com a reforma recente da casa.

Mn em sangue

O Mn é um elemento indispensável para o desenvolvimento normal e o funcionamento do organismo dos mamíferos. Cerca de 85% do Mn estão ligados a hemoglobina nos eritrócitos. A eliminação rápida de Mn do sangue (meia vida de 2 horas) limita a correlação entre os efeitos crônicos e o nível sanguíneo, principalmente após o fim da exposição. Dessa forma, a concentração de Mn em sangue deve ser determinada durante ou próxima a exposição ao metal (Bocca et al., 2011; Montes et al., 2008). A concentração de

Mn em sangue (MG = 12,476 µg/L) dos doadores de sangue da RMSP é mais elevada do que o valor reportado para os Estados Unidos e Canadá, 9,2 µg/L (Health Canada, 2009; CDC, 2014), Alemanha, 8,6 µg/L (Heitland; Köster, 2006), Coréia do Sul, 10,8 µg/L (Lee et al., 2012) e Sardenha na Itália, 8,9 µg/L (Bocca et al., 2011).

A faixa normal de concentração de Mn é de 4 a 14 µg/L em sangue total, 0,15 a 2,65 µg/L em soro e 0,97 a 1,07 µg/L em urina (Health Canadá, 2009). Essa faixa de concentração de Mn em sangue total é comparável ao intervalo de referência de 6,9 – 18,4 µg/L para a população brasileira e 6,9 – 9,8 µg/L para a população de Estado de São Paulo, estimados por Nunes et al. (2010). No presente estudo a concentração de Mn variou de 3,53 a 71,65 µg/L. Dois indivíduos apresentaram concentração de Mn em sangue abaixo de 4 µg/L e 33,24% da população estudada apresentaram nível de Mn em sangue acima de 14 µg/L.

No presente estudo, a concentração de Mn em sangue foi associada a reforma recente da casa, ter residido em área agrícola e trabalho pregresso com agrotóxicos. A exposição ocupacional (trabalho com agrotóxicos) mostrou-se o fator determinante para o aumento da concentração de Mn em sangue. Como descrito anteriormente, há dois agrotóxicos, Manebe e Mancozebe, que apresentam Mn na sua composição, além de fertilizantes.

Algumas tintas apresentam Mn em sua composição o que poderia levar a exposição ao metal, assim como o uso de fertilizantes e agrotóxicos em área agrícola. Mas, uma relação inversa entre os níveis de Mn em sangue e a reforma da casa e ter residido em área agrícola foi observada nos doadores de

sangue. Em um estudo com mães e recém nascidos foi verificado que mulheres que residem em áreas urbanas apresentavam concentração de Mn em sangue mais elevada (Baeyens et al., 2014).

Correlação de metais em sangue

A exposição ocupacional e ambiental a metais frequentemente ocorre em misturas desses compostos, por exemplo, o tráfego veicular é fonte de emissão de metais como Cd, Cu, Pb e Zn, uma vez que esses metais são encontrados em combustíveis, óleos lubrificantes e motores de veículos (Peña-Fernández et al., 2014).

Os metais Pb, As, Cd e cromo constituem uma mistura quaternária de ocorrência frequente em áreas de resíduos perigosos nos Estados Unidos. Essa mistura foi encontrada no solo de 219 áreas (de um total de 1608) em que a ATSDR realizou uma avaliação de saúde pública. A principal atividade nessas áreas era armazenamento, tratamento ou disposição de lixo; área de produção e industrial; e áreas pertencentes ao governo (ATSDR, 2004c).

Estudos com animais mostram que a exposição concomitante a Pb, Cd ou As pode causar interações sinérgicas ou aditivas ou efeitos não observados quando ocorre a exposição de apenas um metal (Wang; Fowler, 2008). O Mn assim como o Pb e o Hg são neurotóxicos. Henn e colaboradores (2012) verificaram que há evidências do aumento da toxicidade do Pb em crianças pequenas com co-exposição a altas concentrações de Mn. Considerando a exposição concomitante aos metais e a influência de um metal

no efeito de outro, neste estudo foi aplicado o teste de Spearman para verificar a correlação entre os metais em sangue. Os resultados mostram fraca correlação entre os metais sendo a mais forte entre Cd e As ($\rho = 0,48$, $p < 0,01$). Resultado semelhante foi encontrado em um estudo realizado em Dalian, cidade industrial e comercial da China, em que se determinou a concentração de Cd, As, Ni e Be em sangue de mães, foi observada fraca correlação entre As e Cd ($r = 0,21$, $p = 0,02$) (Guan et al., 2010). Em outro estudo, com idosos residentes em casas de repouso de dois locais da República Checa, foi verificada fraca correlação entre Cd – Mn ($r = 0,227$, $p = 0,002$) em sangue e não foi observada correlação entre Cd – Pb (Rambousková et al., 2014).

Metais em cabelo

Somente a análise de mercúrio em cabelo é amplamente aceita como indicador de exposição humana (Harkins; Susten, 2003; Srogi, 2006) e é empregada principalmente em estudos de biomonitoramento para avaliar a exposição de mães e seus filhos (McDowell et al., 2004; Pirard et al., 2014) e populações que têm alto consumo de peixe (Faial et al., 2014). O Hg em cabelo é encontrado em altas concentrações quando comparado com outros materiais biológicos e representa o nível de MeHg em sangue e também reflete a exposição principalmente pelo consumo de peixes e frutos do mar (Pirard et al., 2014).

A frequência de distribuição de Hg em cabelo dos doadores de sangue

resultou em uma MG de 0,13 µg/g, mediana de 0,12 µg/g. Essa MG é mais baixa que o valor de 0,60 µg/g reportado para a província de Guangzhou na China, (Huang et al., 2014) e de 1,80 µg/g para a população de 10 cidades do Japão (Yasutake et al., 2004).

Comparando os níveis de Hg em cabelo na população estudada com os valor orientador baseado em saúde de 1 µg/g de cabelo estimado a partir dos dados de ingestão diária (dose de referência = 0,1 µg/kg de peso de corpóreo por dia) da USEPA (Pirard et al., 2014), 7 participantes do estudo, sendo uma mulher, apresentaram níveis de Hg acima desse valor.

Os níveis de Hg em cabelo são influenciados pelo gênero, idade, frequência de consumo de peixe, frutos do mar e produtos de origem animal, consumo de bebida alcoólica além de trabalho e raça.

Os estudos que avaliaram a associação entre os níveis de Hg em cabelo e o gênero, como citado anteriormente, são contraditórios, alguns estudos verificaram que homens apresentavam conteúdo de Hg em cabelo maior do que mulheres, em outros não houve associação e ainda em alguns foi verificada a relação inversa (Díez et al., 2011).

A raça foi fator determinante para os níveis de Hg em cabelo no presente estudo. Indivíduos que se auto declararam brancos apresentaram níveis de Hg em cabelo mais elevado do que negros e pardos. McDowell et al (2004) verificaram que os níveis de Hg em cabelo de mulheres brancas não hispânicas são maiores do que em mulheres negras não hispânicas e americanos mexicanos. A diferença entre raças poderia ser explicada pelos hábitos alimentares distintos entre os grupos como consumo de peixe, frutos do

mar e produtos de origem animal, que são determinantes de Hg em cabelo.

No presente estudo, frequência de consumo de peixe e a idade foram fatores determinante no aumento do nível de Hg em cabelo. Resultados similares foram encontrados em estudos realizados anteriormente (McDowell et al., 2004; Salehi; Esmaili-Sari, 2010). A técnica de ICP-MS permite a análise simultânea de vários metais em uma única amostra de cabelo, por essa razão além do Hg, no subprojeto doadores de sangue, foram analisados outros metais como As, Cd, Pb, Cu e Mn, apesar da validade desses biomarcadores ainda ser questionada principalmente pelo fato de não se distinguir o que é endógeno ou uma contaminação externa por deposição do contaminante no cabelo.

Os níveis de metais em cabelo da população da RMSP apresentaram alta variação e estão próximos aos valores encontrados em outros estudos como apresentado na Tabela 22.

Tabela 22 – Concentração de As, Cd, Hg, Pb, Mn e Cu em cabelo ($\mu\text{g/g}$) em várias populações

Referência	Local do estudo	n	As	Cd	Hg	Pb	Mn	Cu
Presente estudo	Brasil (RMSP)	360	0,003 – 0,056 ^a (0,02) ^b	0,005 -0,219 ^a (0,03) ^b	0,025 – 0,80 ^a (0,13) ^b	0,09 – 3,89 ^a (0,54) ^b	0,08 -1,68 ^a (0,32) ^b	6,07 – 47,85 ^a (12,43) ^b
Huang et al. (2014)	China (Guangzhou)	88	0,56 ^b	0,07 ^b	0,65 ^b	3,09 ^b	1,95 ^b	13,85 ^b
Chojnacka et al. (2010)	Polônia *	117	0,68 – 1,02 ^c (0,76) ^d	0,06 – 0,12 ^c (0,07) ^d	0,06 – 0,44 ^c (0,16) ^d	1,24 – 5,25 ^c (2,91) ^d	0,46 – 1,05 ^c (0,63) ^d	8,51 – 34,97 ^c (13,0) ^d
Rodrigues et al. (2008)	Brasil	280	nd	nd	nd	0,02 – 31 ^e (1,5) ^d	0,05 – 6,7 ^e (0,7) ^d	0,02 – 37,6 ^e (5,9) ^d
Goullé et al. (2005)	França	45	0,03 – 0,08 ^a (0,05) ^d	0,004 – 0,17 ^a (0,01) ^d	0,31 – 1,66 ^a (0,66) ^d	0,13 – 4,57 ^a (0,41) ^d	0,02 – 0,57 ^a (0,07) ^d	9,0 – 61,3 ^a (20,3) ^d
Carneiro et al. (2002)	Brasil (Rio de Janeiro)	1434	<0,2 ^f (0,07) ^g	<0,5 ^f (0,16) ^g	<6,4 ^f (1,44) ^g	<37 ^f (6,4) ^g	0,06 – 2,6 ^f (0,62) ^g	5,6 – 56 ^f (20,9) ^g
*Estudantes de 21 – 22 anos	^a Percentil 5 – Percentil 95		^b Média Geométrica	^c Percentil 10 – Percentil 90	^d Mediana	^e Faixa		
^f Percentil 2,5 – Percentil 97,5	^g Média Aritmética		nd = não determinado					

A comparação dos níveis de metais em cabelo encontrados nos doadores com os outros estudos devem ser interpretados com cautela, pois as variações encontradas podem ser devido às diferentes técnicas de coleta de cabelo, os processos de lavagem do cabelo para remoção da contaminação externa e a sensibilidade do método analítico.

A análise multivariada mostrou que os níveis de As em cabelo estão associados ao gênero, tratamento capilar, frequência de consumo de peixe e raça. O determinante de Cd em cabelo foi o gênero. Para o Pb, os fatores determinantes foram gênero e renda familiar. Os níveis de Cu em cabelo são influenciados pelo gênero e o consumo de bebida alcoólica. Os fatores que influenciaram os níveis de Mn em cabelo foram gênero, raça, rua pavimentada e origem da água de beber.

Os níveis de todos os metais estudados em cabelo estão associados ao gênero. A concentração de As, assim como para o Hg, foi menor em mulheres, enquanto que os níveis de Cd, Pb, Cu e Mn foram maiores em mulheres. No caso do Pb a relação encontrada em cabelo é inversa à encontrada no sangue. Os níveis de Pb em sangue são maiores em homens do que em mulheres como discutido anteriormente. O resultado com relação ao gênero para o Cu foi semelhante ao estudo de Chojnacka et al (2010) que avaliaram o conteúdo de minerais em cabelo de 117 estudantes (21 e 22 anos) residentes em áreas urbanas da Europa. Outros metais como As e Hg, a concentração em cabelo foi menor e para Cd e Mn os níveis em sangue foram mais altos em mulheres, contudo a diferença entre os gêneros não foi estatisticamente significativa (Díez et al., 2011).

Raça foi fator determinante para os níveis de As e Mn em cabelo no presente estudo. Os indivíduos da raça negra apresentaram níveis de Mn mais elevados do que brancos e pardos. A cor do cabelo também influencia o conteúdo de alguns metais em cabelo. Chojnacka et al. (2006) avaliou a concentração de metais em cabelo de 83 indivíduos residentes no sudoeste da Polônia. Em cabelo de cor natural, os cabelos escuros apresentaram maiores níveis de Pb, Cd e Cu, enquanto que o nível de Mn não é influenciado pela cor do cabelo. Nos doadores de sangue não foi avaliada a cor do cabelo.

Neste estudo os níveis de Pb em cabelo estão associados a renda familiar, indivíduos com maior renda apresentaram níveis de Pb mais baixos do que os indivíduos com renda familiar até R\$1150. Esse resultado é semelhante ao observado em sangue como descrito anteriormente.

Consumo de bebida alcoólica foi um fator associado ao aumento do nível de Cu em cabelo, provavelmente por causa da utilização desse metal como fungicida em plantações de uva (García-Esparza et al., 2006). Além disso, o Cu é utilizado na produção de aguardente de cana de açúcar para melhorar a qualidade sensorial desse destilado (Cantanhede et al., 2005).

A integridade estrutural do cabelo é afetada por tratamentos capilares levando a alteração na composição mineral do mesmo. Não há na literatura disponível, estudos detalhados que avaliaram o efeito da tintura na concentração de minerais em cabelo (Chojnacka et al., 2010). Não foi encontrado nenhum estudo que avaliou os efeitos de outros tipos de tratamento capilar como alisamento ou clareamento no conteúdo de substâncias químicas no cabelo. Chojnacka et al. (2006) verificaram que cabelos com tintura

continham mais Mn (140%) e menos Pb (250%), As (200%) e Hg (170%) do que cabelos com a cor natural.

Nos doadores de sangue, o tratamento capilar foi estatisticamente significativo para todos os metais na análise univariada sugerindo que o conteúdo de metais em cabelo é influenciada pelo tratamento capilar. Contudo, essa variável foi estatisticamente significativa no modelo múltiplo somente para os níveis de As. Indivíduos com tratamento capilar apresentavam 26% menos As em cabelo do que aqueles sem tratamento capilar.

A frequência de consumo de peixe foi outro fator que influenciou a concentração de As em cabelo, indivíduos que consomem peixe pelo menos uma vez por semana apresentaram 20% menos As em cabelo. Em peixe são encontradas formas orgânicas de As (arsenobetaina, arsenocolina, arsenolipídios e arsenosugar). Esses compostos são absorvidos, mas são eliminados intactos na urina, sem mostrar efeitos no organismo. Dessa forma, o As proveniente de peixe não é depositado no cabelo. Já no cabelo, é encontrada principalmente a forma inorgânica do As (Mandal et al., 2003).

O hábito de fumar, que é o principal determinante para níveis de Cd em sangue, não foi fator significativo para níveis de Cd em cabelo. Outros estudos não encontraram diferença no nível de Cd em cabelo de fumantes e não fumantes (Chojnacka et al., 2006; Szykowska et al., 2009).

No período de 2007 – 2009, a CETESB monitorou 25 poços localizados na RMSP e utilizados para abastecimento público de água, serviço, produção de águas minerais, além de nascentes. Desses pontos de monitoramento, 3 poços utilizados para captação de água para abastecimento público, um em

São Paulo e outros dois em Guarulhos, apresentaram valores acima do padrão de potabilidade de 0,1 mg/L (CETESB, 2010). A SABESP realiza semestralmente, nas zonas de captação dos sistemas produtores abastecidos por manancial superficial, análises da qualidade da água. Em 2009, apenas em um ponto a concentração de manganês ultrapassou o padrão de qualidade de 0,1 mg/L (Resolução Conama 357/05) (SABESP, 2009). Ressalta-se que o valor de 0,1 mg/L refere-se ao padrão organoléptico de potabilidade, pois acima deste valor o manganês em água causa sabor desagradável em bebidas e manchas em louças sanitárias e de lavanderia (WHO, 2011b).

Os níveis de Mn em cabelo foram influenciados pela origem da água de beber, indivíduos que consomem água mineral apresentam concentração de Mn em cabelo 27% mais baixa do que quem consome água da rede de abastecimento.

Residir em rua pavimentada diminuiu 60% o nível de Mn em cabelo. Esse fato também pode ser explicado pela deposição do metal presente na poeira no cabelo dos indivíduos que residem em áreas sem pavimentação da rua.

A maioria dos metais avaliados em cabelo apresentou fraca correlação entre si. Somente foi verificada forte correlação entre Mn-Cd e Pb-Cd, resultado semelhante encontrado em um estudo de exposição ocupacional. Mehra e Thakur (2012) avaliaram os níveis de metais em cabelo de trabalhadores de unidades de reciclagem do estado de Rajasthan, Índia, e verificaram forte correlação nos níveis de Mn-Cd, Mn-Pb e Cd-Pb no grupo exposto e no grupo controle (funcionários do escritório da empresa), mas quando avaliou-se um

grupo da população residente em Rajasthan não exposta ocupacionalmente, somente foi encontrado correlação forte entre Mn-Cd. Em outro estudo realizado na Polônia, verificou-se forte correlação entre Cd-Pb em cabelo de estudantes universitários (grupo controle), mas para os grupos expostos ocupacionalmente e na população residente próxima a área de disposição de fertilizantes foi verificada uma correlação significativa mas fraca (Szyrkowska et al., 2009).

Não há uma matriz única adequada para avaliação de todos os metais. Nos estudos de biomonitoramento humano nos diversos países (Estados Unidos, Canadá, Alemanha, República Checa e Coréia do Sul) a avaliação da exposição aos metais é realizada pela análise de urina e sangue. O As em urina, como já foi dito, é o biomarcador de exposição mais utilizado, pois o As é rapidamente eliminado do sangue. O Cd em urina e Cd em sangue são amplamente usados como biomarcadores de exposição ou carga corpórea de Cd na população geral. O Cd na urina representa a concentração de Cd que se acumula nos rins e o Cd em sangue, a exposição recente ao metal. Em indivíduos não expostos ocupacionalmente, mas com exposição a baixas doses há uma forte associação entre os níveis de Cd nos rins e o Cd no sangue (Akerstrom et al., 2013). O biomarcador de exposição ao Pb mais utilizado é Pb em sangue. A matriz de escolha para avaliação da exposição ao mercúrio depende da espécie de Hg de interesse. O Hg em urina é um biomarcador de exposição a Hg inorgânico, enquanto que o Hg em cabelo é um bom biomarcador de exposição ao metilmercúrio. Já os níveis de Hg total em sangue representam a exposição ao Hg inorgânico e orgânico.

O cabelo seria uma alternativa interessante para a avaliação de exposição aos metais devido a facilidade de coleta, armazenamento e transporte para análise em laboratório. Contudo, como ainda se conhece muito pouco, com exceção para o metilmercúrio, os mecanismos pelos quais os metais são incorporados ao cabelo dificultando relacionar os níveis de metais em cabelo e efeitos à saúde, essa matriz não é aceita (Harkins; Susten, 2003). Os resultados do presente estudo sugerem que os fatores que influenciam nos níveis de metais em sangue e cabelo são diferentes. Por exemplo, o Pb em sangue é mais elevado em homens devido a diferença hormonal, no cabelo a relação foi inversa. No caso do Cd, o hábito de fumar não foi preditor de exposição ao metal quando se avaliou o Cd em cabelo, sendo que em sangue, o hábito de fumar é um fator importante.

Outro fato que sugere diferenças entre a cinética de incorporação nas duas matrizes é a fraca correlação entre metais em sangue e cabelo dos doadores de sangue, mesmo para o mercúrio em que ambas matrizes são muito utilizadas na avaliação da exposição ao metal. Rodrigues et al (2008) também encontrou fraca correlação entre Pb em sangue e cabelo, e não observou correlação entre os níveis de Cu e Mn em cabelo e sangue. Para alguns metais, como As e Mn não foi verificada correlação, possivelmente pela diferença do que os biomarcadores representam em cada matriz, ou seja, em sangue representa exposição recente e em cabelo exposição por longo prazo.

7 CONCLUSÕES e RECOMENDAÇÕES

Os resultados deste estudo indicam que a população estudada não está exposta a concentrações preocupantes de Cd, Pb, Hg, Cu e Mn. A concentração média encontrada na população da RMSP foi semelhante a encontrada em estudos de biomonitoramento humano de outros países. Somente para As em sangue, a média geométrica foi superior aos valores encontrados em outros estudos no Brasil e em outros países.

Os principais fatores que influenciaram os níveis de Cd, Pb, Hg e Cu em sangue nos doadores confirmam os fatores descritos na literatura. A concentração de Pb em sangue foi influenciada pelo gênero, idade e nível de educação. O nível de Cd em sangue foi influenciado pelo hábito de fumar. Os determinantes de Hg em sangue foram frequência de consumo de peixe, nível de educação e idade. E os níveis de Cu em sangue foram influenciados pelo gênero e uso de medicamentos. Esses resultados sugerem que, apesar das perdas de amostra, o tamanho da amostra foi adequado para verificar diferenças de exposição na população estudada.

Os resultados deste estudo indicam que a exposição ao Cd está relacionada a atividades ocupacionais e estilo de vida (ex: habito de fumar), assim como a exposição ao metal Cu também está relacionada a estilo de vida. Já para os metais As, Pb e Hg, a exposição está relacionada a fatores sócio-econômicos. No caso do Hg a exposição também pode estar relacionada a

fatores ambientais, uma vez que o consumo de peixe é um fator fortemente associado aos níveis do metal tanto em sangue como em cabelo. A presença desse metal (na forma de metilmercúrio) em peixes é decorrência de contaminação ambiental passada ou atual.

No presente estudo os fatores que mais influenciaram os níveis de metais em sangue foram gênero e raça. No caso do mercúrio, o consumo de peixe foi outro fator determinante como observado em vários estudos que utilizaram o cabelo para avaliação de exposição a esse metal.

Os níveis de Hg, Cd, Cu e Pb em sangue apresentaram fraca correlação com os níveis em cabelo, indicando diferenças na cinética desses compostos nas duas matrizes ou a presença de diferentes espécies de metal em cada matriz. Recomenda-se a especiação do mercúrio para avaliar a contribuição das diferentes fontes de exposição para Hg inorgânico e orgânico.

Os estudos de BH devem ser realizados de maneira contínua para obtenção de dados históricos o que permite a análise de tendências e a avaliação de medidas de controle.

Os doadores de sangue são uma alternativa atraente para a realização de estudos de BH, em termos logísticos e éticos, por causa da facilidade da coleta da amostra biológica.

Recomenda-se que outros estudos com grupos da população não contemplados nesse estudo como crianças, gestantes que são suscetíveis aos efeitos tóxicos dos metais, sejam realizados para a avaliação da exposição.

8 ANEXOS

Anexo I Questionário

Projeto Piloto do I Inquérito Nacional de Populações Expostas a Substâncias Químicas

Questionário: Doadores de Sangue

ID (nº de identificação)		Data: ____/____/2009	
Posto de coleta:		Código do Posto:	
Entrevistador:		____	
I – DADOS PESSOAIS			
1- NOME COMPLETO:			
2- DATA DE NASCIMENTO: ____/____/19____		____ ANOS SEXO: 1 - MASCULINO 2 - FEMININO	
3- QUAL A SUA RAÇA/COR? 1 - BRANCA 2 - PRETA 3 - PARDA 4 - AMARELA 5 - INDÍGENA 9 - NS/NR			
4- NACIONALIDADE:		ESTADO:	
5 - ENDEREÇO RESIDENCIAL: Rua		Nº	
Compl:		BAIRRO:	
MUNICÍPIO:		E-MAIL:	
TELEFONE RESIDENCIAL:		CELULAR:	
6 – HÁ QUANTO TEMPO RESIDE NO ENDEREÇO ATUAL?		1 ____ anos 2 ____ meses 3 ____ dias	
7 – QUAL SEU ENDEREÇO RESIDENCIAL ANTERIOR?			
POR QUANTO TEMPO MOROU NESTE ENDEREÇO?		1 ____ anos 2 ____ meses 3 ____ dias	
ENDEREÇO (Rua/nº):		BAIRRO:	
MUNICÍPIO:		CEP:	
UF:		CEP:	
8 A - JÁ MOROU PRÓXIMO A DEPÓSITO DE LIXO INDUSTRIAL?		1 - SIM 2 – NÃO (pule para 9) 9 - NS/NR (pule para 9)	
8 B - POR QUANTO TEMPO?		1 ____ anos 2 ____ meses 3 ____ dias	
9 A - JÁ MOROU EM REGIÃO AGRÍCOLA?		1 - SIM 2 – NÃO (pule para 10) 9 - NS/NR (pule para 10)	
9 B - QUAL(IS) TIPO(S) DE CULTURA(S)?			
9 C - TEM CONHECIMENTO SE UTILIZAVAM PESTICIDAS?		1 - SIM 2 – NÃO (pule para 10) 9 - NS/NR (pule para 10)	
9 D - QUAL (IS)?			
10- TRABALHA ATUALMENTE?		1 - SIM 2 – NÃO (pule para 15) 9 - NS/NR (pule para 15)	
11- QUAL O RAMO DE ATIVIDADE 1 - Indústria 2 – Comércio 3- Rural 4 - Serviços 9 - NS/NR			
12 A - QUAL A SUA OCUPAÇÃO?			
12 B - HÁ QUANTO TEMPO TRABALHA NA OCUPAÇÃO?		1 ____ anos 2 ____ meses 3 ____ dias	
13- NOME DA EMPRESA ONDE TRABALHA? ESPECIFICAR O TIPO DE ATIVIDADE DA EMPRESA			
8 – Não se aplica/Trabalha em casa (pule para 15)			
14- QUAL O ENDEREÇO DA EMPRESA?			
Rua: _____		Nº _____	
Bairro: _____		Município: _____ CEP: _____	

15 A - JÁ TRABALHOU COM PESTICIDAS?	1 - SIM	2 - NÃO (pule para 16)	9 - NS/NR (pule para 16)					
15 B - NOME DA EMPRESA:								
15 C - QUAL O ENDEREÇO DA EMPRESA?								
Rua: _____ Nº _____								
Bairro: _____ Município: _____ Estado: _____ CEP: _____								
16 A - JÁ TRABALHOU COMO APLICADOR DE PESTICIDAS EM CAMPANHAS DE SAÚDE PÚBLICA?	1 - SIM	2 - NÃO (pule para 17)	9 - NS/NR (pule para 17)					
16 B - POR QUANTO TEMPO?	1 ____ anos	2 ____ meses	3 ____ dias					
16 C - QUAL(IS) O(S) PRODUTO(S) UTILIZADO(S)?								
17 A - JÁ TRABALHOU EM EMPRESAS DE TRANSFORMADORES E/OU CAPACITORES ELÉTRICOS?								
17 B - NOME DA EMPRESA:								
17 C - QUAL A ATIVIDADE QUE EXERCEU?								
17 D - POR QUANTO TEMPO?	1 ____ anos	2 ____ meses	3 ____ dias					
18 A - JÁ TRABALHOU EM INDÚSTRIA DE PRODUÇÃO DE SOLVENTES CLORADOS?								
18 B - NOME DA EMPRESA:								
18 C - QUAL A ATIVIDADE QUE EXERCEU?								
18 D - POR QUANTO TEMPO?	1 ____ anos	2 ____ meses	3 ____ dias					
19 - ATÉ QUE ANO DA ESCOLA COMPLETOU?								
01 - NUNCA FREQUENTOU, NÃO SABE LER E ESCREVER	07 - CURSOS TÉCNICOS DE NÍVEL MÉDIO INCOMPLETOS							
02 - NUNCA FREQUENTOU, MAS SABE LER E ESCREVER	08 - CURSOS TÉCNICOS DE NÍVEL MÉDIO COMPLETOS							
03 - ALFABETIZAÇÃO DE ADULTOS	09 - CURSO SUPERIOR INCOMPLETO							
4 ____ ANO OU SÉRIE (DE 1 A 4) DO 1º GRAU OU PRIMÁRIO	10 - CURSO SUPERIOR COMPLETO							
5 ____ ANO OU SÉRIE (DE 5 A 8) DO 1º GRAU OU GINÁSIO	11 - PÓS GRADUAÇÃO COMPLETA							
6 ____ ANO OU SÉRIE (DE 1 A 3) DO 2º GRAU OU COLEGIAL	99 - NS/NR							
20 - QUANTAS PESSOAS VIVEM NA SUA CASA, INCLUINDO VOCÊ? _____			99 - NS/NR					
21 A - QUANTAS PESSOAS, NA SUA CASA, TÊM RENDIMENTO? (SALÁRIO, ALUGUEL, OUTRAS FONTES, ETC.) _____			99 - NS/NR					
21 B - QUAL A RENDA TOTAL DA FAMÍLIA? R\$ _____			99999 - NS/NR					
22(A) - VOCÊ TEM ALGUMA ATIVIDADE DE LAZER/HOBBY (pintura, cerâmica, pesca, tiro com arma de fogo, outros)?								
22 (B) - QUAL ATIVIDADE?								
23- COM QUE FREQUÊNCIA CONSOME OS SEGUINTES ALIMENTOS?								
	Todos os dias	Cinco ou seis vezes na semana	Três ou quatro vezes na semana	Uma ou duas vezes na semana	Uma a três vezes no mês	Menos que uma vez por mês	Nunca	NS/NR
VISCERAS/MIUDOS	1	2	3	4	5	6	7	9
PEIXE	1	2	3	4	5	6	7	9
FRUTOS DO MAR	1	2	3	4	5	6	7	9
CARNE	1	2	3	4	5	6	7	9
FRANGO	1	2	3	4	5	6	7	9
ORIGEM ANIMAL (leite/ovos/queijo/iogurte/outros)	1	2	3	4	5	6	7	9

24 A - CRIA ALGUM TIPO DE ANIMAL PARA CONSUMO EM CASA?		1 - SIM	2 - NÃO (pule para 27)	9 - NS/NR (pule para 27)				
24 B - QUAL(IS)?								
25- COM QUE FREQUÊNCIA OS CONSUME?								
Todos os dias	Cinco ou seis vezes na semana	Três ou quatro vezes na semana	Uma ou duas vezes na semana	Uma a três vezes no mês	Menos que uma vez por mês	Nunca	NS/NR	
1	2	3	4	5	6	7	9	
26 A - OS ANIMAIS SÃO ALIMENTADOS COM RAÇÃO?			1 - SIM	2 - NÃO	9 - NS/NR			
26 B - OS ANIMAIS CONSUMEM ALIMENTOS PRODUZIDOS NO LOCAL OU PRÓXIMO?			1 - SIM	2 - NÃO	9 - NS/NR			
27 A - HÁ QUANTO TEMPO VOCÊ FEZ SUA ÚLTIMA REFEIÇÃO?		_____ Horas		99 - NS/NR				
27 B - O QUÊ VOCÊ COMEU E BEBEU?								
28- VOCÊ CONSUME BEBIDA ALCOÓLICA?								
1	SIM							
2	NÃO							
3	NUNCA BEBEU							
4	PAROU DE BEBER							
9	NS/NR							
29- COM QUE FREQUÊNCIA CONSUME AS SEGUINTE BEBIDAS ALCOÓLICAS?								
	RARAMENTE	DIARIAMENTE	MAIS DE 1 VEZ/SEMANA	FINAIS DE SEMANA	NS/NR			
DESTILADOS (cachaça, vodka, whisky, conhaque)	1	2	3	4	9			
VINHO	1	2	3	4	9			
CERVEJA	1	2	3	4	9			
OUTROS, ESPECIFICAR:	1	2	3	4	9			
30 A - FUMA CIGARROS ATUALMENTE?								
1	SIM							
2	NAO, NUNCA FUMOU							
3	NAO, EX-FUMANTE							
30 B - QUANTOS CIGARROS POR DIA?								
31 A - É PORTADOR(A) DE ALGUMA DOENÇA DIAGNOSTICADA POR MÉDICO?			1 - SIM	2 - NÃO (pule para 32)	9 - NS/NR (pule para 32)			
31 B - ESPECIFIQUE A PATOLOGIA:								
32- FAZ USO CONTÍNUO DE MEDICAÇÃO?			1 - SIM	2 - NÃO (pule para 33)				
QUAL MEDICAÇÃO?			HÁ QUANTO TEMPO?					
			1 ____ anos	2 ____ meses	3 ____ dias			
			1 ____ anos	2 ____ meses	3 ____ dias			
			1 ____ anos	2 ____ meses	3 ____ dias			
			1 ____ anos	2 ____ meses	3 ____ dias			
			1 ____ anos	2 ____ meses	3 ____ dias			
33 A - FAZ TRATAMENTO CAPILAR (clareamento, pintura, alisamento, escova progressiva, etc.)?			1 - SIM	2 - NÃO (pule para 34)	9 - NS/NR (pule para 34)			
33 B - ESPECIFIQUE O TIPO DE TRATAMENTO (clareamento, pintura, alisamento, escova progressiva, etc.):								

II – INFORMAÇÕES SOBRE A MORADIA								
34 A - VOCÊ REFORMOU OU PINTOU A SUA CASA NO ÚLTIMO ANO?		1 - SIM	2 – NÃO (pule para 35)	9 - NS/NR (pule para 35)				
34 B - HÁ QUANTO TEMPO?		1 ____ meses 2 ____ dias						
35- A RUA DA SUA RESIDÊNCIA É PAVIMENTADA (asfalto ou paralelepípedo)?		1 - SIM	2 - NÃO					
36- NA SUA RESIDÊNCIA VOCÊ USA INSETICIDAS PARA BARATAS, RATOS, CUPINS, FORMIGAS, PULGAS, CARRAPATOS, PIOLHOS, ETC?		1 - SIM	2 – NÃO (pule para 37)	9 - NS/NR (pule para 37)				
QUAL INSETICIDA?		PARA QUAL PRAGA?						
37- VOCÊ DEDETIZOU A CASA NOS ÚLTIMOS SEIS MESES?		1 - SIM	2 - NÃO	9 - NS/NR				
38- A ÁGUA DE BEBER DA SUA CASA É?								
1 - REDE								
2 - MINERAL								
3 - FONTE ALTERNATIVA, ESPECIFICAR: _____								
39- VOCÊ TEM HORTA EM CASA?		1 - SIM	2 – NÃO (encerre)					
40- VOCÊ CONSUME AS VERDURAS DA SUA HORTA?		1 - SIM	2 – NÃO (encerre)					
41- COM QUE FREQUÊNCIA AS CONSUME?								
Todos os dias	Cinco ou seis vezes na semana	Três ou quatro vezes na semana	Uma ou duas vezes na semana	Uma a três vezes no mês	Menos que uma vez por mês	Nunca	NS/NR	
1	2	3	4	5	6	7	9	
42- QUAL A ÁGUA QUE USA PARA IRRIGAR A HORTA?								
1 - REDE								
2 - MINERAL								
3 - FONTE ALTERNATIVA, ESPECIFICAR: _____								
43- VOCÊ UTILIZA PESTICIDAS PARA EVITAR E/OU ELIMINAR PRAGAS NA HORTA?		1 - SIM	2 – NÃO (encerre)	9 - NS/NR (encerre)				
QUAL PESTICIDA?		PARA QUAL PRAGA?			COM QUE FREQUÊNCIA			
					1 SEMANALMENTE			
					2 MENSALMENTE			
					3 SEMESTRALMENTE			
					4 ANUALMENTE			
					9 NS/NR			
Observações:								

Anexo II

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **27/11/2013**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **471/13** intitulado: **“EXPOSIÇÃO DA POPULAÇÃO ADULTA DA RMSP A CONTAMINANTES AMBIENTAIS: ASSOCIAÇÃO ENTRE O CONTEÚDO CORPÓREO DE METAIS E FATORES DE RISCO.”** apresentado pelo Departamento de **MEDICINA PREVENTIVA**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

9 REFERÊNCIAS

Aitio A, Bernard A, Fowler BA, Nordberg GF. Biological Monitoring and Biomarkers. In Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (ed). *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2007. Chap 4, p. 65-78.

Akerstrom M, Barregard L, Lundh T, Sallsten G. The relationship between cadmium in kidney and cadmium in urine and blood in an environmentally exposed population. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2013;268(3):286-93.

Alfvén T, Järup L, Elinder CG. Cadmium and lead in blood in relation to low bone mineral density and tubular proteinuria. *Environ Health Perspect*. 2002; 110:699-702.

Alkmim Filho JF; Germano A; Dibai WLS; Vargas EA; Melo MM. Assessment of heavy metal residues in Brazilian poultry and swine tissue. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2014;66(2):471-80.

Andrade ECB, Alves SP, Takase I. Avaliação do uso de ervas medicinais como suplemento nutricional de ferro, cobre e zinco. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2005;25:591-6.

Angerer J, Aylward LL, Haysc SM, Heinzowd B, Wilhelm M. Human

biomonitoring assessment values: approaches and data requirements. *Int J Hyg Environ Health*. 2011;214:348-60.

Angerer J, Ewers U, Wilhelm M. Human biomonitoring: state of the art. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210:201-28.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Monografias de agrotóxicos* [Internet]. Brasília: ANVISA [citado 05 fev. 2015]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Agrotoxicos+e+Toxicologia/Assuntos+de+Interesse/Monografias+de+Agrotoxicos> .

Appenzeller BMR, Tsatsakis AM. Hair analysis for biomonitoring of environmental and occupational exposure to organic pollutants: State of the art, critical review and future needs. *Toxicol Lett*. 2012;210:119-40.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for mercury*. Atlanta: ATSDR, 1999. 676p.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for copper*. Atlanta: ATSDR, 2004a. 314p.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Interaction profile for: lead, manganese, zinc, and copper*. Atlanta: ATSDR, 2004b. 140p.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Interaction profile for: arsenic, cadmium, chromium, and lead*. Atlanta: ATSDR, 2004c. 181p.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for arsenic*. Atlanta: ATSDR, 2007a. 559p.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for lead. Atlanta: ATSDR, 2007b. 582p.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for cadmium*. Atlanta: ATSDR, 2012a. 487p.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for manganese*. Atlanta: ATSDR, 2012b. 556p.

ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Addendum to the *toxicological profile for mercury (alkyl and dialkyl compounds)*. Atlanta: ATSDR, 2013. 168p.

Baeyens W, Vrijens J, Gao Y, Croes K, Schoeters G, Hond ED, Sioen I, Bruckers L, Nawrot T, Nelen V, Mieroop EVD, Morrens B, Loots I, Larebeke NV, Leermakers M. Trace metals in blood and urine of newborn/mother pairs, adolescents and adults of the Flemish population (2007–2011). *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217:878-90.

Barbosa AC, Jardim W, Dórea JG, Fosberg B, Souza J. Hair Mercury Speciation as a Function of Gender, Age, and Body Mass Index in Inhabitants of the Negro River Basin, Amazon, Brazil. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2001;40:439-44.

Barbosa Jr F, Tanus-Santos JE, Gerlach RF, Parsons PJ. A Critical Review of Biomarkers Used for Monitoring Human Exposure to Lead: Advantages,

Limitations, and Future Needs. *Environ Health Perspect.* 2005;113:1669-74.

Batáriová A, Spěváčková V, Beneš B, Čejchanová M, Šmíd J, Černá M. Blood and urine levels of Pb, Cd and Hg in the general population of the Czech Republic and proposed reference values. *Int J Hyg Environ Health.* 2006;209:359-66.

Batista B L, Rodrigues JL, Nunes JA, Souza VCO, Barbosa Jr. F. Exploiting dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry. (DRC-ICP-MS) for sequential determination of trace elements in blood using a dilute-and-shoot procedure. *Anal Chim Acta.* 2009;639:13-8.

Beneš B, Spěváčková V, Šmíd J, Batáriová A, Čejchanová M, Zítková L. Effects of age, BMI, smoking and contraception on levels of Cu, Se and Zn in the blood of the population in the Czech Republic. *Cent Eur J Publ Health.* 2005;13:202-7.

Bentlin FRS, Pozebon D, Depoi FS. Estudo comparativo de métodos de preparo de amostras de tinta para a determinação de metais e metalóides por técnicas de espectrometria atômica. *Quim Nova.* 2009;32(4):884-90.

Berglund M, Lind B, Björnberg KA, Palm B, Einarsson Ö, Vahter M. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. *Environ Health.* 2005;4:20.

Belgian Steering Committee on HBM. *National report on human biomonitoring in mothers and children.* 2013. 109 p.

Berlin M, Zalups RK, Fowler BA. Mercury. In Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT. In Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (ed). *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2007. Chap 33, p. 675-729.

BIREME. Descritores em ciências da Saúde. São Paulo, BIREME-OPAS-OMS, 2014. [citado 05 fev. 2015]. Disponível em: <http://decs.bvs.br/>.

Bjeremo H, Sand S, Nälsén C, Lundh T, Barbieri HE, Pearson M, Lindroos AK, Jönsson BAG, Barregård L, Darnerud PO. Lead, mercury, and cadmium in blood and their relation to diet among Swedish adults. *Food Chem Toxicol*. 2013;57:161-9.

Björnberg KA, Vahter M, Berglund B, Niklasson B, Blennow M, Sandborgh-Englund G. Transport of methylmercury and inorganic mercury to the fetus and breast-fed infant. *Environ Health Perspect*. 2005;113(10):1381-5.

Bocca B, Madeddu R, Asara Y, Tolu P, Marchal JA, Forte G. Assessment of reference ranges for blood Cu, Mn, Se and Zn in a selected Italian population. *J Trace Elem Med Biol*. 2011;25:19-26.

Braga M. Non-parametric age related centile curves for blood lead levels in blood donors from Northern Italy. *Sci Total Environ*. 1992; 120: 173-84.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005. Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. [citado 05 fev. 2015].

Disponível em:

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1884970047457811857dd53fbc4c6735/RDC_269_2005.pdf?MOD=AJPERES

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC n. 42, de 29 de agosto de 2013. Dispõe sobre o Regulamento Técnico MERCOSUL sobre Limites Máximos de Contaminantes Inorgânicos em Alimentos. Diário Oficial da União, Brasília (DF) 2013 ago 30.

Brasil. Presidência da República. Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 11.762, de 1º de agosto de 2008. Fixa o limite máximo de Pb permitido na fabricação de tintas imobiliárias e de uso infantil e escolar, vernizes e materiais similares e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília (DF) 2008 ago 4.

Buchancová J , Knizková M, Hýllová D, Vrlík M, Mesko D, Klimentová G, Gálíková E. Content of the selected trace elements (Al, As, Cd, Cu, Fe, Hg, Mn, Ni, Pb, Zn) in blood, urine and hair of blood donors without occupational exposure to these metals [abstract]. *Centr. Eur. Publ.Hlth.* 1994; 2: 82-7, 1994.

Calafat AM. The U.S. National Health and Nutrition Examination Survey and human exposure to environmental chemicals. *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215:99-101.

Caldwell KL, Jones RL, Verdon CP, Jarrett JM, Caudill SP, Osterloh JD. Levels of urinary total and speciated arsenic in the US population: National Health and

Nutrition Examination Survey 2003–2004. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2009;19:59-68.

Callan AC, Hinwood AL, Ramalingam M, Boyce M, Heyworth J, McCafferty P, Odland JØ. Maternal exposure to metals – Concentrations and predictors of exposure. *Environ Res*. 2013;126:111-7.

Cañas AI, Cervantes-Amat M, Esteban M, Ruiz-Moraga M, Pérez-Gómez B, Mayor J, Castaño A, BIOAMBIENT.ES. Blood lead levels in a representative sample of the Spanish adult population: The BIOAMBIENT.ES project. *Int J of Hyg Environ Health*. 2014;217:452-9.

Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 µg per deciliter. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1517-26.

Cantanhede LB, Lima JB, Lopes GS, Farias RF, Bezerra CWB. Uso de sílica e sílica-titânia organofuncionalizadas para a remoção de Cu(II) em aguardentes. *Ciênc Tecnol Aliment*. 2005;25(3):500-5

Carneiro MTWD, Carmem L., Silveira CLP, Miekeley N, Fortes LMC. Intervalos de referência para elementos menores e traço em cabelo humano para a população da cidade do Rio de Janeiro – Brasil. *Quim. Nova*. 2002;25:37-45.

Carvalho FM, Silvany Neto AM, Tavares TM, Costa ACA, Chaves CR, Nascimento LD, Reis MA. Chumbo no sangue de crianças e passivo ambiental de uma fundição de chumbo no Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2003;

13(1):19-23.

Castaño A, Sánchez-Rodríguez JE, Cañas A, Esteban M, Navarro C, Rodríguez-García AC, Arribas M, Díaz G, Jiménez-Guerrero JA. Mercury, lead and cadmium levels in the urine of 170 Spanish adults: a pilot human biomonitoring study. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215:191-5.

Casteleyn L, Biot P, Viso AC. From human biomarkers to human biomonitoring in environmental health in Europe. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire. Maubeuge: InVS*. 2009; p. 1.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals*. Atlanta: CDC; 2009. [citado 05 fev. 2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/exposurereport>.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Lead in Drinking Water and Human Blood Lead Levels in the United States. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2012; S 61.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Lead. Standard Surveillance Definitions and Classifications. [Internet]. 2013 [citado 05 fev. 2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nceh/lead/data/definitions.htm>.

CDC. Centers for Disease Control and Prevention. *Chemicals in the Fourth Report*. Updated Tables. Atlanta: CDC; 2014. [citado 05 fev. 2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/exposurereport>.

Černá M, Krsková A, Čejchanová M, Spěváčková V. Human biomonitoring in

the Czech Republic: an overview. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215:109-19.

CETESB. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. Relatório de qualidade das águas subterrâneas do estado de São Paulo: 2007-2009 [Internet]. São Paulo: CETESB, 2010. 258 p. [citado 05 fev. 2015]. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br/agua/aguas-subterraneas/111-publicacoes-e-relatorios>.

CETESB. Companhia Ambiental do Estado de São Paulo. *Relação de áreas contaminadas e reabilitadas no Estado de São Paulo*. Texto explicativo [Internet]. São Paulo: 2013. [citado 04 fev. 2015]. Disponível em: <http://www.cetesb.sp.gov.br/userfiles/file/areas-contaminadas/2013/texto-explicativo.pdf>.

Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, Chen CJ. Ingested Arsenic, Cigarette Smoking, and Lung Cancer Risk A Follow-up Study in Arseniasis-Endemic Areas in Taiwan. *JAMA*. 2004;292:2984-90.

Chen L, Jin T, Huang B, Chang X, Lei L, Nordberg GF, Nordberg M. Plasma Metallothionein Antibody and Cadmium-Induced Renal Dysfunction in an Occupational Population in China. *Toxicol Sci*. 2006; 91:104-12.

Chen Y, Factor-Litvak P, Howe GR, Graziano JH, Brandt-Rauf P, Parvez F, van Geen A, Ahsan H. Arsenic exposure from drinking water, dietary intakes of B vitamins and folate, and risk of high blood pressure in Bangladesh: a population-based, cross-sectional study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(5):541-52.

Chojnacka K, Górecka H, Górecki H. The effect of age, sex, smoking habit and hair color on the composition of hair. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2006;22:52-7.

Chojnacka K, Zielińska A, Górecka H, Dobrzański Z, Górecki H. Reference values for hair minerals of Polish students. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2010;29:314-9.

Clark NA, Teschke K, Rideout K, Copes R. Trace element levels in adults from the west coast of Canada and associations with age, gender, diet, activities, and levels of other trace elements. *Chemosphere*. 2007;70:155-64

Clifton JC. Mercury Exposure and Public Health. *Pediatr Clin N Am*. 2007; 54:237-69.

Coelho P, García-Lestón J, Costa S, Costa C, Silva S, Fuchs D, Geisler S, Dall'Armi V, Zoffoli R, Bonassi S, Pásaro E, Laffon B, Teixeira JP. Immunological alterations in individuals exposed to metal(loid)s in the Panasqueira mining area, Central Portugal. *Sci Total Environ*. 2014;475:1-7

Coronado-González JA, Del Razo LM, García-Vargas G, Sanmiguel-Salazar F, Escobedo-de la Peña J. Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico. *Environ Res*. 2007;104:383-9

De Capitani. Metabolismo e toxicidade do Pb na criança e no adulto. *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2009;42:278-86.

Della Rosa HV, Siqueira MEPB, Colacioppo S. Monitoramento ambiental e biológico. In: Oga S, Camargo MMA, Batistuzzo, JAO. (Org.). *Fundamentos de*

Toxicologia. 3a ed. São Paulo: Atheneu, 2008. Parte 3, p. 241-260.

Díez S, Montuori P, Pagano A, Sarnacchiaro P, Bayona JM, Triassi M. Hair mercury levels in an urban population from southern Italy: fish consumption as a determinant of exposure. *Environ Int*. 2008;34(2):162-7.

Díez S, Esbrí JM, Tobias A, Higuera P, Martínez-Coronado A. Determinants of exposure to mercury in hair from inhabitants of the largest mercury mine in the world. *Chemosphere*. 2011;84:571-7.

Ducoffre G, Claeys F, Bruaux P. Lowering Time Trend of Blood Lead Levels in Belgium since 1978. *Environ Res*. 1990;51:25-34.

EFSA. Cadmium in food. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. *EFSA Journal*. 2009a;980:139.

EFSA. Scientific Opinion on Arsenic in Food. *EFSA Journal*. 2009b; 7(10):1351

EFSA. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for manganese. *EFSA Journal*. 2013; 11(11):3419.

Ekino S, Susa M, Ninomiya T, Imamura K, Kitamura T. Minamata disease revisited: An update on the acute and chronic manifestations of methyl mercury poisoning. *J Neurol Sci*. 2007;262:13144.

Ellingsen DG, Horn N, Aaseth J. Copper. In Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT, (ed)rs. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2007. Chap 26, p. 529-46.

Esteban M, Castaño A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: A review. *Environ Int.* 2009;35:438-49.

Ettinger AS, Wengrovitz AG. *Guidelines for the identification and management of lead exposure in pregnant and lactating women.* Atlanta: CDC, 2010.

Falq G, Zeghnoun A, Pascal M, Vernay M, Strat YL, Garnier R, Olichon D, Bretin P, Castetbon K, Fréry N. Blood lead levels in the adult population living in France the French Nutrition and Health Survey (ENNS 2006–2007). *Environ Int.* 2011;37:565-71.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA: Pfizer will voluntarily suspend sale of animal drug 3-Nitro. [Internet]. 2011. [citado 04 fev 2015] Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm258342.htm>.

Faial K, Deus R, Deus S, Neves R, Jesus I, Santos E, Alves CN, Brasil D. Mercury levels assessment in hair of riverside inhabitants of the Tapajós River, Pará State, Amazon, Brazil: Fish consumption as a possible route of exposure. *J Trace Elem Med Biol.* In press 2014.

Forte G, Madeddu R, Tolu P, Asara Y, Juan A, Marchal JA, Bocca B. Reference intervals for blood Cd and Pb in the general population of Sardinia (Italy). *Int J Hyg Environ Health.* 2011;214:102-9.

Fowler BA, Chou CHS, Jones RL, Chen CJ. Arsenic. In Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (ed). *Handbook on the Toxicology of Metals.* 3rd ed.

San Diego: Elsevier; 2007. Chap 19, p. 367-406.

Fréry N, Vandentorren S, Etchevers A, Fillol C. Highlights of recent studies and future plans for the French human biomonitoring (HBM) programme. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215:127-32.

Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. *Toxicology*. 2003;189:147-63.

García-Esparza MA, Capri E, Pirzadeh P, Trevisan M. Copper content of grape and wine from Italian farms. *Food Addit Contam*. 2006;23(3):274-80.

Gil F, Hernández AF, Márquez C, Femia P, Olmedo P, López-Guarnido O, Pla A. Biomonitorization of cadmium, chromium, manganese, nickel and lead in whole blood, urine, axillary hair and saliva in an occupationally exposed population. *Sci Total Environ*. 2011;409(6):1172-80.

Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int*. 2005;153:39–44.

Guan H, Piao FY, Li XW, Li QJ, Xu L, Yokoyama K. Maternal and fetal exposure to four carcinogenic environmental metals. *Biomed Environ Sci*. 2010;23(6):458-65.

Harkins DK, Susten AS. Hair analysis: exploring the state of the science. *Environ Health Perspect*. 2003;111:576-8.

Health Canada. *Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada*. Ontario, 2010.

Heitland P, Köster HD. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP–MS. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20:253-62.

Henn BC, Schnaas L, Ettinger AS, Schwartz J, Lamadrid-Figueroa H, Hernández-Avila M, Amarasiriwardena C, Hu H, Bellinger DC, Wrigth RO, Téllez-Rojo MM. Associations of Early Childhood Manganese and Lead Coexposure with Neurodevelopment. *Environ Health Perspect*. 2012;120:126-31.

Hopenhayn-Rich C, Biggs ML, Smith AH. Lung and kidney cancer mortality associated with arsenic in drinking water in Córdoba, Argentina. *Int J Epidemiol*. 1998;27(4):561-9.

Hsueh YM, Cheng GS, Wu MM, Yu HS, Kuo TL, Chen CJ. Multiple risk factors associated with arsenic-induced skin cancer: effects of chronic liver disease and malnutritional status. *Br J Cancer*. 1995;71(1):109-14.

Huang M, Chen X, Shao D, Zhao Y, Wang W, Wong MH. Risk assessment of arsenic and other metals via atmospheric particles, and effects of atmospheric exposure and other demographic factors on their accumulations in human scalp hair in urban area of Guangzhou, China. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2014;102:84-92.

IARC. International Agency for Research on Cancer. *Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry*. Lyon: IARC;1993.

(IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans)

IARC. International Agency for Research on Cancer. *A review of human carcinogens: Inorganic and Organic Lead Compounds*. Lyon: IARC;2006. (IARC

monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans)

IARC. International Agency for Research on Cancer. *A review of human carcinogens: arsenic, metals, fibres, and dusts*. Lyon: IARC; 2012 (IARC

monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans)

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico e Contagem da População 2010. Sistema IBGE de recuperação automática (SIDRA) [Internet] 2015 [citado fev. 2015]. Disponível em:

<http://www.sidra.ibge.gov.br/>.

Ikeda M, Ohashi F, Fukui Y, Sakuragi S, Moriguchi J. Cadmium, chromium, lead, manganese and nickel concentrations in blood of women in non-polluted areas in Japan, as determined by inductively coupled plasma-sector field-mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health*.2011;84:139-50

Järup L, Åkesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009;238:201-8.

JECFA. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Evaluation of certain contaminants in food: seventy-second report of the Joint FAO/WHO*

Expert Committee on Food Additives. Geneva: WHO, 2011, 105p. (WHO technical report series n. 959).

Jeong SU, Lee CK, Suh CH, Kim KH, Son BC, Kim JH, Lee JT, Lee SW, Park YB, Lee JW, Yu SD, Moon CS, Kim DH, Lee SY. Blood lead concentration and related factors in Korea from the 2008 national survey for environmental

Jin L, Liu J, Ye B, Ren A. Concentrations of selected heavy metals in maternal blood and associated factors in rural areas in Shanxi Province, China. *Environ Int.* 2014;66:157–64.

pollutants in the human body. *Int J Hyg Environ Health.* 2014;217(8):871-7.

Jin T, Nordberg G, Ye T, Bo M, Wang H, Zhu G, Kong Q, Bernard A. Osteoporosis and renal dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *Environ Res.* 2004;96:353-9.

Joas R, Casteleyn L, Biot P, Kolossa-Gehring M, Castano A, Angerer J, Schoeters G, Sepai O, Knudsen LE, Joas A, Horvat M, Bloemen L. Harmonised human biomonitoring in Europe: Activities towards an EU HBM framework. *Int J Hyg Environ Health.* 2012;215:172-5.

Karagas MR, Choi AL, Oken E, Horvat M, Schoeny R, Kamai E, Cowell W, Grandjean P, Korrick S. Evidence on the human health effects of low-level methylmercury exposure. *Environ Health Perspect.* 2012;120:799-806.

Kira CS. *Determinação de valores de referência para chumbo, cádmio, mercúrio e níquel em sangue de crianças e adultos da cidade de São Paulo*

[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Kuno R, Roquetti MH, Becker K, Seiwert M, Gouveia N. Reference values for lead, cadmium and mercury in the blood of adults from the metropolitan area of Sao Paulo, Brazil. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216:243-9.

Kuno R, Roquetti-Humaytá MH, Kummrow F, Kitano GM, Silva FF, Yanagi Y. Factors related to blood lead levels in a group of individuals without occupational exposure [CD-ROM]. In: XIth International Congress of Toxicology (ICT XI), 2007 Montreal, Canada.

Kuno R, Roquetti MH, Umbuzeiro GA. Indicadores biológicos de exposição: ocupacional x ambiental. *Interfacehs*. 2009;4:1-13.

Labanca RA, Glória MBA, Gouveia VJP, Afonso RJCF. Determinação dos teores de cobre e grau alcoólico em aguardentes de cana produzidas no estado de Minas Gerais. *Quim Nova*. 2006;29(5):1110-3

L'Abbate N, Cassano F, Rana F, Gagliardi T, Giacomantonio A. Blood lead and erythrocyte protoporphyrin levels in the general population of an area in Southern Italy [abstract]. *Med Lav*. 1991;82:336-40.

Landrigan P, Nordberg M, Lucchini R, Nordberg G, Grandjean P, Iregren A, Alessio L. The Declaration of Brescia on prevention of the neurotoxicity of metals June 18, 2006. *Am J Ind Med*. 2007;50(10):709-11.

Lee JW, Lee CK, Moon CS, Choi IJ, Lee KJ, Yi SM, Jang BK, Yoon BJ, Kim DS, Peak D, Sul D, Oh E, Im H, Kang HS Kim JH, Lee JT, Kim K, Parko KL, Ahn R,

Park SH, Kim SC, Park CH, Lee JH. Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: Heavy metals in the blood or urine of the Korean population. *Int J Hyg Environ Health*. 2012;215:449-57

Lemos MMG, Modesto RP, Ruby EC, Toffoli FF, Souza JB, Barbour EDA, Freitas RA, Silva CM, Oliveira DEC. Valores da condição da qualidade dos solos da bacia hidrográfica do Alto Tietê – UGRHI 6 e região metropolitana de São Paulo – RMSP. São Paulo: CETESB, 2008. 70p.

Liu J, Goyer RA, Waalkes MP. Metals. In Klaassen, CD. (ed.). Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008. Chap. 23, p. 931-79.

Machado LL. *Cádmio, chumbo e mercúrio em medicamentos fitoterápicos* [dissertação]. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 2001.

Mandal BK, Ogra Y, Suzuki KT. Speciation of arsenic in human nail and hair from arsenic-affected area by HPLC-inductively coupled argon plasma mass spectrometry. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;189(2):73-83.

Marshall G, Ferreccio C, Yuan Y, Bates MN, Steinmaus C, Selvin S, Liaw J, Smith AH. Fifty-year study of lung and bladder cancer mortality in Chile related to arsenic in drinking water. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(12):920-8.

McDowell MA, Dillon CF, Osterloh J, Bolger PM, Pellizzari E, Fernando R, Oca RM, Schober SE, Sinks T, Jones RL, Mahaffey KR. Hair mercury levels in U.S.

children and women of childbearing age: reference range data from NHANES 1999–2000. *Environ Health Perspect.* 2004;112:1165-71.

McKelvey W, Gwynn RC, Jeffery N, Kass D, Thorpe LE, Garg RK, Palmer CD, Parsons PJ. A biomonitoring study of lead, cadmium, and mercury in the blood of New York city adults. *Environ Health Perspect.* 2007;115:1435-41.

Mehra R, Thakur AT. Relationship between lead, cadmium, zinc, manganese and iron in hair of environmentally exposed subjects. *Arabian J Chem.* In press 2012.

Menke A, Muntner P, Batuman V, Silbergeld EK, Guallar E. Blood lead below 0.48 mmol/L (10 mg/dL) and mortality among US adults. *Circulation.* 2006;114:1388-94.

Milatovic D, Zaja-Milatovic S, Gupta RC, Yu Y, Aschner M. Oxidative damage and neurodegeneration in manganese-induced neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;240(2):219-25.

Montes S, Riojas-Rodríguez H, Sabido-Pedraza E, Ríos C. Biomarkers of manganese exposure in a population living close to a mine and mineral processing plant in Mexico. *Environ Res.* 2008;106:89-95.

Montuori P; Jover E; Díez S; Ribas-Fitó N; Sunyer J; Triassi M; Bayona JM. Mercury speciation in the hair of pre-school children living near a chlor-alkali plant. *Sci Total Environ.* 2006;369:51-8

Morgano MA, Rabonato LC, Milani RF, Miyagusku L, Balian SC. Assessment of

trace elements in fishes of Japanese foods marketed in Sao Paulo (Brazil). *Food Control*. 2011;22(5):778-85.

Nachman KE, Baron PA, Raber G, Francesconi KA, Navas-Acien A, David C. Love DC. Roxarsone, inorganic arsenic, and other arsenic species in chicken: a u.s.-based market basket sample. *Environ Health Perspect*. 2013;121:818-24.

Navas-Acien A, Silbergeld EK, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Arsenic Exposure and Prevalence of Type 2 Diabetes in US Adults. *JAMA*. 2008;300(7):814-822.

Nawrot TS, Thijs L, Den Hond EM, Roels HA, Staessen JA. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2002;16:123-31.

Nobre CA, Young AF, Saldiva P, Marengo JA, Nobre AD, Alves Jr S, Silva GCM, Lombardo M. *Vulnerabilidade das megacidades brasileiras às mudanças climáticas: região metropolitana de São Paulo*. 2010.

Noonan CW, Sarasua SM, Campagna D, Kathman SJ, Lybarger JA, Mueller PW. Effects of exposure to low levels of environmental cadmium on renal biomarkers. *Environ Health Perspect*. 2002;110:151-5.

Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M, Friberg LT. Cadmium. In Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT, (ed). *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2007. Chap 234, p. 445-86.

Nunes JA, Batista BL, Rodrigues JL, Caldas NM, Neto JAG, Barbosa Jr F. A simple method based on ICP-MS for estimation of background levels of arsenic,

cadmium, copper, manganese, nickel, lead, and selenium in blood of the Brazilian population. *J Toxicol Environ Health A* . 2010;73:878-87.

Oliveira TA. *Metais presentes na água e em tecidos de peixes da represa Billings: uma avaliação temporal* [dissertação]. São Paulo: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, Universidade de São Paulo; 2012.

Paoliello MMB, Gutierrez PR, Turini CA, Matsuo M, Mezzaroba L, Barbosa DS, Carvalho SRQ, Alvarenga ALP, Rezende MI, Figueiroa GA, Leite VGM, Gutierrez AC, Lobo BCR, Cascales RA. Valores de referência para plumbemia em uma população urbana do Sul do Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2001;9:315-9.

Paoliello MMB, De Capitani EM, Cunha FG, Matsuo T, Carvalho MF, Sakuma A, Figueiredo BR. Exposure of children to lead and cadmium from a mining area of Brazil. *Environ Res*. 2002;88:120-8.

Paustenbach D, Galbraith D. Biomonitoring and Biomarkers: Exposure Assessment Will Never Be the Same. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1143-9.

Pedrozo MFM. Toxicovigilância (monitorização) da exposição de populações a agentes tóxicos. In: Azevedo FA; Chasin AAM (Coord.). *As bases toxicológicas da ecotoxicologia*. São Carlos: RiMa, 2003. Cap 6, p. 167-220.

Pedrozo MFM, Kuno R. Contaminantes da água e do solo. In OGA S; Camargo MMA; Batistuzzo JAO (Org). *Fundamentos de Toxicologia*. 4 ed. São Paulo:

Atheneu Editora, 2014, p. 195-215.

Peña-Fernández A, González-Muñoz MJ, Lobo-Bedmar MC. Establishing the importance of human health risk assessment for metals and metalloids in urban environments. *Environ Int.* 2014;72:176-85

Pichery C, Bellanger M, Zmirou-Navier D, Fréry N, Cordier S, Roue-Legall A, Hartemann P, Grandjean P. Economic evaluation of health consequences of prenatal methylmercury exposure in France. *Environ Health.* 2012;10:53.

Pirard C, Koppen G, De Cremer K, Van Overmeire I, Govarts E, Dewolf MC, Van De Mierop E, Aerts D, Biot P, Casteleyn L, Kolossa-Gehring M, Schwedler G, Angerer J, Koch HM, Schindler BK, Castaño A, Esteban M, Schoeters G, Den Hond E, Sepai O, Exley K, Horvat M, Bloemen L, Knudsen LE, Joas R, Joas A, Van Loco J, Charlier C. Hair mercury and urinary cadmium levels in Belgian children and their mothers within the framework of the COPHES/DEMOCOPHES projects. *Sci Total Environ.* 2014;472:730-40.

Popovic M, McNeill FE, Chettle DR, Webber CE, Virginia Lee C V, Kaye WE. Impact of Occupational Exposure on Lead Levels in Women. *Environ Health Perspect.* 2005;113:478-84

Prista, J, Uva, AS. A utilização de indicadores biológicos em saúde ocupacional. *Revista Portuguesa de Saúde Pública.* 2006; 6:45-54.

Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Chowdhury IA, Faruquee MH, Axelson O. Hypertension and arsenic exposure in Bangladesh. *Hypertension.* 1999;

33(1):74-8.

Rahman M, Tondel M, Ahmad SA, Axelson O. Diabetes Mellitus Associated with Arsenic Exposure in Bangladesh *Am J Epidemiol.* 1998;148(2):198-203.

Rambousková J, Krsková A, Slavíková M, Čejchanová M, Černá M. Blood levels of lead, cadmium, and mercury in the elderly living in institutionalized care in the Czech Republic. *Exp Gerontol.* 2014;58:8–13.

Rodrigues JL, Batista BL, Nunes JA, Passos CJS, Barbosa Jr F. Evaluation of the use of human hair for biomonitoring the deficiency of essential and exposure to toxic elements. *Sci Total Environ.* 2008;405: 370-6.

Rudnai P. Levels of lead in children's blood. Budapeste: Euro WHO, 2009. (Fact sheet 4.5)

SABESP. Departamento de recursos hídricos. Qualidade da água captada nos sistemas produtores da RMSP. Resolução Conama 357/05 (parâmetros inorgânicos) [Internet]. São Paulo, 2009 [citado 04 fev. 2015]. Disponível em: http://site.sabesp.com.br/uploads/file/monitoramento/conama_357_2009_inorganico.pdf.

Sakuma AM, De Capitani EM, Tiglia P. Arsenio. In Azevedo FA, Chasin AAM. *Metais: gerenciamento da toxicidade*. São Paulo: Editora Atheneu, 2003, cap. 8, p. 203-38.

Sakuma AM, De Capitani EM, Figueiredo BR, Maio FD, Paoliello MMB, Cunha FG, Duran MC. Arsenic exposure assessment of children living in a lead mining area in Southeastern Brazil. *Cad Saúde Pública.* 2010;26:391-8.

Saint-Jacques N, Parker L, Brown P, Dummer TJ. Arsenic in drinking water and urinary tract cancers: a systematic review of 30 years of epidemiological evidence. *Environ Health*. 2014;13:44

Salehi Z, Esmaili-Sari A. Hair mercury levels in pregnant women in Mahshahr, Iran: Fish consumption as a determinant of exposure. *Sci Total Environ*. 2010;408:4848-54.

Šarić M, Lucchini R. Manganese. In Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT (ed). *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2007. Chap 32, p. 645-74.

Schulz C, Angerer J, Ewers U, Kolossa-Gehring M. The German human biomonitoring. *Int J Hyg Environ Health*. 2007; 210: 373–82.

Schulz C, Wilhelm M, Heudorf U, Kolossa-Gehring M. Update of the reference and HBM values derived by the German Human Biomonitoring Commission. *Int J Hyg Environ Health*. 2011;215:26-35.

Skerfving S, Bergdahl IA . Lead. In Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M, Friberg LT, (ed)rs. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. San Diego: Elsevier; 2007. Chap 31, p. 599-643.

Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, Steinmaus S, Bates MN, Selvin S. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect*. 2006; 114:1293-6.

Srogi K. Hair analysis for monitoring environmental pollution and the resulting human exposure to trace metals: An overview. *Environnement, Risques & Santé*. 2006;5(5):391-405.

Szynkowska MI, Pawlaczyk A, Wojciechowska E, Sypniewski S, Paryjczak T. Human Hair as a Biomarker in Assessing Exposure to Toxic Metals. *Polish J of Environ Stud*. 2009;18:1151-61.

Thomas LDK, Hodgson S, Nieuwenhuijsen M, Jarup L. Early kidney damage in a population exposed to cadmium and other heavy metals. *Environ Health Perspect*. 2009;117:181-4.

Torra M, Rodamilans M, Montero, Farré C, Corbella J. Estudio de la exposición al plomo en la población de Barcelona: evolución cronológica entre 1984 y 1995 [abstract]. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:601-3.

Turnlund JR, Keyes WR, Anderson HL, Acord LL. Copper absorption and retention in young men at three levels of dietary copper by use of the stable isotope $^{65}\text{Cu}^{1-4}$. *Am J Clin Nutr*. 1989;49:870-8.

Tyrrell J, Melzer D, Henley W, Galloway TS, Osborne NJ. Associations between socioeconomic status and environmental toxicant concentrations in adults in the USA: NHANES 2001-2010. *Environ Int*. 2011;39:328-35.

UBA. Umwelt Bundes Amt. Substance Monograph: Arsenic - Reference Value in Urine. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*. 2003;46(12):1098-106.

UBA. Umwelt Bundes Amt. *Hair analysis in environmental medicine*. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz. 2005;48 (2):246-50.

UNEP. United Nations Environment Programme. Final review of scientific information on lead. Geneva: UNEP Chemicals Branch, 2010.

UNEP. United Nations Environment Programme. *Global mercury assessment 2013: sources, emissions, releases and environmental transport*. Geneva: UNEP Chemicals Branch, 2013.

USGS. U.S. Geological Survey. Mineral Commodity Summaries 2015. Virginia: U.S. Geological Survey, 2015. 196p.

Vahter M, Concha G. Role of Metabolism in Arsenic Toxicity. *Pharmacol Toxicol*. 2001;89:1-5.

Vahter M, Åkesson A, Lidén C, Ceccatelli S, Berglund M. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. *Environ Res*. 2007;104:85–95.

Veiga Junior VF, Pinto AC. Plantas medicinais: cura segura? *Quim Nova*. 2005; 28:519-28.

Viana GFS; Garcia KS; Menezes –Filho JA. Assessment of carcinogenic heavy metal levels in Brazilian cigarettes. *Environ Monit Assess*. 2011;181:255-65.

Wang G, Fowler BA. Roles of biomarkers in evaluating interactions among mixtures of lead, cadmium and arsenic. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008; 233:92-

9.

Wang T, Fu J, Wang Y, Liao C, Tao Y, Jiang G. Use of scalp hair as indicator of human exposure to heavy metals in an electronic waste recycling area. *Environ Pollut.* 2009;157(8-9):2445-51.

WHO. World Health Organization. *Human exposure assessment.* Geneva: WHO; 2000. (Environmental Health Criteria 214).

WHO. World Health Organization. *Biomarkers in risk assessment: validity and validation.* Geneva: WHO; 2001. (Environmental Health Criteria 222).

WHO. World Health Organization. *Copper in drinking-water.* Geneva: WHO; 2004. (Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality).

WHO. World Health Organization. *Mercury in drinking-water.* Geneva: WHO; 2005. (Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality).

WHO. World Health Organization. *Health risks of heavy metals from long-range transboundary air pollution.* Copenhagen: WHO, 2007a.

WHO. World Health Organization. *Exposure to mercury: a major public health concern.* Geneva: WHO, 2007b.

WHO. World Health Organization. *Exposure to arsenic: a major public health concern.* Geneva: WHO; 2010a.

WHO. World Health Organization. *Action is needed on chemicals of major public health concern*. Geneva: WHO; 2010b.

WHO. World Health Organization. *Arsenic in drinking-water*. Geneva: WHO; 2011a. (Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality).

WHO. World Health Organization. *Manganese in drinking-water*. Geneva: WHO, 2011b. (Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality).

WHO. World Health Organization. *Guidelines for drinking-water quality*. 4 ed. Geneva: WHO; 2011c. [citado 05 out. 2014]. Disponível em: <http://www.who.int/water_sanitation_health/publications/2011/dwq_guidelines/en/index.html>.

WHO. World Health Organization. *Arsenic*. Geneva: WHO, 2012. (Fact sheet N°372).

Yasutake A, Matsumoto M, Yamaguchi M, Hachiya N. Current hair mercury levels in Japanese for estimation of methylmercury exposure. *J Health Sci*. 2004;50(2):120-5.

Zheng W, Zhao Q, Slavkovich V, Aschner M, Graziano JH. Alteration of iron homeostasis following chronic exposure to manganese in rats. *Brain Res*. 1999;833(1):125-32.