

Exposição a metais em população adulta residente em áreas industriais: revisão sistemática da literatura

Exposure to metals in the adult population living in industrial areas: a systematic review of the literature

Élida de Albuquerque Campos (<https://orcid.org/0000-0003-1604-8845>)¹

Ilce Ferreira da Silva (<https://orcid.org/0000-0002-7134-3030>)²

Carmen Freire Warden (<http://orcid.org/0000-0001-7370-1842>)³

Abstract *This study aimed to review studies of human biomonitoring (HBM) that evaluated exposure to lead (Pb), cadmium (Cd), mercury (Hg), nickel (Ni), arsenic (As) and manganese (Mn) in adults living close to industrial areas. A systematic review of studies was selected, without initial date limit through to December 2017, from the MEDLINE and BVS databases. Original studies in English, Portuguese or Spanish conducted among the adult population using blood and/or urine as biomarkers were included. The articles were evaluated according to methodological criteria, including studies with comparison groups and/or probabilistic sampling. Of the 28 studies selected, 54% were conducted in Europe, 36% in Asia, 7% in North America and 4% in Africa. Foundries, metal works and steel mills were the most frequently studied. Urine and blood were used in 82% and 50% of studies, respectively. The elements most investigated were Cd, Pb and As. Despite using heterogeneous methodologies, the results revealed higher metal concentrations, especially from As and Hg in general, than in the comparison group. This review highlights the need for more rigorous methodological studies of HBM, stressing the importance of public health vigilance among populations exposed to toxic metals, especially in developing countries.*

Key words *Human biomonitoring, Trace elements, Industrial pollution*

Resumo *Este artigo objetivou revisar os estudos de biomonitoramento humano (BMH) que avaliaram a exposição a chumbo (Pb), cádmio (Cd), mercúrio (Hg), níquel (Ni), arsênio (As) e manganês (Mn) em adultos residentes próximo a áreas industriais. Realizou-se uma revisão sistemática, sem limite de data inicial até dezembro de 2017, utilizando a base de dados da MEDLINE e a BVS. Foram incluídos estudos originais em inglês, português ou espanhol, com uso de sangue e/ou urina como biomarcador. Os artigos foram avaliados pelos critérios metodológicos, incluindo-se estudos com grupo de comparação e/ou amostragem probabilística. Dos 28 estudos incluídos, 54% foram realizados na Europa, 36% na Ásia, 7% na América do Norte e 4% na África. Fundições, metalúrgicas e siderúrgicas foram as indústrias mais estudadas. Urina e sangue foram usados em 82% e 50% dos estudos, respectivamente. Os elementos mais investigados foram Cd, Pb e As. Embora com metodologias heterogêneas, em geral, os estudos observaram maiores concentrações de metais em expostos, especialmente As e Hg, do que nos grupos de comparação. Esta revisão evidencia a necessidade de estudos de BMH com maior rigor metodológico, reforçando a importância da vigilância em saúde de populações expostas a metais tóxicos, sobretudo nos países em desenvolvimento.*

Palavras-chave *Monitoramento biológico, Elemento traço, Poluição industrial*

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Rua Leopoldo Bulhões 1480, Mangueiras. 21041-210 Rio de Janeiro RJ Brasil. elidacamp@gmail.com

² Pós-Graduação em Pesquisa Aplicada à Saúde da Mulher e da Criança, Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz. Rio de Janeiro RJ Brasil.

³ Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada. Granada Espanha

Introdução

Embora os metais sejam encontrados naturalmente, as atividades antropogênicas, especialmente as de natureza industrial, podem alterar sua forma e acelerar a disponibilidade dos metais no ambiente¹. Muitos elementos químicos são vitais ao funcionamento e manutenção dos sistemas orgânicos, além de serem importantes para diferentes setores da economia². Todavia, os elementos metálicos, tanto os essenciais quanto os não essenciais, podem ser prejudiciais para o organismo humano. Os metais não essenciais, como o chumbo (Pb), cádmio (Cd), mercúrio (Hg), níquel (Ni), chamados de metais pesados, e o semi-metal arsênio (As), são altamente tóxicos, mesmo em concentrações relativamente baixas³. Segundo a *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR)⁴, estes elementos estão entre os que oferecem maior ameaça à saúde devido à frequência da exposição humana e características toxicológicas, tornando-os extremamente relevantes para a Saúde Pública. Os efeitos da exposição a estes elementos variam em função da sua forma química, dose, via e duração da exposição, sendo os efeitos renais, hepáticos, neurológicos e dérmicos característicos de muitos deles². Além disso, o Cd, Ni e As são reconhecidamente carcinogênicos para humanos⁵. Os elementos essenciais, como o manganês (Mn), embora fundamentais para o organismo humano, podem apresentar efeitos danosos em concentração acima da ideal para a saúde humana^{1,2}.

Diferentes processos industriais liberam metais tóxicos^{1,6}, de modo que as populações residentes próximo a áreas industriais apresentam risco potencialmente mais elevado de exposição, quando comparadas às áreas não industrializadas⁶. Devido à grande utilização e disseminação destes elementos tóxicos, o biomonitoramento humano (BMH) tem se apresentado como importante ferramenta para avaliação dos níveis de exposição da população, identificação de grupos de risco e vigilância dos níveis de contaminação ambiental⁷. Todavia, não está clara a maior exposição humana a metais em áreas industriais quando comparado à população em geral, uma vez que alguns estudos observaram maiores concentrações de contaminantes em indivíduos vizinhos às indústrias^{8,9}, enquanto outros não observaram diferença ou relataram maiores concentrações nas populações controles¹⁰⁻¹². Dado que as emissões industriais promovem uma exposição combinada a diferentes tipos de metais potencialmente tóxicos e não apenas um elemen-

to de forma independente, o presente artigo objetivou avaliar o padrão de exposição a Cd, Pb, Hg, Ni, Mn e As em população adulta residente próximo a instalações industriais, por meio de uma revisão sistemática dos estudos de BMH.

Metodologia

Realizou-se uma revisão sistemática, sem data inicial específica até dezembro de 2017, dos estudos científicos que avaliaram as doses internas de Cd, Pb, Hg, Ni, Mn e/ou As em populações vizinhas de áreas industriais, usando a base de dados da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (MEDLINE), por meio da ferramenta PubMed, e a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A BVS recuperou artigos publicados nas bases Lilacs, SciELO, IBECs, CUMED e MEDLINE. Os critérios de elegibilidade definidos para inclusão dos artigos foram: estudo original, publicado em português, espanhol ou inglês, ter sido realizado com população adulta (≥ 18 anos) não gestante, ser residente próximo a instalações industriais, ter investigado exposição ambiental (não ocupacional) e analisado as concentrações dos metais investigados (Cd, Pb, Hg, Ni, Mn e/ou As) em sangue e/ou urina, principais matrizes biológicas empregadas nos estudos de BMH¹³. Excluíram-se os artigos de relato(s) de caso(s), aqueles cuja fonte de contaminação industrial não foi identificada, os que não utilizaram grupo de comparação nem amostragem probabilística (a exemplo, os realizados com voluntários), e os que não relataram as concentrações de metais.

Dois pesquisadores independentes conduziram a revisão, e as discordâncias foram resolvidas por consenso, conforme a diretriz do *Prisma*¹⁴. Os artigos foram selecionados utilizando a sintaxe: (“Biomonitoring” OR “human exposure” OR “biomarkers of exposure” OR “non-occupational exposure” OR “blood levels” OR “urinary levels”) AND (“metals” OR “toxic metals” OR “heavy metals” OR “trace elements” OR “lead” OR “mercury” OR “arsenic” OR “cadmium” OR “manganese” OR “nickel”) AND (“industry” OR “industrial area” OR “polluted area” OR “industrial site”). Nesta busca foram recuperados 305 artigos na PubMed e 878 na BVS. Após a exclusão das duplicatas foram identificados 947 artigos. Em seguida foram excluídos 897 artigos que não atenderam aos critérios de elegibilidade e 21 que se enquadraram nos critérios de exclusão (Figura 1).

Dos artigos selecionados (N=29), dois apresentaram os mesmos dados para as concentra-

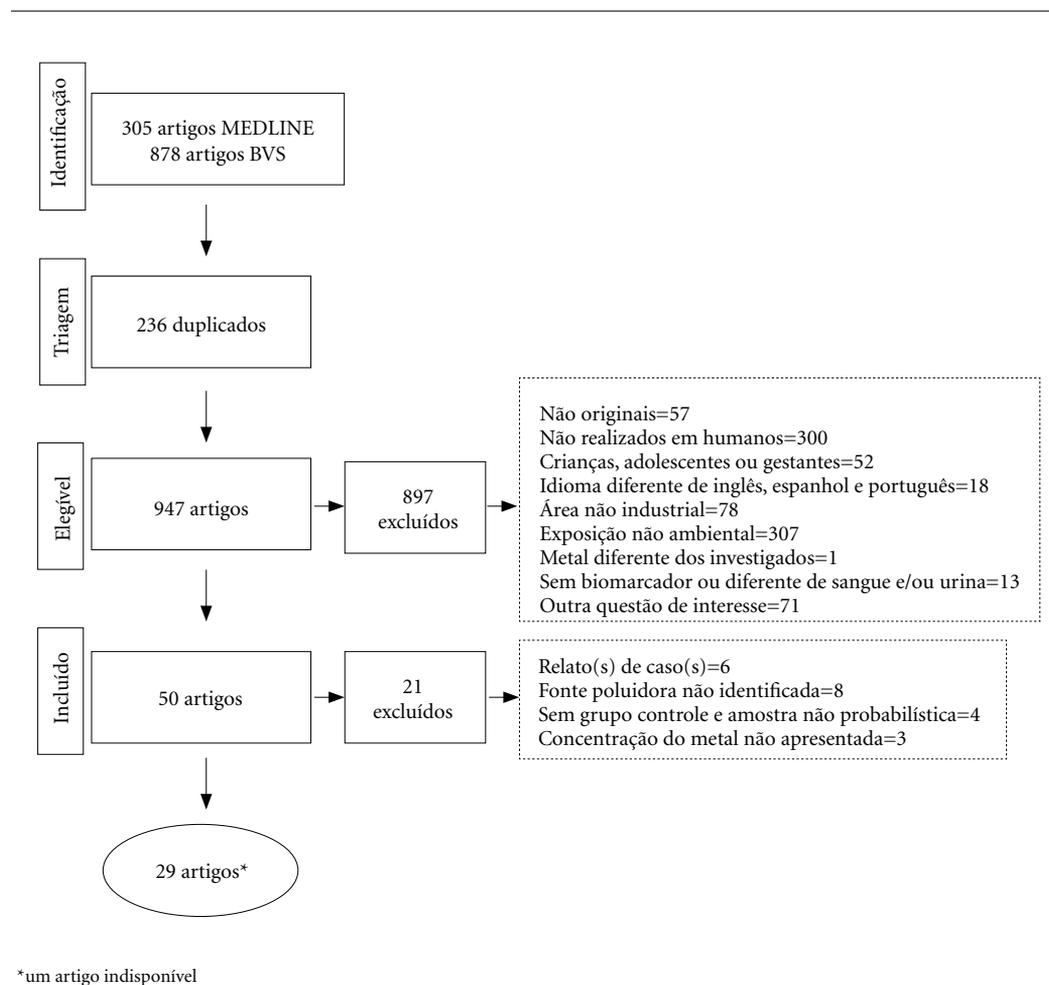


Figura 1. Fluxograma da revisão da literatura.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

ções de As^{9,15} e um dos artigos elegíveis¹⁶ não estava disponível e não foi incluído na revisão. Os estudos incluídos foram examinados na íntegra, por ambos os pesquisadores, e avaliados de acordo com os critérios metodológicos dos mesmos. Assim, os estudos foram classificados pela inclusão de grupo de comparação (com *versus* sem grupo de comparação) e tipo de amostragem (probabilística *versus* conveniência): categoria-I, presença de grupo de comparação e estratégia de amostragem probabilística; e categoria-II, ausência de grupo de comparação ou amostragem não-probabilística (ou estratégia de seleção não informada).

Os valores de concentração de metais apresentados em nmol ou nmol/mmol de creatinina

foram padronizados para µg/l e µg/g de creatinina (µg/g-cr), respectivamente, com base na massa atômica padrão de cada metal¹⁷. As concentrações médias de metais tóxicos observados pelos artigos selecionados das categorias I e II, com grupo de comparação, foram representadas graficamente, por matriz biológica e critérios metodológicos. Os estudos selecionados relataram a concentração de metais tóxicos de várias maneiras (média geométrica, média aritmética, mediana e percentil 95), sendo realizados os cálculos da média aritmética e do desvio padrão do total de estudos para cada metal considerando uma das referidas medidas de tendência central informada. Posteriormente, a diferença entre os grupos foi avaliada utilizando o Teste T.

Resultados

Os artigos finais e seus principais achados estão apresentados nos Quadros 1 a 3. Dos 28 estudos revisados, 13 (46%) foram classificados como categoria-I e 15 (54%) como categoria-II. Metade dos estudos (N=15, 54%) foram desenvolvidos na Europa, dez (36%) na Ásia, dois (7%) na América do Norte e um (4%) na África. Dos estudos classificados como categoria-I, oito (62%) foram realizados na Europa, três (23%) na Ásia, um (8%) na África e um (8%) na América do Norte. As fontes poluidoras mais frequentes foram as fundições, seguido das metalúrgicas e siderúrgicas. Os metais tóxicos mais investigados foram o Cd, Pb e As. A urina foi a matriz mais utilizada para medição dos metais (N= 23), sendo 12 estudos de categoria-I e 11 de categoria-II; seguido do sangue (N=14), dos quais dois estudos foram de categoria-I e 12 de categoria-II.

As concentrações de Cd na urina em estudos de categoria-I variaram de 0,35 a 2,16 $\mu\text{g/g-cr}$ ^{8,12} em expostos e de 0,32 a 0,87 $\mu\text{g/g-cr}$ ^{12,19} nos controles. Ainda para os estudos de categoria-I, observou-se maiores concentrações deste metal na urina de chineses^{8,19}, quando comparado aos europeus^{12,20} (Quadro 2). Nos dois estudos realizados na China observou-se maiores concentrações de Cd na urina dos expostos do que nos controles^{8,19}. Três estudos de categoria-I, realizados na Itália, Noruega e Tunísia, não reportaram diferença estatisticamente significativa nas concentrações de Cd entre os grupos^{10,12,21}. Todavia, na Espanha foi observado maior concentração de Cd na urina dos controles²⁰. Nos estudos de categoria-II as concentrações na urina e no sangue variaram, respectivamente, de 0,43 a 11,6 $\mu\text{g/g-cr}$ ^{22,23} e 0,24 a 9,05 $\mu\text{g/l}$ ^{24,25} em expostos, e de 0,31 a 2,31 $\mu\text{g/g-cr}$ ^{23,26} e 0,26 a 1,8 $\mu\text{g/l}$ ^{24,27} nos controles. Seis estudos de categoria-II observaram concentrações maiores de Cd em expostos do que nos controles^{23,25-29}. Dois estudos, realizados na Bélgica e Espanha, não observaram diferença estatisticamente significativa nas concentrações de Cd na urina e/ou sangue entre expostos e controles^{22,24}, enquanto um estudo belga observou maior concentração de Cd no sangue dos controles e ausência de diferença nas concentrações de Cd na urina³⁰. Estudos que investigaram Cd em indivíduos vizinhos de refinarias e fundições, especialmente na China, encontraram concentrações consideravelmente elevadas^{23,25,28} quando comparado a outras atividades industriais^{8,19}, embora sejam estudos de categoria-II (Quadro 1).

As concentrações de As na urina em estudos de categoria-I variaram de 1,44 a 288 $\mu\text{g/g-cr}$ em

expostos e de 1,26 a 56,2 $\mu\text{g/g-cr}$ nos controles^{8,20} (sem ajuste: expostos=3,8 a 20,3 $\mu\text{g/l}$; controles=2,7 a 17,3 $\mu\text{g/l}$ ^{9,10}). Os sete estudos de categoria-I que avaliaram As na urina (Quadro 1) observaram valores maiores em indivíduos expostos quando comparado aos controles^{8-10,15,19,20,31,32}. O único estudo de categoria-I que avaliou sangue não observou diferença estatisticamente significativa nas concentrações de As entre os grupos²¹. O As na urina em estudos de categoria-II variou de 0,64 a 9,2 $\mu\text{g/l}$ em expostos^{26,33}, tendo o estudo francês, com grupo de comparação, reportado maior concentração em expostos do que nos controles²⁶. Considerando as fontes poluidoras, apenas um estudo (categoria-I) avaliou As em população vizinha a uma área de queima de carvão, na China⁸, o qual observou concentrações muito elevadas deste metal na urina.

Nos estudos de categoria-I a variação de Pb na urina foi de 1,00 a 1,79 $\mu\text{g/g-cr}$ ^{12,19} nos expostos e de 1,02 a 1,12 $\mu\text{g/g-cr}$ ¹² nos controles. Três estudos de categoria-I avaliaram Pb na urina, tendo o estudo italiano observado maiores concentrações em expostos do que nos controles⁹, enquanto os outros, realizados na Noruega¹² e na China¹⁹, não observaram diferença estatística entre os grupos. Apenas um estudo italiano (categoria-I), avaliou o Pb no sangue¹⁰, observando maiores concentrações nos controles do que nos expostos. As concentrações de Pb no sangue nos estudos de categoria-II variaram de 31,96 a 173,7 $\mu\text{g/l}$ ^{27,30} nos expostos e de 26,5 a 101,5 $\mu\text{g/l}$ ^{27,29} nos controles. Dos seis estudos de categoria-II, com grupo de comparação e que analisaram Pb no sangue, cinco reportaram maiores concentrações deste metal em expostos do que nos controles^{24,27,29,30,34}, e um estudo não observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos²² (Quadro 2). Em geral, a atividade industrial do tipo fundição parece ser a que expôs os indivíduos a maiores níveis de Pb, quando comparado a outras atividades^{24,27}.

A exposição ao Hg foi avaliada sempre na urina (Quadro 2), sendo a variação nos estudos de categoria-I de 0,32 a 2,59 $\mu\text{g/g-cr}$ nos expostos e de 0,20 a 1,49 $\mu\text{g/g-cr}$ nos controles^{19,35} (sem ajuste: expostos=0,4 a 1,8 $\mu\text{g/l}$ ^{9,35}; controles=0,21 a 1,5 $\mu\text{g/l}$ ^{11,35}). Excetuando-se dois estudos que não encontraram diferença estatisticamente significativa entre expostos e controles^{11,12}, as demais quatro pesquisas de categoria-I observaram maiores concentrações de Hg em indivíduos vizinhos às indústrias do que nos controles^{9,10,19,35}. Todavia, ao estratificar por sexo, Barregard et al.¹¹ observaram maiores valores de Hg em mulheres italianas controles quando comparadas às expostas.

Quadro 1. Estudos que avaliaram a concentração de cádmio (Cd) e arsênio (As) na urina e/ou no sangue em populações residentes em áreas industriais.

Estudo	País	Desenho / Amostragem	Fontes poluidoras	N (Expostos / Controles)	Cd		As	
					Sangue	Urina	Sangue	Urina
Categoria-I								
Europa								
Vimercati et al., 2017; 2016	Itália	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias	179/45				Expostos (Taranto/Statte)=3,8 ^c /8,8 ^e µg/l Controles=2,7 ^c µg/l
Ancona et al., 2016	Itália	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias, porto	828/349	Expostos=0,42 ^a µg/l Controles=0,43 ^a µg/l			Expostos=20,3 ^a µg/l Controles=17,3 ^a µg/l
Brätveit et al., 2011	Noruega	Seccional / Aleatória	Fundição	113/93	Expostos (Homens/Mulheres)=0,35 ^a /0,35 ^a µg/g-cr Controles (Homens/Mulheres)=0,32 ^a /0,42 ^a µg/g-cr			
Buchet et al., 1996	Bélgica	Longitudinal / Aleatória	Fundição (rural), área industrial (urbano)	1985-1989: rural=337; urbano=955/ 1991-1995: rural=397 rural=288/ rural=321; urbano=152	Expostos e controles 1985-1989 (Homens/Mulheres)=0,88 ^a /0,81 ^a µg/l/24h 1991-1995 (Homens/Mulheres)=0,84 ^a /0,84 ^a µg/l/24h			^f Expostos e controles 1985-1989 (Homens/Mulheres)=12,3 ^f /9,98 ^a µg/l/24h Expostos 1991-1995 (Homens/Mulheres)=8,4 ^f /6,9 ^a µg/l/24h Controles (área urbana) 1992-1993 (Homens/Mulheres)=9,9 ^f /5,92 ^a µg/l/24h
Aguilera et al., 2008	Espanha	Seccional / Aleatória	Indústria cloro-álcali	818/816	Expostos=0,49 ^a µg/g-cr Controles=0,57 ^a µg/g-cr			Expostos=1,44 ^a µg/g-cr Controles=1,26 ^a µg/g-cr
Ásia								
Chen et al., 2017	China	Seccional / Aleatória	Complexo petroquímico	71/71	Expostos=1,30 ^b µg/g-cr Controles=0,87 ^b µg/g-cr			Expostos=19,6 ^b µg/g-cr Controles=64,92 ^b µg/g-cr
Hong et al., 2004		Seccional / Aleatória	Queima de carvão	122/123	Expostos=2,16 ^c µg/g-cr Controles=0,86 ^c µg/g-cr			Expostos=288 ^c µg/g-cr Controles=56,2 ^c µg/g-cr

continua

Quadro 1. Estudos que avaliaram a concentração de cádmio (Cd) e arsênio (As) na urina e/ou no sangue em populações residentes em áreas industriais.

Estudo	País	Desenho / Amostragem	Fontes poluidoras	N (Expostos / Controles)	Cd		As	
					Sangue	Urina	Sangue	Urina
África								
Khlifi et al., 2014	Tunísia	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias, mineração	265/85	Expostos=0,90 ^b µg/l Controles=0,69 ^b µg/l		Expostos=1,57 ^b µg/l Controles= 1,59 ^b µg/l	
América do Norte								
Kalman et al., 1990	EUA	Longitudinal / Amostra de residências	Fundição	337/403				Expostos (Homens/Mulheres)= 10,2 ^c /8,1 ^c ng/ml Controles (Homens/Mulheres)= 7,9 ^c /6,4 ^c ng/ml
Categoria-II								
Europa								
Durand et al., 2015	França	Seccional / Voluntários	Fundição	Cd=375/282 As=518/290		Expostos=0,49 ^a µg/g Controles=0,31 ^a µg/g		Expostos=9,2 ^d µg/l Controles=7,4 ^d µg/l
Madeddu et al., 2013	Itália	Seccional / Não especificado	Diversas indústrias	29/27	Expostos=0,79 ^a µg/l Controles=0,47 ^a µg/l			
Dhooge et al., 2010	Bélgica	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias, agricultura	1 583/SC	Expostos (Homens/Mulheres)= 0,44 ^c /0,51 ^c µg/l SC	Expostos (Homens/Mulheres)=0,50 ^c /0,70 ^c µg/g-cr SC		
De Coster et al., 2008	Bélgica	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias, tráfego, habitação, agricultura	1 583/SC	Expostos=0,48 ^c µg/l SC	Expostos=0,62 ^c µg/g-cr SC		
Fierens et al., 2007	Bélgica	Seccional / Voluntários	Diversas indústrias, incineração de resíduos	142/63		Expostos: Incineração (duas áreas)=0,62 ^a /0,43 ^a µg/g-cr Indústria de ferro e aço=0,49 ^a µg/g-cr Controles=0,49 ^a µg/g-cr		

continua

Quadro 1. Estudos que avaliaram a concentração de cádmio (Cd) e arsênio (As) na urina e/ou no sangue em populações residentes em áreas industriais.

Estudo	País	Desenho / Amostragem	Fontes poluidoras	N (Expostos / Controles)	Cd		As		
					Sangue	Urina	Sangue	Urina	
van Larebeke et al., 2006	Bélgica	Seccional / Não especificado	Diversas indústrias, portofeio, incineração de resíduos, tráfego, agricultura	Hoboken=61; Wilrijk=39/100	^s Expostos (Hoboken/Wilrijk)=0,6 ^f /0,6 ^e µg/l Controles=0,7 ^e µg/l	^h Expostos (Hoboken/Wilrijk)=0,73 ^f /0,72 ^e µg/g-cr Controles=0,96 ^e µg/g-cr			
Alonso et al., 2001	Espanha	Seccional / Não especificado	Diversas indústrias, agricultura	30/47	Exposto=0,24 ^b µg/l Controles=0,26b µg/l	Expostos=0,54 ^b µg/g-cr Controles=0,37 ^b µg/g-cr			
Ásia									
Briki et al., 2017	China	Seccional / Aleatória	Fundição	42/SC		Expostos=0,14 ^c µg/l SC		Expostos=0,41 ^c /0,64d µg/l SC	
Chen et al., 2015	China	Seccional / Voluntários	Fundição	151/157	Expostos (Homens/Mulheres)=4,3 ^b /5,6 ^b µg/l Controles (Homens/Mulheres)=1,8 ^b /1,7 ^b µg/l				
Liang et al., 2012	China	Longitudinal / Não especificado	Refinaria	alta=90, moderada=131/91	Expostos (1998/2006)=8,90 ^a /3,31 ^a µg/l Moderadamente expostos (1998/2006)=3,78 ^a /1,80 ^a µg/l Controles (1998/2006)=1,31 ^a /0,87 ^a µg/l	Expostos (1998/2006)=11,6 ^a /8,97 ^a µg/g-cr Moderadamente expostos (1998/2006)=3,62 ^a /3,79 ^a µg/g-cr Controles (1998/2006)=1,79 ^a /2,31 ^a µg/g-cr			
Jin et al., 2004	China	Seccional / Não especificado	Fundição	88/88	Expostos=7,82 ^a µg/l Controles=1,53 ^a µg/l	Expostos=9,51 ^a µg/g-cr Controles=1,81 ^a µg/g-cr			

continua

Quadro 1. Estudos que avaliaram a concentração de cádmio (Cd) e arsênio (As) na urina e/ou no sangue em populações residentes em áreas industriais.

Estudo	País	Desenho / Amostragem	Fontes poluidoras	N (Expostos / Controles)	Cd		As	
					Sangue	Urina	Sangue	Urina
Jin et al., 2002	China	Seccional / Não especificado	Fundição	alta=294; moderada=243/253	Expostos=9,05 ^a µg/l Moderadamente expostos=3,66 ^a µg/l Controles=1,41 ^a µg/l	Expostos=11,2 ^a µg/g-cr Moderadamente expostos=3,55 ^a µg/g-cr Controles=1,83 ^a µg/g-cr		

a=média geométrica; b=média aritmética; c=mediana; d=percentil 95. µg/g-cr=micrograma por grama de creatinina. SC=sem grupo de comparação. EUA=Estados Unidos da América. e: valores de Cd em nmol/24h e mulheres=7,8 nmol/24h e mulheres=7,2 nmol/24h; 1991-1995 homens=7,5 nmol/24h e mulheres=7,5 nmol/24h. f: valores de As em nmol 1985-1989 homens=164 nmol/24h e mulheres=133 nmol/24h; expostos (1991-1995) homens=112 nmol/24h e mulheres=92 nmol/24h; controles da área urbana (1991-1995) homens=132 nmol/24h e mulheres=79 nmol/24h. g: valores de Cd em nmol expostos (Hoboken e Wilrijk)=5,34 nmol; controles=6,23 nmol. h: valores de Cd em nmol expostos (Hoboken)=0,74 nmol/nmol cr; expostos (Wilrijk)=0,73 nmol/nmol cr; controles=0,97 nmol/nmol cr. Categoria: I=artigos com amostra probabilística e grupo de comparação; Categoria-II=artigos com amostra por conveniência (ou não determinada) ou artigos sem grupo de comparação.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Para os estudos de categoria-II, a variação de Hg na urina foi de 1,79 a 3,72 µg/g-cr nos expostos e 1,77 a 1,95 µg/g-cr nos controles^{22,36}. Dos dois estudos de categoria-II, o realizado na Noruega reportou maior concentração de Hg na urina dos expostos³⁶, enquanto o realizado na Bélgica não observou diferença estatisticamente significativa entre os grupos²².

Dois estudos de categoria-I avaliaram a concentração de Mn na urina da população italiana (Quadro 3), variando de 0,11 a 1,6 µg/l nos expostos e de 0,12 a 2,2 µg/l nos controles^{9,10}. Um estudo reportou ausência de diferença estatisticamente significativa na concentração deste metal entre os grupos¹⁰, enquanto o outro observou maiores concentrações nos controles do que naqueles vizinhos às indústrias⁹. Dos dois estudos de categoria-II que avaliaram Mn no sangue, um observou maior concentração deste metal em expostos²⁹, enquanto outro apresentou o resultado dos grupos em conjunto³⁷.

As concentrações de Ni na urina em estudos de categoria-I variaram de 1,15 a 11,28 µg/g-cr nos expostos e de 1,42 a 8,33 µg/g-cr nos controles^{19,20} (sem ajuste: expostos=0,79 a 6,74 µg/l; controles=0,84 a 4,67 µg/l 10,38). A maioria das mensurações de Ni (N=4) ocorreu pela análise de urina em estudos de categoria-I^{10,19,20,38}. Destes, dois estudos observaram maiores concentrações de Ni em chineses expostos quando comparados aos controles^{19,38}. Todavia, no estudo espanhol foram observadas maiores concentrações de Ni nos controles²⁰, enquanto o estudo italiano não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos¹⁰. Foi identificado apenas um estudo (categoria-I) que mensurou Ni no sangue, mas sem diferença estatisticamente significativa na concentração deste metal entre os grupos²¹ (Quadro 3).

Discussão

A despeito dos critérios metodológicos dos artigos, os estudos de BMH revisados evidenciaram, em geral, maiores níveis de exposição a metais tóxicos (Figura 2), especialmente As e Hg, em população residente próximo a instalações industriais do que em residentes em áreas mais distantes ou sem indústrias, e sugerem que a magnitude da exposição a esses metais estaria relacionada a diferentes fatores, tais como: distância do foco de contaminação, tipo de atividade industrial, país de realização do estudo e estratégia de amostragem da população.

Quadro 2. Estudos que avaliaram a concentração de chumbo (Pb) e mercúrio (Hg) na urina e/ou no sangue em populações residentes em áreas industriais.

Estudo	País	Desenho / Amostragem	Fontes poluidoras	N (Expostos / Controles)	Pb		Hg	
					Sangue	Urina	Sangue	Urina
Categoria -I								
Europa								
Vimercati et al., 2016	Itália	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias	179/45		Expostos (Taranto/ Statte)=7,3 ^c /12,1 ^c µg/l Controles=4,1 ^c µg/l	Expostos (Taranto/ Statte)=0,7 ^c /1,8 ^c µg/l Controles=0,8 ^c µg/l	
Ancona et al., 2016	Itália	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias, porto	828/349	Expostos=19,7 ^a ng/l Controles=21,5 ^a ng/l		Expostos=1,23 ^a µg/l Controles=1,05 ^a µg/l	
Barregard et al., 2006	Itália	Seccional / Aleatória	Indústria cloro-álcali	111/128			Expostos=1,3 ^c µg/l ou 1,0 ^c µg/g-cr Controles=1,5 ^c µg/l ou 1,3 ^c µg/g-cr	
Barregard et al., 2006	Suécia	Seccional / Aleatória	Indústria cloro-álcali	114/128			Expostos: 0,67 ^c µg/l ou 0,59 ^c µg/g-cr Controles: 0,75 ^c µg/l ou 0,43 ^c µg/g-cr	
Bråtveit et al., 2011	Noruega	Seccional / Aleatória	Fundição	113/93		Expostos (Homens/Mulheres)=1,40 ^a /1,00 ^a µg/g-cr Controles (Homens/Mulheres)=0,32a/0,46 ^a µg/g-cr	Expostos (Homens/Mulheres)=0,40 ^a /0,36 ^a µg/g-cr Controles (Homens/Mulheres)=0,32a/0,46 ^a µg/g-cr	
Jarosinska et al., 2006	Polónia	Seccional / Aleatória	Indústria cloro-álcali	75/100		(Homens/Mulheres)=1,12 ^a /1,02 ^a µg/g-cr	Expostos=0,40 ^c µg/l ou 0,32 ^c µg/g-cr Controles=0,21 ^c µg/l ou 0,20 ^c µg/g-cr	
Ásia								
Chen et al., 2017	China	Seccional / Aleatória	Complexo petroquímico	71/71		Expostos=1,79 ^b µg/g-cr Controles=1,09 ^b µg/g-cr	Expostos=2,59 ^b µg/g-cr Controles=1,49 ^b µg/g-cr	

continua

Quadro 2. Estudos que avaliaram a concentração de chumbo (Pb) e mercúrio (Hg) na urina e/ou no sangue em populações residentes em áreas industriais.

Estudo	País	Desenho / Amostragem	Fontes poluidoras	N (Expostos / Controles)	Pb		Hg Urina
					Sangue	Urina	
Categoria-II							
Europa							
Madeddu et al., 2013	Itália	Seccional / Não especificado	Diversas indústrias	29/27	Expostos=55,7 ^a µg/l Controles=26,5 ^a µg/l		
Dhooge et al., 2010	Bélgica	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias, agricultura	1 583/SC	Expostos (Homens/Mulheres)=40,7 ^c /37,6 ^c µg/l SC		
De Coster et al., 2008	Bélgica	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias, tráfego, habitação, agricultura	1 583/SC	Expostos=39,2 ^c µg/l SC		
Fierens et al., 2007	Bélgica	Seccional / Voluntários	Diversas indústrias, incineração de resíduos	142/63	Expostos: Incineração (áreas I/II)=43,3 ^a /39,4 ^a µg/l Indústria (ferro e aço)=42,2 ^a µg/l Controles=45,8 ^a µg/l	Expostos: Incineração (áreas I/II)=1,80 ^a /2,11 ^a µg/g-cr Indústria (ferro e aço)=1,79 ^a µg/g-cr Controles=1,95 ^a µg/g-cr	
van Larebeke et al., 2006	Bélgica	Seccional / Não especificado	Diversas indústrias, porto, incineração de resíduos, tráfego, agricultura	Hoboken=61; Wilrijk=39/100	4Expostos (Hoboken/Wilrijk)=37,96 ^c /31,96 ^c µg/l Controles=31,46 ^c µg/l		
Alonso et al., 2001	Espanha	Seccional / Não especificado	Diversas indústrias, agricultura	30/47	Expostos=9,8 ^b µg/dl Controles=6,9 ^b µg/dl		
Lie et al., 1982	Noruega	Seccional / Não especificado	Fundição	240/103			^e Expostos=5,01 ^c µg/l ou 3,72 ^c µg/g-cr Controles=2,61 ^c µg/l ou 1,77 ^c µg/g-cr

continua

Quadro 2. Estudos que avaliaram a concentração de chumbo (Pb) e mercúrio (Hg) na urina e/ou no sangue em populações residentes em áreas industriais.

Estudo	País	Desenho / Amostragem	Fontes poluidoras	N (Expostos / Controles)	Pb		Hg Urina
					Sangue	Urina	
Ásia							
Briki et al., 2017	China	Seccional/ Aleatória	Fundição	42/SC		Expostos=3,35 ^c µg/l SC	
Chen et al., 2015	China	Seccional / Voluntários	Fundição	151/157	Expostos (Homens/ Mulheres)=173,7 ^b /164,8 ^b µg/l Controles (Homens/ Mulheres)=101,3 ^b /101,5 ^b µg/l		
Chen et al., 2012	China	Seccional / Voluntários	Fábrica de bateria	7/13	Expostos: não informado Controles=38,5 ^b µg/l		

a=média geométrica; b=média aritmética; c=mediana. µg/g-cr=micrograma por grama de creatinina. SC=sem grupo de comparação. d: valores de Pb em nmol expostos (Hoboken)=183,4 nmol/l; expostos (Wilrijk)=154,4 nmol/l; controles=152,0 nmol/l. e: valores de Hg em nmol expostos=25 nmol/l ou 2,1 nmol/nmol cr; controles=13 nmol/l ou 1,0 nmol/nmol cr. Categoria-I=artigos com amostra probabilística e grupo de comparação; Categoria-II=artigos com amostra por conveniência (ou não determinada) ou artigos sem grupo de comparação.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

Fontes industriais de poluição

As diferentes atividades industriais apresentam características próprias, liberando quantidades distintas de poluentes no ambiente. Em relação aos metais, as fundições e indústrias de ferro e aço são consideradas umas das mais importantes fontes poluidoras³⁹. A abertura dos fornos das fundições, por exemplo, poderia promover grande quantidade de emissões fugitivas de gases e material particulado⁴⁰. As partículas liberadas podem somar 30 kg de Pb ou zinco por tonelada métrica de material produzido. Além disso, o resíduo sólido, denominado escória, é constituído, aproximadamente, por 0,5-0,7% destes metais⁴⁰. Deste modo, as fundições são uma das principais fontes antropogênicas de metais no ambiente, o que poderia justificar as maiores concentrações destes elementos, especialmente Pb, observados em populações expostas a este tipo de atividade industrial^{24,27}. A queima de combustíveis fósseis também constitui uma importante fonte de emissão de metais⁴¹. Dependendo da constituição mineral do carvão, por exemplo, sua combustão pode liberar quantidades relevantes de As na atmosfera⁴². Ademais, a exposição simultânea aos poluentes provenientes de várias indústrias, observada em alguns dos estudos revisados^{22,30,43}, por vezes aliada à exposição oriunda de atividade de mineração²¹, poderia contribuir para maiores concentrações de metais na população. Todavia, para alguns metais, como Mn, há indícios de que a contribuição industrial é menos relevante do que a constituição geológica natural³⁹, além de outras fontes de exposição, como a dieta¹³, o que poderia justificar a ausência de diferença entre expostos e controles ou maiores concentrações nestes últimos em alguns estudos^{9,10}.

Locais de estudo

A legislação ambiental de cada país influencia nas tecnologias e processos produtivos empregados pelas empresas, e consequentemente na liberação de rejeitos no ambiente⁴⁴. Embora haja uma tendência de maior rigor nas leis ambientais atuais, mediante a persistência ambiental destes elementos, as concentrações observadas nos dias de hoje podem ser reflexos de contaminações passadas. Neste sentido, destaca-se o histórico de contaminação de países asiáticos pela liberação de efluentes de mineração em rios utilizados na agricultura, que ainda repercute em altas concentrações de metais tóxicos na população geral^{38,45}.

Quadro 3. Estudos que avaliaram a concentração de manganês (Mn) e níquel (Ni) na urina e/ou no sangue em populações residentes em áreas industriais.

Estudo	País	Desenho/ Amostragem	Fontes poluidoras	N (Expostos/ Controles)	Mn		Ni	
					Sangue	Urina	Sangue	Urina
Categoria-I								
Europa								
Vimercati et al., 2016	Itália	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias	179/45		Expostos (Taranto/Statte)=1,6c/0,5 ^a µg/l Controles=2,2 ^a µg/l		
Ancona et al., 2016	Itália	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias, porto	828/349		Expostos=0,11 ^a µg/l Controles=0,12 ^a µg/l		Expostos=0,79 ^a µg/l Controles=0,84 ^a µg/l
Aguilera et al., 2008	Espanha	Seccional / Aleatória	Indústria cloro-álcali	818/816				Expostos=1,15 ^a µg/g-cr Controles=1,42 ^a µg/g-cr
Ásia								
Chen et al., 2017	China	Seccional / Aleatória	Complexo petroquímico	71/71				Expostos=11,28 ^b µg/g-cr Controles=8,33 ^b µg/g-cr
Chang et al., 2006	China	Seccional / Aleatória	Galvanoplastia	525/120				Expostos=6,74 ^a µg/l ou 6,40 ^b µg/g-cr Controles=4,67 ^a µg/l ou 4,25 ^a µg/g-cr
África								
Khlifi et al., 2014	Tunísia	Seccional / Aleatória	Diversas indústrias, mineração	265/85				Expostos=28,5 ^b µg/l Controles=31,2 ^b µg/l
Categoria II								
Europa								
Madeddu et al., 2013	Itália	Seccional / Não especificado	Diversas indústrias	29/27		Expostos=12,2 ^a µg/l Controles=9,98 ^a µg/l		
Ásia								
Briki et al., 2017	China	Seccional / Aleatória	Fundição	42/SC				Expostos=8,62 ^b µg/l SC
América do Norte								
Standridge et al., 2008	EUA	Seccional / Voluntários	Refinaria	11/11		Expostos e controles=9,4 ^b µg/l		

a=média geométrica; b=média aritmética; c=mediana. µg/g-cr= micrograma por grama de creatinina. EUA=Estados Unidos da América; SC=sem grupo de comparação. Categoria-I=artigos com amostra probabilística e grupo de comparação; Categoria-II=artigos com amostra por conveniência (ou não determinada) ou artigos sem grupo de comparação.

Fonte: Elaborado pelas autoras.

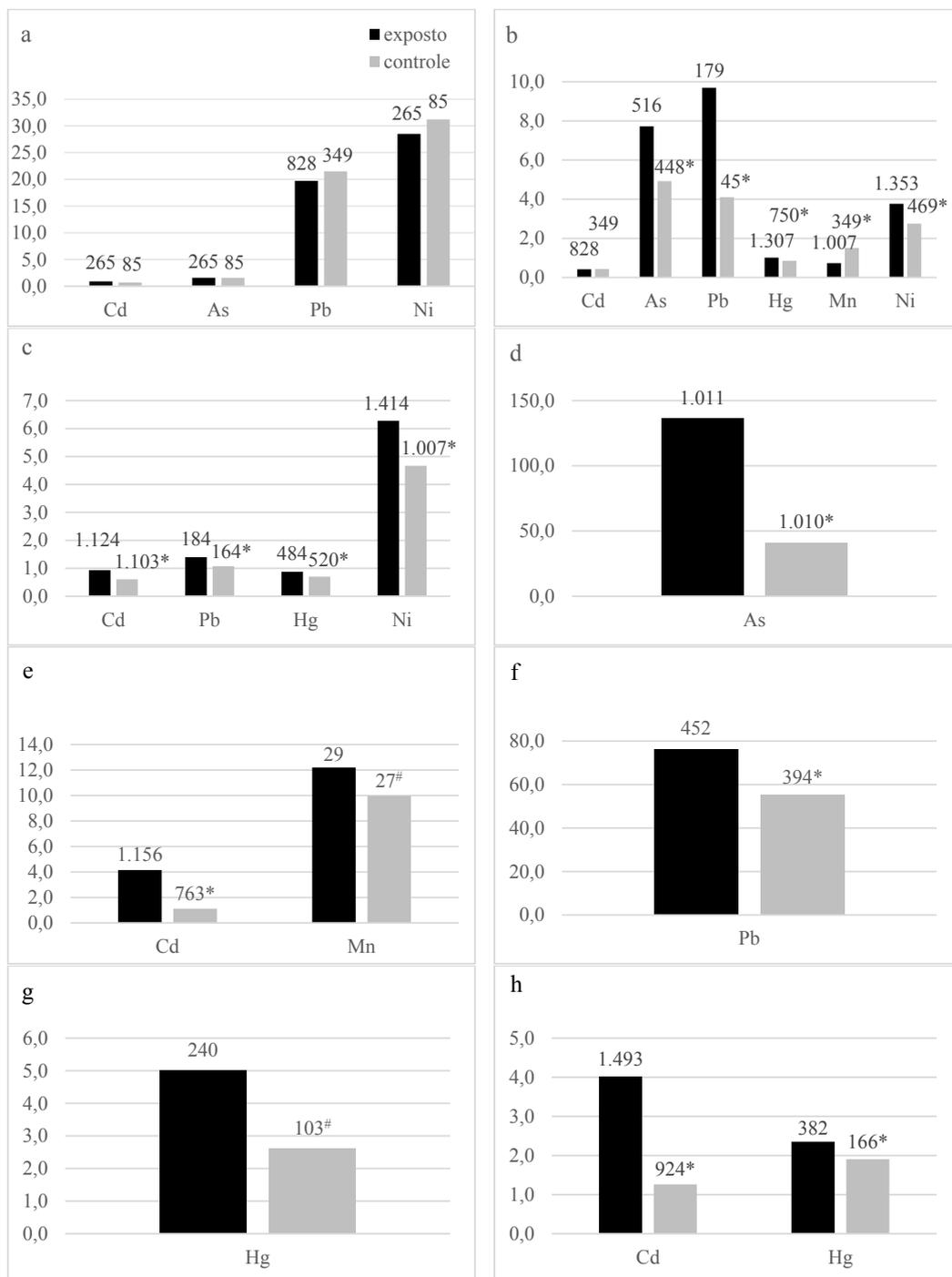


Figura 2. Concentração média de metais no sangue (a, e, f: µg/l) e na urina (b, g: µg/l; c, d, h: µg/g creatinina) nos estudos de categoria-I (a-d) e II (e-h).

Notas: valores sobre as colunas igual a soma do N dos estudos. p-valor < 0,05: *Teste T; #análise do artigo original.

Esta situação de maior vulnerabilidade devido aos passivos ambientais, aliada à poluição de origem industrial atual, poderia explicar as elevadas concentrações de metais tóxicos na população de países asiáticos. Em relação aos diferentes padrões de distribuição de metais no ambiente e seu impacto na exposição humana, as características físico-químicas de cada metal, além da topografia e condições meteorológicas locais apresentam grande relevância, podendo haver diferenças não só entre os tipos de fontes poluidoras, mas também entre os locais nos quais as indústrias estão instaladas³⁹.

Um aspecto relevante dos estudos revisados é que, em sua maioria, foram realizados na Europa, o que evidencia uma lacuna de conhecimento nas demais regiões do mundo. Embora a siderurgia seja uma das principais atividades industriais emissoras de metais, ao considerarmos o bloco econômico dos BRICS - composto por Brasil, África do Sul, Rússia, Índia e China -, responsável por 50% da produção de aço bruto do mundo⁴⁶, com exceção da China, nenhum estudo foi identificado nos demais países. Entretanto, tal resultado pode tanto refletir a carência de estudos nestas áreas, quanto uma limitação desta revisão por ter se restringido aos estudos publicados em revistas indexadas⁴⁷. A não inclusão de estudos não publicados em periódicos científicos (literatura cinzenta) pode ter resultado na exclusão de estudos de países em desenvolvimento, visto que há suspeição de predileção das revistas científicas pela publicação de estudos realizados por países mais ricos, nativos de língua inglesa⁴⁸.

Concentrações de metais

As concentrações médias de exposição a metais observados nas populações alvo apresentaram-se maiores do que nos indivíduos dos grupos controle, exceto para as concentrações de metais no sangue nos estudos de categoria-I (Figura 2). A considerar os critérios metodológicos dos estudos, aqueles de categoria-I evidenciaram valores maiores em expostos, especialmente para As e Hg. A maioria dos estudos de categoria-II com grupo de comparação corroboraram maiores concentrações de metais em expostos do que em controles não só para As e Hg, mas também para Cd e Pb. Do mesmo modo, as concentrações observadas nas populações dos estudos revisados apresentaram-se acima dos valores de referência descritos para população geral de diferentes países^{2,7,9,49}, sugerindo maiores níveis de exposição aos metais pesquisados em populações resi-

dententes nas proximidades de industriais quando comparadas à população geral. Tais resultados alertam para a possibilidade de um maior risco destas populações desenvolverem doenças associadas à exposição aos metais estudados. Todavia, alguns estudos revisados evidenciaram concentrações mais elevadas de metais em indivíduos do grupo controle^{9,10,20,30} ou não foi observada diferenças nas concentrações entre os grupos estudados^{10-12,19,21,22,24}. Embora problemas metodológicos possam ter levado a estes resultados, especialmente em estudos de categoria-II, é possível que outros fatores sejam mais relevantes para o aumento da concentração interna de alguns metais do que residir próximo a áreas industriais. Esta hipótese é corroborada por estudos que identificaram outros fatores que não o local de residência, tais como características sociodemográficas, tabagismo e dieta, como determinantes na concentração interna de metais tóxicos^{12,20}.

Heterogeneidade dos estudos

Os estudos revisados apresentam diferenças que implicam na qualidade dos mesmos. Nesta revisão, a classificação metodológica como categoria-I ou II baseou-se em aspectos fundamentais para acurácia dos resultados encontrados. Sabendo-se que os estudos com amostragem não-probabilística são mais propensos a serem tendenciosos, em estudos de BMH a amostragem por conveniência poderia incluir indivíduos com níveis de contaminação que não representam a real exposição da população base do estudo. Igualmente, a ausência de grupo de comparação impossibilitaria a visualização da magnitude de exposição da população investigada comparando-a a indivíduos com características potencialmente semelhantes, como local de residência (área com mesma geografia e geologia) e fatores culturais, como a dieta, que podem impactar na concentração interna de metais¹³. Tais disparidades metodológicas, além das diversas naturezas e distâncias das fontes de contaminação, características distintas - como idade, prevalência de tabagismo e tempo de residência no local - e expressão dos dados de diferentes formas como, por exemplo, a concentração de metal na urina em $\mu\text{g/l}$ vs. $\mu\text{g/g-cr}$, dificultam a comparação dos resultados encontrados pelos estudos.

A escolha do grupo de comparação também diferiu entre os estudos, pois alguns deles selecionaram indivíduos residentes em locais com indústrias, ainda que em menor quantidade²⁰, ou relativamente próximo das fontes poluidoras¹² o que,

dependendo da atividade industrial, das características físico-químicas do poluente, da geografia e dos fatores climáticos da região, pode ter resultado em ausência de diferença entre os grupos ou maiores concentrações de metais nos controles do que naqueles classificados como expostos.

O tabagismo constitui uma das principais vias de exposição da população geral fumante a diversos metais². Assim, considerando que muitos estudos não restringiram a amostra a não fumantes, nem apresentaram os resultados estratificados para fumantes e não fumantes, diferentes prevalências de tabagismo nas localidades estudadas podem ter interferido nos resultados observados. Da mesma forma, sendo a dieta uma importante fonte de exposição da população geral a metais, os diferentes padrões alimentares das populações estudadas podem ter influenciado nos resultados¹³. A diferença de idade entre as amostras também pode confundir os resultados, devido a bioacumulação dos metais com a idade² e a capacidade de metabolização dos mesmos em função do envelhecimento⁵⁰.

O tamanho amostral dos estudos variou entre 20³⁴ a mais de 1.600 indivíduos²⁰. Embora o tamanho amostral em si não seja limitante para avaliação das concentrações de metais, utilizar pequenos grupos pode gerar resultados de menor precisão e confiabilidade. Este problema pode ser agravado quando aliado a amostragem não-probabilística, sujeita a viés de seleção pela inclusão de participantes com maiores concentrações de metais do que o conjunto da população base do estudo.

O período de realização do estudo também é relevante, devido a mudanças no uso e, conseqüentemente, disponibilidade dos contaminantes no ambiente³⁶. Uma quantidade significativa de estudos de BMH em áreas industriais foi realizada a partir dos anos 1980. O aumento do conhecimento dos danos causados pelos metais ao longo dos anos promoveu mudanças na regulamentação de diversos países que impactaram na sua utilização, reduzindo a exposição ambiental³.

Finalmente, a ausência de informações importantes em vários artigos, tais como validação da metodologia de análise dos metais^{12,24,36},

amostragem^{23-25,28-30} ou ausência de parte dos resultados^{31,34,37}, limita a confiabilidade e comparação dos estudos, e discussão do impacto das atividades poluidoras na exposição das populações.

Limitações e forças da revisão

A estratégia de busca não exaustiva, restrita aos artigos publicados, pode ter influenciado nos resultados devido à possibilidade de viés de publicação. Todavia, ao incluir todos os artigos selecionados que atendessem aos critérios de inclusão, foi possibilitada uma maior compreensão do estado da arte e, conseqüentemente, das lacunas e falhas no conhecimento a serem preenchidas. Ademais, no que tange ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de revisão das concentrações de metais tóxicos em populações ambientalmente expostas à poluição industrial, cuja contribuição está no fornecimento de evidências da necessidade de maior rigor metodológico nos estudos de BMH, especialmente em países em desenvolvimento, além de reforçar a necessidade de medidas de vigilância em saúde nessas populações, dado seus potenciais efeitos adversos à saúde.

Considerações finais

Os resultados sugerem maior nível de exposição a metais tóxicos, principalmente As e Hg, em populações vizinhas às áreas industriais do que nos grupos controle. Contudo, as diferentes abordagens metodológicas adotadas dificultaram a comparação dos resultados observados.

Faz-se necessário a realização de mais estudos de BMH da exposição a metais tóxicos em países que, assim como o Brasil, têm o modelo de desenvolvimento econômico fortemente baseado em *commodities* metálicas, que aliado a leis ambientais mais frágeis, coloca os indivíduos vizinhos às indústrias em situação de vulnerabilidade especial. A prevenção e redução da exposição humana aos metais tóxicos são fundamentais, assim como a descontaminação ambiental das áreas atingidas e remediação dos possíveis danos à saúde causados por estes contaminantes.

Colaboradores

EA Campos participou da concepção, planejamento, análise, interpretação e redação do trabalho. IF Silva e CF Warden participaram da concepção, planejamento, análise e revisão crítica do trabalho. Todas as autoras aprovaram a versão final encaminhada.

Referências

1. Geiger A, Cooper J. *Overview of airborne metals regulations, exposure limits, health effects, and contemporary research* [Internet]. Cooper Environmental Services LLC; 2010 [cited 2015 Dec 19]. Available from: <http://www3.epa.gov/ttn/emc/prelim/otm31appC.pdf>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals* [Internet]. Atlanta, GA: CDC; 2009 [cited 2013 Oct 9] p. 519. Report no.: 4. Available from: <http://www.cdc.gov/exposurereport/>
3. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy Metals Toxicity and the Environment. *Exp Suppl* 2012; 101:133-164.
4. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR). *Priority List of Hazardous Substances* [Internet]. Atlanta, GE: ATSDR; 2017 [cited 2017 May 1]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/>
5. *International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* [Internet]. Lyon (France): IARC; 2012 [cited 2015 Dec 19]. Available from: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php
6. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR). *Toxicological profile for cadmium* [Internet]. Atlanta, GE: ATSDR; 2012 [cited 2017 May 1]. Available from: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=48&tid=15>
7. World Health Organization (WHO). *Human biomonitoring: facts and figures* [Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2015 [cited 2016 Oct 6] p. 88. Available from: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/276311/Human-biomonitoring-facts-figures-en.pdf?ua=1
8. Hong F, Jin T, Zhang A. Risk assessment on renal dysfunction caused by co-exposure to arsenic and cadmium using benchmark dose calculation in a Chinese population. *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med* 2004 Oct;17(5):573-580.
9. Vimercati L, Baldassarre A, Gatti MF, Gagliardi T, Serinelli M, De Maria L, Caputi A, Dirodi AA, Galise I, Cuccaro F, Assennato G. Non-occupational exposure to heavy metals of the residents of an industrial area and biomonitoring. *Environ Monit Assess* 2016 Dec; 188(12):673.
10. Ancona C, Bauleo L, Biscotti G, Bocca B, Caimi S, Cruciani F, Di Lorenzo S, Petrolati M, Pino A, Piras G, Pizzabiocca A, Rabbiosi S, Ruggieri F, Salatino C, Alimonti A, Forastiere F. A survey on lifestyle and level of biomarkers of environmental exposure in residents in Civitavecchia (Italy). *Ann Ist Super Sanita* 2016 Dec; 52(4):488-494.
11. Barregard L, Horvat M, Mazzolai B, Sällsten G, Gibicar D, Fajon V, Dibona S, Munthe J, Wängberg I, Eugénsson MH. Urinary mercury in people living near point sources of mercury emissions. *Sci Total Environ* 2006; 368(1):326-334.
12. Bråtveit M, Magerøy N, Gundersen H, Vahter M, Moen BE. Biomarker of chronic cadmium exposure in a population residing in the vicinity of a zinc producing plant. *Sci Total Environ* 2011 Sep 15; 409(20):4222-4228.

13. Gil F, Hernández AF. Toxicological importance of human biomonitoring of metallic and metalloid elements in different biological samples. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc* 2015 Jun; 80:287-297.
14. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009 Dec 4; 339:b2700-b2700.
15. Vimercati L, Gatti MF, Gagliardi T, Cuccaro F, De Maria L, Caputi A, Quarato M, Baldassarre A. Environmental exposure to arsenic and chromium in an industrial area. *Environ Sci Pollut Res Int* 2017 Apr; 24(12):11528-11535.
16. Nikić D, Stojanović D, Stanković A. Cadmium in urine of children and adults from industrial areas. *Cent Eur J Public Health* 2005 Sep;13(3):149-152.
17. National Library of Medicine. *TOXNET* [Internet]. [cited 2018 May 22]. Available from: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>
18. Dhooge W, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L, Nelen V, Van De Mierop E, Bilau M, Croes K, Baeyens W, Schoeters G, Van Larebeke N. Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: associations and dose-response relationships. *Environ Int* 2010; 36(4):330-337.
19. Chen C-HS, Yuan T-H, Shie R-H, Wu K-Y, Chan C-C. Linking sources to early effects by profiling urine metabolome of residents living near oil refineries and coal-fired power plants. *Environ Int* 2017; 102:87-96.
20. Aguilera I, Daponte A, Gil F, Hernández AF, Godoy P, Pla A, Ramos JL. Biomonitoring of urinary metals in a population living in the vicinity of industrial sources: a comparison with the general population of Andalusia, Spain. *Sci Total Environ* 2008; 407(1):669-678.
21. Khelifi R, Olmedo P, Gil F, Feki-Tounsi M, Hammami B, Rebai A, Hamza-Chaffai A. Biomonitoring of cadmium, chromium, nickel and arsenic in general population living near mining and active industrial areas in Southern Tunisia. *Environ Monit Assess* 2014 Feb; 186(2):761-779.
22. Fierens S, Mairesse H, Heilier J-F, Focant J-F, Eppe G, De Pauw E, Bernard, A. Impact of iron and steel industry and waste incinerators on human exposure to dioxins, PCBs, and heavy metals: results of a cross-sectional study in Belgium. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70(3-4):222-226.
23. Liang Y, Lei L, Nilsson J, Li H, Nordberg M, Bernard A, Nordberg GF, Bergdahl IA, Jin T. Renal function after reduction in cadmium exposure: an 8-year follow-up of residents in cadmium-polluted areas. *Environ Health Perspect* 2012; 120(2):223-228.
24. Alonso E, Cambra K, Martinez T. Lead and cadmium exposure from contaminated soil among residents of a farm area near an industrial site. *Arch Environ Health* 2001; 56(3):278-282.
25. Jin T, Nordberg M, Frech W, Dumont X, Bernard A, Ye T, Kong Q, Wang Z, Li P, Lundström N, Li Y, Nordberg GF. Cadmium biomonitoring and renal dysfunction among a population environmentally exposed to cadmium from smelting in China (ChinaCad). *Biometals Int J Role Met Ions Biol Biochem Med* 2002;15(4):397-410.
26. Durand C, Sauthier N, Schwoebel V. Assessment of exposure to soils contaminated with lead, cadmium, and arsenic near a zinc smelter, Cassiopée Study, France, 2008. *Environ Monit Assess* 2015; 187(6):352.
27. Chen X, Zhou H, Li X, Wang Z, Zhu G, Jin T. Effects of lead and cadmium co-exposure on hemoglobin in a Chinese population. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015; 39(2):758-763.
28. Jin T, Kong Q, Ye T, Wu X, Nordberg GF. Renal dysfunction of cadmium-exposed workers residing in a cadmium-polluted environment. *Biometals* 2004; 17(5):513-518.
29. Madeddu R, Tolu P, Asara Y, Farace C, Forte G, Bocca B. Blood biomonitoring of metals in subjects living near abandoned mining and active industrial areas. *Environ Monit Assess* 2013 Jul;185(7):5837-5846.
30. van Larebeke NA, Bracke ME, Nelen V, Koppen G, Schoeters G, Van Loon H, Vlietinck R. Differences in Tumor-Associated Protein Levels among Middle-Age Flemish Women in Association with Area of Residence and Exposure to Pollutants. *Environ Health Perspect* 2006; 114(6):887-892.
31. Buchet JP, Staessen J, Roels H, Lauwerys R, Fagard R. Geographical and temporal differences in the urinary excretion of inorganic arsenic: a Belgian population study. *Occup Environ Med* 1996; 53(5):320-327.
32. Kalman DA, Hughes J, van Belle G, Burbacher T, Bolgiano D, Coble K, Mottet NK, Polissar L. The effect of variable environmental arsenic contamination on urinary concentrations of arsenic species. *Environ Health Perspect* 1990; 89:145-151.
33. Briki M, Zhu Y, Gao Y, Shao M, Ding H, Ji H. Distribution and health risk assessment to heavy metals near smelting and mining areas of Hezhang, China. *Environ Monit Assess* 2017; 189(9):458.
34. Chen L, Xu Z, Liu M, Huang Y, Fan R, Su Y, Hu G, Peng X, Peng X. Lead exposure assessment from study near a lead-acid battery factory in China. *Sci Total Environ* 2012; 429:191-198.
35. Jarosinska D, Barregård L, Biesiada M, Muszynska-Graca M, Dabkowska B, Denby B, Pacyna J, Fudala J, Zielonka U. Urinary mercury in adults in Poland living near a chloralkali plant. *Sci Total Environ* 2006; 368(1):335-343.
36. Lie A, Gundersen N, Korsgaard KJ. Mercury in urine. Sex, age and geographic differences in a reference population. *Scand J Work Environ Health* 1982; 8(2):129-133.
37. Standridge JS, Bhattacharya A, Succop P, Cox C, Haynes E. Effect of chronic low level manganese exposure on postural balance: A pilot study of residents in southwest Ohio. *J Occup Environ Med Am Coll Occup Environ Med* 2008 Dec; 50(12):1421-1429.

38. Chang F-H, Wang H-J, Wang S-L, Wang Y-C, Hsieh DPH, Chang LW, Ko Y-C. Survey of urinary nickel in residents of areas with a high density of electroplating factories. *Chemosphere* 2006; 65(10):1723-1730.
39. Kabir E, Ray S, Kim K-H, Yoon H-O, Jeon E-C, Kim YS, et al. Current Status of Trace Metal Pollution in Soils Affected by Industrial Activities. *Sci World J* 2012; 2012:1-18.
40. World Bank Group, United Nations Environment Programme, United Nations Industrial Development Organization, editors. *Pollution prevention and abatement handbook, 1998: toward cleaner production*. Washington, D.C: World Bank Group; 1998. 457 p.
41. EPA. Mercury Emissions: *The Global Context* [Internet]. [cited 2017 May 1]. Available from: <https://www.epa.gov/international-cooperation/mercury-emissions-global-context>
42. Flues M, Sato IM, Cotrim MB, Filho F, Miranda P, Camargo IMC. Avaliação da influência da operação da termoeletrica a carvão na concentração dos metais e as no solo de Figueira, PR - Brasil. *Quim Nova* 2008; 31(1):25-30.
43. De Coster S, Koppen G, Bracke M, Schroyen C, Den Hond E, Nelen V, Mierop EV, Bruckers L, Bilau M, Baeyens W, Schoeters G, van Larebeke N. Pollutant effects on genotoxic parameters and tumor-associated protein levels in adults: a cross sectional study. *Environ Health Glob Access Sci Source* 2008; 7:26.
44. Cole MA, Elliott RJR, Shimamoto K. Industrial characteristics, environmental regulations and air pollution: an analysis of the UK manufacturing sector. *J Environ Econ Manag* 2005; 50(1):121-143.
45. Ikeda M, Zhang Z-W, Shimbo S, Watanabe T, Nakatsuka H, Moon CS, Matsuda-Inoguchi N, Higashikawa K. Urban population exposure to lead and cadmium in east and south-east Asia. *Sci Total Environ* 2000; 249(1-3):373-384.
46. Porto MF, Milanez B. Eixos de desenvolvimento econômico e geração de conflitos socioambientais no Brasil: desafios para a sustentabilidade e a justiça ambiental. *Cien Amp Saude Colet* 2009; 14(6):1983-1994.
47. Thornton A, Lee P. Publication bias in meta-analysis: its causes and consequences. *J Clin Epidemiol* 2000; 53(2):207-216.
48. Thaler K, Kien C, Nussbaumer B, Van Noord MG, Griebler U, Klerings I, et al. Inadequate use and regulation of interventions against publication bias decreases their effectiveness: a systematic review. *J Clin Epidemiol* 2015; 68(7):792-802.
49. Zhang L-L, Lu L, Pan Y-J, Ding C-G, Xu D-Y, Huang CF, Pan X-F, Zheng W. Baseline Blood Levels of Manganese, Lead, Cadmium, Copper, and Zinc in Residents of Beijing Suburb. *Environ Res* 2015; 140:10-17.
50. Bastos MG, Bregman R, Kirsztajn GM. Chronic kidney diseases: common and harmful, but also preventable and treatable. *Rev Assoc Medica Bras* 2010; 56(2):248-253.

Artigo apresentado em 13/08/2018

Aprovado em 09/08/2019

Versão final apresentada em 11/08/2019

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva