



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE E DO DESPORTO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

SARAH DE ALENCAR MIRANDA

**Níveis séricos de níquel na população adulta: estudo em doadores de sangue em
Rio Branco, Acre.**

Rio Branco – AC
2012

SARAH DE ALENCAR MIRANDA

**Níveis séricos de níquel na população adulta: estudo em doadores de sangue em
Rio Branco, Acre.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre,
para obtenção do título de Mestre.

Linha de pesquisa: Saúde e Ambiente

Orientadora: Prof. Dra. Rosalina Jorge Koifman

Rio Branco – AC
2012

© MIRANDA, S.A. 2012.

MIRANDA, Sarah Alencar. **Níveis séricos de níquel na população adulta: estudo em doadores de sangue em Rio Branco, Acre.** Rio Branco: UFAC, 2012. 86f.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da UFAC.

M672n Miranda, Sarah Alencar.

Níveis séricos de níquel na população adulta: estudo em doadores de sangue em Rio Branco, Acre /.Sarah Alencar Miranda --- Rio Branco : UFAC, 2012.

86f : il. ; 30cm.

Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Programa de Pós Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Rosalina Jorge Koifman.

Inclui bibliografia

1. Níquel, 2.Toxicidade do níquel, 3.Níquel- Biomonitoramento humano, I. Título.

CDD.: 669.7

CDU.: 669.7

FOLHA DE APROVAÇÃO

APROVADA EM: 22/06/2012

SARAH DE ALENCAR MIRANDA

**Níveis séricos de níquel na população adulta: estudo em doadores de sangue em
Rio Branco, Acre.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre,
para obtenção do título de Mestre.

Linha de pesquisa: Saúde e Ambiente

Profa. Dra. Carmen Freire
Universidade de Granada/Espanha
Pesquisadora visitante/Programa de Saúde Coletiva/UFAC

Profa. Dra. Rosalina Jorge Koifman
Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ

Prof. Dr. Sérgio Koifman
Escola Nacional de Saúde Pública / FIOCRUZ

Dedico este trabalho a minha querida mãe Gracinha, que em tudo me auxiliou para que eu concluísse com êxito essa pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter concretizado meu sonho de ser uma mestranda na turma de Saúde Coletiva da UFAC/FIOCRUZ, e por ter chegado até aqui na conclusão desse trabalho. Toda honra e glória a Ti Jesus! Agradeço a minha família pelo incentivo, apoio, tempo dispensado em prol dos meus estudos, meu muito obrigada por sempre estarem comigo na realização dos meus projetos de vida. A minha filha Melissa por ser sempre uma inspiração para minha caminhada.

A minha querida orientadora, Professora Doutora Rosalina Jorge Koifman, pelo empenho nesse trabalho, primando sempre pela qualidade e o aprendizado. Obrigada em especial, por ter nos ensinado a sermos pesquisadores, nos dando um olhar crítico para a pesquisa científica, e por nos transmitir de maneira tão prazerosa todo o seu conhecimento.

Obrigada ao Professor Doutor Sérgio Koifman pela tranquilidade, paciência e experiência científica que nos foi transmitida com toda a dedicação possível, por marcar nossa trajetória de pesquisadores de uma forma tão positiva. Agradeço em especial pela sua iniciativa com o desenvolvimento da pesquisa “Determinação da exposição a substâncias químicas na população adulta de Rio Branco - Acre”, que deu origem a esse trabalho, e por desempenhar um papel tão importante na saúde pública do nosso Estado.

Agradeço à Coordenação do Curso de Pós-graduação em Saúde Coletiva da UFAC, na pessoa da Professora Doutora Simone Perufo Optiz, e Sara Bonfim do Nascimento, por todo empenho, profissionalismo e dedicação para com nossa turma, e por toda colaboração dispensada sempre com presteza a todos nós.

A todos os docentes da Universidade Federal do Acre e Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz, por todos os ensinamentos, críticas, apoio, dedicação dispensados a nossa turma. Obrigada por terem feito parte da nossa formação como pesquisadores. A todos os meus colegas que passaram esses dois anos de convivência prazerosa, parabéns a todos nós pela conclusão de mais uma etapa em nossas vidas acadêmicas.

Ao Programa de Apoio REUNI/CAPES, pela concessão de bolsa-auxílio durante o desenvolvimento desse trabalho.

Ao governo do Estado do Acre e Prefeitura Municipal de Rio Branco, muito obrigada pela liberação de minhas atividades para estar presente nas aulas, contribuindo, assim, para minha qualificação profissional.

A realização desta investigação foi viabilizada por meio da colaboração acadêmica estabelecida entre o Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre e do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Fundação Oswaldo Cruz, a qual vem sendo apoiada com recursos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq: Edital Casadinho UFAC-FIOCRUZ, processo nº 620024/2008-9) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Programas PROCAD-NF 1442/2007 e PROCAD-NF 2557/2008).

RESUMO

São diversas as vias de exposição a fatores químicos potencialmente tóxicos, os quais o homem encontra-se diariamente exposto. O conhecimento sobre o grau de exposição aos agentes químicos e o número de pessoas expostas são requisitos básicos para que sejam analisados os efeitos desses agentes sobre o homem. A exposição ao níquel em humanos ocorre principalmente pela via inalatória e pela ingestão de alimentos. Elevados níveis de níquel e exposição prolongada ao metal podem ocasionar um aumento de várias reações citotóxicas e genotóxicas trazendo ameaças à saúde humana. O biomonitoramento humano é uma importante ferramenta da medicina da saúde e ambiente para ter acesso e avaliar os níveis internos de exposição da população geral, grupos populacionais e individuais aos poluentes ambientais. Os objetivos desse estudo foram: Estimar os níveis séricos do metal níquel numa amostra de doadores de sangue na cidade de Rio Branco, AC; Determinação da prevalência das concentrações séricas de níquel em amostra de doadores de sangue de Rio Branco; Determinação da prevalência das concentrações séricas de níquel na amostra de doadores de sangue segundo idade, sexo, ocupação e; Avaliar associação entre os valores das concentrações de níquel e variáveis socioeconômicas e de estilo de vida; Efetuar uma revisão da literatura, sobre o tema “Exposição humana ao níquel: revisão da literatura” objetivando revisar a literatura sobre a exposição ao níquel em humanos e suas conseqüências sobre a saúde. Métodos: o estudo foi elaborado na forma de dois artigos: Determinação dos níveis séricos de níquel numa amostra de doadores de sangue no município de Rio Branco – Acre, e exposição humana ao níquel – Revisão estudos epidemiológicos.

Palavras-chave: Biomonitoramento; níquel; níveis séricos.

ABSTRACT

There are several ways of exposure to potentially toxic chemical factors, to which man is exposed daily. The knowledge about the degree of exposure to chemicals agents and the number of people exposed are basic requirements to be analyzed the effects of these agents on man. Exposure to nickel in humans occurs mainly by inhalation and ingestion of food. High levels of nickel and prolonged exposure to the metal can cause an increase of several cytotoxic and genotoxic reactions bringing threats to human health. The human biomonitoring is an important tool of the health and environmental medicine to access and evaluate the levels of internal exposure of the general population, population groups and individuals to environmental pollutants. The objectives of this study were: To estimate serum levels of nickel metal in a sample of blood donors in the city of Rio Branco, AC, Determination of the prevalence of serum concentrations of nickel in a sample of blood donors in Rio Branco; Determining the prevalence of serum concentrations of nickel in the sample of blood donors according to age, sex, occupation, and; Evaluate the association between the values of the concentrations of nickel and the socioeconomic and lifestyle variables; Make a literature review on the topic "human exposure to nickel: literature review " aiming reviewing the literature on exposure to nickel in humans and its consequences on health. Methods: The study was prepared in the form of two papers: Determination of serum nickel levels in a sample of blood donors in Rio Branco - Acre, and human exposure to nickel - Epidemiological revision studies.

Keywords: Biomonitoring; nickel; serum levels.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC – Acre

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BH – Biomonitoramento humano

CEE – Comunidade Econômica Européia

cont. – Contaminação

cols. - Colaboradores

DNA – Ácido desoxirribonucleico

EDTA – Ácido etilenodiamino tetracético

ex – exemplo

FIOCRUZ – Fundação Oswaldo Cruz

GerES – German Environmental Survey

HEMOCENTRO – Centro Hemoterápico

IARC – International Agency For Research On Cancer

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC95% - Intervalo de 95% de confiança

µg/L – micrograma por litro

µg/mL – micrograma por mililitro

µg/g – micrograma por grama

mg/kg – miligrama por quilo

mg/m³ – miligrama por metro cúbico

mg/L – miligrama por litro

mg/dL – miligrama por decilitro

mg/g – miligrama por grama

Mesh Terms – Medical Subject Headings Terms

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey, estudo populacional dos Estados Unidos

NIOSH – Instituto Nacional para a Segurança e Saúde Ocupacional

OR – Odds ratio

OSHA – Associação de Saúde e Segurança do Trabalho

ppb – Parte por bilhão

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SVS – Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde

USP – Universidade de São Paulo

WHO – World Health Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISAO DE LITERATURA.....	14
2.1 Formas de contaminação por metais	14
2.2 Níquel	16
2.3. Fontes de exposição ao níquel	18
2.3.1 Ar	18
2.3.2 Água.....	18
2.3.3 Solo	19
2.3.4 Alimento.....	20
2.4 Formas de exposição ao níquel	21
2.4.1 Cinética e Metabolismo do Níquel	22
2.5 Toxicidade do níquel.....	24
2.6 Biomonitoramento Humano	28
2.7 Biomonitoramento Humano do Níquel.....	30
3. JUSTIFICATIVA.....	31
4. OBJETIVOS	32
4.1 Geral	32
4.2 Específicos	32
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	33
6. REFERÊNCIAS	34
7. ARTIGO 1: Determinação dos níveis séricos de níquel em amostra de doadores de sangue no município de Rio Branco – Acre.....	38
1. INTRODUÇÃO	41
2 . MATERIAL E MÉTODOS.....	44
2.1 Delineamento do estudo.....	44
2.2. Coleta de dados.....	44
2.3 Coleta do Sangue	45
2.4 Análise estatística	45
2.5 Aspectos éticos.....	46
3. RESULTADOS	46
4. DISCUSSÃO	54
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	57
6. REFERÊNCIAS	59
8. Artigo 2. Exposição humana ao níquel: revisão da literatura.....	61
1. INTRODUÇÃO	64
2. MÉTODOS	66
3. RESULTADOS	67
4. DISCUSSÃO	81
5. CONCLUSÃO	86
6. REFERENCIAS.....	87
ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	92
ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	96
ANEXO C - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA	98

1. INTRODUÇÃO

O homem constantemente está em busca de novas tecnologias para satisfazer suas necessidades, e as transformações que o meio ambiente sofre em decorrência da industrialização e de inovações tecnológicas podem resultar em poluição, degradação ambiental, e desigualdades sociais que acabam refletindo diretamente na saúde da população. Tudo isso acaba resultando na geração de resíduos em larga escala que, por fim, são depositados nos três grandes reservatórios geoquímicos da natureza: Hidrosfera, Litosfera e Atmosfera. A dependência que o homem possui desses reservatórios naturais implica na necessidade de se avaliar a magnitude dessa poluição e a importância de atentar-se às consequências que causa à natureza (DUARTE & PASQUAL, 2000).

São diversas as vias de exposição a fatores químicos potencialmente tóxicos aos quais os homens encontram-se diariamente exposto. O ar que se respira, a água que se bebe, o alimento que é ingerido são exemplos das principais vias de exposição. Os agentes químicos potencialmente tóxicos ganharam grande importância para a saúde pública e se estudo passou a ser priorizado com objetivo prevenir ou minimizar a ocorrência de agravos decorrentes da interação do homem com esses agentes (AMORIM, 2003).

O conhecimento sobre o grau de exposição aos agentes químicos e o número de pessoas expostas são requisitos básicos para que sejam analisados os efeitos desses agentes sobre o homem. Tal conhecimento proporciona a possibilidade de se alcançar um controle sobre os possíveis problemas relacionados à exposição aos agentes químicos que afetariam à qualidade de vida (PASQUAL, 2000).

O monitoramento ambiental busca estimar a exposição humana a partir da mensuração periódica dos contaminantes em amostras de ar, água e solo. Esta avaliação aliada ao biomonitoramento humano (BH) através de medidas periódicas de substâncias químicas e seus metabólitos na população, possibilita um diagnóstico mais acurado da

exposição, pois forneceria uma medida direta da exposição e da dose interna (United States Environmental Protection Agency- U.S.EPA, 2003).

Na área da saúde ocupacional o biomonitoramento humano (BH) tem sido utilizado há muitos anos como estratégia de prevenção na vigilância médica de trabalhadores, avaliando parâmetros biológicos e/ou ambientais, com a finalidade de detectar os possíveis riscos à saúde (BOOGAARD, 2007). Entretanto, nas últimas décadas o BH populacional tem sido utilizado para fornecer informações valiosas sobre exposição e seus possíveis efeitos na saúde, mas também é de grande utilidade na identificação preventiva de riscos, e serve de base para a adoção e avaliação de políticas ambientais (CASTELEYN et al., 2007).

A disponibilidade a partir do desenvolvimento da química analítica de métodos de detecção de concentrações muito baixas em diferentes matrizes biológicas permitiu conhecer os níveis basais de exposição da população geral, os chamados valores ou intervalos de referência (LEVY et al., 2007). Diversos países (EUA, Canadá, França, entre outros) têm adotado programas permanentes de monitoramento da exposição populacional a substâncias químicas, uma vez que esta prática tem sido apontada como relevante para subsidiar a adoção de medidas de intervenção capazes de prevenir ou controlar impactos futuros na saúde das populações afetadas (German Environmental Survey-Ger-ES, Nacional Health and Nutricional Examination Survey-NHANES).

Os metais pesados que ocorrem normalmente na natureza não são geralmente prejudiciais ao meio ambiente, porque estão presentes em quantidades pequenas. No entanto, se os níveis destes metais se elevarem, poderá haver uma modificação de seus papéis na natureza. A toxicidade dos metais está relacionada à dose e ao tempo de exposição, forma física e química do elemento, e a via de administração e absorção (TUZEN, SOYLAK, 2006).

O Níquel é um elemento de transição situado no grupo 10 (8 B) amplamente distribuído no ambiente. As fontes naturais incluem poeiras atmosféricas a partir de emissões vulcânicas e intemperismos de rochas e solos, sendo o 24º elemento mais

abundante na crosta terrestre. Em quantidades pequenas, tem sido classificado como um elemento importante ao desenvolvimento humano. Em doses elevadas é tóxico, podendo causar irritação gastrointestinal com náuseas, vômitos e diminuição do apetite, alterações neurológicas com dor de cabeça, vertigem, alterações musculares, fraqueza muscular, alterações cardíacas com palpitações, alergia com dermatite, rinite crônica, asma e outros estados alérgicos. O níquel inibe a ação da enzima que participa no processo de metabolização dos radicais livres, e o excesso deste metal no organismo humano pode chegar a ter consequências graves como necrose e carcinoma do fígado e câncer de pulmão (ALEXANDROVA et al., 2006, ILIC et al, 2007).

No Brasil existiram poucas iniciativas de estudos populacionais que buscaram avaliar a extensão da contaminação por substâncias químicas. Em 2010 deu-se início a execução do projeto denominada “Determinação da exposição a substâncias químicas na população adulta de Rio Branco - Acre”. A proposta deste trabalho constitui assim, uma iniciativa que poderá não só aprofundar o conhecimento sobre as dimensões desse importante problema, mas também representar uma experiência piloto capaz de fornecer subsídios para um estudo mais ampliado sobre a contaminação na população brasileira.

É dentro deste contexto que esta dissertação se inscreve e representa um subproduto que teve como objetivo principal avaliar a contaminação por níquel na população adulta do município de Rio Branco.

2. REVISAO DE LITERATURA

2.1 Formas de contaminação por metais

Os metais são depositados no meio ambiente através do ar, água e solo. A deposição de metais na água é a principal e mais preocupante fonte de contaminação. Para os órgãos governamentais e pesquisadores há grande interesse em encontrar formas de detecção das possíveis contaminações, e até também encontrar meios que possibilitem a descontaminação do ambiente (SILVA, AMARAL, 2006) Os insumos agrícolas ou os

subprodutos usados com finalidade corretiva ou nutricional na agricultura podem ser também uma fonte de contaminação com metais pesados (CAMPOS et al., 2005).

Em estudos de determinação da extensão de uma área poluída específica, é comum a realização de comparações dos teores totais de metais pesados da área sob análise com o solo em condições naturais (sem contaminação), ou com valores de referência (padrão). Muitos países não possuem valores padronizados para teores de metais no solo e o Brasil é um deles (FADIGAS et al, 2006).

Quando o assunto é poluição ambiental resultante da ampla gama de rejeitos gerados no Brasil, a contaminação dos efluentes contendo metais pesados é considerada um dos maiores problemas enfrentados pelo meio ambiente, devido aos diversos efeitos adversos que estes metais trazem para a fauna, flora, e a qualidade de vida dos seres humanos. Esta questão tem despertado a conscientização de parte da população em todo o mundo, desencadeando ações na busca de minimizar as agressões sofridas pelo meio ambientes (HUAMÁN PINO, 2005).

Os efeitos tóxicos dos metais nos humanos dependem de uma série de fatores tais como a dose, o tempo de exposição, a forma física e química do elemento, via de administração e via de absorção. Os efeitos tóxicos dos metais podem ser modificados tanto na sua constituição, quanto nas relações dose-resposta ou dose-efeito, através da ação de diversos fatores que podem estar associados às características da população ou com o tempo de exposição. Fatores tais como sexo, idade, grupo étnico, estado nutricional e fisiológico, hábitos pessoais como o fumo e consumo elevado de bebidas alcoólicas, e a exposição prévia a certos agentes ambientais, são considerados fatores relacionados às características das populações. A interação desses fatores pode acarretar que populações apresentem maior ou menor vulnerabilidade a um metal pesado. Portanto, as informações resultantes de estudos em uma população com determinadas características não podem ser extrapoladas de modo irrestrito para outras populações de características diversas (TAVARES, CARVALHO, 1992).

Adsorção, fixação e transporte são os processos pelos quais os metais pesados podem passar, quando encontrados no solo, como demonstrado na Figura 1. Através desses processos os metais podem encontrar-se retidos no solo, dissolvidos em solução ou fixados por processos de adsorção, complexação e precipitação. Os metais podem ainda ser absorvidos pelas plantas, alcançando a cadeia alimentar, ou passam para a atmosfera por volatilização ou movendo-se para águas superficiais ou subterrâneas (MUÑOZ, 2002).

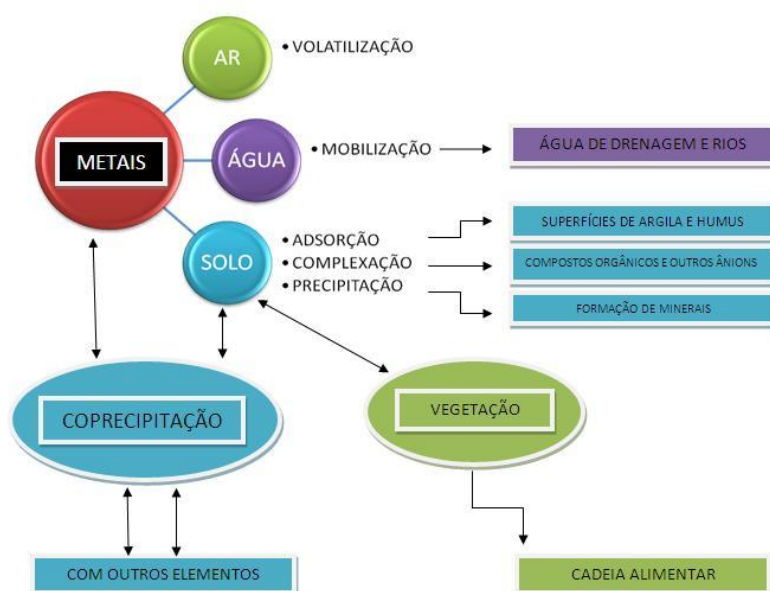


Figura 1. Processo de adsorção, fixação e transporte de metais no solo.

2.2 Níquel

O níquel é um elemento químico de símbolo Ni de número atômico 28 (28 prótons e 28 elétrons) e de massa atômica 58,7. Foi descoberto e nomeado por Cronsted em 1751, e é considerado o 24º elemento mais abundante na crosta terrestre, compreendendo cerca de 3% da composição da Terra (ILIC et al., 2007). É o 5º elemento mais abundante em peso depois do ferro, oxigênio, magnésio e silício. À temperatura ambiente, encontra-se

no estado sólido. É um elemento de transição situado no grupo 10 (8 B) da Classificação Periódica dos Elementos juntamente com o ferro, cobalto, paládio, platina e cinco outros elementos. O níquel é um elemento de ocorrência natural que pode existir em diferentes formas minerais (CEMPEL & NIKEL, 2005). Apresenta coloração branco-prateada, é condutor de eletricidade e calor, dúctil e maleável, porém não pode ser laminado, polido ou forjado facilmente, apresentando certo caráter ferromagnético. É encontrado em diversos minerais, em meteoritos (formando liga metálica com o ferro) e, em princípio, existiria níquel no núcleo da Terra. É resistente a corrosão, e pode ser utilizado como revestimento por eletrodeposição.

O níquel natural é uma mistura de cinco isótopos estáveis, sendo também conhecidos dezenove outros isótopos instáveis. Embora possa existir em diferentes estados de oxidação, o estado predominante em condições ambientais é o Ni (II), ou seja, níquel no estado de valência 2. Outras valências (-1, 1, 3, e 4) são também encontradas, embora com menos frequência (SUNDERMAN et al, 2002) O metal e algumas de suas ligas metálicas, como o metal Monel, são utilizados para manejar o flúor e alguns fluoretos porque reage com dificuldade com estas substâncias. Aproximadamente 65% do níquel consumido é empregado na fabricação de aço inoxidável (austenico ou corrente), 12% em superligas de níquel. O restante 23% está presente na produção de outras ligas metálicas, baterias recarregáveis, reações de catálise, cunhagens de moedas, revestimentos metálicos e fundição.

O níquel encontra-se amplamente distribuído no ambiente, sendo liberado a partir de fontes naturais e atividades antropogênicas, com entrada a partir de fontes fixas e móveis, podendo estar presente no ar, na água e no solo. As fontes naturais de níquel incluem poeiras atmosféricas a partir de emissões vulcânicas e intemperismo das rochas e solos (CHODAK, BLASZCZYK, 2008). Níquel encontra o seu caminho para o ar no ambiente como resultado diversas fontes como a combustão do carvão, óleo diesel e óleo combustível, a incineração de lixo e esgoto. Fontes ambientais de níquel mais baixos de níquel incluem o tabaco, os implantes ortopédicos ou odontológicos, utensílios de cozinha em aço inoxidável e bijuterias.

2.3. Fontes de exposição ao níquel

2.3.1 Ar

As concentrações de níquel no ar do ambiente variam consideravelmente e os valores mais elevados foram relatados em áreas altamente industrializadas. Os níveis médios de níquel no ar são: 0,00001- 0,003 mg/m³ em áreas remotas de 0,003-0,03 mg/m³ em áreas urbanas que não tenham indústria metalúrgica, e 0,07-0,77 mg/m³ em áreas de processamento de níquel.

A exposição ocupacional a compostos de níquel depende do tipo da atividade, e aquelas ligadas à indústria de transformação seriam as que geralmente apresentam níveis substancialmente maiores. A forma do níquel à que os trabalhadores estão expostos difere nas diferentes indústrias e ocorreria através da inalação ou contato dérmico, sendo que a inalação é considerada a principal via de exposição, e se daria com o pó de compostos de níquel relativamente insolúveis, soluções aerossóis derivadas do níquel (níquel solúvel) e formas gasosas contendo níquel (geralmente níquel carbonila). A ingestão poderia assumir um papel relevante quando existem práticas de higiene industrial inadequadas.

As medições realizadas em diversos locais de risco, tais como fundição, soldagem, fabricação de bateria entre outras, revelaram que as concentrações nos locais de trabalho poderiam variar com uma amplitude desde microgramas a miligramas de níquel por m³ de ar. Nas indústrias de níquel, a força de trabalho pode ser exposta a quantidades consideráveis de níquel no ar, o que poderia levar à retenção de 100 ug de níquel por dia.

2.3.2 Água

A água potável geralmente contém níquel em concentrações inferiores a 10 mg/l. Assumindo uma ingestão diária de 1,5/l de água e um nível de µgNi 5-10 / l, o consumo médio diário de níquel nos adultos a partir de água de beber estaria entre 7,5 e 15,0 mg. Testes conduzidos nos EUA revelaram que 97% de 2053 amostras de água potável

avaliadas tinham concentrações de níquel abaixo de 20 µg / l, e 80% menos de 10 µg / l. Os valores até 75 mg / l são encontrados apenas nas áreas de mineração de níquel, mas em caso excepcionais valores tão elevados quanto 200 mg / l foram registrados.

A incidência de problemas de saúde devido a um maior consumo de níquel na água potável é extremamente rara. A concentração de Ni em água fria e quente é dependente da qualidade dos tubos que a transportam. No caso em que os tubos condutores sejam de metal, o nível de Ni na água quente é menor do que aquele apresentado na água fria. No entanto, quando os tubos condutores são de PVC, as concentrações são opostas.

A lixiviação ou processos de corrosão podem contribuir significativamente para a ingestão de níquel oral, ocasionalmente até 1 mg / dia. A concentração de níquel na água de beber de famílias rastreadas diminuiu significativamente após 10 minutos, na parte da manhã passando de 10,79 mg / l para 7,23 mg / l, respectivamente.

As principais fontes de poluição com metais traço em ecossistemas aquáticos, incluindo o oceano, são os efluentes de águas residuais domésticas (especialmente, Cr, Cu, Mn e Ni) e fundições de metais não ferrosos (Cd, Ni, Pb e Se). O níquel é facilmente acumulado na biota, particularmente no fitoplâncton ou outras plantas aquáticas, as quais são sensíveis bioindicadores de poluição da água. Ele pode ser depositado no sedimento por processos tais como a complexação, precipitação e adsorção sobre as partículas de argila e através de absorção por parte da biota.

As maiores concentrações de níquel foram observadas em um rio navegável no sul do Irã (Rio Karoon) com 69,3-110,7 mg/l no inverno, e 41,0-60,7µg/l na primavera .

2.3.3 Solo

O níquel é geralmente distribuído uniformemente através do solo, mas se acumula na superfície por deposição a partir de atividades industriais e agrícolas. O níquel pode representar um grande problema nas regiões próximas às cidades, em áreas industriais,

ou mesmo em terras agrícolas receptoras de resíduos como as lamas de depuração (IPCS, 1991; PAIS & BENTON, 1997).

O conteúdo no solo varia em um amplo intervalo de 3 a 1000 mg / kg, e pode existir em solos de várias formas. Não é atualmente uma grande preocupação fora das áreas urbanas, mas pode eventualmente se tornar um problema, como resultado da redução do pH do solo (IPCS, 1997).

Mielke e colaboradores investigaram o efeito de metais antropogênicos sobre a qualidade geoquímica de solos urbanos. A mediana do teor de níquel variou de 3,9 mg / g a 9,8 mg / g dependendo do tipo de solos aluviais. Um estudo realizado na cidade de New Orleans (USA) e estratificado por setores censitários revelou que, os valores de metais ocorrem significativamente mais elevados na cidade, e os valores mais baixos ocorreram em áreas periféricas. Todos os valores, no entanto, estavam abaixo da concentração mais elevada permitida (PAIS & BENTON, 1997; OMS, 1998)

2.3.4 Alimento

O níquel é considerado ser um constituinte normal da dieta e os seus compostos são geralmente reconhecidos como seguros quando usado como ingrediente direto na alimentação humana (OMS, 1998). O conhecimento sobre as formas químicas reais de níquel nos vários alimentos ainda é limitado e os níveis de níquel nos alimentos geralmente variam desde menos de 0,1 mg / kg a 0,5 mg / kg (IPCS,1991).

Os métodos de processamento de alimentos poderiam adicionar níquel aos níveis já existentes, a partir das ligas de níquel presentes em equipamento feitos de aço inoxidável (lixiviação), da moagem de farinha e através da utilização de catalisadores de níquel na hidrogenação catalítica de gorduras e óleos (DÉPORTES et al, 1998).

Fontes alimentares ricas em níquel incluem aveia, feijão e ervilha, nozes, chocolate escuro e produtos da soja. Um elevado consumo destes produtos poderia aumentar a ingestão de níquel para 900 µg / pessoa /dia ou mais (OMS, 1998).

Estudos esparsos indicam que a ingestão de níquel é altamente variável de acordo com os hábitos alimentares da população. A ingestão típica diária deste metal estaria na faixa de 100-300 µg /dia, na maioria dos países. No Reino Unido a média de ingestão de níquel é de 140-150 µg /l dia para os adultos e 14-250 µg /l dia para criança e nos EUA a ingestão é estimada em 69-162 µg /l dia para adultos e 69-162 µg /l dia para crianças. Na França, a ingestão semanal de níquel a partir de consumo do vinho foi estimada para a população geral em 30,6 ug /semana, o que corresponde a 4,37 mg / dia e 66 l / ano residente (OMS, 1998; ATSDR, 2005; CDC 2005).

2.4 Formas de exposição ao níquel

A exposição ao níquel em humanos ocorre principalmente pela via inalatória e pela ingestão de alimentos (ILIAC et al., 2007). O níquel ocorre normalmente em níveis muito baixos no meio ambiente, e assim os métodos para sua detecção devem ser muito sensíveis. A exposição ao níquel pode ocorrer de outras formas, tais como ar, água potável, e fumo. O contato da pele com metais banhados a níquel também pode resultar em exposição. A exposição fetal pode acontecer pela via placentária e, da mesma forma, lactentes podem ser expostos através do leite materno. A concentração de níquel no leite materno é, entretanto, semelhante ou inferior à concentração de níquel em fórmulas infantis e leite de vaca (ATSDR, 2005).

O cigarro de tabaco pode conter aproximadamente 1,3 – 4,0 mg níquel/kg. Em torno de 0,04 – 0,58 µg de níquel é liberado com a fumaça do cigarro. O consumo de 40 cigarros diários pode resultar na inalação de 2-23 µg de níquel por dia (WHO, 1991).

A absorção respiratória com a absorção gastrointestinal secundária de níquel (solúvel e insolúvel) é a maior rota de entrada durante a exposição ocupacional. Uma

quantidade significativa de material inalado é engolida após a depuração mucociliar do trato respiratório (WHO, 1991).

Após a absorção do níquel, este chega aos demais órgãos pela circulação sanguínea, onde as maiores concentrações são encontradas em órgãos como rins e fígado (STOJANOVIC et al., 2003). Todas as secreções corporais são potenciais rotas de excreção do níquel, incluindo a urina, bile, suor, lágrimas, leite e fluido mucociliar. O níquel não absorvido é eliminado pelas fezes. Após a administração parenteral de sais de níquel, a maior acumulação do metal ocorre no fígado, glândulas endócrinas, rins e pulmão: altas concentrações são também observadas no cérebro após administração de níquel carbonila (WHO, 1991). O níquel pode ser encontrado também na saliva, unhas e cabelo (CHODAK, 2008).

A determinação de níquel tem sido objeto de numerosas investigações, levando em conta a importância industrial e ambiental desse elemento e a sua relevante atividade biológica, uma vez que o níquel é um dos elementos traços essenciais no organismo humano (TODOROVSKA, 2002).

2.4.1 Cinética e Metabolismo do Níquel

A exposição ao níquel humano é altamente variável e ocorre a partir de uma variedade de fontes. O níquel está normalmente presente em tecidos humanos e, sob condições de exposição elevada, estes níveis podem aumentar significativamente (STOJANOVIC et al., 2003). Na população em geral, as contribuições do níquel na água de beber e através da inalação no ar para a carga corporal total são menos importantes daquela obtida através do consumo alimentar. A ingestão é considerada como sendo o trajeto mais importante da exposição.

As partículas de níquel podem ser absorvidas pelo trato respiratório provenientes do ar e da fumaça do cigarro. A absorção respiratória é a principal porta de entrada do metal

na exposição ocupacional. A quantidade de níquel absorvido depende da variação dos níveis atmosféricos (WHO, 1991)

A absorção de níquel pelo trato gastrointestinal ocorre após a ingestão de comidas, bebidas ou água de beber, e é dependente da forma química em que o elemento se encontra. Os compostos de níquel solúveis (cloreto, nitrato, sulfato) são melhores absorvidos que compostos insolúveis. Em animais, 1-10% do níquel na dieta é absorvido pelo trato gastrointestinal. É importante assinalar que a maneira em que o níquel é consumido pode afetar de forma importante sua biodisponibilidade.

A ingestão de alimentos, o esvaziamento gástrico e peristaltismo intestinal são de importância substancial para a biodisponibilidade de níquel, porque a absorção do níquel ingerido é menor quando ele é administrado conjunto com uma refeição (alimentos e água). Em humanos, a média de níquel absorvida é de $27 \pm 17\%$ da dose ingerida em água e $0,7 \pm 0,4\%$ da dose ingerida em alimentos. Em geral, devido à sua absorção lenta a partir do trato gastrointestinal, os compostos de níquel ingeridos são considerados relativamente não-tóxicos, com a ação primária sendo principalmente irritação. Entretanto, quando ingerido por via oral em doses elevadas ($> 0,5$ g), algumas formas de níquel podem ser altamente tóxicas para os seres humanos. A absorção do níquel proveniente de aparelhos ortodônticos tem importância limitada (WHO, 1991).

A absorção percutânea é considerada insignificante, quantitativamente, mas tem papel clínico importante na patogênese da dermatite de contato (WHO, 1991).

Entre as outras rotas de absorção temos a via parenteral observada em estudos de toxicidade do níquel, particularmente na avaliação da cinética, transporte, distribuição e eliminação. A transferência transplacentária de níquel oferece uma carga inicial que, posteriormente, é argumentada às exposições ocupacionais. A transferência placentária é influenciada pela idade gestacional e pela disponibilidade do níquel no sangue materno (WHO, 1991).

Como o níquel não é um produto tóxico cumulativo a maioria da quantidade absorvida é excretada rapidamente. A urina é a principal via de eliminação de níquel absorvida com uma meia-vida variando de 17 a 39 horas. Portanto, as concentrações de níquel na urina e plasma constituem indicadores valiosos da exposição recente os derivados de níquel solúveis (EPA, 1993; SUNDERMAN, JR, 1989)

Em seres humanos e animais, a excreção urinária é usualmente a principal via de eliminação do níquel, outras rotas são de menor importância. A maioria de níquel em alimentos permanece não absorvida no trato alimentar e passa através nas fezes. A excreção biliar é mínima em animais, mas pode ser significativa em seres humanos (WHO, 1991). O suor, saliva, secreções gástricas e intestinais, cabelo, unhas, leite materno, menstruação e placenta são rotas de eliminação de menor importância.

A rota de eliminação para o níquel em seres humanos e animais depende em parte, da forma química do elemento e da via de absorção. Geralmente, baixa absorção de níquel pela via gastrointestinal explicaria a eliminação do níquel pelas fezes.

2.5 Toxicidade do níquel

Investigações epidemiológicas têm mostrado elevada incidência de câncer de fígado em trabalhadores expostos ao níquel. Os mecanismos de carcinogênese do níquel são compreendidos mais claramente que antes com o desenvolvimento da biologia molecular e oncologia (SHEN, ZHANG, 1994).

Elevados níveis de níquel e exposição prolongada ao metal podem ocasionar um aumento de várias reações citotóxicas e genotóxicas trazendo ameaças à saúde humana. Este fato tem sido relatado por meio de diversos tipos de danos causados ao DNA, efeitos mutagênicos e carcinogênicos, que ocorrem após a exposição ao composto níquel (SUN et al., 2010).

A inalação de compostos de níquel está associada a um aumento da incidência de carcinomas do trato respiratório. Um estudo realizado com trabalhadores da Noruega

mostrou que o níquel contido no plasma e na urina desses trabalhadores foi consideravelmente maior quando comparado a indivíduos não expostos. Tal achado promoveu a realização de um Programa de Prevenção à Saúde para monitorar a quantidade de níquel na urina e plasma dos trabalhadores expostos, e se possível detectar o aparecimento de malignidade no trato respiratório (BOYSEN et al., 1982).

Os compostos solúveis de níquel parecem ser a maior preocupação para os efeitos graves para a saúde. As formas solúveis de níquel são absorvidas como níquel divalente, que competem com o cobre para a ligação à albumina sérica, sendo sistematicamente transportados dessa forma (PUBLIC REVIEW DRAFT apud SUNDERMAN, 2010).

São diversas as manifestações clínicas resultantes da intoxicação pelo metal níquel, tais como rinite, sinusite, comprometimento das vias aéreas, crises asmáticas (menos freqüentes), câncer de pulmão, dermatites de contato, e outras reações de hipersensibilidade. O efeito nocivo mais comum em seres humanos é a reação alérgica, onde o níquel é considerado um agente comum de sensibilização, produzindo altas taxas de prevalência de dermatites alérgicas de contato. O padrão de sensibilização é mais predominante no sexo feminino, relacionado ao uso de bijuterias que contém o metal, sendo liberado através do suor (ALEXANDROVA et al., 2006).

Existe falta de informação a respeito dos efeitos sobre a saúde causados por exposição a poluentes ambientais no tocante ao gênero, ou seja, se são mais prevalentes no sexo feminino ou se são manifestados de forma diferente nas mulheres quando comparados com homens. Devido às diferenças de exposição, a alergia ao níquel é muito mais freqüente nas mulheres do que em homens. A maior prevalência de alergia ao níquel em mulheres não parece ser, portanto, geneticamente determinada, mas relacionada à liberação de níquel através de jóias, broches, acessórios, etc. (VAHTER et al., 2002).

Experiências clínicas indicam que a hipersensibilidade alérgica de contato ao níquel se desenvolve preferencialmente na pele irritada, em comparação com a pele saudável. (ARTIK et al., 2010).

Os efeitos adversos do níquel para a saúde humana dependem da via de exposição (inalação, via oral ou dérmica), e podem ser classificados como sistêmicos, imunológicos, neurológicos, reprodutivos ou efeitos carcinogênicos. Há cinco substâncias selecionadas pela Organização Mundial de Saúde para a avaliação de risco do níquel: pó de níquel, sulfato de níquel, cloridrato de níquel, carbonato de níquel e nitrato de níquel (DAS et al., 2008).

O níquel carbonila é o composto de níquel mais tóxico pela via de exposição inalatória, manifestando sintomas agudos em duas fases, uma imediata e outra tardia. As manifestações imediatas compreendem irritação do trato respiratório e efeitos neurológicos, tais como: tonturas, dores de cabeça, seguindo freqüentemente um período assintomático antes da ocorrência dos efeitos tardios, que incluem dor no peito, tosse e dispnéia (HPA, 2009).

Tabela 1. Limites de Tolerância (absorção apenas por via respiratória)

Agente Químico	Até 48 h/semana		Grau de Insalubridade a ser considerado no caso de sua caracterização
	ppm*	mg/m ³ **	
Níquel carbonila***	0,04	0,28	Máximo

*ppm- partes de vapor ou gás por milhão de partes de ar contaminado; **mg/m³- miligramas por metro cúbico de ar;*** níquel tetracarbonila

Fonte: Ministério do Trabalho e do Emprego

A recomendação de ingestão de níquel é estimada em menos de 0,1 mg dia⁻¹ para adultos saudáveis, e o excesso pode causar danos ao DNA e estruturas celulares (GUERRA, 2010).

O metabolismo de níquel envolve a conversão de várias formas químicas e de ligação para vários elementos. A distribuição do níquel nos órgãos tem sido documentada por alguns investigadores (HPA, 2009).

As diferenças na distribuição ocorreriam em função da via de exposição, a solubilidade dos compostos de níquel e do tempo decorrido após a exposição. Os órgãos primários alvo para o níquel e que induziriam a toxicidade sistêmica são os pulmões com a exposição do trato respiratório superior através da inalação, e o rim através da exposição oral. Outros órgãos alvos incluiriam o sistema cardiovascular, imunitário e sanguíneo (ATSDR, 2005).

A exposição humana em ambientes altamente poluídas por níquel tem o potencial para produzir uma variedade de efeitos patológicos. Entre eles estão as alergias da pele, fibrose pulmonar, câncer do trato respiratório e o envenenamento iatrogênico do níquel (ATSDR, 2005). Diversos estudos ressaltam a toxicidade hepática associada com a exposição de níquel e estaria relacionada com mudanças na atividade das enzimas séricas observados após o tratamento dos animais com o níquel. Nefrotoxicidade tem sido observada e aminoacidúria e proteinúria seriam sinais indicativos de toxicidade de níquel. Exposição ao níquel também produziriam efeitos hematológicos em animais e humanos. Apesar de não terem sido relatados efeitos reprodutivos associado com a exposição de níquel em seres humanos, vários estudos observaram feto toxicidade em animais de laboratório ((ILIC et al., 2007).

Muitos dos efeitos nocivos de níquel seriam conseqüência da interferência com o metabolismo de metais essenciais, tais como Fe (II), Mn (II), Ca (II), Zn (II), Cu (II) ou Mg (II), o qual poderia suprimir ou modificar os efeitos tóxicos e cancerígenos do níquel. As funções tóxicas de níquel resultariam principalmente a partir da sua capacidade para substituir outros íons metálicos em enzimas e proteínas ou de sua capacidade de se ligar a compostos celulares contendo o, S-, e n-átomos, tais como enzimas. Os ácidos nucléicos, que são então inibidos O níquel foi mostrado para ser imunotóxicos, alterando a atividade de todos os tipos específicos envolvidos na resposta imunológica, resultando na dermatite de contato ou asma (HPA, 2009).

Investigações epidemiológicas têm mostrado elevada incidência de câncer de fígado em trabalhadores expostos ao níquel. Os mecanismos de carcinogênese do níquel são compreendidos mais claramente que antes com o desenvolvimento da biologia molecular e oncologia (SHEN, ZHANG, 1994).

2.6 Biomonitoramento Humano

O biomonitoramento humano é uma importante ferramenta da medicina da saúde e ambiente para ter acesso e avaliar os níveis internos de exposição da população geral, grupos populacionais e individuais aos poluentes ambientais. Os valores de referência devem ser revisados periodicamente de acordo com as mudanças na exposição da população geral aos contaminantes presentes no ambiente. Recentemente, estudos têm revelado que as crianças são mais suscetíveis à exposição de compostos tóxicos quando comparado aos adultos. Assim, o biomonitoramento humana precisa estar focado na exposição das crianças aos contaminantes presentes no ambiente. (WILHELM et al., 2006).

Na Alemanha existe uma Comissão de biomonitoramento humano, que faz parte da Agência Ambiental Federal. O trabalho da Comissão é desenvolvido na elaboração de monografias individuais das substâncias determinando valores de referência e biomonitoramento humano, se os dados dos poluentes forem suficientes para tal. As monografias contêm informações sobre os seguintes aspectos: ocorrência, uso e distribuição no meio ambiente, toxicocinética, indicações quanto a possíveis fatores de exposição relacionados, métodos analíticos de determinação, base de dados de exposição interna e relevância para a saúde. Tais informações servem de base para referenciar os valores de referência e biomonitoramento humano. (SCHULZ et al., 2007).

O biomonitoramento humano sobre a exposição ocupacional a agentes químicos é de longa data uma prática aplicada na indústria. A avaliação da exposição ao chumbo começou em meados dos anos 1950, com a determinação de chumbo no sangue e na urina. Para qualquer avaliação válida do risco para a saúde humana, o conhecimento básico e a compreensão da relação subjacente dose-efeito são essenciais. Infelizmente, geralmente essa informação geralmente encontra-se ausente. Mesmo quando tal informação está disponível, muitos outros fatores precisam ser levados em conta para uma interpretação válida, tais como co-fatores de exposição, e fatores demográficos (BOOGAARD, 2007).

Para uma série de produtos químicos industriais, um quadro de interpretação do biomonitoramento humano à exposição ocupacional já foi estabelecido. No entanto, esse quadro para o biomonitoramento humano para as exposições ambientais, na maioria dos casos, ainda não está disponível e em muitos aspectos ele difere da exposição ocupacional. (BOOGAARD, 2007).

Na mais clássica definição de monitoramento biológico foi dito que para compreender o significado dos biomarcadores, é necessária uma comparação com os valores de referência apropriados. Entre estes, os valores de referência para agentes ocupacionais e ambientais em indivíduos não expostos, ocupam um lugar de destaque. Os valores de referência podem nos permitir avaliar primeiramente o grau de exposição, para identificar e monitorar indivíduos que apresentam um risco-extra, e correlacionar as doses dos xenobióticos com os efeitos, a dose de início, a reversibilidade dos efeitos (APOSTOLI et al., 2002).

A aplicação de biomarcadores e a medição da exposição ocupacional, ambiental e por consumo através do uso de biomarcadores, tem evoluído substancialmente nos últimos 20 anos, resultando na definição de limites de exposição que são utilizados como base para medida dos biomarcadores, e aceitação dos biomarcadores como substitutos da avaliação de risco (LEVY et al., 2007).

Os biomarcadores ou marcadores biológicos podem ser (sangue, urina, soro, cabelo e dentina, adutos de DNA, hemoglobina ou albumina, entre outros) (KUNO et al., 2010).

Existem alguns Programas de Biomonitoramento no mundo já consolidados que devem ser destacados:

Nos EUA, desde 1999 se realiza o National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) – um inquérito nacional que coleta dados sobre o estado nutricional e de saúde de adultos e crianças, incluindo análises de contaminantes ambientais. É um estudo populacional contínuo e a população americana é amostrada anualmente, sendo que os dados são publicados a cada dois anos (CDC, 2005).

Na Alemanha, o German Environmental Survey (GerES), realiza estudo populacional desde a década de 1980, com o objetivo de analisar e documentar a

extensão, a distribuição e os determinantes da exposição aos poluentes ambientais por parte da população geral alemã. Este consiste em um monitoramento do ambiente doméstico e a coleta de informações por meio de questionário sobre as vias de exposição e as condições de vida da população (SCHULZ et al., 2007).

Na República Tcheca, o Sistema nacional coleta, processa e avalia os dados sobre poluição ambiental e seus efeitos na saúde da população de 30 cidades, desde 1994 (NATIONAL INSTITUTE FOR PUBLIC HEALTH AND ENVIRONMENT, 2010).

A Eslovênia e Itália, também realizam estudos populacionais visando determinar valores de referência para substâncias contaminantes (KUNO et al., 2010).

2.7 Biomonitoramento Humano do Níquel

Níquel não é uma toxina cumulativa e quase toda a quantidade absorvida é excretada principalmente através da urina, com uma meia-vida biológica de 17 a 39 horas. Nos indivíduos não expostos ocupacionalmente, as concentrações de níquel na urina e plasma são geralmente abaixo de 2 $\mu\text{g} / \text{g}$ de creatinina e 0,05 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, respectivamente. Os estudos sugerem que trabalhadores expostos ocupacionalmente exibem maiores níveis de níquel na urina e no soro que pessoas expostas não ocupacionalmente (ATSDR, 2005).

As concentrações de níquel no plasma e na urina são bons indicadores de exposição recente a níquel metálico e seus compostos solúveis (por exemplo: durante galvanoplastia com níquel ou produção de pilhas de níquel). Os valores dentro da normalidade geralmente sugerem uma exposição não significativa, enquanto os valores elevados são indicativos de superexposição (EPA, 2002).

As concentrações de níquel podem ser utilizadas como indicadores biológicos de exposição ambiental, ocupacional e iatrogênica para os compostos de níquel. No entanto, elas não dão uma boa visão de exposição no passado e apresentam limitações para serem utilizadas para avaliação de risco. O conhecimento atual das concentrações de níquel nestes meios não é suficiente para ser relacionado como indicadores de exposição para determinados efeitos adversos à saúde.

As concentrações níquel no soro refletem, principalmente, a exposição recente. A excreção de níquel na urina pode refletir a exposição mais prolongada sendo mais prático do que o soro para monitoramento biológica de trabalhadores expostos ao níquel.

Para os trabalhadores expostos os compostos de níquel solúveis, um valor limite biológico de 30 mg / g de creatinina (no final do trabalho) tem sido proposta provisoriamente para o níquel na urina. Em trabalhadores expostos aos compostos de níquel ligeiramente solúveis ou insolúveis, níveis aumentados em fluidos corporais geralmente indicam absorção significativa ou libertação progressiva a partir da quantidade armazenada nos pulmões.

Quantidades significativas de níquel podem, entretanto, ser depositados no trato respiratório (cavidades nasais, pulmões) sem qualquer elevação significativa de seus níveis no plasma ou concentração na urina. Portanto, os valores "normais" devem ser interpretados com cautela, e não indicam necessariamente ausência de risco à saúde (EPA, 2009).

3. JUSTIFICATIVA

A Saúde Ambiental tem como um de seus objetivos, a prevenção dos danos à saúde causados por contaminantes químicos presentes no meio ambiente, fazendo com que os níveis desta exposição sejam mantidos em valores que não constituam um risco inaceitável. Para isso, tornam-se necessárias a identificação e quantificação deste risco através da avaliação biológica da exposição humana.

O biomonitoramento humano periódico da população realizado por diversos países, têm se tornado uma prática de elevada relevância, que permite subsidiar medidas de intervenção, prevenção ou controle dos impactos futuros na saúde das populações afetadas.

O Níquel é um elemento de transição situado no grupo 10 (8 B) amplamente distribuído no ambiente. Em quantidades pequenas, tem sido classificado como um elemento importante ao desenvolvimento humano. Em doses elevadas é tóxico podendo

causar irritação gastrointestinal com náuseas, vômitos e diminuição do apetite, alterações neurológicas com dor de cabeça, vertigem, alterações musculares, fraqueza muscular, alterações cardíacas com palpitações, alergia com dermatite, rinite crônica, asma e outros estados alérgicos e câncer.

No Brasil existiram poucas iniciativas de estudos populacionais que buscaram avaliar a extensão da contaminação por substâncias químicas. Em 2010 deu-se início a execução do projeto denominada “Determinação da exposição a substâncias químicas na população adulta de Rio Branco - Acre”. A proposta poderá não só aprofundar o conhecimento sobre as dimensões desse importante problema, mas também representar uma experiência piloto capaz de fornecer subsídios para um estudo mais ampliado sobre a contaminação na população brasileira.

4. OBJETIVOS

4.1 Geral

Descrever os níveis séricos do metal níquel numa amostra de doadores de sangue na cidade de Rio Branco, AC.

4.2 Específicos

1. Determinação da prevalência das concentrações séricas de níquel em amostra de doadores de sangue de Rio Branco;
2. Determinação da prevalência das concentrações séricas de níquel na amostra de doadores de sangue segundo idade, sexo, ocupação e;
3. Avaliar associação entre os valores das concentrações de níquel e variáveis socioeconômicas e de estilo de vida;
4. Efetuar uma revisão da literatura, sobre o tema “Contaminação humana pelo metal níquel: revisão da literatura” objetivando revisar a literatura sobre a contaminação do níquel em humanos e suas conseqüências sobre a saúde.

5. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo foi elaborado na forma de dois artigos científicos, a saber:

- ▣ 1º Artigo científico: Determinação dos níveis séricos de níquel numa amostra de doadores de sangue no município de Rio Branco – Acre
- ▣ 2º Artigo científico: Exposição humana ao níquel – Revisão da literatura.

.

A metodologia utilizada em ambos os estudos encontra-se descrita em cada um deles. Para maior detalhamento do método de determinação dos níveis séricos de níquel, consultar as referências das seguintes publicações:

1. **Bruno Lemos Batista, Jairo Lisboa Rodrigues, Juliana Andrade Nunes, Vanessa Cristina de Oliveira Souza, Fernando Barbosa Jr.** Exploiting dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) for sequential determination of trace elements in blood using dilute-and-shoot procedure. *Analítica Chimica Acta* 639 (2009) 13–18

2. **Dissertação de mestrado de Bruno Lemos Batista**

6. REFERÊNCIAS

ALEXANDROVA, R.; COSTISOR, O.; PATRON, L. NICKEL REVIEW. *Experimental Pathology and Parasitology*. **Bulgarian Academy of Sciences**. Vol. 9(1), pág. 64-74, 2006.

AMORIM, LCA. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Rev. Bras. Epidemiol.** 2003; 6(2): 158-170.

APOSTOLI, P., BAJ, A., BAVAZZANO, P., GANZI, A., NERI, G., RONCHI, A., SOLEO, L., DI LORENZO, L., SPINELLI, P., VALENTE, T., MINOIA, C. Blood lead reference values: the results of an Italian polycentric study. **The Science of the Total Environment**. 287 (2002) 1-11.

ATSDR (2005). Toxicological Profile for Nickel. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. August, 2005.

ARTIK, S., HAARHUIS, K., WU, X., BEGEROW, J., GLEICHMANN, E. Tolerance to Nickel: Oral Nickel Administration Induces a High Frequency of Anergic T Cells with Persistent Suppressor Activity. **The Journal of Immunology**. 18, 2010.

BOOGAARD, PETER J. Human Biomonitoring activities – Programmes by industry. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 210 (2007) 259-261.

BOYSEN, M., SOLBERG, L. A., ANDERSEN, I., HOGETVEIT, A. C., TORJUSSEN, W. Nasal histology and concentration in plasma and urine after improvements in the work environment at a nickel refinery in Norway. **Scand J. Work Environmental Health**. Vol. 8 283-289, 1982.

CASTELEYN, L. VAN TONGELEN B. REIS M. F., POLCHER A, JOAS R. Human biomonitoring: towards more integrated approaches in Europe (editorial). *Int. Journal Environ Health*. 2007; 210: 199-200.

Centers for Disease Control and Prevention. Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Atlanta: CDC, 2005. Disponível em: www.cdc.gov/exposurereport/report.htm. Acessado em: 8 de setembro de 2010.

CAMPOS, M. L., et al. Determinação de cádmio, cobre, cromo, níquel, chumbo e zinco em fosfatos de rocha. *Pesq. agropec. bras.*, Brasília, v.40, n.4, p.361-367, abr. 2005

CHODAK, A. D.; BLASZCZYK, U. THE IMPACT OF NICKEL ON HUMAN HEALTH. **J. Elementol**. 2008, 13(4): 685-696.

DAS, K. K., et al. Nickel, its adverse health effects & oxidative stress. **Indian J Med Res**. Vol. 128, pág. 412-425, Outubro 2008.

DUARTE & PASQUAL. AVALIAÇÃO DO CÁDMIO (Cd), CHUMBO (Pb), NÍQUEL (Ni) E ZINCO (Zn) EM SOLOS, PLANTAS E CABELOS HUMANOS. *Energia na Agricultura*, Vol. 15, n.1, 2000.

EPA. 2002. Test methods for evaluating solid waste, physical/chemical methods. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency. SW-846. <http://www.epa.gov/epaoswer/hazwaste/test/up4b.htm>.

FADIGAS, F. S., et al. Proposição de valores de referência para a concentração natural de metais pesados em solos brasileiros. **Rev. Bras. Eng. Agríc. Ambiental**. Vol.10, n.3, p.699–705, 2006

German Environmental Survey-Ger-ES, Nacional Health and Nutricional Examination Survey-NHANES. Disponível em <http://oehha.ca.gov/multimedia/biomon/wrkshp/mats/pdf/GerProgPres060908.pdf> Acessado em: 10 de setembro de 2010.

GUERRA et al apud KOHLMEIER. CONCENTRAÇÕES DE METAIS PESADOS EM VEGETAIS COMERCIALIZADOS NO ESTADO DE SÃO PAULO. *Fert Bio* 2010, Guarapari – ES.

HPA, HEALTH PROTECTION AGENCY. Nickel Toxicological Overview. Version 1, 2009.

HUAMÁN PINO, G. A. Biossorção de Metais Pesados Utilizando Pó da Casca de Coco Verde (cocos nucifera). Dissertação (Mestrado em Engenharia Metalúrgica e Materiais) Programa de Pós-Graduação em Engenharia Metalúrgica do Departamento de Ciência dos Materiais e Metalurgia da Pontifícia Universidade Católica – Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, março de 2005.

ILIC, V., et al. EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF NICKEL POISONING. **Acta Medica Medianae**. Vol.46, pág: 37-44, 2007.

INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY. IPCS. WHO: Genebra, 1997.

KUNO, R., ROQUETTI, M. H., GOUVEIA, N. Conceitos e derivações de valores de referência para biomonitorização humana de contaminantes ambientais. **Rev. Panam Salud Publica**. Vol 27 (1), 2010.

LEVY, L. S., JONES, K., COCKER, J., ASSEM, F. L., CAPLETON, A. C. Background levels of key biomarkers of chemical exposure within the UK general population – Pilot study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. 210 (2007) 387-391.

MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO. Norma Regulamentadora Nº15, http://www.mte.gov.br/legislação/normas_regulamentadoras/nr_15.pdf

MUÑOZ, S. I. S. IMPACTO AMBIENTAL NA ÁREA DO ATERRO SANITÁRIO E INCINERADOR DE RESÍDUOS SÓLIDOS DE RIBEIRÃO PRETO, SP: Avaliação dos

Níveis de Metais Pesados. Tese (Pós – Graduação Enfermagem em Saúde Pública, Saúde Ambiental), Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2002.

PAIS, I. , BENTON, J. The Handbook of Trace Elements. St. Lucie Press. • Richardson, 1997, Handbook of Copper Compound and Applications.

PUBLIC REVIEW DRAFT. Nickel Reference Exposure Levels. NICKEL AND NICKEL COMPOUNDS. NICKEL OXIDE, REFERENCE EXPOSURE LEVELS. (RELS). OFFICE OF ENVIRONMENTAL HEALTH HAZARD ASSESSMENT, 2010.

SCHULZ, C., ANGERERM J., EWERS, U., KOLOSSA-GEHRING, M. The German Human Biomonitoring Commission. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. 210 (2007) 373-382.

SHEN, M. H., ZHANG, F. Q. Risk Assessment of Nickel Carcinogenicity and Occupational Lung Cancer. **Environmental Health Perspectives Supplements**. Vol. 102 1: 275-282, 1994.

SILVA, F. R. A.; AMARAL, S P. AVALIAÇÃO DE PROCESSOS DE ADSORÇÃO DE METAIS PESADOS: UM ESTUDO EXPERIMENTAL COM PROPOSTAS DE UTILIZAÇÃO DE SUBPRODUTOS. *Organização & Estratégia*, Vol. 2, n. 3, pág. 378-393, set a dez 2006.

STOJANOVIC, D., et al. BIOMONITORING OF NICKEL IN POPULATION OF ENDEMIC NEPHROPATHY SETTLEMENTS. A PRELIMINARY STUDY. **Acta Medica Medianae**. Vol. 42 (3), pág. 15-18, 2003.

SUN, HongXia, XIA Qiang, TANG WenCheng, ZHOU Qiang, ZHANG GuRen e DANG Zhi. Effects of dietary nickel on apoptosis of hemocytes of *Spodoptera litura* (Fabricius) larvae. **Chinese Science Bulletin**. Vol. 55 Nº 4-5 390-397, 2010.

SUNDERMAN, F. W., MORGAN, L. G. ANDERSEN, A., ASHLEY, D. FOROUHAR, F. A., Histopathology of sinosal and lung cancers in nickel refinery workers. **Ann. Clin. Lab. Sci**. Vol. 19. pag. 44-50, 1989.

TAVARES, T. M., CARVALHO, F. M. AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO DE POPULAÇÕES HUMANAS A METAIS PESADOS NO AMBIENTE: EXEMPLOS DO RECÔNCAVO BAIANO. **Química Nova**. Vol.15 (2), pág: 147-154, 1992.

TODOROVSKA, N.; KARADJOVA, I.; STAFILOV, T. ETAAS determination of nickel in serum and urine. **Anal Bioanal Chem**. Pág. 373:310–313, 2002.

TUZEN, M.; SOYLAK, M. Evaluation of Metal Levels of Drinking Waters from the Tokat-Black Sea Region of Turkey. **Polish J. of Environ. Stud.** Vol. 15, No. 6 (2006), 915-919

United States Environmental Protection Agency- U.S.EPA, 2003. Disponível em: <http://www.epa.gov/hhrp/>. Acessado em 10 de setembro de 2010.

VAHTER, M., BERGLUND, M., AKESSON, A., LIDEN, C. Metals and Women's Health. Environmental Research Section A. 88 (2002) 145-155.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Programme on chemical safety. Nickel. Geneva: WHO, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Trace elements in nutrition and human health. Geneva: WHO, 1998.

WILHELM, M., SCHULZ, C., SCHWENK, M. Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead, and Mercury in blood or urine of children: Basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. 209 (2006) 301-305.

7. ARTIGO 1: Determinação dos níveis séricos de níquel em amostra de doadores de sangue no município de Rio Branco – Acre.

Autores: Sarah de Alencar Miranda*, Sergio Koifman, Vanessa Cristina de Oliveira Souza, Fernando Barbosa Jr. , Rosalina Jorge Koifman**,**

***Mestranda da Universidade Federal do Acre,**

****Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ – Brasil.**

RESUMO

A acentuada expansão da presença de substâncias químicas na indústria e na agricultura, observada mundialmente a partir do século passado, tem contribuído para a exposição das populações aos contaminantes presentes no ambiente. O biomonitoramento humano ou monitoramento biológico mede a exposição da população a produtos químicos tóxicos no ambiente mediante a mensuração dos níveis de várias substâncias químicas, em amostras no organismo humano (sangue, soro, urina, cabelo), surgindo como uma ferramenta indispensável para avaliar a relação entre saúde e o meio ambiente. O objetivo principal desta pesquisa foi avaliar a contaminação por níquel na população adulta de doadores de sangue do município de Rio Branco. Foi realizado um estudo transversal com 1145 doadores de sangue no município de Rio Branco, Acre. As concentrações séricas de níquel obtidas variaram entre concentrações abaixo do nível de detecção do equipamento ou 0,00 ug/L a 61,74 ug/L (média 2,11; 3,42 desvio padrão (dp); 0,69 ug/L mediana, 8,27 ug/L percentil 95). Os resultados obtidos no presente estudo podem contribuir para um adequado BH na população, e os apresentados podem tornar-se referência para a região norte brasileira. Também podem agregar conhecimento para a adoção de intervenções preventivas que possam garantir condições de trabalho e qualidade de vida para a população de Rio Branco.

Palavras-chave: níquel; biomonitoramento humano; concentração sérica.

ABSTRACT

The sharp expansion of the presence of chemicals in industry and agriculture, globally observed from the last century, has contributed to the exposure of populations to contaminants in the environment. The human biomonitoring or biological monitoring measures the population exposure to toxic chemicals in the environment by measuring the levels of various chemicals in human body samples (blood, serum, urine, hair), emerging as an indispensable tool to assess relationship between health and the environment. The main objective of this research was to evaluate the contamination by nickel in the adult population of blood donors in the city of Rio Branco. We conducted a cross-sectional study with 1145 blood donors in Rio Branco, Acre. Serum concentrations obtained ranged from nickel concentrations below the detection level of equipment or 0.00 ug/L 61.74 ug/L (mean 2.11; 3.42 standard deviations (SD); 0.69 ug / L median, 8.27 ug/L 95th percentile). The results obtained in this study may contribute to an appropriate BH in the population, and those presented may become a reference for the northern region of Brazil. They can also add knowledge to the adoption of preventive interventions that can ensure working conditions and quality of life for the population of Rio Branco.

Keywords: Nickel; human biomonitoring; serum concentration.

1. INTRODUÇÃO

A acentuada expansão da presença de substâncias químicas na indústria e na agricultura, observada mundialmente a partir do século passado, tem contribuído para a exposição das populações aos contaminantes presentes no ambiente.

A avaliação da exposição humana a substâncias presentes no ambiente externo ou ambiente de trabalho tem sido usualmente estimada a partir da medida periódica em amostras ambientais do ar, água e solo, constituindo a denominada monitorização ambiental. As medidas periódicas de determinada substância química ou seu metabólito na população humana é conhecida com biomonitoramento humana-(BH), e fornece uma relação direta entre exposição à substância química e a dose interna, permitindo uma melhor qualidade das avaliações de risco e seus efeitos à saúde (WHO, 1993).

O biomonitoramento humano ou monitoramento biológico mede a exposição da população a produtos químicos tóxicos no ambiente mediante a mensuração dos níveis de várias substâncias químicas, em amostras no organismo humana (sangue, soro, urina, cabelo). Ele surge como uma ferramenta indispensável para avaliar a relação entre saúde e o meio ambiente.

O monitoramento biológico foi caracterizado em um seminário realizado em 1980, em Luxemburgo patrocinado conjuntamente pela Comunidade Econômica Europeia (CEE), Instituto Nacional para a Segurança e Saúde Ocupacional (NIOSH) e Associação de Saúde e Segurança do Trabalho (OSHA) (BERLIN, YODAIKEN e HENMAN, 1984). Foi definido na ocasião como "a medição e avaliação dos agentes ou dos seus metabolitos, tanto em tecidos, secreções, excreções, ar expirado ou qualquer combinação destes para avaliar a exposição e risco para a saúde em comparação com uma referência apropriada". O monitoramento é uma atividade repetitiva, regular e preventiva destinada a conduzir, se necessário, ações corretivas, não devendo ser confundido com procedimentos de diagnóstico.

As metodologias da higiene industrial tradicionalmente mediam e controlavam apenas produtos químicos transportados pelo ar, enquanto outros aspectos tais como a

absorção pela pele, ingestão e exposições a agentes nocivos presentes no ambiente de trabalho ou não-relacionado ao trabalho, permaneciam despercebidos e, portanto, não controlado. O monitoramento biológico ajuda a preencher esta lacuna.

O controle biológico é uma das três ferramentas importantes na prevenção de doenças devido à exposição a agentes tóxicos no ambiente em geral ou ocupacional, sendo as demais o monitoramento ambiental e a vigilância médica. Também o uso de marcadores de exposição pode auxiliar o diagnóstico clínico quando a relação entre o biomarcador e o efeito já se encontra bem estabelecida (WHO, 2000a).

Idealmente, um biomarcador de exposição deve ter uma medida que varie de acordo com a intensidade da exposição (especialmente a baixas doses), deve ser específico para a exposição ambiental em questão, detectável em quantidades traços, passíveis de serem obtido por técnicas não invasivas e com custo analítico reduzido.

Os indicadores biológicos como instrumentos valiosos na avaliação da exposição ambiental da população geral ganharam relevância com disponibilidade, a partir do desenvolvimento da química analítica, de métodos de detecção de concentrações muito baixas em diferentes matrizes biológicas permitindo conhecer os níveis basais de exposição desta população (LEVY et al., 2007). Diversos países (EUA, Canadá, França, entre outros) têm adotado programas permanentes de monitoramento da exposição populacional a substâncias químicas, uma vez que esta prática tem sido apontada como relevante para subsidiar a adoção de medidas de intervenção capazes de prevenir ou controlar impactos futuros na saúde das populações afetadas (German Environmental Survey-Ger-ES, Nacional Health and Nutricional Examination Survey-NHANES). (United States Environmental Protection Agency – U. S.EPA, 2003). Na área ambiental, o BH não apenas fornece informações valiosas sobre a exposição e seus possíveis efeitos na saúde, mas também é de grande utilidade na identificação preventiva de riscos, e serve de base para a adoção e avaliação de políticas ambientais (CASTELEYN et al., 2007).

Os metais pesados que ocorrem normalmente na natureza não são prejudiciais ao meio ambiente, porque estão presentes em quantidades pequenas. No entanto, se os níveis destes metais se elevarem, poderá haver uma modificação de seus papéis na

natureza. A toxicidade dos metais está relacionada à dose e ao tempo de exposição, forma física e química do elemento e a via de administração e absorção (TUZEN, SOYLAK, 2006).

O Níquel é um elemento de transição situado no grupo 10 (8 B) amplamente distribuído no ambiente. As fontes naturais incluem poeiras atmosféricas a partir de emissões vulcânicas e intemperismos de rochas, e sendo o 24º elemento mais abundante na crosta terrestre. Em quantidades pequenas, tem sido classificado como um elemento importante ao desenvolvimento humano. Em doses elevadas, é tóxico podendo causar irritação gastrointestinal com náuseas, vômitos e diminuição do apetite, alterações neurológicas com dor de cabeça, vertigem, alterações musculares, fraqueza muscular, alterações cardíacas com palpitações, alergia com dermatite, rinite crônica, asma e outros estados alérgicos. O níquel inibe a ação da enzima que participa no processo de metabolização dos radicais livres, e o excesso deste metal no organismo humano pode chegar a ter consequências graves como necrose e carcinoma do fígado e câncer de pulmão (ALEXANDROVA et al., 2006, ILIC et al, 2007).

No Brasil existem poucas iniciativas de estudos populacionais que buscaram avaliar a extensão da contaminação por substâncias químicas. Em 2010 iniciou-se a execução investigação denominada “Determinação da exposição a substâncias químicas na população adulta de Rio Branco - Acre”. A proposta desta iniciativa foi aprofundar o conhecimento sobre as dimensões desse importante problema em capital da região Norte e constituir-se em uma experiência capaz de fornecer subsídios para um estudo mais ampliado sobre a contaminação por substâncias químicas na população brasileira.

Este estudo representa um subproduto daquela investigação, a qual teve como objetivo principal avaliar a contaminação por níquel na população adulta de doadores de sangue do município de Rio Branco.

2 . MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Delineamento do estudo

Foi realizado um estudo transversal numa amostra de 1145 doadores de sangue do município de Rio Branco. A cidade de Rio Branco, segundo estimativas do IBGE, possui uma população de 342.298 habitantes. O Estado do Acre apresenta três unidades hemoterápicas: em Rio Branco, Cruzeiro do Sul e Brasiléia. A unidade de Rio Branco representa 85% das doações realizadas no Estado do Acre (DATASUS, 2007).

A população de doadores de sangue foi escolhida pela praticidade na obtenção de amostra de sangue na coleta, visto que o doador já se encontra na situação propícia para colaborar, diminuindo, assim, a ocorrência de recusas. Adicionalmente esta população de estudo pode ser considerada saudável, pois passa pelo processo de triagem padronizado pela ANVISA para a doação de sangue.

Os participantes foram selecionados a partir da listagem seqüencial de doadores saudáveis de sangue. A inclusão de participantes no presente inquérito levou em consideração as faixas etárias de 18 a 30 anos e maiores de 30 anos. O ponto de corte adotado teve como base a mediana observada na distribuição de frequência da idade na amostra de doadores de sangue na Região Norte, analisada no estudo Perfil do Doador de Sangue Brasileiro (ANVISA, 2004).

2.2. Coleta de dados

Após obtenção do termo de consentimento informado por escrito de cada participante incluído no inquérito, este era entrevistado com o emprego de um instrumento desenhado especificamente para este estudo (ANEXO I). Este incluía perguntas referentes as características demográficas, exposição a substâncias químicas, antecedentes ocupacionais e hábitos de vida selecionados (padrão de consumo de fumo e álcool). As questões do questionário incluíram informações sobre: identificação do sujeito em termos de sexo, idade escolaridade, naturalidade, local de residência e de trabalho, altura, peso, pressão arterial, micro-hematocrito; anamnese em termos de obturações dentárias com amalgama (tipo, número, quanto tempo); estilo de vida em termos de consumo de álcool

(Tipo, frequência, quantidade), tabagismo (quantidade, ativo e passivo), distância da casa em relação às áreas industriais e tipo de área industrial; dieta em termos de tipo (normal, vegetariano, etc), o consumo de frutos do mar (peixe, camarão marisco (quantidade semanal), o consumo de farinha, castanha açaí (quantidade semanal), origem da água de beber. Para as participantes do sexo feminino foram obtidas informações relativas a data da última menstruação, estado menopausal, uso de contraceptivo e antecedentes de terapia de reposição hormonal.

2.3 Coleta do Sangue

Foram obtidas amostras biológicas dos participantes (sangue), durante o processo de coleta realizado na unidade hemoterápica. As amostras de sangue foram coletadas no sistema venoso do membro superior usando equipamento tipo vacuntainer em 02 tubos de 10 ml sem anticoagulante e 1 tubo de 5 ml com EDTA, alcançando volume total de 25 ml por participante. Em geral, todo o esquema utilizado foi concebido tendo precauções estritas para evitar alterações na informação analítica a partir de amostras.

As determinações dos níveis séricos de níquel foram realizadas na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - USP, através do método de espectroscopia atômica. A metodologia de análise foi baseada nos procedimentos detalhados por **Batista, B L et al..2009** Exploiting dynamic reaction cell inductively coupled plasma massspectrometry (DRC-ICP-MS) for sequential determination of trace elements in blood using dilute-and-shoot procedure . *Analítica Chimica Acta* 639 (2009) 13–18 e na dissertação de mestrado do mesmo autor Bruno Lemos Batista (2009).

De acordo com o International Programme on Chemical Safety (WHO, 1991), o valor sérico médio limítrofe de níquel para populações adultas saudáveis é de 0,34 µg/L.

2.4 Análise estatística

Para caracterizar o perfil demográfico e socioeconômico, de estilo de vida e de níveis séricos de níquel na população em estudo, foi efetuado o cálculo de medida de tendência central, de variabilidade, frequências absolutas (n) e relativas (%) sendo

posteriormente, analisadas as distribuições dos níveis séricos de níquel segundo variáveis de idade, sexo, ocupação e hábitos de vida. Foram calculadas prevalências dos níveis séricos segundo variáveis de interesse, adotando o nível de significância de 0,05.

Foi utilizado o programa estatístico SPSS versão 13.0 (IBM Corporation, NY, USA) para tratamento e análise dos dados.

2.5 Aspectos éticos

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre.

3. RESULTADOS

Foram coletadas e analisadas 1145 amostras de sangue de doadores com idade entre 18 e 65 anos (média 31,4 anos; 9,2 desvio padrão (dp); 30,0 mediana) sendo que 49,8% tinham menos de 30 anos e 51 % auto referiram a categoria parda para cor da pele. Predominantemente os doadores eram do sexo masculino (75,4%), casados ou viviam em união estável (54,%), tinham o ensino primário completo ou grau mais elevado (76,8%) e 73,4% relataram renda familiar acima 2,5 salários mínimos (Tabela 1).

A prevalência de fumo atual entre os doadores foi de 10%, e quanto à origem da água de beber 63,5% referiam consumir água mineral como principal fonte. A presença de horta em casa foi mencionada por 20,2% e presença de reforma ou pintura na moradia por 37,0%. Um percentual similar (33,6%) relatou praticar atividades de pintura, cerâmica pesca e tiro com arma de fogo. Quanto dieta habitual avaliada em termos da presença de peixe, camarão marisco 95,1% consumiam. Valores elevados foram observado para consumo de farinha (88,1%), castanha (76,7%) e açaí (92,1%). Por outro lado, 10,3% referiam ingerir vitaminas em comprimidos (Tabela 1 continuação).

A estratificação segundo sexo das variáveis já mencionadas revelou diferenças estatisticamente significativas para as variáveis: estado civil, escolaridade, renda, consumo de farinha, de açaí e realização de atividades como pintura, pesca, cerâmica e tiro com arma de fogo (Tabelas 1).

A distribuição do histórico ocupacional de atividades que poderia estar relacionadas à exposição ocupacional ao níquel revelou percentuais que variaram de 7,7% para atividades em posto de gasolina seguida de adubos a 0,4 para fábrica de vidro (Tabela 2).

As concentrações séricas de níquel obtidas variaram entre concentrações abaixo do nível de detecção do equipamento ou 0,00 ug/L a 61,74 ug/L (média 2,11,; 3,42 desvio padrão (dp); 0,69 ug/L mediana, 8,27 ug/L percentil 95). .

A tabela 3 apresenta as concentrações sanguíneas médias de níquel por sexo, faixa etária e pode ser observado que os teores médios de níquel foram discretamente maiores na faixa etária < 30 anos, sem significância estatística.

A tabela 4 apresenta a frequência dos valores médios para níquel em sangue categorizada, e revelou que em 58% das amostras analisadas as concentrações séricas de níquel variaram de 0,0064 µg/L a 1,00 µg/l.. Apenas 2,0% (23 doadores apresentaram concentrações séricas entre 10,01 e 50,0 ug/L e 0,1% com concentração de 61,74 ug /L).

A tabela 5 apresenta a frequência da concentração de níquel sérico categorizada em níveis de contaminação segundo exposições ocupacionais em doadores de sangue no município de Rio Branco/Acre.

A tabela 6 apresenta as medidas de frequência e dispersão dos valores sanguíneos (µg/L) de níquel da população de doadores de sangue segundo faixa etária, tabagismo e história de exposição categorizada como exposição basal ao níquel e exposição ocupacional e\ou tabagismo no município de Rio Branco. Cabe destacar a diferença entre a média e a mediana de todas as distribuições analisadas. Quanto às variáveis analisadas revelaram resultados similares para todas as estatísticas analisadas.

Tabela 1. Caracterização sociodemográfica e de hábitos de vida da população de doadores de sangue no Município de Rio Branco, AC.

	Homens	Mulheres	Total	P valor
	N (%)	N (%)	N (%)	
Faixa Etária				
< 30 anos	428 (49,8)	131 (46,8)	559 (49,0)	0,53
30 a 49 anos	392 (45,6)	138 (49,3)	530 (46,5)	
50 anos ou mais	40 (4,7)	11 (3,9)	51 (4,5)	
Cor da Pele				
Branco	265 (32,5)	91 (34,6)	356 (33,0)	0,74
Negro	131 (16,5)	39 (14,8)	170 (15,8)	
Pardo	418 (51,3)	132 (50,2)	550 (51,0)	
Indígena	1,0 (0,1)	1,0 (0,4)	2,0 (0,2)	
Estado Civil				
Solteiro (a)	350 (41,1)	123 (45,2)	473 (42,1)	0,001
Casado (a)/União Conj.	482 (56,6)	131 (48,2)	613 (54,6)	
Viúvo (a)	1,0 (0,1)	3,0 (1,1)	4,0 (0,4)	
Separado (a)	18 (2,1)	15 (5,5)	33 (2,9)	
Escolaridade (anos)				
< Primário completo	211 (25,2)	48 (17,4)	259 (23,2)	0,010
Primário completo	376 (44,9)	124 (44,9)	500 (44,9)	
Ens. Médio Incomp./Completo	119 (14,2)	41 (14,9)	160 (14,4)	
Superior Incomp./Completo	132 (15,8)	63 (22,8)	195 (17,5)	
Renda				
Até R\$ 500,00 reais	25 (3,2)	24 (9,4)	49 (4,7)	0,000
R\$ 501,00 a R\$ 1000,00 reais	160 (20,3)	69 (27,0)	229 (21,9)	
R\$ 1001,00 a R\$ 1500,00 reais	197 (25,0)	64 (25,0)	261 (25,0)	
R\$ 1501,00 a R\$ 3000 reais	261 (33,1)	60 (23,4)	321 (30,7)	
> R\$ 3000 reais	146 (18,5)	39 (15,2)	185 (17,7)	
Hábito de Fumar				
Fumante atual	88 (10,3)	26 (9,3)	114 (10)	0,647
Não Fumante atual	769 (89,7)	253 (90,7)	1022 (90)	
Tempo de tabagismo				
Até 5 anos	75 (32,3)	15 (27,8)	90 (31,5)	0,517
> 5 anos	157 (67,7)	39 (72,2)	196 (68,5)	

Tabela 1 continuação. Caracterização sociodemográfica e de hábitos de vida da população de doadores de sangue no Município de Rio Branco, AC.

	Homens N (%)	Mulheres N (%)	Total N (%)	P valor
Horta em casa				
Não	677 (80,2)	214 (78,4)	891 (79,8)	0,51
Sim	167 (19,8)	59 (21,6)	226 (20,2)	
Reforma ou pintura recente na moradia				
Não	537 (62,6)	179 (64,4)	716 (63,0)	0,58
Sim	321 (37,4)	99 (35,6)	420 (37,0)	
Consumo de peixes, camarão, mariscos.				
Não	48 (5,6)	8 (2,9)	56 (4,9)	0,066
Sim	808 (94,4)	271 (97,1)	1079 (95,1)	
Consumo de farinha				
Não	90 (10,5)	45 (16,1)	135 (11,9)	0,011
Sim	769 (89,5)	234 (83,9)	1003 (88,1)	
Consumo de castanha				
Não	189 (22,1)	75 (27,0)	264 (23,3)	0,095
Sim	666 (77,9)	203 (73,0)	869 (76,7)	
Consumo de açaí				
Não	58 (6,8)	32 (11,5)	90 (7,9)	0,011
Sim	800 (93,2)	247 (88,5)	1047 (92,1)	
Consumo de vitaminas em comprimidos				
Não	771 (89,5)	253 (90,0)	1024 (89,7)	0,81
Sim	90 (10,5)	28 (10,0)	118 (10,3)	
Consumo de chás				
Não	465 (54,1)	154 (55,2)	619 (54,4)	0,75
Sim	394 (45,9)	125 (44,8)	519 (45,6)	
Atividades de pintura, cerâmica, pesca e tiro com arma de fogo				
Não	508 (61,3)	218 (82,3)	726 (66,4)	<0,001
Sim	321 (38,7)	47 (17,7)	368 (33,6)	
Origem água beber				
Mineral	546 (63,8)	174 (62,8)	720 (63,5)	0,49
Poço	180 (21,0)	42(15,2)	231 (20,4)	
Rede	90 (10,5)	51(18,4)	132 (11,7)	
Misto	40 (5,7)	10 (3,7)	50 (4,4)	

Tabela 2. Distribuição do histórico ocupacional da população de doadores de sangue de Rio Branco, AC.

Ocupação Atividades	(Número*)	Sim	
		N	%
Fábrica de tintas	(1131)	27	(2,4)
Fábrica de vidro	(1128)	04	(0,4)
Trabalho com adubo	(1131)	85	(7,5)
Ceramica	(1129)	75	(6,6)
Fabrica de plástico	(1125)	23	(2,0)
Conserto de bareria	(1130)	27	(2,4)
Galvanoplastia	(1126)	15	(1,3)
Revelação de fotografia	(1131)	32	(2,8)
Protético	(1131)	22	(1,9)
Posto gasolina	(1128)	87	(7,7)
Garimpo	(1129)	3,9	(3,5)
Soldador de Metais	(1126)	73	(6,5)

*as diferenças nos números de participantes são devidos a “sem informação”

Tabela 3. Concentrações sanguíneas médias de níquel por sexo e faixa etária, em doadores de sangue no Município de Rio Branco, AC.

FAIXA ETÁRIA	SEXO	N	Var. individuais de níquel μ/L	Média \pm DP μ/L
< 30 anos	Masculino	428	0,0 ----- 61,74	2,25 \pm 4,19
	Feminino	131	0,0 ----- 11,65	1,87 \pm 2,67
\geq 30 anos	Masculino	432	0,0 ----- 23,44	2,03 \pm 2,94
	Feminino	149	0,0 ----- 12,77	2,13 \pm 2,84
Total		1140	0,0 ----- 61,74	2,11 \pm 3,42

Tabela 4. Concentrações sanguíneas médias ($\mu g/L$), em doadores de sangue no Município de Rio Branco/AC.

Concentração sanguínea média de níquel ($\mu g/L$)	N	%
Ausência de Ni	17	1,5
0,0064 - 1,00 $\mu g/L$	664	58,0
1,0086 - 5,00 $\mu g/L$	276	24,1
5,0086 - 10,0 $\mu g/L$	164	14,3
10,01 - 50,0 $\mu g/L$	23	2,0
50,01 - 65,0 $\mu g/L$	1,0	0,1
Total	1145	100%

Tabela 5. Frequência da concentração de níquel sérico segundo exposições ocupacionais, em doadores de sangue no Município de Rio Branco, AC.

Níveis de níquel	Exposições Ocupações	Sim N %	Não N %	p valor
Ausência de níquel	FÁBRICA DE TINTAS	0 (0,0)	17 (100)	0,87
0,0064 – 1,00 µg/L		17 (2,6)	642 (97,4)	
1,0086 – 5,00 µg/L		7 (2,6)	265 (97,4)	
5,0086 – 10,0 µg/L		2 (1,3)	157 (98,7)	
10,01 – 50,0 µg/L		1 (4,3)	22 (95,7)	
50,01 – 65,0 µg/L		0 (0,0)	1 (100)	
TOTAL		27 (2,4)	1104 (97,6)	
Ausência de níquel	FÁBRICA DE VIDRO	0 (0,0)	17 (100)	0,89
0,0064 – 1,00 µg/L		3 (0,5)	654 (99,5)	
1,0086 – 5,00 µg/L		0 (0,0)	271 (100)	
5,0086 – 10,0 µg/L		1 (0,6)	158 (99,4)	
10,01 – 50,0 µg/L		2 (0,6)	23 (100)	
50,01 – 65,0 µg/L		0 (0,0)	1 (100)	
TOTAL		4 (0,4)	1124 (99,6)	
Ausência de níquel	Adubo	1 (5,9)	16 (94,1)	0,002
0,0064 – 1,00 µg/L		1 (5,9)	16 (94,1)	
1,0086 – 5,00 µg/L		23(8,5)	249 (91,5)	
5,0086 – 10,0 µg/L		11(6,9)	149 (93,1)	
10,01 – 50,0 µg/L		7 (30,4)	16 (69,6)	
50,01 – 65,0 µg/L		0 (0,0)	0 (0,0)	
TOTAL		85 (7,5)	1046(92,5)	
Ausência de níquel	CERÂMICA	4 (23,5)	13 (76,5)	0,05
0,0064 – 1,00 µg/L		45 (6,8)	613 (93,2)	
1,0086 – 5,00 µg/L		14 (5,2)	257 (94,8)	
5,0086 – 10,0 µg/L		12 (7,5)	147 (92,5)	
10,01 – 50,0 µg/L		0 (0,0)	23 (100)	
50,01 – 65,0 µg/L		0 (0,0)	1 (100)	
TOTAL		75 (6,6)	1054 (93,4)	
Ausência de níquel	FÁBRICA DE PLÁSTICO	0 (0,0)	17 (100,0)	0,33
0,0064 – 1,00 µg/L		12 (1,8)	642 (98,2)	
1,0086 – 5,00 µg/L		8 (3,0)	263 (97,0)	
5,0086 – 10,0 µg/L		3 (1,9)	156 (98,1)	
10,01 – 50,0 µg/L		0 (0,0)	23 (100,0)	
50,01 – 65,0 µg/L		0 (0,0)	0 (0,0)	
TOTAL		23 (2,0)	1102 (98,0)	

Tabela 6 - Valores sanguíneos ($\mu\text{g/L}$) de níquel da população de doadores de sangue segundo faixa etária, tabagismo e historia de exposição ao níquel no

Variáveis	M \pm DP*	Mediana	M G**	Min	Max	percentil 5	percentil 25	percentil 50	percentil 75	percentil 95
Faixa Etária (n)										
<30 anos (530)	2,17 \pm 3,89	0.7	0,00	0	61.74	0.13	0.35	0.7	2.22	8.87
\geq 30 anos (581)	2,05 \pm 2,91	0.68	0,00	0	23.43	0.009	0.35	0.68	2.13	8.66
Sexo (n)										
Masculino (861)	2,15 \pm 3,61	0,72	0,00	0	61,73	0,12	0,35	0,77	2,13	8,73
Feminino (281)	1,99 \pm 2,75	0,63	0,00	0	12,77	0,07	0,37	0,63	2,21	8,74
Tabagismo (n)										
fumante (114)	2,20 \pm 3,05	0.64	0,89	0.0064	61.74	0.12	0.36	0.64	2.08	9.54
não fumante(1022)	2,08 \pm 3,46	0.7	0,00	0	12.26	0.11	0.35	0.7	2.12	8.6
Condições expos.										
não exp. (744)	2,09 \pm 3,50	0.73	0,00	0	61.74	0.1	0.36	0.73	2.13	8.42
expos. (401)	2,14 \pm 3,28	0.63	0,00	0	26.35	0.13	0.35	0.65	0.27	9.03

Município de Rio Branco, AC.

*N = número de indivíduos **M \pm DP = media aritmética \pm desvio padrão ***M. G. = Média Geométrica. **** Mín. = valor mínimo; Máx. = valor máximo

4. DISCUSSÃO

Em razão das dificuldades para se obter amostras de sangue da população por amostragem aleatória, o presente estudo optou por utilizar a população de doadores de sangue do HEMOCENTRO do Estado do Acre, como uma primeira investigação para avaliar as exposições a substâncias químicas tóxicas no ambiente. A escolha deveu-se a praticidade e ambiente propício à coleta de amostras biológicas indispensáveis para o biomonitoramento humano, e pelo fato da população de doadores de sangue ser considerada, em geral, como um grupo populacional saudável. Ademais, quando agregamos na execução do estudo um instrumento de coleta de dados de possíveis exposições, ocupacionais e/ou de estilo de vida dos participantes, podemos selecionar um subgrupo considerado não exposto, e os resultados dos níveis séricos de níquel poderiam ser uma estimativa do nível basal de contaminação desta população.

No questionário aplicado aos doadores de sangue foi pesquisado o histórico ocupacional relacionado a ambientes considerados fonte de exposição a metais e outras substâncias, especificamente, permitiu detectar exposições relacionadas com o níquel.

A amostra foi considerada de tamanho aceitável quando comparado o número de indivíduos analisados em programas internacionais de biomonitoramento, visto que nos anos de 2003 a 2006, o Programa de Biomonitoramento Alemão obteve a participação de 1244 indivíduos (SMOLDERS et al., 2008).

A niquelagem é um processo galvanoplástico no qual um material, geralmente um metal, é recoberto com uma camada de níquel. O percentual do histórico ocupacional referente à galvanoplastia foi de 1,30%. Na fabricação de materiais de uso hospitalar ou cirúrgicos são utilizadas tintas à base de níquel, tornando, assim, os profissionais diretamente expostos ao metal. Na fabricação de vidros, por exemplo, na montagem de spots de luminárias à base de níquel, também há exposição direta ao níquel. Os adubos utilizados para enriquecimento do solo podem ser altamente concentrados em níquel, expondo o trabalhador

diretamente ao metal. As atividades com cerâmicas à base de ligas de níquel, fabricação de plásticos associadas ao níquel, consertos de baterias níquel/cádmio, fabricação de próteses dentárias à base de níquel, posto de gasolina, soldagem de metais e garimpo são profissões consideradas de exposição ocupacional ao níquel.

Fatores socioeconômicos têm sido considerados pontos essenciais a serem analisados na saúde de uma determinada população. Esses fatores atuam influenciando o estilo de vida, suporte material e psicossocial. Indivíduos com maior nível de escolaridade, geralmente são mais receptivos a informações sobre saúde, e muitas vezes, apresentam maior nível de saúde quando comparados com indivíduos com menor grau de instrução. Analisando a população de doadores por gênero, foi observada diferença com significância estatística, para renda, grau de escolaridade e estado civil. As mulheres apresentaram maior escolaridade e os homens renda elevada perfil compatível com os resultados do último censo demográfico.

No presente estudo a população identificada com um nível de exposição basal, ou seja, o subgrupo constituído com a exclusão daqueles considerados expostos (fumantes atuais e\ou com ocupações e atividades consideradas ligadas à exposição ao níquel, consideradas isoladas ou de forma cumulativa) quando comparada com a população considerada exposta revelou níveis séricos de níquel similares. Entre as possíveis explicações que poderiam justificar este resultado estaria o fato dos doadores apresentarem de fato um perfil homogêneo de exposição ao níquel.

Os valores séricos de níquel estratificados por faixa etária e hábito de fumar foram superiores na faixa etária < 30 anos (faixa etária predominante nesse estudo, 49,8 %), e na população fumante atual, porém sem significância estatística.

Para a determinação de valores de referência de substâncias químicas é necessário estipular critérios de exclusão que possam influenciar a toxicocinética desses contaminantes, tais como o fumo, o álcool, alimentos, entre outros

(KUNO, 2009). No presente estudo pode-se observar que os valores séricos de níquel excluindo a população fumante atual e/ou exposta a profissões relacionadas ao níquel. Dos 1145 participantes, 744 (65 %) foram considerados saudáveis, com uma média de 2,09 µg/L de níquel. Na população considerada saudável observou-se um participante outlier com concentração média de 61,74 µg/L de níquel sérico. Esse valor obtido pode ter sido proveniente de um erro de análise ou contaminação, visto que era um indivíduo não fumante e não exposto ocupacionalmente. Na população considerada exposta foi observado um aumento discreto na média (2,14 µg/L) e nos percentis extremos (5^o e 95^o), quando comparado à população exposição basal. Os percentis informam sobre a posição de um indivíduo em relação à população à qual pertencem e estimam a porcentagem de indivíduos que se localizam abaixo ou acima dele. As variações em torno dos percentis extremos apresentam maior significado clínico, como exemplo os percentil 10^o e 90^o (MARCONDES, 1979). Neste estudo a variação observada em torno do percentil 95^o, na população considerada grupo de exposição basal (8,48 µg/L), pode ser utilizada em políticas ambientais e de saúde pública, com uma aproximação da estimativa de valores de referência para a população de Rio Branco.

Os resultados obtidos parecem não ser esperados para uma população com características do Município de Rio Branco, que apresenta pouca industrialização, destacando-se mais na área de prestação de serviços públicos. Os valores médios de níquel sérico diferem pouco do grupo considerado de exposição basal e foi considerado elevado (2,09 µg/L), quando comparado com estudos de biomonitoramento realizados na Itália, na região da Umbria (0,40 µg/L) e na Calabria (0,47 µg/L) ou em Granada, na Espanha (0,99 µg/L) (WHO, 1991). Entretanto, estes valores são muito próximos às medianas dos valores séricos de níquel 0,73 µg/L dos doadores com exposição basal.

A farinha constitui um dos principais produtos da mandioca, fazendo parte da refeição diária de muitos brasileiros, fato este observado em nosso estudo que apresentou um consumo de 88,1%. Uma das etapas de fabricação da farinha de mandioca é a torrefação, esta etapa tem grande influência no produto

final, definindo a cor, o sabor e a durabilidade da farinha. Assim, como os níveis de níquel podem ser encontrados em alimentos como pães e cereais, resultante do processo de fabricação dos mesmos, é possível que os níveis mais elevados de níquel apresentados neste estudo, possam apresentar relação com o elevado consumo de farinha, visto que na etapa de torrefação pode haver transferência de metais para o alimento.

A maioria dos estudos avaliando os níveis séricos de níquel é realizado com populações ocupacionalmente expostas ou grupos residentes em proximidades de regiões industrializadas, ou ainda, trabalhadores dessas indústrias, e seus resultados não são comparáveis com uma população adulta de doadores de sangue.

O presente estudo pode contribuir como uma referência de valores séricos de níquel a nível populacional, visto que não existem estudos publicados no Brasil, e há muito poucas referências na literatura que podem ser utilizadas como parâmetro de comparação de valores médios de níquel sérico.

Entretanto vale ressaltar que qualquer comparação tem limitações, pois ainda não existe padrão de referência e aceitação para o níquel no Brasil. Portanto, as informações resultantes de estudos em uma população com determinadas características não podem ser extrapoladas de modo irrestrito para outras populações de características diversas (TAVARES, CARVALHO, 1992).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O biomonitoramento humano tem sido utilizado amplamente em outros países no tocante à exposição ocupacional, e atualmente tem sido empregado na saúde pública para ações de promoção, prevenção e intervenção de medidas de saúde da população estudada. Assim, é de fundamental importância conhecer os valores de referência para as substâncias de interesse, de acordo com as características específicas de cada população em estudo.

Os resultados obtidos na presente estudo podem contribuir para um adequado BH na população, e os apresentados podem tornar-se referência para a região norte brasileira, e ainda, agregar conhecimento para a adoção de intervenções preventivas que possam garantir condições de trabalho e qualidade de vida para a população de Rio Branco.

AGRADECIMENTOS

A realização desta investigação foi viabilizada por meio da colaboração acadêmica estabelecida entre o Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre e do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Fundação Oswaldo Cruz, a qual vem sendo apoiada com recursos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq: Edital Casadinho UFAC-FIOCRUZ, processo nº 620024/2008-9) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Programas PROCAD-NF 1442/2007 e PROCAD-NF 2557/2008).

APOIO FINANCEIRO

Os autores agradecem ao Programa Bolsa REUNI/CAPES que financiou parcialmente este trabalho.

6. REFERÊNCIAS

ALEXANDROVA, R.; COSTISOR, O.; PATRON, L. NICKEL REVIEW. *Experimental Pathology and Parasitology. Bulgarian Academy of Sciences*. Vol. 9(1), pág. 64-74, 2006.

Agencia Nacional de Vigilância em Saúde (ANVISA), Ministério da Saúde, 2004. www.anvisa.gov.br/sangue/sangue_cordao_umbilical_e_placentario/coleta_de_sangue.htm (acessado em 19/04/2007)

BATISTA, B. L. Avaliação do uso da cela de reação dinâmica em espectrometria de massas com plasma acoplado indutivamente (DRC-ICP-MS) para determinação de elementos químicos no sangue. Tese de mestrado. Ribeirão Preto, 2009.

CASTELEYN, L. VAN TONGELEN B. REIS M. F., POLCHER A, JOAS R. Human biomonitoring: towards more integrated approaches in Europe (editorial). *Int. Journal Environ Health*. 2007; 210: 199-200.

DATASUS, Ministério da Saúde, 2007. www.datasus.gov.br

German Environmental Survey-Ger-ES, Nacional Health and Nutricional Examination Survey-NHANES. Disponível em <http://oehha.ca.gov/multimedia/biomon/wrkshp/mats/pdf/GerProgPres060908.pdf> Acessado em: 10 de setembro de 2010.

ILIC, V., et al. EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF NICKEL POISONING. *Acta Medica Medianae*. Vol.46, pág: 37-44, 2007.

KUNO, R. Valores de referência para chumbo, cádmio e mercúrio em população adulta da região metropolitana de São Paulo. Tese de doutorado. São Paulo, 2009.

LEVY, L. S., JONES, K., COCKER, J., ASSEM, F. L., CAPLETON, A. C. Background levels of key biomarkers of chemical exposure within the UK general population – Pilot study. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. 210 (2007) 387-391.

MARCONDES, E. Desvio padrão versus percentil. *Rev. Pediat*. Vol 1. Pag. 148-158. São Paulo, 1979.

SMOLDERS, R. KOPPEN G. SCHOETERS, G. Translating biomonitoring data into risk management and policy implementation options for a European Network on Human Biomonitoring. *Environmental Health*. 2008. Vol. 7(Suppl 1). Disponível em <http://www.ehjournal.net/content/7/S1/S2>. Acessado em: 8 de agosto de 2010.

TAVARES, T. M., CARVALHO, F. M. AVALIAÇÃO DE EXPOSIÇÃO DE POPULAÇÕES HUMANAS A METAIS PESADOS NO AMBIENTE: EXEMPLOS DO RECÔNCAVO BAIANO. **Química Nova**. Vol.15 (2), pág: 147-154, 1992.

TUZEN, M.; SOYLAK, M. Evaluation of Metal Levels of Drinking Waters from the Tokat-Black Sea Region of Turkey. **Polish J. of Environ. Stud.** Vol. 15, No. 6 (2006), 915-919

United States Environmental Protection Agency- U.S.EPA, 2003. Disponível em: <http://www.epa.gov/hhrp/>. Acessado em 10 de setembro de 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Biomarkers and risk assessment: concepts and principles. Genebra: WHO, 1993.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Human Exposure Assessment. Genebra: WHO, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. International Programme on chemical safety. Nickel. Genebra: WHO, 1991.

YODAKEIN, R. E. HENMAN, B. A. Assessment of toxic agents at the workplace: roles of ambient and biological monitoring. 1984.

8. Artigo 2. Exposição humana ao níquel: revisão da literatura

Autores: Sarah de Alencar Miranda*, Rosalina Jorge Koifman**

***Mestranda da Universidade Federal do Acre,**

****Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ, Rio de Janeiro, RJ – Brasil.**

RESUMO

O níquel encontra-se amplamente distribuído no ambiente, podendo estar presente no ar, água e solo. Segundo avaliação do IARC (1997), existem evidências suficientes em humanos da carcinogenicidade do sulfato de níquel, e das combinações de sulfetos e óxidos de níquel. As revisões narrativas são mais apropriadas para descrever a história e o manejo de um problema ou avanços mais recentes quando os estudos são escassos, preliminares ou apresentam metodologia insuficiente. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa dos estudos relacionados à exposição humana pelo metal níquel e suas consequências sobre a saúde, baseada em artigos presentes em bases de dados eletrônicas. A busca virtual inicial foi realizada nas bases de dados *Medline*, *Cochrane Library* e *PubMed*, no período de 2002 - 2012, e em qualquer idioma. Foram obtidas 1078 publicações, que abrangiam além do níquel, também outros tipos de exposição. Com a leitura dos resumos, 36 artigos foram incluídos na revisão. O levantamento bibliográfico permitiu a observação: dos estudos que são realizados com base na exposição humana ao níquel; as diversas matrizes biológicas que podem ser utilizadas para análise da exposição, tais como: sêmen, cabelo, unha, sangue, urina, leite materno, etc., a realização de estudos em populações adultas e crianças; o estudo do potencial carcinogênico do níquel; a correlação dos níveis corporais de níquel e o tabagismo; o grande potencial alergênico do níquel; a investigação da liberação de íons níquel através de aparelhos ortodônticos; e os diversos estudos que podem ser realizados nas populações ocupacionalmente expostas ao níquel.

Palavras-chave: níquel; revisão narrativa; exposição humana.

ABSTRACT

Nickel is widely distributed in the environment, which may be present in air, water and soil. According to the evaluation of the IARC (1997), there is sufficient evidence in humans of the carcinogenicity of nickel sulfate, and of the combinations of oxides and sulfides of nickel. The narrative reviews are more appropriate to describe the history and management of a problem and latest advances when studies are scarce, preliminaries or when they have insufficient methodology. The aim of this work was a narrative review of studies related to human exposure by nickel metal and its consequences on health, based on papers found in electronic databases. The virtual initial search was conducted in Medline, Cochrane Library and PubMed, from 2002 - 2012, and in any language. 1078 publications were obtained, including, besides nickel, also other types of exposure. After reading the abstracts, 36 articles were included in the review. The bibliographic study allowed the observation of: studies that are conducted based on human exposure to nickel; various biological matrices that can be used for analysis of exposure, such as semen, hair, nail, blood, urine, breast milk, etc.; conducting studies in adult populations and children; studying of the carcinogenic potential of nickel; the correlation of body levels of nickel and smoking; the major allergenic potential of nickel; investigating the release of nickel ions through teeth braces, and the various studies that can be performed in populations occupationally exposed to nickel.

Keywords: Nickel; narrative review; human exposure.

1. INTRODUÇÃO

O níquel encontra-se amplamente distribuído no ambiente, podendo estar presente no ar, água e solo (CHODAK, BLASZCZYK, 2008).

A exposição ao níquel em humanos ocorre principalmente pela via inalatória e pela ingestão de alimentos (ILIAC et al., 2007). A exposição ao níquel também pode ocorrer por meio do: ar, água potável e tabagismo. O contato da pele com metais banhados a níquel também pode resultar em exposição. A exposição fetal pode acontecer pela via placentária e, da mesma forma, lactentes podem ser expostos através do leite materno. A concentração de níquel no leite materno, entretanto, é semelhante ou inferior à concentração de níquel em fórmulas infantis e leite de vaca (ATSDR, 2005).

Segundo avaliação do IARC (1997), existem evidências suficientes em humanos da carcinogenicidade do sulfato de níquel, e das combinações de sulfetos e óxidos de níquel encontrados nas indústrias e refinarias que utilizam o metal. Tais compostos são classificados no grupo 1, cancerígenos em humanos. Acredita-se que o mecanismo da carcinogênese relacionado à exposição ao níquel envolva rotas genéticas e epigenéticas (Alexandrova et al., 2006). Em ambientes ocupacionais, uma das principais vias de exposição é a inalação direta de vapores ou pó de níquel, onde 30% do níquel inalado alcança os pulmões, e 20% é absorvido pela circulação sanguínea. O Ni^{2+} tem a capacidade de promover a hipermetilação do DNA (CHIANG et al., 2009).

O biomonitoramento humano é uma importante ferramenta para vigilância da saúde e do ambiente, uma vez que possibilita avaliar os níveis internos de exposição da população geral, grupos populacionais e individuais aos poluentes ambientais. A determinação dos valores de referência deve ser revisado periodicamente de acordo com as mudanças na exposição da população geral aos contaminantes presentes no ambiente (WILHELM et al., 2006).

Existem poucos estudos de base populacional no mundo sobre o biomonitoramento pela exposição ao níquel (STOJANOVIC et al., 2003). A maior parte dos artigos se refere à exposição ocupacional, indicando efeitos sobre os rins, através da exposição crônica ao níquel: diminuição do clearance, proteinúria, e diminuição da quantidade de urina (WHO, EHC for nickel, 1991).

Os estudos de revisão de literatura científica podem ser do tipo narrativa ou sistemática. As revisões narrativas são mais apropriadas para descrever a história e o manejo de um problema ou avanços mais recentes quando os estudos são escassos, preliminares ou apresentam metodologia insuficiente, são também voltados a discutir dados a partir de uma teoria ou contexto, e integrar conceitualmente dois campos de pesquisa.

A revisão sistemática é uma forma de investigação científica que faz uso de métodos pré-definidos para avaliar criticamente e integrar estudos, visando minimizar vieses. Os componentes dessa estratégia incluem a busca de todos os estudos potencialmente relevantes e o uso de critérios de seleção explícitos e reprodutíveis. Os estudos são avaliados criticamente e seus dados sintetizados e possíveis discrepâncias entre os resultados são investigadas. As decisões devem ser transparentes e estabelecidas antes de se iniciar a revisão – protocolo.

A publicação de grande volume de informações científicas geradas na área da saúde traduz a necessidade da elaboração de sínteses que facilitem o acesso às mesmas, permitindo a realização de análises e conclusões baseadas no mix dessas diversas fontes de dados (CORDEIRO et al., 2007).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão narrativa dos estudos relacionados à exposição humana pelo metal níquel e suas consequências sobre a saúde, baseada em artigos presentes em bases de dados eletrônicas.

2. MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de estudos da literatura que relatam a exposição ao níquel em humanos, seja ela de natureza ocupacional ou não.

A busca virtual inicial foi realizada nas bases de dados *Medline*, *Cochrane Library* e *PubMed*, no período de 2002 - 2012, e em qualquer idioma. A avaliação dos critérios de elegibilidade foi elaborada de forma independente por dois revisores e em caso de divergências, um terceiro pesquisador era consultado. Quando o título e o resumo não foram considerados esclarecedores, buscou-se o artigo na íntegra, para não correr o risco de deixar estudos importantes fora da revisão.

O operador booleano “*and*” foi utilizado na combinação dos *MeSH terms* “human exposure to nickel”. Os tipos de publicação explorados foram estudos transversais, caso-controle, artigos de revisão e relato de caso.

Os resumos dos artigos foram selecionados para verificar se atendiam aos critérios de inclusão que compreendiam: (1) exposição ao níquel em humanos expostos, (2) mensuração da exposição em qualquer matriz biológica, (3) população de adultos ou crianças, (4) inclusão de artigos no período de 2002 - 2012. Foram excluídos os estudos que envolviam exposição em animais, em plantas, contaminação em solo, ausência de resumo, testes realizados *in vitro*, métodos de validação e quantificação do níquel, avaliação dos mecanismos de atuação do níquel em microorganismos, e repetição entre as bases de dados.

3. RESULTADOS

Na busca eletrônica foram obtidas 1078 publicações, que abrangiam além do níquel, também outros tipos de exposição. Com a leitura dos resumos, 165 artigos foram selecionados para análise. Após exclusão de 129 artigos que não atenderam os critérios de inclusão, 36 artigos foram incluídos na revisão (Figura 1).

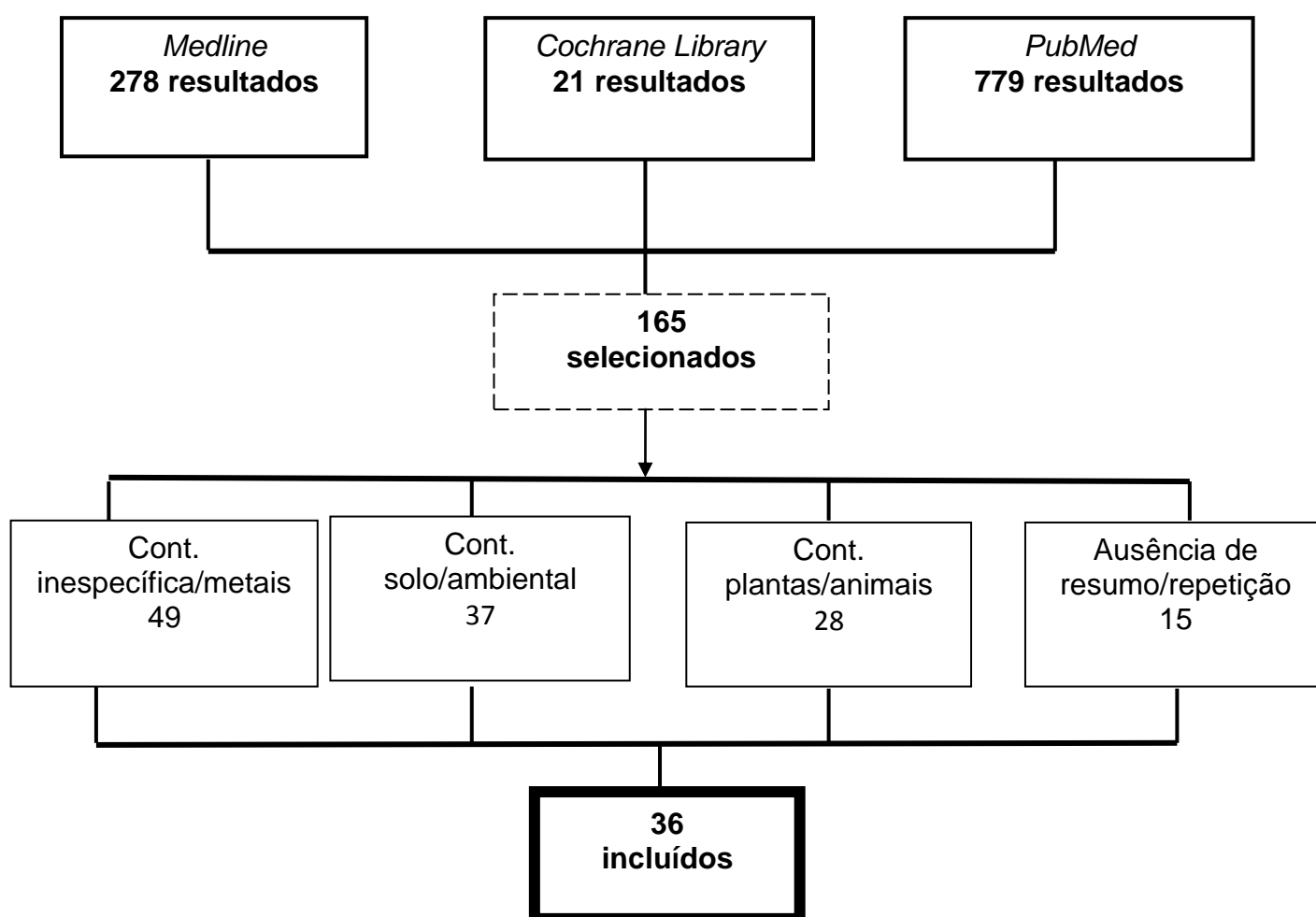


Fig. 1 - Esquema da busca eletrônica e inclusão dos artigos do estudo.

Quanto ao local de realização da pesquisa, a Itália contribuiu com 5 (cinco) estudos, China, Dinamarca, Canadá, Noruega e Turquia com 3 (três) estudos cada um, Alemanha e Estados Unidos com 2 (dois) estudos cada um, África do

Sul, Paquistão, Egito, Congo, Suécia, Finlândia, Polônia, Reino Unido, Espanha, Taiwan, Sérvia e Montenegro e Índia com 1 (um) estudo cada.

Estudos em populações ocupacionalmente expostas:

Phillips (2010) e cols. levantaram em seu estudo o questionamento sobre o potencial tóxico das nanopartículas em humanos. As nanopartículas têm sido utilizadas em número cada vez maior na fabricação de produtos industriais e médicos. Um caso descrito em 1994 relatou um sujeito do sexo masculino de 38 anos, previamente saudável, que teria inalado nanopartículas de níquel durante um processo de industrial de pulverização do metal níquel em turbinas. O sujeito morreu 13 dias após a exposição, com causa da morte atestada por Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto – SARA. Foram identificadas partículas de níquel < 25 nm de diâmetro em macrófagos pulmonares através de microscopia eletrônica de transmissão. Foram ainda verificados elevados níveis de níquel na urina e os rins apresentavam quadro de necrose tubular aguda.

El – Shafei (2011) realizou um estudo cujo objetivo foi avaliar a função hepática de trabalhadores expostos ao níquel no Egito. Testes padrões da função hepática foram aplicados em amostras de sangue de 25 trabalhadores envolvidos na niquelagem e 30 agentes administrativos foram utilizados como grupo controle. Os níveis de níquel urinário foram mais elevados nos trabalhadores da niquelagem quando comparados ao grupo controle. Os níveis de alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase foram significativamente superiores no grupo considerado exposto. Os níveis de albumina sérica apresentaram uma correlação negativa significativa, e os níveis séricos das aminotransferases, e gama glutamiltranspeptidase apresentaram uma correlação positiva significativa com os níveis de níquel urinário. Esse estudo permitiu concluir que a função hepática de trabalhadores expostos ao níquel é considerada comprometida quando comparado a um grupo não-exposto.

As exposições ao cromo, cobalto e níquel são causas importantes de dermatites de contato ocupacional. Rui (2010) e cols. estimaram a prevalência de alergia de contato e a possível associação com fatores de risco individuais e ocupacionais. Um total de 1464 sujeitos (67,6% mulheres e 32,4% homens) foram submetidos ao patch teste ou teste de contato. As associações entre os resultados do patch teste e ocupações foram estudados pela análise de regressão logística multivariada. 24,6 % dos sujeitos reagiram positivamente ao sulfato de níquel. A sensibilização ao níquel foi maior em mulheres com idade entre 26 – 35 anos, em comparação com o grupo mais jovem (15 – 25 anos) e mais idoso (> 45 anos). Nas mulheres a prevalência de reações ao níquel foi positivamente associada a ocupações que envolveram a exposição ao metal.

Lightfoot (2010) e cols. analisaram a incidência e mortalidade por câncer numa coorte de trabalhadores da maior produtora de cobre e níquel em Sudbury, Ontario, Canadá. A população de estudo foi de 10253 homens que estavam empregados na Xstrata em Sudbury por um período maior ou igual a 6 meses, no espaço de janeiro de 1964 a dezembro de 2001. As informações nominiais e de histórico de trabalho foram associadas aos dados de saúde de Ontario, e os dados de incidência e mortalidade de câncer foram comparados com a população de Ontario. As análises foram conduzidas para a incidência de câncer e todos os casos de mortalidade para os trabalhadores com menos de 15 anos desde o primeiro contrato na empresa, e aqueles com tempo maior ou igual a 15 anos desde o primeiro contrato na empresa. Da população de 10253, 1127 (11%) casos incidentes de câncer, e 1984 (19%) casos de morte. Para a incidência de câncer não houve resultados significativamente elevados observados em qualquer período de tempo analisado. Já para a mortalidade, os aumentos foram considerados significativos ocasionados por acidentes, intoxicações e violência.

No estudo de Hughson (2010) e cols. foram medidos os níveis de níquel na camada de pele contaminada de trabalhadores envolvidos com tarefas e processos específicos nas indústrias de produção de níquel. Foi observada uma

correlação estatisticamente significativa entre a exposição dérmica e todas as regiões anatômicas envolvidas nas tarefas desenvolvidas nas indústrias.

O estudo de Gil (2011) e cols. avaliou os níveis de níquel, cádmio, cromo, manganês, e chumbo no sangue, urina, pêlo axilar e saliva em 178 indivíduos com exposição ocupacional a metais pesados. Foram coletadas, ainda, informações sobre estilo de vida, hábitos alimentares e tipo de ocupação, por meio de um questionário. As médias encontradas foram 0,96 ug/L; 1,67 ug/g creatinina; 3,29 ug/g; 7,79 ug/L, para sangue, urina, pelo axilar e saliva, respectivamente.

Beveridge e cols. (2010) avaliaram o risco de câncer de pulmão associado à exposição ocupacional ao níquel, cromo VI e cádmio em dois estudos caso-controle de base populacional em Montreal. O primeiro estudo foi conduzido nos anos de 1979 a 1986, e incluiu homens com idade de 35-70 anos diagnosticados com câncer. O segundo estudo foi conduzido entre 1996 a 2001, e incluiu homens e mulheres com idade de 35-75 anos diagnosticados com câncer de pulmão. Ambos os estudos incluíram uma série randomizada de população controle, selecionada pela lista de eleitores. Um histórico detalhado dos locais de trabalho dos participantes foi obtido para avaliar o tempo de exposição ocupacional a vários tipos de agentes químicos, incluindo níquel, cromo VI e compostos de cádmio. A razão de chance da exposição ao níquel e câncer de pulmão revelou associação positiva (OR= 2,5) para ex-fumantes e não fumantes, com significância estatística. Para os fumantes a estimativa risco relativo OR foi de 1,3.

Vaktskjold (2008) e cols. promoveram um estudo para investigar se a exposição ocupacional materna ao níquel no início da gravidez apresenta risco elevado de desenvolvimento de malformações ou deformações no sistema musculoesquelético. Os dados sobre o neonato, a mãe, local de trabalho e tipo de ocupação foram obtidos pelo registro de banco de dados sobre nascimento. Para cada registro foi atribuído uma classificação categórica de exposição ao níquel, de acordo com a profissão que a mãe desempenhava no momento que engravidou.

Para o estudo foram obtidas informações de um total de 22.965 nascimentos. 304 crianças foram detectadas com deformações no sistema musculoesquelético de forma isolada. A razão de chance para associação entre exposição materna ao níquel e as deformações encontradas no estudo foi de 0,96, com intervalo de confiança de 95% (0,76 – 1,21).

Danadevi (2003) e cols. avaliaram a qualidade do sêmen de 57 trabalhadores de uma fábrica de soldagem no sul da Índia, utilizando 57 controles. As concentrações de níquel e cromo foram determinadas em amostras de sangue. A análise do sêmen foi realizada de acordo com os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. Os níveis sanguíneos de níquel e cromo foram ($123,3 \pm 35,2$ e $131,0 \pm 52,6$ $\mu\text{g/L}$), respectivamente, para 28 participantes, sendo significativamente maior que no grupo controle ($16,7 \pm 5,8$ e $17,4 \pm 8,9$ $\mu\text{g/L}$), respectivamente. As concentrações de espermatozoides para os trabalhadores expostos foi de ($14,5 \pm 24,0$ milhões/mL), e para o grupo controle foi de ($62,8 \pm 43,7$ milhões/mL).

Estudos em populações ocupacionalmente não-expostas:

Serdar (2012) e cols. promoveram um estudo que avaliou a relação do hábito de fumar entre os membros da família com os níveis de oligoelementos tóxicos e não tóxicos em amostras de cabelo de crianças. O estudo transversal, elaborado de forma randomizada controlada, teve a participação de 95 crianças (41 meninas e 54 meninos) com idades de 1 a 6 anos. O número de fumantes e a frequência do tabagismo em casa obtiveram correlação positiva para os níveis encontrados de chumbo, cádmio, cobre, níquel e antimônio. Nessa pesquisa verificou-se a ausência de correlação entre alto nível socioeconômico e alto nível educacional dos membros da família e os níveis dos oligoelementos encontrados nas amostras de cabelos das crianças.

Cinar (2011) e cols. realizaram um estudo cujo objetivo foi avaliar a concentração de elementos tóxicos provenientes da poluição ambiental no leite

materno, e identificar as regiões de risco na população estudada. O estudo foi realizado em mulheres que estavam amamentando. As regiões analisadas e comparadas foram regiões altamente industrializadas, moderadamente urbanizadas e regiões rurais. Foram analisados 5 mL de leite maduro (obtido um mês após o parto) em 90 mulheres. Os níveis de cádmio, chumbo, níquel, cromo, ferro e manganês no leite materno foram mais altos, principalmente na zona rural, quando comparado às outras regiões. Já os níveis de cobalto, cobre, e zinco são mais elevados nas regiões industrializadas.

Mann (2010) e cols. promoveram um estudo para estimar a contaminação por níquel em crianças na idade escolar através do ar inalado. Foram avaliadas 309 crianças que residiam próximo a indústrias (fontes pontuais de exposição) e regiões rurais. A exposição foi analisada pela concentração urinária matinal de níquel nas crianças. As taxas de sensibilização variaram de 12,6% a 30,7%. Associações estatisticamente significativas foram observadas entre a exposição ao níquel através do ar e as concentrações urinárias de níquel, bem como entre as concentrações urinárias e as taxas de sensibilização.

Afridi (2010) e cols. avaliaram a concentração de elementos traços tóxicos (zinco, cádmio, níquel e chumbo) em amostras de cabelo, sangue e urina de pacientes hipertensos fumantes e não fumantes moradores do Paquistão. Amostras biológicas de controles saudáveis, pareados por idade, foram utilizados como referência. Os resultados deste estudo mostraram que os valores médios de cádmio, níquel e chumbo foram significativamente maiores nas amostras de cabelo, sangue e urina de ambos os indivíduos, fumantes e não fumantes, em comparação aos controles.

A exposição a produtos químicos começa com a vida intra-uterina e continua com o período de lactação nos primeiros anos de vida. Gurbay (2012) e cols. promoveram a medição da contaminação do leite materno pelos metais chumbo, cádmio, níquel e arsênio em 64 amostras de leite de mães da região de

Ancara, na Turquia. Os níveis de chumbo e níquel foram, respectivamente, $391,45 \pm 269,01 \mu\text{g/L}$ e $43,94 \pm 33,82 \mu\text{g/L}$.

A biomonitorização humana do metal níquel tem ganhado interesse na medicina ambiental devido à sua ampla distribuição no ambiente e seu potencial alergênico. Assim, pela primeira vez, o German Environmental Survey on Childrem, 2003-2006, forneceu dados representativos para descrever a exposição de níquel interna de crianças de 3-14 anos na Alemanha. O número de participantes foi de 1576, e os níveis de níquel urinário variaram de $< 0,5$ a $15 \mu\text{g/L}$. A média geométrica foi de $1,26 \mu\text{g/L}$. A análise de regressão multivariada mostrou que sexo, idade, estado socioeconômico, sobrepeso, consumo de avelã, nozes, cereais, chocolate e creatinina urinária foram preditores significativos para a excreção urinária entre as crianças que não fumam. 20,2% da variação nos níveis de níquel urinários podem ser explicados por essas variáveis. Com a contribuição de 13,8%, a creatinina urinária foi a variável preditora mais importante.

Elenge (2011) e cols. propuseram valores de referência para metais no cabelo, utilizando uma amostra da população não exposta constituída por 109 estudantes da Universidade de Lubumbashi, saudáveis e que não estivessem em tratamento médico, com idade variando de 18 a 40 anos, com uma média de 25 anos. 88% da população eram do sexo masculino, 43% viviam com a família, e 50% eram fumantes. Foram identificados 20 tipos de metais nas amostras analisadas, entre eles o níquel. A média do metal níquel foi de $0,49 \mu\text{g/g}$.

Bonamonte (2011) e cols. promoveram um estudo que objetivou investigar a eficácia da hipossensibilização oral em indivíduos alérgicos ao níquel. Nesse estudo 28 pacientes alérgicos ao níquel receberam uma dose diária de $50 \mu\text{g}$ de níquel elementar, em cápsulas de celulose, num período de três meses. 26 pacientes concluíram a pesquisa, nesses pacientes a hipossensibilização amenizou as manifestações clínicas, apesar da exposição continuada ao níquel, e observou-se um aumento do limiar de sensibilidade da pele ao níquel.

Guan (2010) e cols. analisaram o nível de exposição materna e fetal a quatro tipos de metais considerados cancerígenos: arsênio, cádmio, níquel e berílio, investigando suas possíveis influências ambientais. Foram obtidas amostras de sangue das mães e dos fetos por meio do cordão umbilical. Os possíveis fatores ambientais que poderiam influenciar no resultado foram analisados pelo teste de Mann-Whitney não paramétrico, e por regressão linear múltipla. As concentrações de arsênio (5,41 µg/L), cádmio (0,87 µg/L) e níquel (139,54 µg/L) no cordão umbilical foram significativamente mais baixas do que as concentrações obtidas no sangue materno (6.91, 1.93, e 165.93 µg/L) para arsênio, cádmio e níquel, respectivamente. Os resultados desse estudo mostraram que a exposição a fatores de exposição ocupacional durante o período gestacional foram associados a níveis maternos mais elevados dos metais arsênio, cádmio e níquel. A exposição secundária ao fumo durante a gravidez está relacionada ao aumento dos níveis de cádmio maternos, e o fato de mães residirem próximo a chaminés industriais aumentaram os níveis de níquel maternos.

O níquel é a causa mais comum das alergias de contato e é considerado um importante fator de risco para eczema de mão. Julander (2011) e cols. avaliaram o método utilizando a dimetilglioxima (DMG) que permite visualizar níquel na pele. Foram utilizadas soluções de diferentes concentrações de níquel em duplicata, sendo aplicadas nas mãos de 5 participantes saudáveis. As impressões das mãos foram retiradas após a aplicação das soluções. O teste de DMG em mãos deram resultados positivos em todos os sujeitos participantes.

Johansson (2011) e cols. investigaram o desenvolvimento de alergia ao níquel e o possível risco de sensibilização entre adolescentes do sexo feminino que faziam uso de aparelho ortodôntico (n=30) em comparação com adolescentes do sexo feminino que não faziam tratamento ortodôntico (n=140). Foi realizado teste de sensibilidade com sulfato de níquel a 5% duas vezes em cada participante com intervalo de um ano. Entre as pacientes que faziam uso de aparelho ortodôntico, sete apresentaram resultado positivo para o patch teste ou

teste de contato, e nenhuma delas apresentou desenvolvimento de sintomas clínicos de sensibilidade intraoral durante o tratamento. Não foram observadas diferenças significativas entre o primeiro e segundo teste. Não foram observadas diferenças significativas entre os dois testes realizados na comparação entre os dois grupos de estudo.

A dermatite de contato alérgica é precedida por uma fase silenciosa de sensibilização. Bonin (2011) e cols. investigaram se os níveis de expressão de seis tipos de genes possuíam correlação com a exposição ao níquel e/ou à sensibilização ao níquel, e se seriam capazes de prever uma manifestação clínica alérgica ao níquel. Os níveis de expressão do RNAm dos seis genes envolvidos no crescimento celular (PIM1 e ETS2), metabolismo e síntese (HSD11B1 e PRDX4), apoptose (CASP8) e tradução do sinal (CISH) foram investigados num estudo de coorte de 110 sujeitos, incluindo indivíduos saudáveis (n=51), trabalhadores expostos ao níquel (n=23), e pacientes alérgicos ao níquel (n=36). Os resultados apresentaram que não foram observadas diferenças significativas de expressão dos genes entre os indivíduos saudáveis e alérgicos, enquanto que os níveis mais elevados dos genes ETS2 e CASP8 foram detectados no grupo de trabalhadores expostos ao níquel.

Thyssen (2010) e cols. promoveram um estudo para identificar e caracterizar as possíveis fontes que poderiam resultar em dermatites e alergias ao níquel, utilizando-se o teste com dimetilglioxima DMG em pacientes que apresentavam dermatites alérgicas. Os pacientes (n=95) foram identificados após a realização de patch testes ao longo de dois anos, e quando possível, seus objetos de trabalho foram analisados pela DMG. Dentre os pacientes estudados, 73,7% tiveram seus objetos investigados para liberação do metal níquel. Cerca de 151 itens foram avaliados, e 43,7% deram resultado positivo para o teste de DMG.

Guo (2010) e cols. investigaram a concentração de metais pesados como cádmio, níquel, cromo e chumbo na placenta de mães residentes em Guiyu, na

China, uma região caracterizada pela reciclagem de lixo eletrônico. No presente estudo, os resultados foram comparados com uma região controle, onde nenhum processamento de lixo eletrônico ocorre. Possíveis fatores de exposição e a correlação com a gravidez foram analisados pela correlação de Spearman. A concentração de níquel nas placentas foi maior nas áreas de controle (mediana de 14,30, variando de 1,76 – 593,7 ng/g), já nas amostras de Guiyu (mediana 7,64, variando de 1,19 – 1108,99 ng/g), $P=0,000$. Foi observada, ainda, uma correlação negativa entre concentração de níquel na placenta e idade gestacional ($P=0,017$).

A exposição ao níquel pela mucosa intestinal pode induzir à diarreia, dores abdominais e inchaço. Picarelli (2011) e cols. investigaram a relação desses sintomas e o consumo de níquel. 86 sujeitos com sintomas intestinais relacionados com a ingestão de alimentos que contêm níquel foram submetidos a testes epicutâneos e patch teste ou teste de contato da mucosa oral. Todos os indivíduos que apresentaram o patch teste da mucosa oral positivo foram submetidos a uma dieta baixa em concentrações de níquel e monitorados ao longo do tempo. Após 2 meses de uma dieta pobre em níquel, 52 de 53 (98,1%) apresentaram melhora de seus sintomas.

Mikulewicz e Chojnacka (2010) realizaram um artigo de revisão sistemática que discute e analisa estudos sobre a liberação de metais através do uso de aparelhos ortodônticos. A busca na base eletrônica Pubmed forneceu um total de 35 artigos, entre os quais 9 preencheram os critérios de seleção. A conclusão geral dos estudos foi de que os íons metálicos são liberados principalmente na fase inicial do tratamento, no entanto, a maioria dos estudos incluíram períodos de observação de até 2 meses, fato que não permite uma extrapolação para mudanças de longo prazo.

A dermatite alérgica de contato ao níquel tem crescido dramaticamente nos últimos 20 anos nos Estados Unidos. A maioria dos casos relatados envolvem as mulheres e adolescentes. Moennich (2009) e cols. relataram a associação das

dermatites alérgicas de contato ao níquel pelo uso de telefones celulares, que podem constituir potencial fonte de exposição ao níquel. Uma revisão de literatura no período de 1980 a 2009, utilizando a base eletrônica de dados Pubmed, apresenta 2 casos relatados em 2000, e mais 4 casos descritos em 2007 e 2008, do telefone celular induzindo surtos de alergia ao níquel preexistentes.

Uma associação entre alergia de contato ao níquel e eczema de mão tem sido previamente relatada. Em 1990, na Dinamarca, o uso e liberação de íons níquel nos processos de perfuração de orelhas e produtos de consumo passaram a ser regulados. Thyssen (2009) e cols. avaliaram o efeito da regulação dinamarquesa sobre a liberação de íons níquel, comparando a ocorrência concomitante de alergia de contato ao níquel e eczema de mão, observada em dois estudos transversais repetidos, realizados na mesma população em Copenhague. Nos anos de 1990 e 2006, uma população de 3881 indivíduos, com idade de 18 – 65 anos, preencheram um questionário e realizaram o patch teste ou teste de contato. Os dados foram analisados por regressão logística, e as associações foram apresentadas em razão de chance, com 95 % de intervalo de confiança. A prevalência concomitante de alergia de contato e eczema de mão reduziu na faixa etária de 18 – 35 anos de mulheres, apresentando 9% no ano de 1990, e 2,1% em 2006. A associação entre alergia de contato ao níquel e histórico de eczema de mão reduziu entre 1990 (OR= 3,63) e 2006 (OR= 0,65). Entre as mulheres de maior faixa etária, não foram observadas mudanças significativas.

Yuan e cols. (2011) promoveram um estudo caso-controle de base hospitalar para esclarecer uma possível associação entre os metais níquel e cromo com câncer de boca, na região central de Taiwan. Foram envolvidos no estudo 101 pacientes com câncer oral e 104 controles do hospital Christian Changhua. A região escolhida para o estudo apresenta elevadas concentrações de níquel e cromo no solo, devido à presença de indústrias de galvanoplastia. Neste estudo, 95% dos participantes relataram não trabalhar em indústrias ou se expor diretamente aos metais, não caracterizando, portanto, exposição ocupacional. Além da aplicação de um questionário com informações sócio-

demográficas, histórico de exposição ocupacional e ambiental, foram coletadas amostras de sangue. Os resultados foram estatisticamente significativos para associação de níquel e cromo ao câncer bucal ($P < 0,0001$) após controle dos potenciais fatores confundidores. Os níveis sanguíneos de cromo e níquel foram 1,6 e 1,4 vezes maiores nos casos de câncer oral, quando comparado aos controles, respectivamente.

Estudos recentes demonstram que as crianças têm se tornado sensíveis ao níquel cada vez mais cedo. Heim e Mckean (2009) investigaram a liberação de íons níquel através das abotoaduras de roupas infantis, como uma potencial fonte de exposição ao níquel em crianças de idade pré-escolar. As abotoaduras novas e usadas das roupas das crianças foram testadas utilizando método da dimetilgloxima – DMG e EN 1811. Das 173 abotoaduras testadas, 10 (6%) apresentaram teste positivo para dimetilgloxima. Após esse resultado iniciou-se o EM 1811 para esses 10 itens positivados, demonstrando que 70 % (4% do total amostrado) liberaram níquel em excesso com base no limite europeu estabelecido ($0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{semana}$).

O 8-hidroxi-2-deoxiguanosina, um nucleosídeo oxidado do DNA, não é apenas largamente utilizado como um biomarcador para medir o estado oxidativo do DNA, mas também pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de muitas doenças, incluindo o câncer. Exposições a metais podem desenvolver importante papel nos danos oxidativos causados ao DNA entre as crianças. Yang (2008) e cols. promoveram um estudo para avaliar o níquel urinário e o 8-hidroxi-2-deoxiguanosina, em 116 crianças que apresentavam quadro de leucemia aguda (94 – leucemia linfóide aguda), (22 – leucemia mieloide aguda), e 51 crianças saudáveis para controle. Os resultados mostraram que o níquel urinário nas crianças com leucemia aguda foi (leucemia linfóide aguda – $68,40 \pm 133,98$; leucemia mieloide aguda – $41,48 \pm 76,31$ ng/mg creatinina, sendo um resultado significativamente maior em comparação ao grupo controle ($62,47 \pm 124,90$ ng/mg creatinina) $p < 0,05$. O níquel urinário demonstrou uma fraca, porém significativa associação com o aumento do risco de leucemia entre crianças.

Restrições à ingestão de níquel são comumente prescritas para pacientes que apresentam dermatites alérgicas de contato, visto que o níquel é considerado o maior causador de alergias de contato no mundo. Assim, Di Berandino (2008) e cols. realizaram um estudo caso-controle, cujo objetivo foi investigar o papel do níquel no desenvolvimento de dermatite de lóbulo da orelha, em pacientes com hipersensibilidade ao níquel. 34 pacientes ambulatoriais previamente diagnosticados como monossensíveis ao níquel, que estavam sofrendo de dermatite de lóbulo da orelha, dos quais 11 estavam com a dermatite ativa. O grupo controle foi composto por 6 pacientes saudáveis, sem qualquer histórico de sensibilização ao níquel. Administrou-se 20 mg de níquel oralmente, depois foi administrado 1 mg de níquel por dia durante 6 semanas. As lesões clínicas no lóbulo da orelha não foram afetadas nem pela alta ingestão de níquel, nem pela administração prolongada diária.

Vaktskjold (2007) e cols. investigaram se a exposição materna ao níquel no início da gestação é considerada fator elevado de risco para o nascimento com baixo peso. Os dados sobre o neonato, a mãe, local de trabalho e tipo de ocupação foram obtidos pelo registro de banco de dados sobre nascimento. Para cada registro foi atribuído uma classificação categórica de exposição ao níquel, de acordo com a profissão que a mãe desempenhava no momento que engravidou. A avaliação de exposição ao níquel baseou-se na determinação da subfração de níquel solúvel em água de fração respirável do aerossol obtido, através de monitorização pessoal, e/ou em medições do níquel urinário. A população de estudo foi um total de 22.836 nascimentos acima de 27 semanas de gestação. Análise de regressão múltipla foi utilizada para analisar a associação entre a exposição ao níquel materna e baixo peso ao nascer do neonato. A razão de chance ajustada para mães expostas ao níquel ter um recém-nascido com baixo peso ao nascer foi de 0,84, com intervalo de confiança de 95% (0,75 – 0,93).

Vaktskjold (2006) e cols. investigaram se a exposição materna ao níquel no início da gestação é considerada fator elevado de risco para o nascimento com malformações genitais. Os dados sobre o neonato, a mãe, local de trabalho e tipo

de ocupação foram obtidos pelo registro de banco de dados sobre nascimento. Para cada registro foi atribuído uma classificação categórica de exposição ao níquel, de acordo com a profissão que a mãe desempenhava no momento que engravidou. A população de estudo composta pelas mulheres de Moncegorisk com nível de exposição basal. A associação dos resultados com a exposição ao níquel foi analisada através de um modelo de regressão logística, ajustada por paridade, malformação materna, exposição a solventes e infecções no início da gravidez. A razão de chance de uma mãe exposta ao níquel ter um filho com malformação genital foi de 0,81, com 95 % de intervalo de confiança (0,52 – 1,26), e para ter uma criança com testículo retido foi de 0,76 (0,40 – 1,47).

Hol (2005) e cols. investigaram a razão de pacientes com fraturas de quadril apresentarem altos níveis de níquel descobertos antes do momento da cirurgia em amostras de soro. A média da concentração de níquel observada em 30 pacientes foi de 4,6 µg/L (o valor mais alto foi de 19,5 µg/L), enquanto os valores de referência para pessoas não expostas são de 0,05 – 1,2 µg/L. os procedimentos de amostragem e análise foram investigados sem haver a identificação positiva da fonte de contaminação. Assim, identificou-se que a fonte de contaminação por níquel era originada do cateter intravenoso, o qual era colocado imediatamente após a internação do paciente, e antes da amostragem de sangue realizada. Uma inspeção pormenorizada no cateter revelou que o mesmo possui um funil de latão niquelado que permite a liberação e passagem dos íons níquel para a corrente sanguínea.

A população geral está exposta ao níquel através de várias fontes de contaminação. O tabagismo representa uma das mais importantes fontes de exposição. Stojanovic (2004) e cols. promoveram um estudo no período de 2000 – 2003 com 127 amostras de tabaco e de cigarros (importados e nacionais), e amostras biológicas (143 amostras de sangue e 147 amostras de urina). Os resultados obtidos revelaram altas concentrações de níquel nas amostras de cigarro (2,32 - 4,20 mg/kg), e nas amostras de tabaco (2,2, - 4,91 mg/kg), independente do tipo e origem das amostras. As concentrações de níquel nos

participantes fumantes foi de (0,01 – 0,42 µg/L, mediana 0,07 µg/L), sendo maior do que nos participantes não fumantes (0,01 – 0,26 µg/L, mediana 0,06 µg/L), no entanto, esta diferença não foi significância estatística.

Silverberg (2002) e cols. analisaram um grupo de 30 crianças que apresentavam um histórico pessoal de alergia umbilical ou dermatite, ou ainda histórico familiar de dermatite alérgica de contato. Todos os pacientes apresentaram o patch teste positivo ou teste de contato para sulfato de níquel a 5%.

4. DISCUSSÃO

Atualmente, a exposição a metais e/ou substâncias químicas presentes no ambiente tem sido alvo de inúmeros estudos. O biomonitoramento humano associado ao monitoramento ambiental são importantes ferramentas utilizadas na predição da contaminação de uma população, e diversos países têm feito uso dessas ferramentas na adoção de medidas de intervenção e/ou prevenção na saúde dessas populações.

A exposição ocupacional por metais é uma causa de grande preocupação para a vigilância em saúde, devido ao potencial dessas substâncias se acumularem no ambiente e nos organismos, apresentando efeitos tóxicos em longo prazo (Gil et al., 2011).

É importante conhecer o agente de exposição, ou seja, as espécies químicas de níquel envolvidas, para estimar a exposição a partir de dados sobre biomonitoramento biológico. Com exceção da exposição ao níquel carbonila, quando não oferece riscos para a saúde, a estimativa para a exposição ao níquel pode ser realizada com base nos resultados do biomonitoramento biológico (IARC, 1984).

A escolha do biomarcador na realização de estudos de biomonitoramento é de suma importância para facilitar a adesão da população de estudo, e para obtenção de resultados satisfatórios. São vários os biomarcadores que podem ser utilizados, tais como: sangue, unha, cabelo, leite materno, sêmen, urina, entre outros. Marcadores biológicos menos invasivos, como o cabelo, por exemplo, podem ser utilizados para analisar a exposição de uma série de substâncias tóxicas que se acumulam ao longo do tempo, podendo ser aplicados na realização de estudos em crianças.

O tabagismo é considerado fonte de exposição a vários tipos de metais e substâncias tóxicas, incluindo o níquel. Serdar (2012) ao investigar a influência do hábito de fumar entre os membros da família, e o reflexo dessa exposição nas crianças que convivem com esse ambiente, verificou a associação positiva entre o fumo e os níveis mais elevados dos metais em análise. O tabagismo é um hábito que não se diferencia entre nível social ou educacional, por isso o fato de não serem observadas diferenças em relação ao alto nível educacional e socioeconômico. O uso do biomarcador cabelo auxiliou na realização da pesquisa, visto que a população de estudo eram crianças.

No estudo de Afridi (2010), na população de hipertensos, tanto nos fumantes quanto nos não fumantes foram observados níveis mais elevados de metais tóxicos. Intoxicação orgânica por metais pesados (níveis elevados de chumbo no sangue foram encontrados em um número significativo de hipertensos), devido aos danos causados ao sistema renal (MOREIRA e MOREIRA, 2004). Também se comprovou que o cádmio (metal pesado presente no cigarro) provoca hipertensão (CORDEIRO et al., 1993). No estudo de Stojanovic (2004) foram confirmados os resultados de que indivíduos com hábito de tabagismo apresentam níveis mais elevados de metais no organismo, pela exposição direta aos mesmos.

Apesar de o íon níquel ser tão pequeno para provocar respostas antigênicas, o metal pode se oxidar a uma substância de baixo peso molecular

denominada hapteno, que não é imunogênica por si só, mas pode provocar uma resposta imunológica ao se ligar a moléculas maiores, como as proteínas teciduais (DAS, 2008). O diagnóstico das dermatites alérgicas de contato pode ser feito por várias técnicas, tais como biópsia de pele, foto teste de contato, entre outros. Atualmente o padrão ouro para auxiliar o diagnóstico é o patch teste ou teste de contato (TC), em que são testadas as substâncias sensibilizantes mais comuns a que o indivíduo/ população estaria sensibilizado (MOTTA et al., 2011). A substância utilizada para o patch teste ou teste de contato ao níquel é uma solução de sulfato de níquel a 5%, observado no estudo de Silverberg (2002). A dimetilglioxima – DMG - é um composto químico que também tem sido utilizado nas reações de identificação do níquel, reagindo com o íon níquel formando um complexo vermelho.

Muitos estudos relacionados ao níquel relatam sobre seu grande potencial alergênico, sendo considerado o maior causador de dermatites alérgicas de contato. Julander (2011) fez uso da técnica de DMG obtendo resultados positivos em pacientes que apresentavam eczema de mão. Assim também, Thyssen (2010) usou o DMG na identificação de possíveis fontes de exposição em pacientes que apresentavam dermatites de contato.

A prevalência das dermatites alérgicas de contato é significativamente mais elevada no sexo feminino, fato que pode ser explicado pelo maior grau de exposição pelo uso de acessórios e bijuterias que têm em sua composição o metal níquel. Vários países têm adotado a regulamentação do uso e liberação de vários metais potencialmente tóxicos ao organismo, incluindo o níquel, de forma que a exposição e o desencadeamento de efeitos indesejáveis sejam reduzidos como observado no estudo de Thyssen et al., (2009).

Dentre as demais técnicas que podem ser utilizadas na redução da ocorrência de dermatites alérgicas de contato ao níquel é a restrição alimentar. Muitos alimentos ricos em níquel como cereais, chocolates, amêndoas, nozes, entre outros, podem ser fonte de exposição direta a indivíduos sensibilizados ao

níquel. Assim, fazendo-se uso de uma dieta pobre em alimentos que contêm níquel, podem-se alcançar resultados positivos na redução das manifestações clínicas das dermatites alérgicas de contato, como observado no estudo de Picarelli, (2011), Bonamonte et al., (2011) e Di Berandino et al., (2008).

A exposição ocupacional ao níquel pode ocorrer através da inalação, ingestão ou contato da pele com partículas do metal, nas indústrias ou linhas de produção tais como, soldagem, galvanoplastia e operações de corte. Níveis de níquel no ar em excesso têm sido encontrados nas refinarias de níquel de produção de ligas e aço inoxidável. Com isso, a população ocupacionalmente exposta apresenta níveis mais elevados de níquel no sangue e urina, por exemplo, sendo a inalação a principal forma de contaminação (CHODAK e BLASZCZYK, 2008). São vários os estudos encontrados nas bases eletrônicas de dados que relatam a contaminação ocupacional e seus efeitos sobre a saúde dessa população exposta, como nos estudos de El-shafei (2011), Bonin et al., (2011), Rui et al., (2010), Hughson (2010), Gil (2011) e Beveridge (2010).

Contaminantes ambientais podem ser transferidos da mãe para o bebê através do leite materno. Os poluentes orgânicos persistentes são produtos lipofílicos estáveis que bioacumulam em tecidos adiposos, e o aleitamento materno proporciona uma importante fonte de exposição a esses produtos no início da vida humana, cujos efeitos são desconhecidos sendo objeto de um crescente campo de pesquisa (NICKERSON, 2006). Como pode ser observado nos estudos de Cinar (2011) e Gubay (2012).

O níquel é um metal largamente utilizado na confecção de aparelhos ortodônticos, com o objetivo de aumentar a resistência do aço à corrosão e oxidação (PLATT et al., 1997). A quantidade de níquel nas ligas é variável e pode chegar até 81% da composição total destas ligas, o que contribui para melhorar as propriedades de dureza, expansão e resistência à corrosão. Fatores como a temperatura, quantidade e qualidade da saliva, quantidade de placa bacteriana, pH, propriedades física e químicas dos alimentos, uso de medicamentos, podem

influenciar no metal utilizado na odontologia, tornando-o passível de sofrer corrosão em maior ou menor escala (MAGNUSON et al., 1982). Johansson (2011), Mikulewicz e Chojnacka (2010) são exemplos de estudos que observaram a liberação de íons através do uso de aparelhos ortodônticos e a sensibilização ao níquel. É importante observar que muitas vezes o paciente pode apresentar a sensibilidade ao níquel e não desenvolver manifestações clínicas logo inicialmente ao tratamento, sendo necessário um período de observação maior para obter resultados conclusivos.

A exposição a metais é comum na população devido a diversos fatores, tais como: a ampla distribuição no meio ambiente, a larga utilização nas indústrias, o fato de bioacumularem e persistirem no ambiente. Os estudos descritos na literatura geralmente abordam as populações ocupacionalmente expostas ou as populações que residem nas proximidades de indústrias, visto que na população em geral são observados níveis de exposição mais baixos em comparação com esses grupos.

O níquel produz quebra nas cadeias de DNA, nas ligações cruzadas de DNA-proteína, e inibe o reparo do DNA. O níquel quando complexado a certos aminoácidos, peptídeos e proteínas pode facilitar a produção de espécies reativas de oxigênio (HAYES, 1997). Segundo avaliação do IARC (1997), existem evidências suficientes em humanos da carcinogenicidade do sulfato de níquel, e das combinações de sulfetos e óxidos de níquel encontrados nas indústrias e refinarias que utilizam o metal. Tais compostos são classificados no grupo 1, cancerígenos em humanos (ALEXANDROVA et al., 2006).

As pesquisas sobre o potencial cancerígeno do níquel encontrado na literatura científica são predominantemente na população ocupacionalmente exposta, como se pode observar nos estudos de Lightfoot (2010), Beveridge (2010), Yuan (2011) e Yang (2008).

5. CONCLUSÃO

O levantamento bibliográfico permitiu a observação: dos estudos que são realizados com base na exposição humana ao níquel; as diversas matrizes biológicas que podem ser utilizadas para análise da exposição, tais como: sêmen, cabelo, unha, sangue, urina, leite materno, etc., a realização de estudos em populações adultas e crianças; o estudo do potencial carcinogênico do níquel; a correlação dos níveis corporais de níquel e o tabagismo; o grande potencial alergênico do níquel; a investigação da liberação de íons níquel através de aparelhos ortodônticos; e os diversos estudos que podem ser realizados nas populações ocupacionalmente expostas ao níquel.

Os artigos de revisão narrativa têm papel relevante na educação continuada, pois permitem o aprimoramento em temáticas específicas, num espaço de tempo mais curto (ROTHER, 2007).

AGRADECIMENTOS

A realização desta investigação foi viabilizada por meio da colaboração acadêmica estabelecida entre o Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Acre e do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente da Fundação Oswaldo Cruz, a qual vem sendo apoiada com recursos do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq: Edital Casadinho UFAC-FIOCRUZ, processo nº 620024/2008-9) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES/Programas PROCAD-NF 1442/2007 e PROCAD-NF 2557/2008).

APOIO FINANCEIRO

Os autores agradecem ao Programa Bolsa REUNI/CAPES que financiou parcialmente este trabalho.

6. REFERENCIAS

AFRIDI, H. I. et al. Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and nonsmokers hypertensive patients. **J. Hum. Hypertens.** Vol. 24 (1), pag. 34-43, Janeiro, 2010.

ALEXANDROVA, R.; COSTISOR, O.; PATRON, L. NICKEL REVIEW. Experimental Pathology and Parasitology. Bulgarian Academy of Sciences. Vol. 9(1), pág. 64-74, 2006.

ATSDR (2005). Toxicological Profile for Nickel. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. August, 2005.

BEVERIDGE, R., PINTOS J., PARENT, M-E., ASSELIN, J., SIEMIATYCKI, J. Lung Cancer Risk Associated With Occupational Exposure to Nickel, Chromium VI, and Cadmium in Two Population-Based Case-Control Studies in Montreal. **American Journal of Industrial Medicine.** 2010. Vol. 53: 476-485

BONAMONTE, D. et al. Efficacy of oral hyposensitization in allergic contact dermatitis caused by nickel. **Contact Dermatitis.** Vol. 65(5), pag. 293-301. Novembro, 2011.

BONIN, S. et al. Gene expression changes in peripheral blood mononuclear cells in occupational exposure to nickel. **Exp. Dermatol.** Vol. 20 (2), pag. 147-8. Fevereiro, 2011.

CHIANG et al., Relationship between Nickel Exposure and the Level of Carcinoembryonic Antigen among Welders in a Automotive Plant. **American Journal of Applied Sciences** 6 (12): 2078-2084, 2009.

CHODAK, A. D.; BLASZCZYK, U. THE IMPACT OF NICKEL ON HUMAN HEALTH. **J. Elementol.** 2008, 13(4): 685-696.

CINAR, N. et al. In which regions is breast-feeding safer from the impact of toxic elements from the environment? **Bosn J Basic Med Sci.** Vol. 11(4), pag. 234-9, Novembro, 2011.

CORDEIRO, R. et al. Ocupação e Hipertensão. **Rev. Saúde Pública.** Vol. 27 (5), pag. 380 – 7. 1993.

CORDEIRO, A. M. et al. Revisão Sistemática: Uma Revisão Narrativa. **Rev Col. Bras. Cir.** Vol. 34(6), Nov-dez, 2007.

DANADEV, K. et al. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium. **Reprod. Toxicol.** Vol. 17 (4), pag. 451-6. Julho- agosto, 2006.

DAS, K. K., et al. Nickel, its adverse health effects & oxidative stress. **Indian J Med Res.** Vol. 128, pág. 412-425, Outubro 2008.

DI BERANDINO, F. et al. Nickel earlobe dermatitis and clinical non-relevance of the oral exposure. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** Vol. 22 (10), pag. 1215-7. Novembro, 2008.

EL – SHAFEI, H. M. Assessment of liver function among nickel-plating workers in Egypt. **East Mediterr Health J.** Vol. 17(6), pag. 490-4, Junho, 2011.

ELENGE, M. M. et al. Heavy metal in hair samples of 109 non-industrial (miners) population in Katanga. **Sante.** Vol. 21(1), pag. 41-6. Jan-Mar, 2011.

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 Feb 15;409(6):1172-80. Epub 2011 Jan 6.

GUAN, H. et al. Maternal and fetal exposure to four carcinogenic environmental metals. **Biomed. Environ. Sci.** Vol. 23 (6), pag. 458-65. Dezembro, 2010.

GUO, Y. et al. Monitoring of lead, cadmium, chromium and nickel in placenta from an e-waste recycling town in China. **Sci Total Environ.** Vol 408 (16), pag.3113-7, julho, 2010.

GURBAY, A. et al. Toxic Metals in Breast Milk Samples from Ankara, Turkey: Assessment of Lead, Cadmium, Nickel, and Arsenic Levels. **Biol Trace Elem. Res.** Abril, 2012.

HAYES, R. B. The carcinogenicity of metals in humans. **Cancer Causes and Control**, V.08, p. 371 – 385. 1997.

HEIM, K. E., MCKEAN, B. A. Children's clothing fasteners as a potential source of exposure to releasable nickel ions. **Contact Dermatitis.** Vol. 60 (2), pag. 100-5. Fevereiro, 2009.

HøL, P. J. et al. Nickel contamination from an intravenous catheter used for infusion. **Scand J Clin Lab Invest.** Vol. 65 (3), pag. 221-5. 2005.

HUGHSON GW, GALEA KS, HEIM KE. Ann Characterization and Assessment of Dermal and Inhalable Nickel Exposures in Nickel Production and Primary User Industries. *Occup Hyg.* 2010 Jan; 54 (1), pág :8-22.

ILIAC, V., et al. EPIDEMIOLOGICAL AND PATHOGENETIC ASPECTS OF NICKEL POISONING. *Acta Medica Medianae.* Vol.46, pág: 37-44, 2007.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) (1997). Chromium, Nickel and Welding. Vol 49. IARC. Lyon.

JOHANSSON, K. et al. Nickel sensitization in orthodontically treated and non-treated female adolescents. **Contact Dermatitis**. Vol. 64 (3), pag. 132 -7. Março, 2011.

JULANDER, A. et al. Nickel deposited on the skin-visualization by DMG test. **Contact Dermatitis**. Vol. 64 (3), pag. 151-7. Março, 2011.

LIGHTFOOT, N. et al. Mortality and câncer incidence in a nickel cohort. **Occup. Med.** Vol. 60 (3), pag. 211-218. Fevereiro, 2010.

MAGNUSSON, B. *et al.* Niquel allergy and niquel-containing dental alloys. **Scand. J. Dent. Res.** Copenhagen, v.90, p.163-167, apr. 1982.

MANN, E. et al. Does airborne nickel exposure induce nickel sensitization? **Contact Dermatitis**. Vol. 62(6), pag. 355-62, Junho, 2010.

MIKULEWICZ, M., CHOJNACKA, K. Trace metal release from orthodontic appliances by in vivo studies: a systematic literature review. **Biol. Trace Elemen. Res.** Vol. 137 (2), pag. 127-38. Novembro, 2010.

MOENNICH, J. N. et al. Nickel-induced facial dermatitis: adolescents beware of the cell phone. **Cutis**. Vol. 84(4), pag. 199-200. Outubro, 2009.

MOREIRA, R. F., MOREIRA, J. C. Os efeitos do chumbo sobre o organismo humano e o seu significado para a saúde. **Rev. Pan. de Salud Pública**. Vol. 15(2), pag. 119-29. 2004.

MOTTA, A. A. et al. Dermatite de contato. **Rev Bras. Alerg. Imunopatol.** Vol. 34 (3), pag. 73-82. 2011.

NICKERSON, K. et al. Environmental contaminants in breast Milk. **J Midwifery Womens Health**. Vol. 51 (1), pag. 26-34. Janeiro- Fevereiro, 2006.

PHILLIPS, J. I. et al. Pulmonary and systemic toxicity following exposure to nickel nanoparticles. **Am J Ind Med**. Vol. 53(8), pag. 763-7, Agosto, 2010.

PICARELLI, A. et al. Oral mucosa patch test: a new tool to recognize and study the adverse effects of dietary nickel exposure. **Biol. Trace Elemen. Res.** Vol. 139 (2), pag. 151-9. Fevereiro, 2011.

PLATT, J. A. et al. Corrosion behavior of 2205 duplex stainless steel. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**. Saint Louis, v.112, n.1 p. 69-79, july 1997.

ROTHER, E. T. Revisão Sistemática x Revisão Narrativa. **Acta Paul. Enferm.** Vol. 20(2), 2007.

RUI, F. et al. Nickel, cobalt and chromate sensitization and occupation. **Contact Dermatitis.** Vol. 62(4), pag. 225-31. Abril, 2010.

SERDAR, M. A. et al. The correlation between smoking status of family members and concentrations of toxic trace elements in the hair of children. **Biol. Trace Elem Res.** Vol 148 (1), pag 11- 7, Julho, 2012.

SILVERBERG, N. B., et al. Nickel contact hypersensitivity in children. **Pediatric Dermatology.** Vol.19 (2), pag. 110-113. Março-abril, 2002.

STOJANOVIC, D., et al. BIOMONITORING OF NICKEL IN POPULATION OF ENDEMIC NEPHROPATHY SETTLEMENTS. A PRELIMINARY STUDY. **Acta Medica Medianae.** Vol. 42 (3), pág. 15-18, 2003.

STOJANOVIC, D. et al. The level of nickel in smoker's blood and urine. **Cent Eur J Public Health.** Vol. 12(4), pag. 187-9. Dezembro, 2004.

THYSSEN, J. P. et al. The association between hand eczema and nickel allergy has weakened among Young women in the general population following the Danish nickel regulation: results from two cross-sectional studies. **Contact Dermatitis.** Vol. 61 (6), pag. 342-8. Dezembro, 2009.

THYSSEN, J. P. et al. Identification of metallic items that caused dermatitis in Danish patients. **Contact Dermatitis.** Vol. 63 (3), pag. 151-6. Setembro, 2010.

VAKTSKJOLD, A. et al. Maternal nickel exposure and congenital musculoskeletal defects. **Am. J. Ind. Med.** Vol 51 (11), pag. 825-33. Novembro, 2008.

VAKTSKJOLD, A. et al. Small-for-gestational-age newborns of female refinery workers exposed to nickel. **Int J Occup Med Environ Health.** Vol. 20 (4), pag. 327-38. 2007.

VAKTSKJOLD, A. et al. Genital malformations in newborns of female nickel refinery workers. **Scand J Work Environ Health.** Vol. 32(1), pag. 41-50. 2006.

WILHELM M. et al. Levels and predictors of urinary nickel concentrations of children in Germany:Results from the German Environmental Survey on children (GerES IV). **Int J Hyg Environ Health.** Abril, 2012.

WILHELM M. et al. Revised and new reference values for arsenic, cadmium, lead, and Mercury in blood or urine of children: Basis for validation of human biomonitoring data in environmental medicine. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 209 (2006) 301-305.

YANG Y. et al. Urinary level of nickel and acute leukaemia in Chinese children. **Toxicol. Ind. Health.** Vol 24 (9), pag. 603-610. Outubro, 2008.

YUAN TH, LIAN IEB, TSAI KY, CHANG TK, CHIANG CT, SU CC, HWANG YH. Possible association between nickel and chromium and oral cancer: A case-control study in central Taiwan. *Sci Total Environ.* 2011; 409 (6) :1046-52.

ANEXO A – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

INQUÉRITO DE CONTAMINAÇÃO POR SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E METAIS PESADOS NO ESTADO DO ACRE

Data Coleta: _____ / _____ / _____ Hora: _____ Entrevistador: _____

I – Dados Pessoais

1- Participante 1. Doador; 2. Gestante; 3. Escolar

2- Nome: _____

3- Data de nascimento: _____ / _____ / ____ 4. Idade (____ anos)

5- Sexo: (1-Masc; 2-Fem) 6. Cor (1-branco; 2 – negro; 3- pardo; 4- índio)

7- Estado Civil: 1.solteiro; 2.casado/união conj. 3.viúvo/a 4.separado/a 5- Não se aplica

8- Nacionalidade: (1-Brasil; 2 – outro país: _____)

9- Natural: _____ 10-Estado _____

11. Documento N°: _____ Tipo: _____ Org.Exp.: _____

12 – Escolaridade: _____ (anos)

13- Endereço _____

Bairro _____ Município _____ CEP _____

Telefone fixo _____ Celular _____

14- Você trabalha? Sim: Não: Desempregado/a:

15- Se sim, em que trabalha atualmente? _____

16- Há quanto tempo?: _____

17- O que você fazia antes? _____

18- Por quanto tempo trabalhou nesta atividade? _____

19.- Alguém que vive na sua casa trabalha atualmente ou já trabalhou em:

fábrica de tintas Sim: Não: fábrica de vidro Sim: Não:

adubos Sim: Não: cerâmica Sim: Não:

fabrica de plástico Sim: Não: conserto de baterias Sim: Não:

galvanoplastia Sim: Não: revelação de fotografias Sim: Não: protético Sim:

Não: posto de gasolina Sim: Não: garimpo Sim: Não:

soldador de metais Sim: Não:

20- Você tem alguma destas atividades de lazer: pintura, cerâmica, pesca, tiro com arma de fogo? Sim:

Não:

21. Em relação ao habito de fumar, você é: fumante ex-fumante não fumante

22. Você já fumou mais de 10 cigarros em sua vida? Sim: Não:

23. Se é fumante ou ex-fumante, com que idade começou a fumar? _____ anos
24. Há quantos anos fuma (para fumantes) ou fumou (para ex-fumantes) ? _____anos
25. Se você é ex-fumante, com que idade deixou de fumar? _____ anos
26. Se você sempre foi não fumante, mora ou trabalha com fumantes? Sim: Não:

II – Hábitos de Vida

- 27- Você come peixe ou camarão e outros mariscos? Sim: Não:
- 28- Com que frequência? Diariamente 1 vez /semana mais de 1 vez/semana 1 vez por mês
 2 a 3 vezes por mês menos de 1 vez por mês nunca
- 29- Você come farinha? Sim: Não:
- 30- Com que frequência? Diariamente 1 vez /semana mais de 1 vez/semana 1 vez por mês
 2 a 3 vezes por mês menos de 1 vez por mês nunca
- 31- Você come castanha? Sim: Não:
- 32- Com que frequência? Diariamente 1 vez /semana mais de 1 vez/semana 1 vez por mês
 2 a 3 vezes por mês menos de 1 vez por mês nunca
- 33- Você come açaí? Sim: Não:
34. Com que frequência? Diariamente 1 vez /semana mais de 1 vez/semana 1 vez por mês
 2 a 3 vezes por mês menos de 1 vez por mês nunca
35. Você toma vitaminas em comprimidos ou suplementos de vitaminas? Sim: Não:
36. Se sim, qual marca e há quanto tempo? _____
37. Você toma chás ? Sim: Não:
38. Se sim, quais chás e há quanto tempo? _____
39. Você toma bebidas energéticas ? Sim: Não:
40. Se sim, quais e há quanto tempo? _____
- 41- Você masca chicletes? Sim: Não:
- 42- Se sim, com que frequência? Diariamente De vez em quando
43. Você tem dentes com obturações de metal (amálgama)? Sim: Não: Não sei:

PARA MULHERES :

44. Faz uso de anticoncepcional Sim: Não:
45. Já esta na Menopausa: Sim: Não:
46. Faz uso de Terapia de Reposição Hormonal: Sim: Não:
47. Data da última menstruação: _____ / _____ / _____

III – Informações sobre a moradia

- 48- Há quanto tempo reside no mesmo endereço? _____
- 49- Você reformou ou pintou a sua casa recentemente? Sim: Não:
- 50- Se sim, há quanto tempo? _____
- 51- A água de beber da sua casa é de: Rede Mineral Poço Outra: _____
- 52- Você tem horta em casa? Sim: Não:
- 53- Você come as verduras da sua horta: Sim: Não:
- 54- Qual é a água que usa para irrigar a horta? 1. Torneira 2. Poço
- 55- Tem alguma fábrica ou indústria perto da sua casa? Sim: Não: Não sei:
- 56- Se sim, qual é a distância da sua casa? _____
- 57- Qual é o nome da fábrica/indústria ou o que ela produz? _____

IV – Renda Familiar

- 58- Qual a renda mensal de toda sua família? (salário mínimo R\$ 510,00)
- Até 500,00 500,00- 1.000,00 1.001,00-1500,00 1.500,00-3.000,00 >
 3.000,00 Não respondeu

- 59- Quantas pessoas vivem na sua casa? _____

V. Antropometria e exames complementares

60. Peso: atual _____ kg
61. Altura _____
62. Pressão arterial: _____
63. Micro-hematócrito _____



ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

ESTUDO: "DETERMINAÇÃO DA EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E METAIS PESADOS NA POPULAÇÃO DO ESTADO DO ACRE"

Você está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa acima citado, que é um projeto da Universidade Federal do Acre. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que estamos fazendo, então leia atentamente e caso tenha dúvidas, vou esclarecê-las. Se concordar, o documento será assinado e só então daremos início a pesquisa. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo a você, nem à sua família.

Eu, RG, nascido(a) em ___/___/_____, abaixo assinado(a), concordo de livre e espontânea vontade em participar do estudo "DETERMINAÇÃO DA EXPOSIÇÃO A SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS E METAIS PESADOS NA POPULAÇÃO DO ESTADO DO ACRE", e esclareço que obtive todas informações necessárias e fui esclarecido(a) de todas as dúvidas apresentadas.

Estou ciente que:

1. O estudo se faz necessário para que se possa avaliar se as pessoas que moram no Acre possuem em seu sangue substâncias tóxicas (DDT total, DDE, DDD, HCH, HCB, Aldrin, Endrin, Dieldrin, Endosulfan, Heptacloro, Transnonacloro, Chlordano, Mirex)
2. Estão garantidas todas as informações que eu queira, antes, durante e depois do estudo.
3. Será feita uma entrevista com todos os participantes da pesquisa.
4. Será feita uma coleta de 15ml do meu sangue após a entrevista. Esse sangue servirá para a dosagem de substâncias tóxicas (organoclorados, pesticidas e metais pesados). Durante a coleta poderei sentir um desconforto mínimo como uma picada de inseto no braço, sem oferecer outros riscos à minha saúde. Essas coletas em nada influenciarão no meu tratamento; não irá me curar; não causará nenhum problema, exceto a dor da picadinha da agulha no local da coleta;
5. Serei informado sobre os resultados caso seja detectado alguma substância tóxica no meu sangue, e nesse caso serei encaminhado para tratamento na Fundação Hospitalar do Acre.

6. A participação neste projeto não tem objetivo de se submeter a um tratamento terapêutico e será sem custo algum para mim;
7. Tenho a liberdade de desistir ou interromper a colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação;
8. A desistência não causará nenhum prejuízo a mim, nem a minha família, e sem que venha interferir no atendimento ou tratamento médico;
9. Os resultados obtidos durante este ensaio serão mantidos em sigilo, mas concordo que sejam divulgados em publicações científicas, desde que nem o meu nome ou de minha família não seja mencionados;
10. Estou ciente que a minha participação é voluntária não incorrerá em custos pessoais, e também não receberei nenhum tipo de auxílio financeiro, ressarcimento ou indenização por essa participação.

Considero-me satisfeito com as explicações fornecidas e concordo em participar como voluntário (a) deste estudo. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão.

Assinatura do entrevistado


Data ___/___/___

Assinatura do pesquisador

Data ___/___/___

Endereço para contato: Prof. Dr. Pascoal Torres Muniz, Centro de Ciências da Saúde e do Desporto, Universidade Federal do Acre, BR 364 km 04 n. 6637, Rio Branco – AC, CEP 69.915-900 – Fone 3901-2518, email pascoaltorres@uol.com.br


ANEXO C - APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA

	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE-UFAC
---	---

DECLARAÇÃO DE APROVAÇÃO

O Projeto de Pesquisa: **“Determinação da exposição à substâncias químicas e metais pesados na população do Estado do Acre”**, protocolado sob o nº. 23107.002611/2010-80, do Pesquisador **Wagner de Jesus Pinto**, após submetido a este Comitê no dia 08/04/2010 foi categorizado como **APROVADO PARA INÍCIO DA PESQUISA DE CAMPO**, considerando que está de acordo com as exigências constantes na Resolução 196/96 do MS/CONEP. Concluída a pesquisa, o pesquisador deverá trazer ao CEP/UFAC relatórios trimestrais e final, a fim de receber a aprovação final da pesquisa para posterior publicação.

Rio Branco-Acre, 08 de abril de 2010.


Antônio Carlos Fonseca Pontes
Vice-Coordenador do CEP/UFAC

AUTORIZAÇÃO DE DIREITOS AUTORAIS

Autorizo a reprodução e/ou divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, desde que citado o autor, título, instituição e ano da dissertação.

Nome do autor: **Sarah de Alencar Miranda**

Assinatura: _____

Instituição: **Universidade Federal do Acre**