



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANA CAROLINA BERTIN DE ALMEIDA LOPES

**EXPOSIÇÃO AMBIENTAL AO CHUMBO E PRESSÃO
ARTERIAL EM POPULAÇÃO URBANA:
ESTUDO DE BASE POPULACIONAL**

Londrina
2015

ANA CAROLINA BERTIN DE ALMEIDA LOPES

**EXPOSIÇÃO AMBIENTAL AO CHUMBO E PRESSÃO
ARTERIAL EM POPULAÇÃO URBANA:
ESTUDO DE BASE POPULACIONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Mônica Maria Bastos Paoliello.

Londrina
2015

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

L864e Lopes, Ana Carolina Bertin de Almeida.

Exposição ambiental ao chumbo e pressão arterial em população urbana :
estudo de base populacional / Ana Carolina Bertin de Almeida Lopes. –
Londrina, 2014.
160 f. : il.

Orientador: Mônica Maria Bastos Paoliello.

Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Londrina,
Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2014.
Inclui bibliografia.

1. Chumbo no organismo – Teses. 2. Toxicologia ambiental – Teses. 3. Chumbo
– Toxicologia – Teses. 4. Hipertensão – Teses. 5. Saúde pública – Teses. I. Paoliello,
Mônica Maria Bastos. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências
da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. III. Título.

CDU 614.2:615.9

ANA CAROLINA BERTIN DE ALMEIDA LOPES

**EXPOSIÇÃO AMBIENTAL AO CHUMBO E PRESSÃO
ARTERIAL EM POPULAÇÃO URBANA:
ESTUDO DE BASE POPULACIONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA

Orientadora: Profa. Dra. Monica Maria Bastos
Paoliello
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Eduardo Melo de Capitani
Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP

Prof. Dr. Fernando Barbosa Júnior
Universidade Estadual de São Paulo - USP

Prof. Dr. Arthur Eumann Mesas
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Prof. Dr. Décio Sabbatini Barbosa
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 15 de janeiro de 2015.

DEDICO

Aos meus filhos José Pedro e Lygia, minha fonte de alegria, esperança, amor e vida.

Ao meu marido e companheiro Gustavo, por seu amor, incentivo e apoio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me concedido oportunidades como esta, nem sempre possíveis para outros, e por ter me dado saúde e condições para realizar este trabalho.

Agradeço muito a minha orientadora, Professora Dra Monica Maria Bastos Paoliello, que foi a principal idealizadora e mentora deste estudo, com extrema paciência, competência e sabedoria. Foi a minha grande incentivadora e colaboradora em todos os momentos.

À professora Dra Regina Kazue Tanno de Souza, idealizadora do projeto VIGICARDIO, que gerou diversos outros estudos de grande importância para nossa área.

À Professora Dra Ellen Kovner Silbergeld, da Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, que com muito entusiasmo e dedicação nos recebeu na cidade de Baltimore e participou ativamente da construção desta Tese.

Às queridas Carol Resnick e Rhonda Jackson, pesquisadoras da equipe da Dra Ellen, que também nos receberam de forma muito especial e competente na Universidade Johns Hopkins.

Aos pesquisadores da Universidade Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Dra Ana Navas-Acien, Dra Rachel Zamoiski, Dr Eliseo Guallar e Dra Virginia Marie Weaver que também compartilharam seu amplo conhecimento para o melhor desenvolvimento desta Tese e dos artigos produzidos.

Aos professores Dr Arthur Eumann Mesas, Eduardo Mello de Capitani, Décio Sabbatini Barbosa e Fernando Barbosa Júnior, que prontamente se dispuseram a avaliar e contribuir com sua enorme experiência e competência para a finalização deste estudo.

Ao professor Dr Marcos Aparecido Sarria Cabrera que participou desde o início da minha formação na Saúde Coletiva, por meio de sua orientação competente e dedicada.

A todos os meus colegas de turma de doutorado, em especial aos amigos Maira Sayuri Sakai Bortoletto, Marcela Maria Birolim e Mathias Roberto Loch que ofereceram apoio e colaboração sem medir esforços durante todo processo de construção desta Tese.

Ao querido amigo Alberto Durán González que sempre esteve presente e pronto para partilhar seu conhecimento.

A todos os professores do Departamento de Saúde Coletiva, em especial à professora Dra Selma Maffei de Andrade, que conduz a direção deste núcleo com extrema dedicação e competência.

À Sandra Regina Moitinho Lage e seus colaboradores pela paciência e atenção em nos atender.

Ao professor Dr Tiago Severo Peixe que sempre me ajudou e apoiou durante a construção do trabalho.

Ao querido Adolfo Luiz Oliveira que com sua enorme competência e companheirismo participou das coletas de sangue indispensáveis para este estudo.

Aos pesquisadores Dra Alissana Ester Iakmiu Camargo, Airton Martins Junior e Gustavo H. de Paula, que participaram ativamente da execução das análises laboratoriais deste estudo.

Às pesquisadoras Maria de Fátima H. Carvalho e Marcia Liane Buzzo, do Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo, que realizaram as análises de chumbo em sangue.

A todos os participantes desta pesquisa, por terem nos recebido em seus lares, trabalhos e nos concedido sua atenção e seu tempo.

Aos integrantes da Secretaria de Saúde e demais funcionários do município de Cambé, que nos receberam, apoiaram e incentivaram na condução e construção de nossos estudos.

Aos amigos de todas as horas, Simone e Márcio Stamm, seu filhos, Isabela e Pedro, que deram incentivo e apoio incondicional.

Aos meus queridos Marisa Ribeiro e Florisvaldo Sobrinho que foram fundamentais para que eu conseguisse realizar este estudo.

Sempre, aos meus pais, Guto (*in memoriam*) e Nina que me proporcionaram uma boa educação e saúde, mas que antes de tudo me ensinaram a ser justa e a respeitar a todos.

Aos meus queridos irmãos Gabriel e Guilherme, minha cunhada Janaína e sobrinhos Francisco e Beatriz, parte integral da minha vida e felicidade.

A minha tia Vera, uma das pessoas mais importantes da minha vida.

“A vida é uma aprendizagem diária.
Afasto-me do caos e sigo um simples
pensamento: Quanto mais simples, melhor!”

José Saramago

ALMEIDA LOPES, Ana Carolina Bertin de. **Exposição ambiental ao chumbo e pressão arterial em população urbana: estudo de base populacional.** Londrina, Paraná. 2015. 161 f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) - Universidade Estadual de Londrina.

RESUMO

A exposição ambiental e ocupacional ao chumbo representa um importante problema de saúde pública. O acúmulo do chumbo no organismo pode levar ao desenvolvimento de diferentes morbidades, como aumento na pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), hipertensão arterial, arteriosclerose, disfunção renal, entre outras. Dessa forma, este estudo objetivou verificar os determinantes socioeconômicos, ambientais, de estilo de vida e de condições de saúde relacionados aos níveis de chumbo em sangue em adultos com 40 anos ou mais de idade. Além disso, examinou-se a associação entre os níveis de chumbo em sangue e alterações na PAS e PAD e hipertensão arterial. Realizou-se um estudo transversal de base populacional, com 959 adultos residentes na região urbana de um município de médio porte no Sul do Brasil. Os dados foram obtidos por meio de entrevistas, exame físico e exames de laboratório. Foram incluídas variáveis socioeconômicas, de estilo de vida, condições de saúde, dieta, e sobre exposição ocupacional ao chumbo. Os níveis de chumbo em sangue foram medidos pela técnica da espectrometria de massa com plasma de argônio indutivamente acoplado (ICP-MS). Considerou-se como PAS elevada valores ≥ 140 mmHg e PAD elevada ≥ 90 mmHg. A hipertensão arterial foi definida como PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg ou uso de medicação antihipertensiva. As análises estatísticas foram realizadas nos programas Stata versão 13.1 e SPSS versão 20. A média geométrica dos níveis de chumbo em sangue foi $1,97 \mu\text{g/dL}$ (95% CI: $1,90$ - $2,04 \mu\text{g/dL}$). No Modelo 1 da análise de regressão linear múltipla ajustou-se por sexo, idade, cor da pele, educação, classe socioeconômica, tabagismo, consumo de álcool, exposição ocupacional ao chumbo, consumo de carne vermelha e de leite de vaca. O Modelo 2 foi ajustado para sexo e exposição ocupacional ao chumbo. Os níveis mais elevados de chumbo em sangue foram associados ao sexo masculino, à idade avançada, ao tabagismo, ao consumo de álcool e ao menor consumo de leite de vaca. No Modelo 2, os níveis de chumbo em sangue foram maiores nos participantes não brancos em relação aos brancos, em ex-fumantes e naqueles expostos ocupacionalmente ao chumbo. Participantes vivendo em área onde foram identificadas mais indústrias que utilizam chumbo apresentaram níveis de chumbo em sangue mais elevados ($3,30 \mu\text{g/dL}$) comparados aqueles vivendo em outras áreas com menor número de indústrias ($1,95 \mu\text{g/dL}$). Os níveis de chumbo em sangue foram associados à PAS e PAD na análise de regressão linear múltipla. A análise de regressão logística mostrou que os indivíduos do mais alto quartil de concentração de chumbo em sangue apresentaram odds ratio (OR) para hipertensão arterial significativamente elevado em relação aos participantes do quartil 1, com aumento gradativo entre os quartis (quartil 2: OR, $1,16$ ($0,77$ - $1,74$); quartil 3: OR, $1,15$ ($0,76$ - $1,74$); quartil 4: OR, $1,82$ ($1,17$ - $2,82$), p-trend = $0,011$). O OR ajustado para PAD elevada foi mais alto para os participantes do maior quartil de chumbo em sangue em relação aos participantes do quartil 1 (OR: $2,31$; IC 95%: $1,21$ - $4,41$). A análise de clusters revelou que os participantes com níveis de chumbo em sangue mais elevados ($2,99 \mu\text{g/dL}$), eram geralmente hipertensos, com PAS e PAD elevadas, do sexo masculino, com média de idade de $54,92$ anos e com sobrepeso (IMC de 25 a >30). O cluster dos participantes com níveis de chumbo em sangue mais baixos ($2,16 \mu\text{g/dL}$) eram geralmente não hipertensos, com PAS e PAD normais, do sexo feminino, com média de idade de $50,89$ anos e com IMC normal (de 0 a <25). Conclui-se que os níveis de chumbo em sangue foram associados ao sexo masculino, à idade avançada e a hábitos como tabagismo,

consumo de álcool e menor consumo de leite de vaca. Além disso, indivíduos com níveis de chumbo mais elevados têm mais chances de apresentarem hipertensão arterial. Finalmente, apesar dos baixos níveis de chumbo em sangue encontrados nos adultos desta área urbana, é importante que a exposição ao chumbo seja monitorada e que leis regulatórias sejam decretadas com o objetivo de prevenir a contaminação de chumbo em ambientes urbanos.

Palavras-chave: Chumbo em sangue. Exposição ambiental. Adultos. Hipertensão arterial. Pressão arterial sistólica. Pressão arterial diastólica. Doenças cardiovasculares.

ALMEIDA LOPES, Ana Carolina Bertin de. **Environmental lead exposure and blood pressure in urban population: a population-based study.** Londrina, Paraná. 2015. 161 p. These (Doctorate in Public Health) – State University of Londrina.

ABSTRACT

Environmental and occupational lead exposure remain a public health concern. Lead accumulated in the human body may be implicated in the development of different morbidities, as increase on systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP), hypertension, arteriosclerosis, renal dysfunction, and others. The aim of this study was to examine the socioeconomic, environmental and lifestyle determinants of the blood lead levels (BLL) in Brazilian adults aged 40 years or more. Besides, it was evaluated the association between BLL with SBP and DBP, and with hypertension. Information on socioeconomic, dietary, lifestyle and occupational background was obtained by interviews. A population-based cross-sectional study was conducted, with a sample of 959 adults living in an urban region of a medium-size city in Southern Brazil. Data were obtained through interviews, physical examinations and laboratory tests. Information on socioeconomic, lifestyle, health conditions, dietary, and occupational background were included. BLL were measured by inductively coupled plasma mass spectrometry technique. Elevated SBP was considered if the values were ≥ 140 mmHg and PAD ≥ 90 mmHg. Arterial hypertension was defined as SBP ≥ 140 mmHg and/or PAD ≥ 90 mmHg or current use of antihypertensive medication. Statistical analysis were performed with the Stata software version 13.1 and with the SPSS version 20. The geometric mean of BLL was 1,97 $\mu\text{g/dL}$ (95% CI: 1,90-2,04 $\mu\text{g/dL}$). In Model 1, multiple regression analysis was adjusted for sex, age, race, education, income class, smoking status, alcohol consumption, occupation, red meat and cow milk consumption. Model 2 was adjusted for sex and occupation. BLL were associated with male gender, older age, drinking and smoking habits, and with less frequent milk consumption (Model 1). In Model 2, BLL were higher in non-white than in white participants, in former smokers and in persons with current or former employment in lead industries. The participants living in the region with more lead industries had higher BLL (3,30 $\mu\text{g/dL}$) compared with those living in other region with no or less lead industries (1,95 $\mu\text{g/dL}$). BLL were significantly associated with SBP and DBP in the multiple linear regression analysis. Logistic regression analysis showed that participants in the quartile 4 of BLL had increased odds ratio (OR) for hypertension compared with those in the quartile 1 of BLL, with a gradual increase between the quartiles: (quartile 2: OR, 1,16 (0,77-1,74); quartile 3: OR, 1,15 (0,76-1,74); quartile 4: OR, 1,82 (1,17-2,82), p-trend = 0,011). The adjusted OR for elevated DBP was higher for participants in the quartile 4 of BLL compared with those in the quartile 1 (OR: 2,31; IC 95%: 1,21-4,41). Clusters analysis revealed that participants with higher BLL (2,99 $\mu\text{g/dL}$) were more likely to have hypertension, altered SBP and DBP, to be men, with mean age of 54,92 years, and with overweight (BMI 25 to >30). Participants in the cluster with lower BLL (2,16 $\mu\text{g/dL}$) tended not to have hypertension, to have normal SBP and DBP, to be female, with mean age of 50,89 years and with normal IMC (0 to <25). Thus, BLL was positively associated with male gender, older age, smoking and drinking habits, and with less frequent cow milk consumption. Moreover, subjects with elevated BLL had significantly higher OR for hypertension. Finally, despite the low BLL found in adults living in an urban area, it is important to enforce lead exposure monitoring and the enactment of regulatory laws to prevent lead contamination in urban settings.

Keywords: Blood lead. Environmental exposure. Adults. Arterial hypertension. Systolic blood pressure. Diastolic blood pressure. Cardiovascular disease.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1 -	Modelo conceitual de exposição ao chumbo	22
Figura 2 -	Sistemática de amostragem dos setores censitários	31
Figura 3 -	Fluxograma do processo de composição amostral do estudo, Cambé (PR), 2011	50
Figura 4 -	Distribuição da população de acordo com os níveis de chumbo em sangue	56
Figura 5 -	Níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g/dL}$) por áreas (1, 2 e 3) da regiões Norte, Leste, Sudeste e Central de Cambé, 2011	62
Figura 6 -	Representação gráfica do cluster 1 (chumbo em sangue = 2,99 $\mu\text{g/dL}$) e do cluster 2 (chumbo em sangue = 2,16 $\mu\text{g/dL}$) e demais variáveis	70
Figura 7 -	Diagrama do processo de seleção dos estudos	90
Quadro 1 -	Variáveis de ajuste incluídas nos Modelos de regressão linear múltipla	47
Quadro 2 -	Coefficientes de determinação (R^2) antes e após a transformação dos Modelos de regressão linear múltipla	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Indicadores sociais de Cambé e Londrina, comparados aos indicadores do Estado do Paraná referentes ao ano de 2010	29
Tabela 2 -	Medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI (2010)	40
Tabela 3 -	Distribuição da população (n e %) residente em Cambé-PR (Censo 2010), da população da amostra do VIGICARDIO e da amostra do presente estudo, segundo sexo e faixa etária.....	51
Tabela 4 -	Características socioeconômicas e demográficas da população com 40 anos ou mais residentes em Cambé, PR, 2011	52
Tabela 5 -	Níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g/dL}$) e distribuição dos participantes expostos ocupacionalmente ao chumbo, de acordo com tipo de atividade e sexo, Cambé, PR, 2011	53
Tabela 6 -	Distribuição dos níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g/dL}$) segundo exposição ocupacional ao chumbo, Cambé, PR, 2011.....	53
Tabela 7 -	Caracterização da população de acordo com variáveis de estilo de vida segundo sexo, Cambé, PR, 2011	54
Tabela 8 -	Caracterização da população de acordo com variáveis de condições de saúde e comorbidades segundo sexo, Cambé, PR, 2011	55
Tabela 9 -	Níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g/dL}$) de acordo com características socioeconômicas e de estilo de vida dos participantes, Cambé, PR, 2011	58
Tabela 10 -	Níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g/dL}$) segundo variáveis de condições de saúde e comorbidades, Cambé, PR, 2011	59
Tabela 11 -	Razão das medias geométricas (IC 95%) dos níveis de chumbo em sangue segundo variáveis socioeconômicas e de estilo de vida.....	60
Tabela 12 -	Coefficientes de regressão linear múltipla para níveis de chumbo em sangue e pressão arterial sistólica, Cambé, PR, 2011	64
Tabela 13 -	Coefficientes de regressão linear múltipla para níveis de chumbo em sangue e pressão arterial diastólica, Cambé, PR, 2011	65
Tabela 14 -	Odds Ratio para hipertensão arterial na população urbana com 40 anos ou mais (n = 948) do município de Cambé, PR.....	67

Tabela 15 -	Odds ratios para hipertensão arterial, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica por quartis de chumbo em sangue ($\mu\text{g/dL}$)	69
Tabela 16 -	Estudos epidemiológicos de exposição ao chumbo e estresse oxidativo na população geral	92
Tabela 17 -	Estudos epidemiológicos de exposição ao chumbo e estresse oxidativo em populações ocupacionalmente expostas	98

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ACS	Agente Comunitário de Saúde
ALA	Ácido aminolevulínico
ALAD	Ácido aminolevulínico desidratase
ALAU	Ácido aminolevulínico desidratase urinário
ATP	Adenosina trifosfato
AT1	Angiotensina 1
Ca	Cálcio
CAT	Catalase
CCEB	Critério de Classificação Econômica Brasil
Cd	Cadmio
CNAE	Classificação Nacional de Atividades Econômica
COX	Ciclooxigenase
CP	Câncer de próstata
CP	Carbonil proteína
Cu	Cobre
DALYs	Anos de vida ajustados por incapacidade
DCV	Doenças cardiovasculares
DP	Desvio padrão
ECA	Enzima conversora de angiotensina
EO	Estresse oxidativo
ERO	Espécies reativas de oxigênio
GGT	γ -glutamilttransferase
GI	Gastrointestinal
GPx	Glutathione peroxidase
GR	Glutathione reductase
GSH	Glutathione
GSSG	Glutathione dissulfido
G6PD	Glucose-6-fosfato-desidrogenase
HBP	Hiperplasia benigna da próstata
HDL	Lipoproteína de alta densidade
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ICP-MS	Espectrometria de massa com plasma de argônio indutivamente acoplado
IDH	Índice de desenvolvimento humano
IEO	Índice de estresse oxidativo
IMC	Índice de massa corpórea
K	Potássio
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPO	lipoperoxidação lipídica
MDA	Malondialdeído
MetHb	Metahemoglobina
MG	Média geométrica
Na	Sódio
NADP	Nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato oxidase
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIST	National Institute of Standards and Technology
NTP	National Toxicological Program
PBG	Porfobilinogênio
PBG-U	Porfobilinogênio urinário
PbS	Níveis de chumbo em sangue
OH [•]	Radical hidroxila
ON	Óxido nítrico
OR	Odds ratio
O ₂	Oxigênio
O ₂ ⁻	Ânion superóxido
Pb	Chumbo
PON1	Paraoxonase 1
PQ	Piruvato quinase
PT	Peróxidos totais
PVC	Cloreto de polivinila
SAT	Status antioxidante total
Se	Selênio
SOD	Superóxido dismutase

SPSS	Statistical Package for the Social Science
SSE	Status socioeconômico
TBARS	Substâncias reativas do ácido tiobarbitúrico
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TrxR	Tioredoxina redutase
UBS	Unidade Básica de Saúde
XO	Xantina oxidase
ZPP	Zinco protoporfirina
4HNE	4-hidroxinonal
8-OHdG	8-hidroxideoxiguanosina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	OBJETIVOS	27
2.1	OBJETIVO GERAL	27
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
3	METODOLOGIA	28
3.1	DELINEAMENTO DA PESQUISA	28
3.2	LOCAL DE ESTUDO	28
3.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO	29
3.4	PROCESSO AMOSTRAL	29
3.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA AMOSTRA	32
3.6	METODOLOGIA DA COLETA DE DADOS	32
3.6.1	Treinamento dos Entrevistadores	32
3.6.2	Teste Piloto	33
3.6.3	Entrevistas e Coleta de Material Biológico	33
3.7	VARIÁVEIS DE ESTUDO	34
3.7.1	Variáveis Dependentes	34
3.7.2	Variáveis Independentes	34
3.7.2.1	Características socioeconômicas e demográficas	34
3.7.2.2	Medidas antropométricas	36
3.7.2.3	Variáveis relacionadas às comorbidades	37
3.7.2.4	Variáveis de estilo de vida e de condições de saúde	42
3.7.2.5	Análises laboratoriais	43
3.8	CLASSIFICAÇÃO DAS INDÚSTRIAS QUE UTILIZAM CHUMBO E DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS DE CHUMBO EM SANGUE SEGUNDO O LOCAL DE MORADIA	44
3.9	PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	45
3.9.1	Análise dos Fatores Determinantes os Níveis de Chumbo em Sangue	45

3.9.2	Análise para Testar Associações entre os Níveis de Chumbo em Sangue e Pressão Arterial Sistólica e Diastólica	46
3.9.3	Análise para Testar Associações entre os Níveis de Chumbo em Sangue e Hipertensão Arterial, Pressão Arterial Sistólica e Diastólica Elevadas	48
3.9.4	Análise de Clusters	48
3.10	ASPECTOS ÉTICOS	49
4	RESULTADOS	50
4.1	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA	50
4.1.1	Caracterização socioeconômica e demográfica da população	51
4.1.2	Caracterização da população com exposição ocupacional ao chumbo	52
4.1.3	Caracterização da população segundo variáveis de estilo de vida, de condições de saúde e comorbidades	54
4.2	CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO DE ACORDO COM NÍVEIS DE CHUMBO EM SANGUE	56
4.3	ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CHUMBO EM SANGUE E VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E DE ESTILO DE VIDA	59
4.4	ANÁLISE DA DISTRIBUIÇÃO DOS NÍVEIS DE CHUMBO EM SANGUE DE ACORDO COM LOCAL DE RESIDÊNCIA E SUA PROXIMIDADE DE INDÚSTRIAS QUE UTILIZAM CHUMBO	61
4.5	ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CHUMBO EM SANGUE E NÍVEIS PRESSÓRICOS	62
4.5.1	Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica e níveis de chumbo em sangue	62
4.5.2	Hipertensão arterial e níveis de chumbo em sangue	66
4.5.3	Pressão arterial sistólica e diastólica elevadas e níveis de chumbo em sangue	68
4.5.4	Análise de clusters	69
5	DISCUSSÃO	71
5.1	FATORES DE RISCO PARA EXPOSIÇÃO AO CHUMBO	72

5.2	ASSOCIAÇÃO ENTRE NÍVEIS DE CHUMBO EM SANGUE E PRESSÃO ARTERIAL	79
6	REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EXPOSIÇÃO AO CHUMBO E ESTRESSE OXIDATIVO	87
6.1	INTRODUÇÃO	87
6.2	METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA	88
6.2.1	Fonte de dados e estratégia de busca	88
6.2.2	Seleção dos estudos e extração dos dados	89
6.3	RESULTADOS	90
6.3.1	Estresse oxidativo induzido pelo chumbo na população geral	91
6.3.2	Estresse oxidativo induzido pelo chumbo em população ocupacionalmente exposta	95
6.4	DISCUSSÃO	105
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	112
	REFERÊNCIAS	114
	APÊNDICES	133
Apêndice A –	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	133
Apêndice B –	Formulário de Coleta de Dados	134
Apêndice C –	Estratégia de busca em base de dados	157
Apêndice D -	Critérios para avaliação do desenho e análise dos dados de estudos epidemiológicos de níveis de chumbo em sangue e biomarcadores de estresse oxidativo na população geral	158
Apêndice E -	Critérios para avaliação do desenho e análise dos dados de estudos epidemiológicos de níveis de chumbo em sangue e biomarcadores de estresse oxidativo em população ocupacional	159
	ANEXO	160
Anexo A -	Parecer Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos	161

1 INTRODUÇÃO

O chumbo (Pb) é um metal naturalmente presente na crosta terrestre, comumente encontrado como sulfeto de chumbo (galena) e geralmente combinado com dois ou mais outros elementos como o cobre, zinco, cádmio, prata e ouro. As fontes de chumbo no ambiente podem ser de origem natural, como emissões vulcânicas, intemperismo geoquímico, incêndios florestais, solos contaminados, ou de fontes antropogênicas, decorrentes de sua utilização nas atividades humanas. As atividades antropogênicas representam a principal fonte de contaminação ambiental, sendo as responsáveis por grande parte do chumbo lançado no ar e no solo (ATSDR, 2007; EPA, 2006, 2013).

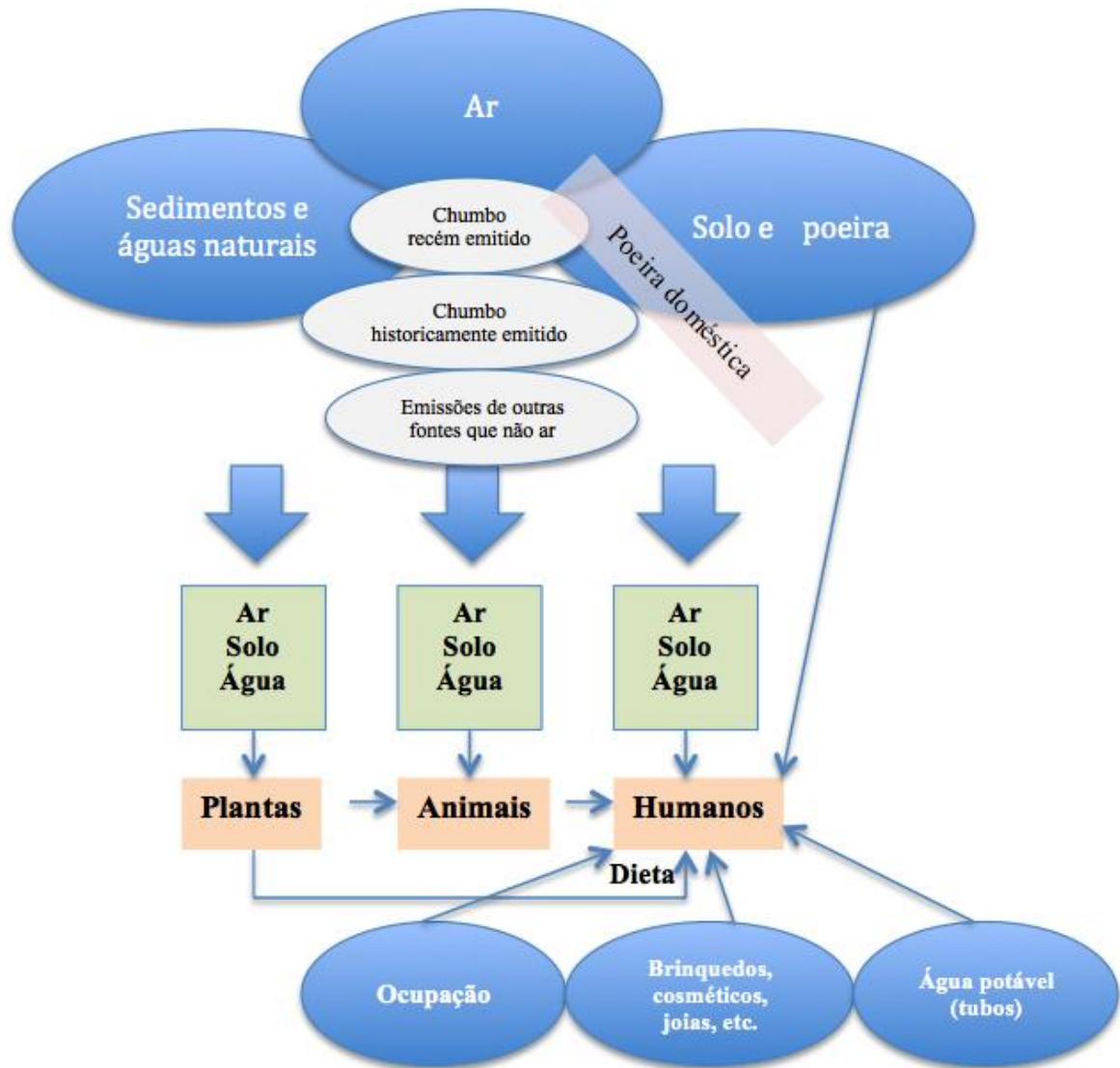
Atualmente, o chumbo produzido no Brasil advém unicamente da produção secundária, obtido pela recuperação do metal de sucatas e rejeitos, sendo praticamente inexistente no país a produção de chumbo primário, proveniente do refino do metal. Cerca de 70% do chumbo consumido mundialmente é utilizado para produção de baterias (TRIVELATO, 2006).

As fontes mais importantes de exposição ao chumbo, a depender das condições de trabalho, moradia e consumo são divididas em ocupacionais e não-ocupacionais. As fontes ocupacionais ou industriais são representadas pelas fundições primárias e secundárias (fusão de sucatas ou barras de chumbo), produção de ligas, fabricação e recuperação de baterias, fabricação de pigmentos, de cloreto de polivinila (PVC) e outros plásticos, indústria da borracha, fabricação de cabos elétricos, operação de corte e solda de chapas metálicas contendo chumbo, jateamento de areia de estruturas metálicas pintadas com tintas com este metal, solda eletrônica e produção de compostos orgânicos de chumbo. Entre as fontes não-ocupacionais estão o consumo de vinhos e destilados, alimentos industrializados, uso de cristais e porcelana esmaltada, utensílios de PVC, fabricação caseira de chumbadas de pesca e cartuchos, tinturas de cabelo, prática de tiro ao alvo, tintas em brinquedos e medicamentos alternativos (De Capitani et al., 2009) .

A Figura 1 apresenta um diagrama que ilustra a passagem do chumbo por múltiplos compartimentos ambientais, através dos quais a contaminação de plantas, solo e seres humanos pode ocorrer. A exposição ao chumbo por meio do ar pode ocorrer por inalação e por ingestão do metal depositado na poeira ou no solo. O chumbo ingerido pela dieta também pode estar relacionado à atmosfera se esta estiver contaminada e o metal for depositado nas plantas ou na água disponíveis para consumo humano. A poeira e as partículas do solo que

contêm chumbo geralmente são ingeridas e não inaladas. O ato de levar a mão à boca é a principal forma de exposição ao chumbo em crianças (EPA, 2013).

Figura1. Modelo conceitual de exposição ao chumbo.



Fonte: EPA, 2013.

Em diversos países foi observado um decréscimo da emissão de chumbo na atmosfera após a retirada do chumbo tetraetila da gasolina, o que, conseqüentemente, diminuiu drasticamente os níveis de chumbo em sangue nas populações (EPA, 2013). No Brasil, o chumbo deixou de ser adicionado à gasolina devido ao Programa Nacional de Etanol Anidro, lançado pelo Governo Federal em 1975, com o intuito de diminuir a importação de gasolina no país. O chumbo tetraetila era adicionado à gasolina com o objetivo de elevar a octanagem

dos motores. No entanto, a utilização do álcool anidro associado à gasolina torna desnecessária a adição do chumbo tetraetila, pois o álcool eleva a octanagem dos motores sem a presença do chumbo. Apenas em 1979 a Resolução 14/79, determinada pelo Conselho Nacional de Petróleo, definiu que a gasolina usada em automóveis terrestres e veículos aquáticos não deveria receber adição de chumbo tetraetila. No entanto, houve um retrocesso desta decisão, por meio da Resolução 15/82 que passou a permitir que um nível máximo de 0,8 mL/L de chumbo tetraetila fosse adicionado à gasolina comum. Enfim, em 1993, a adição do metal à gasolina passou a ser totalmente desnecessária devido à obrigação de se adicionar 22% de etanol (PAOLIELLO; DE CAPITANI, 2005). Nos Estados Unidos, o processo de eliminação do chumbo da gasolina foi finalizado em 1996, sendo que a magnitude das emissões de chumbo ao ar ambiente têm declinado sucessivamente desde a década de 70, concomitantemente aos níveis de chumbo em sangue da população americana (EPA, 2013; MUNTNER et al., 2005; PIRKLE JL et al., 1998).

Ainda assim, a exposição ao chumbo continua como uma importante preocupação à saúde pública, devido a alta prevalência de exposição ao metal. O impacto da exposição a baixos níveis de chumbo por longos períodos pode gerar efeitos significantes à saúde humana (KOSNETT et al., 2007; PIZZOL; THOMSEN; ANDERSEN, 2010). Há evidências de que a exposição ao chumbo na população adulta represente um fator de risco para alterações na pressão arterial (NAVAS-ACIEN et al., 2007), para doença arterial periférica (NAVAS-ACIEN et al., 2004), doença renal (NAVAS-ACIEN et al., 2009; TSAIH et al., 2004), ao declínio do desenvolvimento cognitivo (WEISSKOPF et al., 2004), e ao câncer (SCHROBER et al., 2006; SILBERGELD, 2003).

O acúmulo do chumbo no organismo pode gerar efeitos progressivos na saúde. Dentre esses efeitos, o aumento da pressão arterial, que pode levar ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tem sido relacionado à exposição. Os efeitos hipertensivos do chumbo têm sido amplamente reportados em trabalhadores expostos a níveis elevados do metal e em estudos experimentais nos quais animais foram submetidos a doses mais altas por longo período. Sob condições ocupacionais, o desenvolvimento da hipertensão arterial tem sido relacionado como possível consequência da nefropatia causada pela exposição ao chumbo. No âmbito da exposição ambiental, embora os efeitos do chumbo na pressão arterial ainda apresentem controvérsias, vários estudos têm indicado haver associação entre a exposição e alterações dos níveis pressóricos (ATSDR, 1999; EPA, 2006; NAVAS-ACIEN et al., 2007; SCHWARTZ; HU, 2007).

Menke et al. (2006) examinaram dados do estudo NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*), realizado no período de 1988 a 1994, do qual participaram adultos norte americanos com 20 anos ou mais de idade. Tratou-se de um estudo de coorte, que teve como objetivo verificar a mortalidade por causas específicas e gerais. Os participantes foram acompanhados até 31 de dezembro de 2000. Foi relatado que os níveis de chumbo em sangue foram associados ao aumento da mortalidade por todas as causas, sendo que os indivíduos do maior quartil de chumbo em sangue apresentaram risco relativo de 1,25 (IC 95%: 1,04-1,51), quando comparados aos participantes do menor quartil. Em relação às doenças cardiovasculares, a associação com o chumbo em sangue foi mantida, com risco relativo de 1,55 (IC 95%: 1,08-2,24) para os indivíduos do maior quartil. Foi ressaltado que as associações foram observadas em níveis de chumbo em sangue abaixo de 10 µg/dL, valores até então considerados “seguros” à saúde, sendo a média geométrica das concentrações de chumbo dos participantes do referido estudo de 2,58 µg/dL. Atualmente, após a realização de diversos estudos que envolveram a população geral e populações com exposição ocupacional ao metal, têm sido reportadas evidências suficientes para inferir ação do chumbo como causa de elevação da PAS e PAD e do desenvolvimento da hipertensão arterial (HERTZ-PICCIOTTO; CROFT, 1993; NAVAS-ACIEN et al., 2007; NAWROT et al., 2002; SCHWARTZ, 1995; STAESSEN et al., 1994).

A associação entre exposição ao chumbo e outros desfechos cardiovasculares, como doença coronariana, acidente vascular cerebral, hipertrofia ventricular esquerda e doença arterial periférica foi avaliada em uma revisão sistemática realizada por Navas-Acien et al (2007). Segundo os autores, todos os estudos prospectivos que analisaram a exposição ao chumbo na população geral encontraram associações positivas entre níveis de chumbo em sangue e desfechos cardiovasculares. No entanto, os autores concluíram que as evidências encontradas apenas sugerem, mas não são suficientes para inferir uma relação causal entre exposição ao chumbo e os desfechos cardiovasculares analisados. Por outro lado, os resultados descritos na revisão sistemática revelaram haver associação causal entre exposição ao chumbo e elevação da pressão arterial na população geral.

Além das alterações na pressão arterial, a exposição a compostos de chumbo tem sido relacionada a distúrbios no perfil lipídico, conforme relatado em alguns estudos que verificaram concentrações mais elevadas do colesterol total, do LDL (lipoproteína de baixa densidade) e dos triglicerídeos, e menores concentrações do HDL (lipoproteína de alta densidade) em pessoas expostas ocupacionalmente ao chumbo (GATAGONOVA, 1994; SKOCZYŃSKA et al., 2007). Acredita-se que a exposição ao chumbo cause anormalidades

lipídicas em pessoas cronicamente expostas a este metal pela ativação da síntese lipídica, por alterações no metabolismo dos ácidos graxos insaturados, pela indução da peroxidação lipídica, entre outros mecanismos, como mutações de células das paredes arteriais e inibição da atividade de enzimas antioxidantes (ADEGBESAN; ADENUGA, 2007; POREBA et al., 2011).

Uma mecanismo importante pelo qual o chumbo exerce sua toxicidade é pela inibição de enzimas envolvidas na biossíntese do heme, que representa o grupo prostético da hemoglobina. O chumbo inibe a segunda enzima envolvida neste processo, a enzima ácido aminolevulínico desidratase (ALAD), uma enzima citoplasmática que sintetiza o porfobilinogênio a partir do ácido aminolevulínico (ALA). A diminuição da atividade da ALAD resulta em níveis mais elevados de ALA, que reconhecidamente exerce efeitos tóxicos no organismo (ALEXANDER et al., 1998; BERNARD; LAUWERYS, 1987).

Diferentes mecanismos pelos quais o chumbo induz à alterações nos níveis pressóricos têm sido propostos. Entre esses, pode-se destacar a ativação da proteína quinase C, promoção do processo inflamatório, aumento da atividade adrenérgica, redução dos níveis de substâncias vasodilatadoras como as prostaglandinas, distúrbios no metabolismo do cálcio, entre outros (VAZIRI, 2008). Entretanto, grande foco tem sido dado à ação do estresse oxidativo (EO) induzido pelo chumbo, à participação das espécies reativas de oxigênio (ERO) e à redução da disponibilidade e da ação do óxido nítrico (ON). Pelo fato do EO representar um dos principais mecanismos referente à toxicidade do chumbo, foi realizada uma revisão sistemática sobre a exposição ao chumbo e EO, disposta no item 6 da presente tese, com o objetivo de identificar os biomarcadores mais utilizados para o estudo da relação entre o chumbo em sangue e o EO.

Finalmente, deve-se destacar que as doenças cardiovasculares continuam como a principal causa de morte no Brasil, além de representarem cerca de 13% dos anos de vida perdidos ajustados por incapacidades (DALYs – disability-adjusted life years) (SCHMIDT et al., 2011; SCHRAMM et al., 2004). A hipertensão arterial está entre as principais causas das doenças cardiovasculares, e a estimativa da prevalência mundial da morbidade é de 37,8% nos homens e de 32,1% nas mulheres. No Brasil, a prevalência é semelhante a de outros países, ocorrendo em 35,8% dos homens e 30% das mulheres, com estimativa geral de mais de 30% em ambos os sexos, sendo constatada maior prevalência em faixas etárias mais altas (≥ 60 anos) (IBRAHIM; DAMASCENO, 2012; PEREIRA et al., 2009; PICON et al., 2013). Como agravante, destaca-se que no Brasil a hipertensão arterial é uma doença que ainda carece de ações de promoção e de prevenção à saúde que propiciem cuidados de qualidade,

garantindo o efetivo controle dos níveis pressóricos (SCHMIDT et al., 2011).

Além da maior prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares observados em pessoas mais velhas, deve-se destacar que indivíduos com 40 anos ou mais de idade provavelmente estiveram expostos a concentrações mais elevadas de chumbo em período anterior à eliminação do chumbo tetraetila da gasolina automotiva no Brasil (PAOLIELLO; DE CAPITANI, 2005).

Alguns países têm conduzido inquéritos com grande número de participantes, como o estudo americano *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) (CDC, 2013b), o estudo BIOAMBIENT.ES na Espanha (PEREZ-GOMEZ et al., 2013), e o estudo *The Canadian Health Measure Survey*, com a população canadense (WONG; LYE, 2008). Estes estudos fornecem dados em nível nacional sobre a exposição ao chumbo e seus efeitos na saúde da população. No Brasil, não há um programa nacional para determinação sistemática das concentrações de chumbo na população geral. Embora vários estudos importantes sobre exposição ao chumbo na população brasileira tenham sido publicados, a maior parte incluiu crianças, mulheres ou indivíduos expostos no ambiente de trabalho (PAOLIELLO; DE CAPITANI, 2007).

Apesar de não ser possível estabelecer um limiar relacionado à concentração de chumbo em sangue e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, a detecção de níveis sanguíneos do metal mais elevados em indivíduos da população geral adulta mostra a importância deste tipo de estudo ao revelar que mesmo aqueles sem exposição ocupacional estão sujeitos à exposição crônica ao chumbo. Portanto, as informações obtidas a partir de estudos de base populacional são relevantes do ponto de vista acadêmico e da saúde pública, pois além do estímulo à realização de outros estudos e do acréscimo de dados consistentes à literatura, a exposição crônica a baixos níveis de chumbo deve ser prevenida por meio de ações justificadas e formuladas a partir desses resultados.

Assim, de forma geral, os resultados apresentados neste estudo podem fornecer informações sobre a exposição ao chumbo e os riscos à saúde da população, além de ser o primeiro estudo de base populacional na população adulta brasileira, que objetiva determinar os fatores de risco para exposição ao metal, e testar associações entre as concentrações de chumbo em sangue e níveis pressóricos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a relação entre níveis de chumbo em sangue e fatores de risco para doenças cardiovasculares na população urbana com 40 anos ou mais do município de Cambé, Estado do Paraná.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar os níveis de chumbo em sangue na população com 40 anos ou mais do município de Cambé (PR).
- ✓ Identificar as variáveis ambientais e sociodemográficas associadas aos níveis de chumbo em sangue na população estudada.
- ✓ Identificar as possíveis fontes de contaminação por chumbo na área urbana no município estudado por meio de análise espacial.
- ✓ Verificar a associação dos níveis de chumbo em sangue com a PAS e PAD, e com a hipertensão arterial na população de estudo.
- ✓ Avaliar a relação entre níveis de chumbo em sangue e biomarcadores de estresse oxidativo por meio de revisão sistemática.

3 METODOLOGIA

3.1 DELINEAMENTO DA PESQUISA

Foi realizado um inquérito transversal de base populacional que faz parte de um projeto denominado VIGICARDIO - “Doenças Cardiovasculares no Estado do Paraná: mortalidade, perfil de risco, terapia medicamentosa e complicações” (SOUZA et al., 2013).

3.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado em Cambé, município pertencente à região metropolitana de Londrina, localizado ao norte do Estado do Paraná. Cambé está situada a 10 km de Londrina e a 385 km da capital do Estado do Paraná, Curitiba. Em 1932, os primeiros colonizadores chegaram à futura cidade de Cambé por intermédio da Companhia de Terras Norte do Paraná, companhia inglesa que colonizou a região. Inicialmente, o município foi chamado Nova Dantzig devido ao grande número de pessoas vindas da cidade de Dantzig, na época pertencente à Alemanha e atualmente correspondente à cidade polonesa de Gdansk. O nome Cambé, um ribeirão que banha o município, foi instituído na década de 40, quando, após a Segunda Guerra Mundial, o governo obrigou as cidades e colônias com nomes oriundos de países inimigos que trocassem de denominação. O topônimo Cambé origina-se da língua tupi, na qual *Caá* significa mata ou árvore e *mbê* quer dizer raízes aéreas (CAMBÉ, 2013).

De acordo com o Censo Demográfico, 98% da população de Cambé reside na área urbana do município e a densidade demográfica é de 195,54 habitantes por km² (IBGE, 2010). Indicadores como o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), que mede o progresso ocorrido a longo prazo a partir da evolução da renda, da educação e da saúde, e o Índice de Gini, parâmetro utilizado para mostrar a desigualdade de distribuição de renda estão descritos na Tabela 1. Além disso, na Tabela 1 estão relacionadas a taxa de analfabetismo e a renda média per capita dos municípios de Cambé e Londrina, e do Estado do Paraná. A agricultura é a principal base econômica do município, com destaque para o plantio da soja, além do setor

industrial, principalmente composto por agroindústrias e indústrias químicas (CAMBÉ, 2013).

Tabela 1. Indicadores sociais de Cambé e Londrina, comparados aos indicadores do Estado do Paraná, referentes ao ano de 2010.

Indicadores	Paraná	Cambé	Londrina
IDH*	0,749	0,734	0,778
Índice de Gini	0,5416	0,4231	0,5226
Analfabetismo	6,1%	6,2%	4,2%
Renda média domiciliar per capita	R\$ 870,59	R\$ 706,19	R\$ 1.062,64

*IDH: Índice de Desenvolvimento Urbano.

Fonte: BRASIL (2014a), (PARANÁ, 2014)

3.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A população de estudo foi constituída por residentes da área urbana do município de Cambé, com idade igual ou superior a 40 anos. A escolha do município para realização deste estudo ocorreu devido à proximidade ao centro de pesquisa, por ser um município de porte médio, possibilitando abrangência em sua totalidade, pela relativa estabilidade da população residente e pelo menor grau de verticalização residencial. Além desses aspectos, confirmou-se a disponibilidade de dados populacionais atualizados para o cálculo amostral e boa aceitação, interesse e apoio do poder público municipal, partindo da Secretaria Municipal de Saúde. A opção pela faixa etária deu-se em função da maior prevalência de complicações cardiovasculares em indivíduos com 40 anos ou mais de idade, de acordo com o tema principal do projeto VIGICARDIO (SOUZA et al., 2013). Com base na recontagem realizada no ano de 2007, o número de habitantes de Cambé era de 92.888, dos quais 30.710 (33,1%) tinham 40 anos de idade ou mais (IBGE, 2007).

3.4 PROCESSO AMOSTRAL

O tamanho da amostra foi calculado com o uso do aplicativo Statcalc (Epi Info 3.5.3) (CDC, 2010) , considerando uma proporção do desfecho inespecífico de 50%, margem de

erro de 3% e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), resultando inicialmente em uma amostra de 1066 indivíduos. Após acréscimo de 25% para possíveis perdas e recusas, obteve-se uma amostra de 1332 pessoas a serem entrevistadas. Este número foi ajustado para 1339 pessoas devido à divisão proporcional entre os setores censitários e ao arredondamento para o próximo número inteiro.

Dessa forma, o processo amostral do estudo deu-se em três fases, descritas a seguir.

1. Primeira fase

Todos os 86 setores censitários da região urbana do município de Cambé foram incluídos no estudo. O número de pessoas a ser entrevistada em cada setor censitário foi calculado proporcionalmente à quantidade de indivíduos residentes, baseados na distribuição da população em cada setor, por sexo e faixa etária (com intervalos de cinco anos) e baseados na contagem populacional de 1º de abril de 2007, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2007).

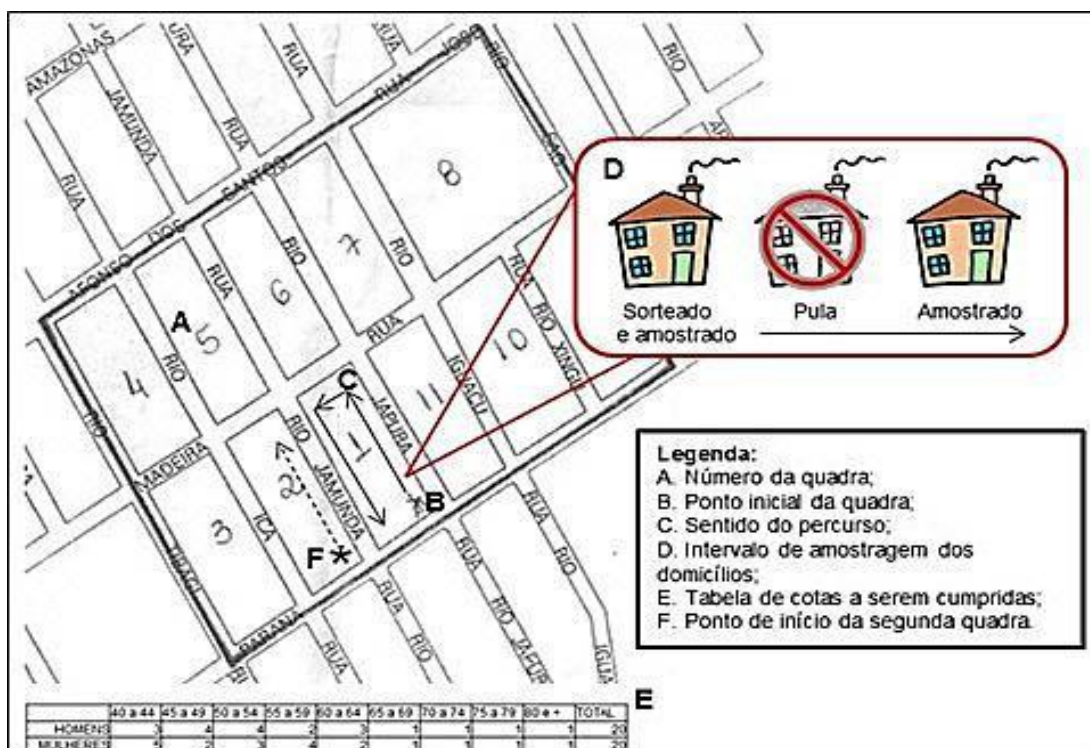
2. Segunda fase

Foi utilizado um mapa com divisão de todos os setores censitários da área urbana do município para identificação dos bairros, ruas, quadras e escolha das residências a serem incluídas na pesquisa. As quadras de cada setor censitário foram enumeradas e o ponto inicial do percurso foi definido por sorteio. Após determinada a quadra correspondente ao ponto inicial, outro sorteio foi realizado para definir a esquina da quadra na qual se iniciaria o percurso em sentido anti-horário. Assim, uma rota contígua foi traçada aleatoriamente. O domicílio inicial foi definido por sorteio, pois se optou por um intervalo amostral de 1:2, a fim de evitar concentração de entrevistados em determinadas ruas ou quadras (Figura 2).

3. Terceira fase

Quando no domicílio sorteado, o indivíduo com 40 anos ou mais de idade era identificado e apenas um morador de cada domicílio era entrevistado. Caso houvesse mais de um indivíduo que atendesse à cota por sexo e faixa etária, a definição da pessoa a ser entrevistada era então realizada por sorteio. Os indivíduos selecionados foram entrevistados individualmente e, quando necessário, a entrevista contou com a participação de um cuidador.

Figura 2. Sistemática de amostragem dos setores censitários, Cambé (PR), 2011.



Fonte: REMONDI (2012).

Anteriormente ao início do processo amostral e das entrevistas, o projeto foi formalmente apresentado aos coordenadores de áreas técnicas e das Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Cambé. Com o objetivo de se evitar recusas e exclusão de domicílios, foram adotadas estratégias como apoio de agentes comunitários de saúde (ACS), UBS, contato com vizinhos, entrega de cartas explicativas, além de divulgação nos meios de comunicação. A equipe de pesquisa contactava a coordenação de cada UBS referente à área de abrangência a ser pesquisada e fornecia informações detalhadas sobre os objetivos e procedimentos do estudo. Este contato prévio possibilitou também a obtenção de importantes informações aos pesquisadores, como setores censitários considerados áreas de risco e a receptividade dos moradores.

Foram considerados perdas os casos em que o participante não foi encontrado após três tentativas em horários e dias alternados, ou aqueles que não aceitaram participar da pesquisa.

3.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA AMOSTRA

Foram incluídos os indivíduos com 40 anos ou mais de idade, moradores da área urbana do município de Cambé que concordaram em participar do estudo.

Foram considerados os seguintes critérios de exclusão: indivíduos com deficiência visual e/ou auditiva grave não corrigida, ou com transtornos mentais que impediam o entendimento dos procedimentos da entrevista e os que não compreendiam o idioma (português), desde que não estivessem sob responsabilidade de um cuidador apto a fornecer informações. Nos casos em que o respondente não era a pessoa selecionada, algumas perguntas que dependiam do julgamento do participante do estudo não foram realizadas. Os critérios de exclusão adotados neste estudo foram os mesmos considerados para o estudo VIGICARDIO.

3.6 METODOLOGIA DA COLETA DE DADOS

3.6.1 TREINAMENTO DOS ENTREVISTADORES

Os entrevistadores selecionados eram alunos dos cursos de medicina, enfermagem e farmácia, além de mestrandos e doutorandos em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina. O treinamento consistiu em duas etapas. Primeiramente, os entrevistadores receberam uma orientação geral sobre o projeto e foi apresentado um manual com descrição detalhada dos procedimentos da coleta de dados e da realização das medidas (peso, altura, circunferência abdominal e pressão arterial). A seguir, os entrevistadores participaram de uma oficina para padronização da realização das medidas antropométricas. As orientações referentes ao treinamento para coleta de dados estão detalhadas em um manual disponível em (<http://www.ccs.uel.br/pos/saudecoletiva/vigicardio/index.php>) (VIGICARDIO, 2011).

3.6.2 TESTE PILOTO

O estudo piloto foi realizado em um bairro do município de Londrina (PR), nos meses de novembro e dezembro de 2010, com a finalidade de treinar os procedimentos referentes à definição da pessoa a ser entrevistada, a abordagem familiar, o pré-teste do instrumento de coleta de dados, a confecção e digitação do banco de dados e análise preliminar da taxa de recusa. Nessa etapa foram corrigidas algumas inadequações do instrumento e construída a visão para a digitação dos dados utilizando-se o aplicativo Epi.Info versão 3.5.3 (CDC, 2010).

3.6.3 ENTREVISTAS E COLETA DE MATERIAL BIOLÓGICO

Antes de se iniciar a entrevista, o pesquisador, devidamente identificado, explicava ao participante os objetivos do estudo e apresentava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (APÊNDICE A). A coleta de dados ocorreu então, em dois momentos. O primeiro consistiu na entrevista individual, domiciliar, na qual foi utilizado um formulário para obtenção de dados dos participantes do estudo (APÊNDICE B). As entrevistas duravam em média 30 minutos, com possíveis variações de tempo, dependendo da idade e do nível de escolaridade do participante.

Após a entrevista foi agendado dia, horário e local para a realização da coleta de material biológico para os exames laboratoriais. Esta coleta ocorreu em UBS e em espaços alternativos, como centros de convivência social e igrejas. A coleta residencial ocorreu nos casos de necessidade do paciente, como dificuldade de locomoção ou por incompatibilidade de horários no agendamento da coleta. Foi requisitado ao participante que fizesse ao menos oito horas de jejum antes da coleta de exames laboratoriais.

O local da punção venosa foi desinfetado com álcool 70% e então a coleta foi realizada com tubos *vacutainer*. O material coletado foi enviado sob refrigeração para o Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Londrina para obtenção dos seguintes dados bioquímicos, realizados na própria Universidade Estadual de Londrina: colesterol total, triglicerídeos, HDL, LDL, glicemia e biomarcadores de estresse oxidativo (EO) malondialdeído (MDA) e enzima paraoxonase 1 (PON1). A coleta de exames laboratoriais foi realizada por um profissional técnico em laboratório do Hospital

Universitário de Londrina e por uma enfermeira pós-graduanda em Saúde Coletiva, também pesquisadora envolvida neste estudo.

3.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

3.7.1 VARIÁVEIS DEPENDENTES

As variáveis dependentes analisadas foram o nível de chumbo em sangue, PAS, PAD e hipertensão arterial. Como na análise estatística essas variáveis também foram estudadas como variáveis independentes, detalhes sobre obtenção dos dados e categorização estão descritos no item seguinte.

3.7.2 VARIÁVEIS INDEPENDENTES

3.7.2.1 CARACTERÍSTICAS SOCIOECONÔMICAS E DEMOGRÁFICAS

✓ Sexo

- Masculino
- Feminino

✓ Idade

Foi considerada em anos, calculada pela diferença entre a data de nascimento e a data da entrevista. Foi categorizada em: 40 – 49 anos; 50 – 59 anos; 60 anos ou mais.

✓ Estado Civil

- Solteiro
- Casado
- Divorciado/Separado
- Viúvo
- União estável

Esta variável foi posteriormente categorizada em vive sozinho (solteiro, divorciado/separado e viúvo) ou vive acompanhado (casado e união estável).

✓ Cor da pele autorreferida

- Amarela
- Branca
- Indígena
- Parda
- Preta

A cor da pele foi posteriormente categorizada em branca e não branca (amarela, indígena, parda e preta).

✓ Escolaridade

Foram considerados os anos completos de estudo e para associação com as demais variáveis a categorização deu-se em quatro grupos (0-3, 4-7, 8-11, 12 ou mais anos completos de estudo).

✓ Exposição ocupacional ao chumbo

Os participantes foram categorizados em não expostos ou expostos ocupacionalmente ao chumbo. Considerou-se exposição ocupacional ao chumbo o fato de trabalhar à época da entrevista ou de ter trabalhado em indústrias ou em atividades que envolviam o uso de

chumbo como: fabricação e recuperação de baterias, fundições secundárias, produção de ligas, galvanoplastia, operação de corte e solda de peças e chapas metálicas contendo chumbo, fabricação de PVC ou outros plásticos e na indústria da borracha.

- Sim
- Não

✓ Classe Econômica (Classe de consumo)

Para esta classificação os dados foram ordenados segundo o Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB) da Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) (ABEP, 2012). Esse instrumento estima o poder de compra e a classificação econômica dos entrevistados, divididos em classes A até E.

- Classe A1: 42 a 46 pontos
- Classe A2: 35 a 41 pontos
- Classe B1: 29 a 34 pontos
- Classe B2: 23 a 28 pontos
- Classe C1: 18 a 22 pontos
- Classe C2: 14 a 17 pontos
- Classe D: 8 a 13 pontos
- Classe E: 0 a 7 pontos

A posterior categorização para análise foi: Classes A e B, Classe C e Classes D e E.

3.7.2.2 MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

Essas medidas foram obtidas por mensurações padronizadas com equipamentos calibrados, de acordo com especificações da Organização Mundial da Saúde (WHO, 1995) e foram realizadas no momento da entrevista.

✓ **Peso**

A massa corporal foi aferida com a utilização de uma balança eletrônica portátil, da marca Plenna, modelo SIM 09190, com precisão de 0,1kg e capacidade máxima de 150 kg. Os avaliados permaneceram descalços, posicionados em pé, no centro da plataforma da balança, vestindo roupas leves e sem os sapatos.

✓ **Altura**

Foi aferida com a utilização de um estadiômetro portátil, com precisão de 0,1m e extensão máxima de dois metros. Os avaliados permaneceram na posição ortostática, descalços, voltados de costas para a superfície vertical do aparelho e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt, os membros superiores relaxados ao lado do tronco, com as palmas das mãos voltadas para as coxas com os calcanhares unidos, tocando a parte vertical do estadiômetro e as bordas mediais afastadas. A parte móvel do estadiômetro foi conduzida até tocar o vértex, com compressão do cabelo.

3.7.2.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS ÀS COMORBIDADES

Para a obtenção de informações sobre comorbidades foram consideradas condições autorreferidas e resultados de exames laboratoriais. Considerou-se "sim" (presença de doença ou condição) quando o indivíduo afirmou a sua presença e "não" quando as respostas eram negativas ou quando não conheciam sua condição.

As variáveis autorreferidas são:

- Hipertensão Arterial
- Diabetes Mellitus
- Hipercolesterolemia/Dislipidemias
- Angina
- Insuficiência Cardíaca Congestiva

- Infarto Agudo do Miocárdio
- Acidente Vascular Cerebral
- Insuficiência Renal Crônica
- Doença Pulmonar
- Artrite/Artrose/Reumatismo
- Neoplasia
- Depressão
- Outras

No presente estudo, foram utilizados os dados referentes às variáveis hipertensão arterial (PAS e PAD), diabetes mellitus, dislipidemias (HDL, LDL, triglicerídeos e colesterol total), descritos a seguir.

✓ Pressão Arterial

- Aferição da pressão arterial

A mensuração da PAS e da PAD deu-se pelo equipamento digital Omron HEM-742INT, conforme orientações da Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI, organizado pela Sociedade Brasileira de Hipertensão (SBC, 2010).

As medidas de pressão arterial foram realizadas após 10 minutos do entrevistado sentado, em repouso, obtidas em ambos os braços e, em caso de diferença, utilizou-se como referência sempre o braço com o maior valor para as medidas subsequentes. Foram realizadas pelo menos três medidas com intervalo de um minuto entre elas. A média das duas últimas foi considerada a pressão arterial real.

A pressão arterial foi categorizada em:

➤ Pressão Arterial Sistólica (PAS)

- PAS normal: < 140 mm Hg
- PAS alterada: \geq 140 mm Hg

➤ Pressão Arterial Diastólica (PAD)

- PAD normal: < 90 mm Hg
- PAD alterada: ≥ 90 mm Hg

✓ Hipertensão Arterial

- Não hipertensos: foram assim considerados os indivíduos com PAS < 140 mm Hg e PAD < 90 mm Hg, e que não faziam uso de medicamentos antihipertensivos.
- Hipertensos: foram considerados hipertensos os indivíduos com PAS ≥ 140 mm Hg e/ou PAD ≥ 90 mm Hg, e/ou que faziam uso de medicamentos antihipertensivos.

Considerou-se tratamento medicamentoso para hipertensão, os descritos pela Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI, apresentados ao entrevistador no momento da entrevista (Tabela 2) (SBC, 2010). No entanto, foram desconsiderados os medicamentos carvedilol e espironolactona, ambos utilizados para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva, e o verapamil retard, utilizado para o tratamento de arritmia cardíaca (BOCCHI et al., 2012; LORGA et al., 2002).

Nos casos de constatação do uso de medicamentos diuréticos, não específicos para o tratamento da hipertensão arterial, o participante foi considerado como tendo hipertensão de acordo com o autorrelato. Para isso, a seguinte pergunta foi feita ao entrevistado: “*Quais das doenças abaixo você já foi informado por um médico ou outro profissional de saúde (médico, enfermeiro, farmacêutico, outros) que tem ou teve?*” (APÊNDICE B).

Tabela 2. Medicamentos utilizados no tratamento da hipertensão arterial segundo as Diretrizes Brasileiras de Hipertensão VI (2010).

Medicamentos	
Diuréticos	
Tiazídicos	Clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida
Alça	Bumetamida, furosemide e piretanida
Poupadores de potássio	
Amilorida, espironolactona e triantereno	
Inibidores adrenérgicos	
Ação central	Alfametildopa, clonidine, guanabenzono, moxonidina, rilmenidina e reserpina
Betabloqueadores	Atenolol, bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nadolol, nebivolol, propranolol e pindolol
Alfabloqueadores	Doxazosina, prazosina e terazosina
Vasodilatadores diretos	
Hidralazina e minoxidil	
Bloqueadores dos canais de cálcio	
Fenilalquilaminas	Verapamil Retard
Benzotiazepinas	Diltiazem
Diidropiridinas	Anlodipino, felodipino, isradipina, lacidipina, lercanidipino, manidipino, nifedipino, nisoldipino e nitredipino
Inibidores da ECA*	
Benazepril, captopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril etrandolapril	
Bloqueadores do receptor AT₁**	
Candesartana, irbersartana, losartana, olmesartana, telmisartana e valsartana	
Inibidor direto da renina	
Alisquireno	

*ECA: enzima conversora de angiotensina. **AT₁: angiotensina 1.

✓ Diabetes Mellitus e Glicemia de jejum

Esta variável foi obtida pelo autorrelato, mas o exame de glicemia de jejum foi a medida considerada para as análises, categorizando o indivíduo com glicemia normal ou alterada, de acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (MILECH et al., 2007):

- Glicemia normal: foram assim considerados os indivíduos com glicemia de jejum < 100 mg/dL.
- Glicemia alterada: foram considerados com a glicemia alterada os indivíduos com valores ≥ 100 mg/dL.

✓ Dislipidemias

De acordo com a Sociedade Brasileira de Cardiologia as dislipidemias são determinadas pelo perfil lipídico por meio de análises bioquímicas do colesterol total, do HDL, do LDL e dos níveis de triglicérides. As categorias definidas para estas variáveis seguiram a recomendação da VI Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (SPOSITO et al., 2007; XAVIER et al., 2013).

➤ Colesterol Total

- Colesterol total normal: < 200 mg/dL
- Colesterol total alterado: \geq 200 mg/dL

➤ LDL

- LDL normal: < 160 mg/dL
- LDL alterado: \geq 160 mg/dL

➤ HDL

Em mulheres os valores considerados para categorização foram:

- HDL normal: \geq 50 mg/dL
- HDL alterado: < 50 mg/dL

Em homens os valores considerados foram:

- HDL normal: \geq 40 mg/dL
- HDL alterado: < 40 mg/dL

➤ Triglicérides

- TG normal: < 150 mg/dL

- TG alterado: ≥ 150 mg/dL

3.7.2.4 VARIÁVEIS DE ESTILO DE VIDA E DE CONDIÇÕES DE SAÚDE

Investigou-se o consumo de cigarro e o consumo de álcool. As informações foram coletadas de acordo com o instrumento do sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas (VIGITEL) (BRASIL, 2010).

➤ Tabagismo: De acordo com o sistema VIGITEL é considerado fumante todo indivíduo que fuma, independentemente da frequência e intensidade do hábito de fumar e ex-fumante todo indivíduo que, tendo fumado no passado, não mais o faz. Esta variável foi categorizada em:

- Fumantes
- Ex-fumantes
- Não fumantes (nunca fumaram)

➤ Consumo de bebidas alcoólicas: Foi considerada como dose de bebida alcoólica uma dose de bebida destilada, uma lata de cerveja ou uma taça de vinho. As categorias definidas para esta variável foram:

- Consome bebidas alcoólicas
- Não consome bebidas alcoólicas

➤ Consumo de carne vermelha

Foi questionado quantos dias da semana o participante costumava consumir carne vermelha. As seguintes respostas eram possíveis: quase nunca, nunca, 1 a 2 dias, 3 a 4 dias, 5 a 6 dias e todos os dias. Para análise, a variável foi categorizada em:

- Nunca ou quase nunca
- 1 a 4 dias na semana
- 5 a 7 dias na semana

➤ Consumo de leite de vaca

A questão para obtenção de dados sobre o consumo de leite de vaca foi a mesma utilizada para o consumo de carne vermelha, assim como as categorias analisadas:

- Nunca ou quase nunca
- 1 a 4 dias na semana
- 5 a 7 dias na semana

✓ Índice de Massa Corporal (IMC)

O IMC foi calculado a partir da razão entre o peso e altura ao quadrado (WHO, 2000) e então categorizado em: normal ($0 < 25$), sobrepeso ($25 < 30$) e obesidade (≥ 30).

3.7.2.5 ANÁLISES LABORATORIAIS

A exposição ao chumbo foi determinada pela medida do chumbo em sangue total. As amostras destinadas a esta análise foram coletadas em tubos isentos de metais, contendo heparina como anticoagulante. Uma vez no laboratório, as amostras foram armazenadas a -50°C até o seu processamento. As concentrações de chumbo em sangue foram obtidas em duplicata pela técnica da espectrometria de massa com plasma de argônio indutivamente acoplado (ICP-MS), realizadas no Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo (SP).

Para avaliação da acurácia dos resultados, utilizou-se o material padrão de referência “*Toxic Metals in Bovine Blood*”, do *National Institute of Standards and Technology* (NIST 966 níveis 1 e 2). Os resultados obtidos foram: $1,315 \pm 0,05 \mu\text{g}/100\text{ml}$ (nível 1) e $24,95 \pm 0,07 \mu\text{g}/100\text{ml}$ (nível 2), indicando haver boa concordância com os valores certificados que foram $1,459 \pm 0,013 \mu\text{g}/100\text{ml}$ e $25,27 \pm 0,22 \mu\text{g}/100\text{ml}$, respectivamente. A precisão das

medições de repetibilidade e condições de precisão intermediária foram 4% e 6% para 1,459 µg/100ml e 1% e 3% para 25,27 µg/100ml, respectivamente. Os limites de detecção e de quantificação foram determinados por 10 medidas consecutivas de amostras de sangue com baixos níveis de chumbo. Esses limites foram calculados como três vezes e 10 vezes o desvio padrão dessas medidas. Os resultados foram 0,0029 e 0,0096 µg/100ml para o limite de detecção e limite de quantificação, respectivamente. Considerando-se o fator de diluição usado na preparação da amostra, o limite de quantificação final foi de 0,20 µg/100ml. Apenas uma amostra estava com valor abaixo do limite de quantificação e, neste caso, o valor de 0,20 µg/100ml foi atribuído. Todas as análises foram realizadas em sala limpa, com classificação ISO classe 7.

O doseamento de colesterol total, HDL, triglicerídeos e glicose foram realizados utilizando metodologia automatizada no sistema bioquímico Dimension[®] modelo RXL. O colesterol LDL foi calculado pela equação de Friedewald (FRIEDEWALD; LEVY; FREDRICKSON, 1972).

3.8 Classificação das indústrias que utilizam chumbo e distribuição dos níveis de chumbo em sangue segundo o local de moradia

As indústrias localizadas na área urbana da cidade foram classificadas de acordo com a Classificação Nacional de Atividades Econômicas (CNAE), aplicada a todas as atividades envolvidas na produção de mercadorias e serviços. A partir desta classificação, selecionou-se os estabelecimentos que utilizam o chumbo em suas atividades (BRASIL, 2014b).

Foi então utilizado um mapa de Cambé dividido em regiões (Norte, Centro, Leste e Sudeste), no qual foram localizados os estabelecimentos selecionados. Cada região está dividida em subáreas, referentes às áreas de abrangência das UBS do município. Havia duas subáreas na região Norte e na região Sudeste, três na região Leste e quatro na região Central.

Os níveis médios de chumbo em sangue foram calculados para a população de cada subárea e das quatro áreas e comparados entre si, levando-se em consideração a localização dos estabelecimentos que utilizam chumbo nos seus processos.

3.9 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

As informações obtidas por meio do formulário de coleta de dados e os resultados dos exames laboratoriais foram duplamente digitados em banco de dados no programa Epi Info® versão 3.5.3 para Windows (CDC, 2010). Os arquivos criados foram comparados pelo mesmo programa e os dados discrepantes corrigidos, após consulta aos formulários.

As análises estatísticas foram realizadas no software Stata/IC 13.1 (STATA CORP, 2013) e no programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS) versão 20 (IBM, Released 2011). Inicialmente, aplicou-se o teste de qui-quadrado para caracterização da população estudada de acordo com variáveis socioeconômicas e demográficas, variáveis de estilo de vida, de condições de saúde, comorbidades e conforme os níveis de chumbo em sangue.

A seguir, buscou-se identificar associações entre os níveis de chumbo em sangue e demais variáveis, com os seguintes objetivos: identificar quais os determinantes socioeconômicos, ambientais e de estilo de vida relacionados aos níveis de chumbo em sangue; examinar associações entre os níveis de chumbo em sangue e PAS e PAD como variáveis contínuas; e examinar associações entre os níveis de chumbo em sangue com hipertensão arterial, e com PAS e PAD elevadas como variáveis categóricas. Finalmente, na análise de cluster, os “clusters” foram construídos para identificar o comportamento das variáveis em relação aos níveis de chumbo em sangue.

3.9.1 ANÁLISE DOS FATORES DETERMINANTES DOS NÍVEIS DE CHUMBO EM SANGUE

O objetivo desta análise foi verificar associações entre os níveis de chumbo em sangue (variável dependente) e variáveis socioeconômicas, demográficas, de estilo de vida, condições de saúde e comorbidades. Para isso, o teste *t*-Student e o teste de Kruskal-Wallis foram utilizados para comparação das médias dos níveis de chumbo em sangue entre as variáveis independentes categóricas. Esta variável foi incluída como variável contínua e a média geométrica foi calculada porque a distribuição dos níveis de chumbo mostrou-se desviada para esquerda, obtendo-se assim uma melhor representação da tendência central dos valores de chumbo em sangue.

Foram utilizados modelos de regressão linear para o cálculo das razões das médias geométricas e respectivos IC de 95%. Nesta análise, optou-se pela transformação logarítmica do chumbo para melhorar a normalidade da distribuição. Foram então realizadas análises não ajustadas e ajustadas. O modelo 1 foi ajustado para as variáveis sexo, idade, cor da pele, educação, classe econômica, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, exposição ocupacional ao chumbo, consumo de carne vermelha e consumo de leite de vaca. Um segundo modelo foi calculado para se verificar a influência da exposição ocupacional ao chumbo (trabalho atual ou no passado em indústrias que utilizam chumbo) nos níveis de chumbo em sangue. Testes com valores de $p < 0.05$ foram considerados estatisticamente significativos.

3.9.2 ANÁLISE PARA TESTAR ASSOCIAÇÕES ENTRE OS NÍVEIS DE CHUMBO EM SANGUE E PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E DIASTÓLICA

Procedeu-se a análise de regressão linear múltipla para examinar associações entre os níveis de chumbo em sangue com a PAS e PAD incluídas como variáveis numéricas contínuas. Foram excluídos 11 indivíduos que não tinham observações de níveis pressóricos no banco de dados, obtendo-se um $n = 948$ pessoas. Nesta análise, o chumbo foi incluído como variável independente contínua, enquanto a PAS e PAD foram as variáveis dependentes.

Antes de incluir as variáveis nos Modelos, foi realizado o teste de Doornik-Hansen para verificar a normalidade das variáveis de ajuste. Todas as variáveis apresentaram valores de $p < 0.05$ no teste de normalidade e, portanto, não seguiam distribuição normal. Em função disso, foram utilizados os testes não-paramétricos de Mann-Whitney e Kruskal-Wallis, para verificar quais variáveis independentes eram associadas a PAS e PAD, antes da inclusão do chumbo nas análises. Neste momento, valores de $p < 0,20$ foram considerados como significativos. O sexo e a idade foram incluídos nos Modelos, independentemente dos valores de p , porque são considerados fatores individuais associados à pressão arterial (NASH et al., 2003).

As variáveis incluídas na análise foram sexo, idade, cor da pele, classe socioeconômica, educação, tabagismo, consumo de álcool, uso de medicamento antihipertensivo, colesterol total, triglicerídeos, glicemia e IMC. Neste primeiro momento, a exposição ocupacional ao chumbo não foi incluída nos Modelos, pois apresentou valor de $p >$

0,20. Foi então criado um Modelo completo, adicionando-se a variável exposição ocupacional ao chumbo (Sim/Não), devido à importância em se verificar a influência desta variável na PAS e PAD, visto que geralmente são observados níveis de chumbo em sangue mais elevados em indivíduos com exposição ocupacional (EPA, 2013).

A seguir, foram construídos cinco Modelos para cada desfecho analisado, conforme descrito na Quadro 1.

Quadro 1. Variáveis de ajuste incluídas nos Modelos de regressão linear múltipla.

Modelos	Variáveis dependentes
	Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica
Modelo 1	PbS*, sexo, idade e uso de medicamento antihipertensivo
Modelo 2	Modelo 1 + cor da pele, educação e classe socioeconômica
Modelo 3	Modelo 2 + colesterol total, triglicerídeos e glicemia
Modelo 4	Modelo 3 + tabagismo, consumo de álcool e IMC
Modelo 5	Modelo 1 + 2 + 3 + 4 + exposição ocupacional ao chumbo.

*PbS: chumbo em sangue.

Foi então testada a normalidade dos resíduos gerados pelas análises de regressão linear múltipla, sendo necessária a transformação das variáveis dependentes para normalização dos resíduos em todos os Modelos analisados, conforme descrito no Quadro 2.

Quadro 2. Coeficientes de determinação (R^2) antes e após a transformação dos Modelos de regressão linear múltipla.

Modelos	Variáveis dependentes					
	Pressão arterial sistólica			Pressão arterial diastólica		
	R^2 inicial	R^2 após transformação	Valor λ^*	R^2 inicial	R^2 após transformação	Valor λ^*
Modelo 1	0,16	0,16	-0,90	0,03	0,03	0,10
Modelo 2	0,17	0,16	-0,90	0,03	0,03	0,10
Modelo 3	0,19	0,19	-0,90	0,06	0,05	0,10
Modelo 4	0,21	0,22	-1,11	0,08	0,08	0,10
Modelo 5	0,21	0,22	-1,11	0,08	0,08	0,10

*Valor de λ (lambda) utilizado para transformação das variáveis dependentes em cada Modelo.

Após transformação das variáveis dependentes, os resíduos seguiram distribuição normal em todos os Modelos.

3.9.3 ANÁLISE PARA TESTAR ASSOCIAÇÕES ENTRE NÍVEIS DE CHUMBO EM SANGUE E HIPERTENSÃO ARTERIAL, PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA E PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA ELEVADAS

A análise de regressão logística foi realizada com o objetivo de examinar associação entre os níveis de chumbo em sangue e a hipertensão arterial. Por meio desta análise, testou-se também as chances de PAS e PAD elevadas em razão dos níveis de chumbo em sangue. Para esta análise, os níveis de chumbo em sangue foram categorizados em quartis (NASH et al., 2003) e a comparação dos resultados dos odds ratios (OR) deu-se entre os participantes incluídos nos quartis dois, três e quatro, com aqueles incluídos no primeiro quartil. Conforme descrito, foram considerados hipertensos os participantes com PAS ≥ 140 mmHg, e/ou PAD ≥ 90 mmHg, ou que estivessem tomando medicação antihipertensiva.

Os critérios adotados para inclusão das variáveis nos Modelos de regressão logística foram os mesmos seguidos para análise de regressão linear múltipla, sendo que as variáveis foram avaliadas pelo teste de qui-quadrado.

Três Modelos foram criados para análise da hipertensão arterial. O Modelo não ajustado incluiu a hipertensão arterial e os níveis de chumbo em sangue em quartis. Um segundo Modelo foi ajustado para sexo, idade, classe econômica, educação, tabagismo, consumo de álcool, colesterol total, HDL, triglicerídeos e IMC. Finalmente, um Modelo final completo foi criado, incluindo-se a variável exposição ocupacional ao chumbo.

Para exame da associação entre os níveis de chumbo em sangue e PAS e PAD elevadas foi elaborado um Modelo não ajustado e um Modelo ajustado para sexo, idade, classe econômica, educação, tabagismo, consumo de álcool, colesterol total, triglicerídeos, IMC e exposição ocupacional ao chumbo.

3.9.4 Análise de clusters

Para realização da análise de clusters (HAIR JR et al., 2010), foram excluídos os participantes que tomavam medicamentos antihipertensivos, assim como as observações de cinco participantes sem dados sobre o IMC. Assim, um total de 644 pessoas foram separadas em dois clusters, com o objetivo de se verificar quais as

características que diferenciam os indivíduos com níveis mais baixos de chumbo em sangue (2,16 µg/dL – cluster 1) e as características dos indivíduos com níveis mais elevados de chumbo em sangue (2,99 µg/dL – cluster 2). Inicialmente, as seguintes variáveis categorizadas foram introduzidas na análise: sexo, cor da pele, educação, classe econômica, IMC, consumo de álcool, consumo de leite de vaca, tabagismo, exposição ocupacional ao chumbo, LDL, HDL, colesterol total, triglicerídeos e glicemia, além da hipertensão arterial, PAS e PAD. Os níveis de chumbo em sangue e a idade foram incluídos como variáveis contínuas.

3.10 ASPECTOS ÉTICOS

Em cumprimento às normas da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina com emissão do parecer N° 236/10 (ANEXO 1), registrado no Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos (CAAE n°: 0192.0.268.000-10).

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos da pesquisa e, se concordassem em participar, assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A). Para cada entrevista foram emitidas duas cópias do termo, sendo uma delas fornecida ao participante.

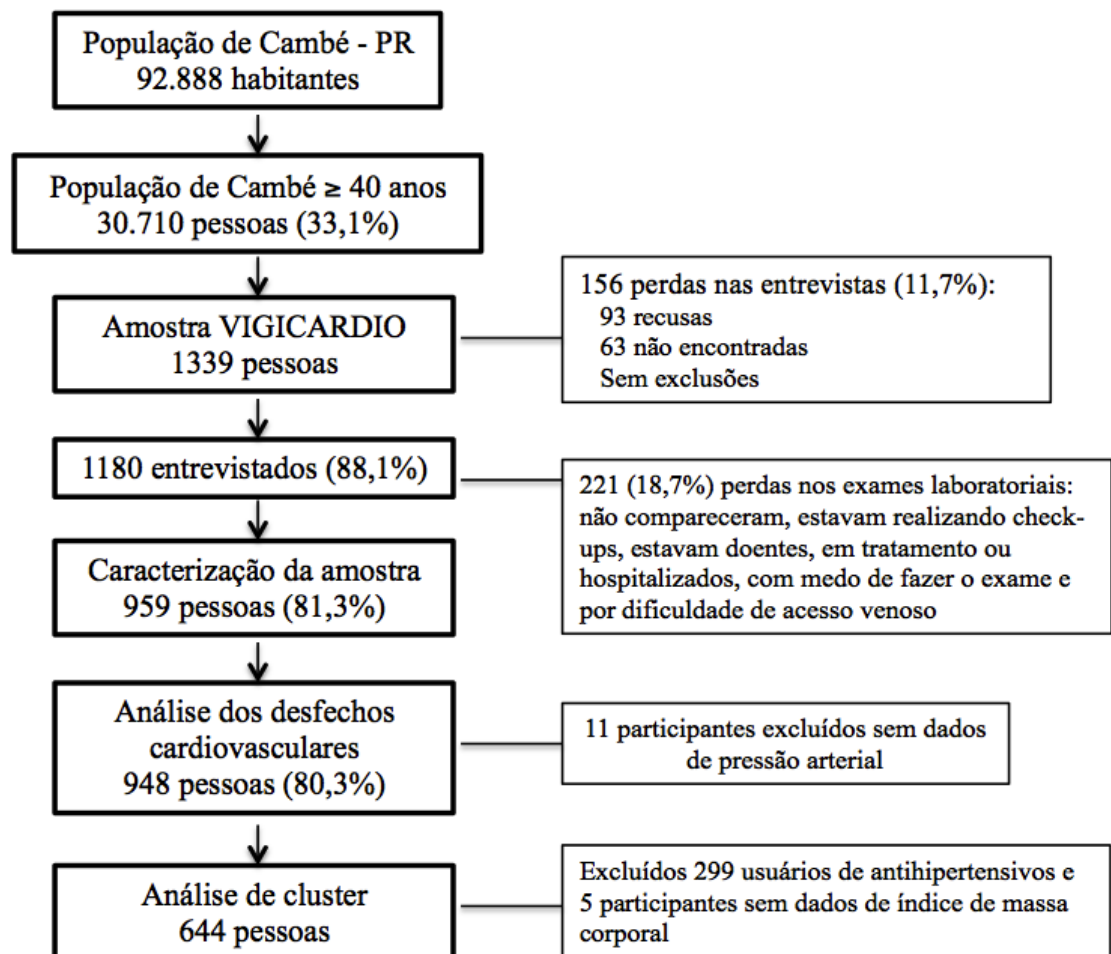
Em relação aos resultados de exames laboratoriais, todos os participantes receberam os resultados de seus exames, sendo que aqueles que tiveram resultados alterados receberam uma carta explicativa, orientando que buscasse o serviço de saúde. As cartas destinadas à participantes cujos exames laboratoriais apresentaram alterações graves foram entregues pessoalmente.

4 RESULTADOS

4.1 Caracterização da população estudada

Entre as 1339 pessoas selecionadas para participarem da pesquisa, 1180 (88,3%) foram entrevistadas. Houve 156 perdas (11,7%) devido a 93 recusas e 63 pessoas que não foram encontradas após ao menos três tentativas em dias e horários alternados. Um total de 14 cuidadores (1,19%) responderam às entrevistas em razão da impossibilidade dos voluntários em participar (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma do processo de composição amostral do estudo, Cambé (PR), 2011.



Entre os entrevistados, foram realizados exames laboratoriais em 959 indivíduos (81,3%), sendo este o número final de pessoas para caracterização da amostra. Para análise dos desfechos cardiovasculares (PAS, PAD e hipertensão arterial) foram excluídos 11 participantes sem resultados de pressão arterial no banco de dados. Na análise de cluster foram excluídos 299 pessoas que referiram utilizar medicamentos antihipertensivos, além de cinco indivíduos que estavam sem dados de IMC. Não houve participantes excluídos do estudo (Figura 3).

A população final selecionada para o estudo (959 pessoas) foi comparável à população da cidade em termos de sexo e idade (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição da população (n e %*) residente em Cambé-PR (Censo 2010), da população da amostra do Projeto VIGICARDIO e da amostra do presente estudo, segundo sexo e faixa etária.

Faixa etária	População ≥ 40 anos de Cambé					Amostra VIGICARDIO					Amostra estudo				
	Total	Homens		Mulheres		Total	Homens		Mulheres		Total	Homens		Mulheres	
		n	%	n	%		n	%	n	%		n	%		
40 a 49	14015	6758	19	7257	21	476	219	19	257	22	388	174	18,1	214	22,3
50 a 59	10274	4849	14	5425	15	365	171	14	194	16	300	133	13,9	167	17,4
60 ou mais	11318	5140	14	6178	17	339	148	13	191	16	271	119	12,4	152	15,9
Total	35607	16747	47	18860	53	1180	538	46	642	54	959	426	44,4	533	55,6

*Percentual calculado com base na população total com 40 anos ou mais de idade.

4.1.1 Caracterização socioeconômica e demográfica da população

A média de idade da população estudada foi de 54,6 anos, com desvio padrão (DP) de 10,36 e mediana de 53,1 anos. Nos homens a média de idade foi de 54,2 anos e nas mulheres de 54,9 anos. Houve predomínio do sexo feminino na amostra (55,6%), assim como na população do município (53,0%). Observou-se maior número de pessoas de cor branca (59,4%), com 4 a 7 anos de estudo (37,5%), incluídos na classe econômica C (54,3%) e vivendo com companheiro (75,7%). Um total de 12,0% relataram trabalhar ou terem trabalhado em atividades que utilizam o chumbo. As variáveis educação, classe socioeconômica, estado civil e exposição ocupacional ao chumbo apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os sexos (Tabela 4).

Tabela 4. Características socioeconômicas e demográficas da população com 40 anos ou mais residentes em Cambé, PR, 2011.

Variáveis	Sexo						p valor*
	Total (959)		Masculino (426)		Feminino (533)		
	n	%	n	%	n	%	
Idade							
40 – 49	388	40,5	174	40,9	214	40,2	0,972
50 – 59	300	31,3	133	31,2	167	31,3	
60 ou mais	271	28,2	119	27,9	152	28,5	
Cor da pele							
Branca	570	59,4	246	57,7	324	60,8	0,341
Não branca	389	40,6	180	42,3	209	39,2	
Educação (anos)							
0 – 3	233	24,3	87	20,4	146	27,4	0,022
4 – 7	360	37,5	171	40,1	189	35,4	
8 – 11	269	28,1	131	30,8	138	25,9	
12 ou mais	97	10,1	37	8,7	60	11,3	
Classe econômica**							
A e B	353	36,8	180	42,3	173	32,5	0,005
C	520	54,3	207	48,6	313	58,8	
D e E	85	8,9	39	9,1	46	8,7	
Estado civil							
Vive com companheiro	726	75,7	371	87,1	355	66,6	<0,001
Vive sem companheiro	233	24,3	55	12,9	178	33,4	
Exposição ocupacional Pb							
Não exposto ao chumbo	844	88,0	331	77,7	513	96,3	<0,001
Exposto ao chumbo	115	12,0	95	22,3	20	3,7	

Pb: chumbo. *Teste de qui-quadrado. ** Classificação segundo ABEP, 2012. Um participante sem resposta nesta variável.

4.1.2 Caracterização da população com exposição ocupacional ao chumbo

Dos 959 participantes, 115 (12,0%) relataram exposição ocupacional ao chumbo, sendo que 9,28% exerceram atividade envolvendo o chumbo no passado e apenas 2,62% exerciam à época da entrevista. Uma pessoa exercia duas atividades laborais atuais e distintas e 12 relataram terem exercido duas ou mais atividades distintas no passado. Assim, um total de 95 homens e 20 mulheres relataram exposição ocupacional ao chumbo (Tabela 5).

A atividade mais exercida foi a operação de corte e solda de peças e chapas metálicas contendo chumbo, seguida pela fabricação de PVC e outros plásticos, pelas fundições secundárias e pela produção de ligas metálicas. No entanto, os níveis médios de chumbo em sangue foram maiores (média geométrica: 23,12 µg/dL) em dois indivíduos que fabricavam

ou recuperavam baterias, seguidos por 10 participantes que exerceram esta mesma atividade no passado (Tabela 5).

Tabela 5. Níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g/dL}$) e distribuição dos participantes expostos ocupacionalmente ao chumbo, de acordo com tipo de atividade e sexo, Cambé, PR, 2011.

Tipos de atividades	Expostos ao chumbo				Ex-expostos ao chumbo			
	Sexo		Valores médios chumbo		Sexo		Valores médios chumbo	
	Masculino	Feminino	MA* Pb	MG* Pb	Masculino	Feminino	MA* Pb	MG* Pb
Total	25	2	5,28	3,61	87	20	3,28	2,39
Fabricação e recuperação de baterias	2	-	23,16	23,12	10	-	8,58	4,59
Fundições secundárias	2	-	4,57	4,29	17	1	3,02	2,52
Produção de ligas	3	-	4,09	3,49	11	2	2,23	2,12
Galvanoplastia	1	-	2,48	2,48	5	4	3,37	2,49
Operação de corte e solda	13	-	4,48	3,88	29	2	3,36	2,87
Fabricação de PVC e outros plásticos	4	2	1,89	1,60	12	10	2,25	1,90
Industria da borracha	-	-	-	-	3	1	2,49	1,88

*MA: média aritmética; MG: média geométrica.

Os participantes que relataram atividade atual com chumbo ($n = 25$) apresentaram níveis mais altos de chumbo em sangue, com diferença estatística significativa em relação aos ex-expostos ($n = 90$) ($p < 0.001$) (Tabela 6).

Ressalta-se que 10 pessoas relataram que exerceram mais de uma atividade envolvendo chumbo no passado e que um participante relatou exercer duas atividades com chumbo à época da entrevista.

Tabela 6. Distribuição dos níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g/dL}$) segundo exposição ocupacional ao chumbo, Cambé, PR, 2011.

Exposição ao chumbo	n	%	Média AM* (DP)	Percentil 50%	Média geométrica (IC 95%)
População total	959	100	2,42 (2,44)	1,94	1,97 (1,89 - 2,04)
População geral (expostos e ex-expostos excluídos)	844	88,0	2,24 (1,68)	1,89	1,89 (1,82 - 1,96)
Expostos + ex-expostos	115	12,0	3,76 (5,20)	2,48	2,64 (2,30 - 3,03)
Expostos	25	2,62	5,28 (5,78)	3,16	3,61 (2,56 - 5,08)
Ex-expostos	90	9,38	3,32 (4,97)	2,36	2,39 (2,07 - 2,75)

*MA: média aritmética.

4.1.3 Caracterização da população segundo variáveis de estilo de vida, de condições de saúde e comorbidades.

A maior parte dos entrevistados relatou nunca ter fumado (52,7%), não consumir bebidas alcoólicas (61,8%), consumir carne vermelha de 1 a 4 vezes na semana (53,9%) e ingerir leite de vaca de 5 a 7 dias na semana (54,3%). Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os sexos, sendo os homens em sua maioria ex-fumantes (38,7%), enquanto a maior parte das mulheres nunca havia fumado (65,5%). O consumo de álcool foi mais prevalente entre os homens (57,3%) comparado às mulheres (22,9%). Em relação aos hábitos alimentares, mais homens consumiam carne vermelha de 5 a 7 dias na semana (45,4%), enquanto mais mulheres relataram consumir leite de vaca de 5 a 7 dias na semana (61,2%) (Tabela 7).

Tabela 7. Caracterização da população de acordo com variáveis de estilo de vida segundo sexo, Cambé, PR, 2011.

Variáveis	Sexo						p valor*
	Total		Masculino		Feminino		
	N	%	n	%	n	%	
Tabagismo							
Nunca fumou	505	52,7	156	36,6	349	65,5	<0,001
Ex-fumante	271	28,2	165	38,7	106	19,9	
Fumante	183	19,1	105	24,7	78	14,6	
Consumo de álcool							
Não consome	593	61,8	182	42,7	411	77,1	<0,001
Consome	366	38,2	244	57,3	122	22,9	
Consumo de carne vermelha**							
Nunca – quase nunca	51	5,3	15	3,5	36	6,8	0,008
1 – 4 dias semana	516	53,9	217	51,1	299	56,1	
5 – 7 dias semana	391	40,8	193	45,4	198	37,1	
Consumo de leite de vaca**							
Nunca – quase nunca	307	32,0	158	37,2	149	27,9	<0,001
1 – 4 dias semana	131	13,7	73	17,2	58	10,9	
5 – 7 dias semana	520	54,3	194	45,6	326	61,2	

*Teste de qui-quadrado. **Um participante sem resposta nestas variáveis (n = 958).

Entre as comorbidades, a PAS (≥ 140 mm Hg) ou a PAD elevadas (≥ 90 mm Hg), isoladamente, foram encontradas em 36,4% e 24,7% dos participantes, respectivamente. A hipertensão arterial foi detectada em 54,7% dos entrevistados. Não houve diferença significativa entre os sexos em relação a hipertensão arterial (Tabela 8).

Tabela 8. Caracterização da população de acordo com variáveis de condições de saúde e comorbidades, Cambé, PR, 2011.

Variáveis	Sexo						p valor*
	Total		Masculino		Feminino		
	n	%	n	%	n	%	
Pressão arterial sistólica**							
< 140 mm Hg	603	63,6	249	59,1	354	67,2	0,011
≥ 140 mm Hg	345	36,4	172	40,9	173	32,1	
Pressão arterial diastólica**							
< 90 mm Hg	714	75,3	301	71,5	413	78,4	0,015
≥ 90 mm Hg	234	24,7	120	28,5	114	21,6	
Hipertensão arterial***							
Não	429	45,3	180	42,8	249	47,2	0,167
Sim	519	54,7	241	57,2	278	52,8	
Colesterol total							
< 200 mg/dL	455	47,5	223	52,4	232	43,5	0,007
≥ 200 mg/dL	504	52,5	203	47,6	301	56,5	
LDL****							
< 160 mg/dL	775	83,5	343	85,3	432	82,1	0,194
≥ 160 mg/dL	153	16,5	59	14,7	94	17,9	
HDL							
Homens ≥ 40 ou mulheres ≥ 50	487	50,8	247	58,0	240	45,0	<0,001
Homens < 40 ou mulheres < 50	472	49,2	179	42,0	293	55,0	
Triglicerídeos							
< 150 mg/dL	630	65,7	267	62,7	363	68,1	0,078
≥ 150 mg/dL	329	34,3	159	37,3	170	31,9	
Glicemia							
< 100 mg/dL	505	52,7	204	47,9	301	56,5	0,008
≥ 100 mg/dL	454	47,3	222	52,1	232	43,5	
Índice de massa corporal*****							
Normal (0 a < 25)	290	30,7	147	35,2	143	27,1	
Sobrepeso (25 a > 30)	359	38,0	173	41,4	186	35,3	<0,001
Obeso (≥ 30)	296	31,3	98	23,4	198	37,6	

*Teste de qui-quadrado. **11 participantes sem resposta nestas variáveis (n = 948). ***Hipertensão arterial definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mm Hg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mm Hg ou uso de medicação antihipertensiva. ****31 participantes sem dados nesta variável (n = 928). *****14 participantes sem dados nesta variável (n = 945).

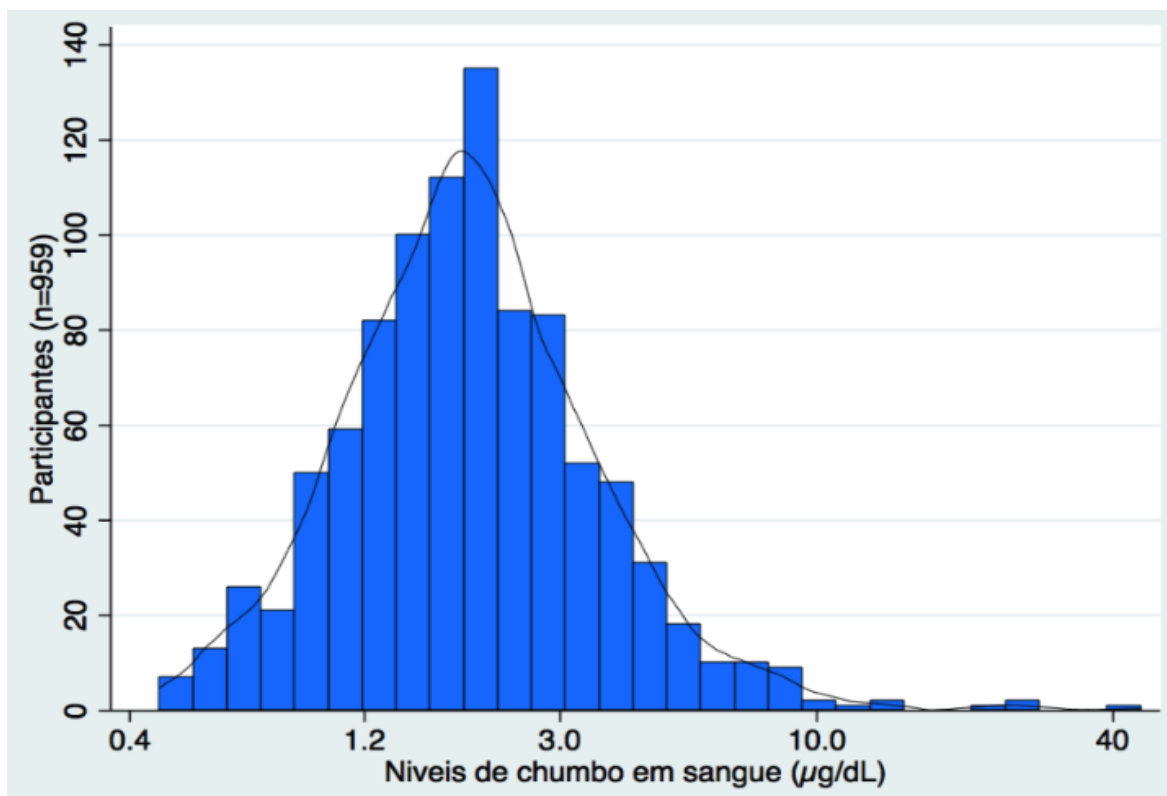
Com referência ao perfil lipídico, mais da metade dos participantes (52,2%) apresentaram colesterol total elevado (≥ 200 mg/dL). A glicemia estava alterada (≥ 100 mg/dL) em 47,3% das pessoas e 38,0% tinham sobrepeso (IMC entre 25 a 30) (Tabela 8).

As variáveis PAS e PAD, colesterol total, HDL, glicemia e IMC apresentaram diferença estatística significativa entre os sexos. Elevação na PAS e PAD e na glicemia foi mais frequente nos homens, enquanto alterações no colesterol total, no HDL e a obesidade foram detectadas em mais mulheres em relação aos homens (Tabela 8).

4.2 Caracterização da população de acordo com os níveis de chumbo em sangue

A média geométrica dos níveis de chumbo em sangue foi de 1,97 $\mu\text{g/dL}$ (IC 95%, 1,90-2,04 $\mu\text{g/dL}$), com valor mínimo de 0,46 e máximo de 45,62 $\mu\text{g/dL}$, conforme distribuição representada na Figura 4.

Figura 4. Distribuição dos níveis de chumbo em sangue na população com 40 anos ou mais, Cambé, PR, 2011.



Os valores de chumbo em sangue foram mais altos em homens em relação às mulheres e nos participantes com idade entre 50 a 59 anos. Fumantes, consumidores de bebidas alcoólicas, juntamente aqueles que consomem carne vermelha de 5 a 7 dias na semana tinham níveis de chumbo em sangue mais elevados em relação aos que nunca fumaram ou aos ex-fumantes, aos que não bebem e aos que consomem carne vermelha com menor frequência. O maior consumo de leite de vaca esteve associado a níveis mais baixos de chumbo em sangue (Tabela 9).

A classe econômica não foi associada aos níveis de chumbo em sangue ($p = 0,265$), enquanto as variáveis cor da pele e educação, embora não significantes, apresentaram valores de p mais próximos de 0,05. Indivíduos não-brancos tinham níveis mais elevados de chumbo quando comparados aos brancos, e aqueles com maior escolaridade tinham níveis mais baixos de chumbo em relação aos participantes com menos anos de estudo (Tabela 9).

Observou-se diferença estatística significativa ($p < 0,001$) entre os níveis de chumbo em sangue daqueles que eram ex-trabalhadores de indústrias que utilizam chumbo nos seus processos ($3,32 \mu\text{g/dL}$) e aqueles atualmente empregados neste tipo de atividade ($5,28 \mu\text{g/dL}$).

Tabela 9. Níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g/dL}$) de acordo com características socioeconômicas e de estilo de vida dos participantes, Cambé, PR, 2011.

Características	n (%)	Percentil 50%	Intervalo interquartil	Valores mín - máx	Média geométrica (IC95%)	p valor *
Total	959 (100)	1,94	1,44	0,46 – 45,62	1,97 (1,90-2,04)	
Sexo						
Masculino	426 (44,4)	2,48	1,75	0,65 – 45,62	2,59 (2,46-2,73)	<0,001
Feminino	533 (55,6)	1,59	0,99	0,46 – 27,91	1,58 (1,51-1,65)	
Idade (anos)						
40 – 49	388 (40,5)	1,83	1,46	0,48 – 27,91	1,84 (1,73-1,96)	0,002
50 – 59	300 (31,3)	2,08	1,44	0,54 – 21,83	2,13 (2,00-2,27)	
60 ou mais	271 (28,2)	1,94	1,36	0,46 – 45,62	1,98 (1,84-2,12)	
Cor da pele						
Branca	570 (59,4)	1,87	1,40	0,46 – 45,62	1,89 (1,80-1,98)	0,096
Não branca	389 (40,6)	2,03	1,41	0,49 – 24,49	2,09 (1,97-2,22)	
Educação						
0 – 3	233 (24,3)	1,99	1,28	0,46 – 10,78	1,94 (1,81-2,09)	0,056
4 – 7	360 (37,5)	1,94	1,51	0,51 – 45,62	2,01 (1,88-2,14)	
8 – 11	269 (28,1)	1,97	1,64	0,49 – 27,91	2,03 (1,88-2,19)	
12 ou mais	97 (10,1)	1,74	0,94	0,68 – 8,79	1,72 (1,56-1,90)	
Classe econômica **						
A e B	353 (36,8)	1,96	1,44	0,48 – 45,62	1,97 (1,85-2,10)	0,265
C	520 (54,3)	1,96	1,48	0,46 – 13,03	1,98 (1,88-2,08)	
D e E	85 (8,9)	1,74	1,20	0,51 – 24,49	1,85 (1,61-2,11)	
Estado civil						
Vive com companheiro	726 (75,7)	1,98	1,50	0,48 – 45,62	2,00 (1,92-2,09)	0,415
Vive sem companheiro	233 (24,3)	1,84	1,32	0,46 – 27,91	1,87 (1,73-2,02)	
Exposição ocupacional Pb						
Sim	115 (12,0)	2,48	2,11	0,7 – 45,62	2,64 (2,30-3,03)	<0,001
Não	844 (88,0)	1,89	1,35	0,46 – 27,91	1,89 (1,82-1,96)	
Tabagismo						
Nunca fumou	505 (52,6)	1,70	1,10	0,46 – 45,62	1,68 (1,60-1,76)	<0,001
Ex-fumante	271 (28,3)	2,05	1,57	0,56 – 8,53	2,12 (1,99-2,26)	
Fumante	183 (19,1)	2,64	2,18	0,87 – 27,91	2,73 (2,50-2,98)	
Consumo de álcool						
Não consome	593 (61,8)	1,73	1,17	0,46 – 27,91	1,75 (1,67-1,83)	<0,001
Consome	366 (38,2)	2,27	1,75	0,56 – 45,62	2,39 (2,24-2,54)	
Consumo carne vermelha ***						
Nunca – quase nunca	51 (5,32)	1,74	0,97	0,48 – 4,61	1,71 (1,48-1,97)	0,040
1 – 4 dias semana	516 (53,9)	1,90	1,50	0,46 – 21,83	1,91 (1,81-2,01)	
5 – 7 dias semana	391 (40,8)	2,01	1,40	0,54 – 45,62	2,09 (1,97-2,21)	
Consumo leite de vaca ***						
Nunca – quase nunca	307 (32,0)	2,24	1,84	0,49 – 45,62	2,37 (2,21-2,55)	<0,001
1 – 4 dias semana	131 (13,7)	2,12	1,45	0,54 – 13,03	2,15 (1,95-2,36)	
5 – 7 dias semana	520 (54,3)	1,74	1,13	0,46 – 21,83	1,72 (1,64-1,81)	

IC: intervalo de confiança; Pb: chumbo. *Teste *t*-Student e teste de Kruskal-Wallis. **Segundo ABEP, 2012. Um participante sem dados nesta variável. ***Um participante sem dados nestas variáveis (n = 958).

Em relação às comorbidades, os valores de chumbo em sangue foram significativamente mais altos em indivíduos com PAS e PAD elevadas em relação aqueles sem estas alterações, naqueles com níveis de HDL normais e com IMC também considerado normal, quando comparados aos indivíduos com HDL baixo e com IMC superior a 25 (Tabela 10).

Tabela 10. Níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g}/\text{dL}$) segundo variáveis referentes às condições de saúde e comorbidades, Cambé, PR, 2011.

Características	n (%)	Percentil 50%	Intervalo interquartil	Valores mín - máx	Média geométrica (IC95%)	p valor *
Total	948 (100)	1,94	1,44	0,46 – 45,62	1,97 (1,90-2,04)	
Pressão arterial sistólica						
< 140 mm Hg	603 (63,6)	1,88	1,39	0,48 – 27,91	1,86 (1,78-1,95)	<0,001
≥ 140 mm Hg	345 (36,4)	2,07	1,58	0,46 – 45,62	2,16 (2,02-2,31)	
Pressão arterial diastólica						
< 90 mm Hg	714 (75,3)	1,86	1,35	0,46 – 45,62	1,86 (1,79-1,94)	<0,001
≥ 90 mm Hg	234 (24,7)	2,19	1,73	0,50 – 24,49	2,31 (2,13-2,51)	
Hipertensão arterial**						
Não	429 (45,3)	1,88	1,46	0,49 – 27,91	1,88 (1,77-1,98)	0,099
Sim	519 (54,7)	2,00	1,47	0,46 – 45,62	2,04 (1,94-2,15)	
Colesterol total						
< 200 mg/dL	452 (47,7)	1,88	1,48	0,49 – 27,91	1,90 (1,80-2,01)	0,188
≥ 200 mg/dL	496 (52,3)	1,99	1,36	0,46 – 45,62	2,03 (1,92-2,14)	
LDL***						
< 160 mg/dL	767 (83,5)	1,91	1,43	0,46 – 27,91	1,92 (1,84-2,00)	0,574
≥ 160 mg/dL	151 (16,5)	2,02	1,37	0,60 – 12,88	2,08 (1,90-2,27)	
HDL						
Homens ≥ 40 ou mulheres ≥ 50	483 (50,9)	2,04	1,68	0,49 – 27,91	2,14 (2,02-2,26)	0,003
Homens < 40 ou mulheres < 50	465 (49,1)	1,84	1,18	0,46 – 45,62	1,80 (1,71-1,90)	
Triglicerídeos						
< 150 mg/dL	622 (65,6)	1,89	1,51	0,48 – 27,91	1,94 (1,85-2,03)	0,296
≥ 150 mg/dL	326 (34,4)	2,01	1,31	0,46 – 45,62	2,02 (1,90-2,16)	
Glicemia						
< 100 mg/dL	497 (51,8)	1,85	1,39	0,49 – 27,91	1,91 (1,81-2,01)	0,323
≥ 100 mg/dL	462 (48,2)	1,99	1,45	0,46 – 45,62	2,03 (1,92-2,14)	
Índice massa corporal****						
Normal (0 a < 25)	289 (30,8)	1,96	1,74	0,49 – 27,91	2,10 (1,95-2,26)	0,004
Sobrepeso (25 a > 30)	357 (38,1)	2,03	1,40	0,50 – 21,83	2,02 (1,90-2,14)	
Obeso (≥ 30)	291 (31,1)	1,85	1,15	0,46 – 45,62	1,95 (1,37-2,78)	

IC: intervalo de confiança. *Teste *t*-Student e teste de Kruskal-Wallis. **Hipertensão arterial definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mm Hg ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mm Hg ou uso de medicação antihipertensiva. ***30 participantes sem dados nesta variável (n = 918). ****11 participantes sem dados nesta variável (n = 937).

4.3 Associação entre níveis de chumbo em sangue e variáveis sociodemográficas e de estilo de vida

A análise de regressão multivariada ajustada confirmou alguns dos resultados encontrados na análise bivariada: níveis mais altos de chumbo em sangue em homens em relação às mulheres, em pessoas mais velhas, em fumantes e consumidores de bebidas alcoólicas, e em pessoas que consomem leite de vaca com menos frequência. Entretanto, as variáveis cor da pele, exposição ocupacional ao chumbo, maior consumo de carne vermelha e

a categoria dos ex-fumantes perderam a significância da associação com os níveis de chumbo em sangue após ajuste (Modelo 1). No Modelo 2, identificou-se concentrações mais altas de chumbo em sangue em não-brancos quando comparados aos brancos, em ex-fumantes e em pessoas atualmente empregadas ou que trabalhavam no passado em indústrias que utilizam chumbo (Tabela 11).

Tabela 11. Razão das médias geométricas (IC 95%) dos níveis de chumbo em sangue segundo variáveis socioeconômicas e de estilo de vida.

	N	%	Dados brutos	Modelo 1*	Modelo 2**
			Razão (IC95%)	Razão (IC95%)	Razão (IC95%)
Sexo					
Feminino	533	44,4	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Masculino	426	55,6	1,65 (1,54-1,76)	1,45 (1,34-1,56)	1,61 (1,50-1,73)
Idade (anos)					
40 – 49	388	40,5	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
50 – 59	300	31,3	1,16 (1,06-1,26)	1,18 (1,09-1,28)	1,16 (1,06-1,26)
60 ou mais	271	28,2	1,07 (0,98-1,18)	1,18 (1,08-1,29)	1,10 (1,00-1,20)
Cor da pele					
Não branca	389	40,6	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Branca	570	59,4	0,90 (0,84-0,98)	0,95 (0,89-1,02)	0,92 (0,85-0,99)
Educação					
0 – 3	233	24,3	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
4 – 7	360	37,5	1,03 (0,94-1,14)	0,99 (0,91-1,09)	1,00 (0,91-1,11)
8 – 11	269	28,1	1,04 (0,94-1,16)	1,04 (0,94-1,16)	1,01 (0,91-1,12)
12 ou mais	97	10,1	0,89 (0,77-1,02)	0,97 (0,83-1,12)	0,90 (0,78-1,03)
Classe econômica***					
A e B	353	36,8	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
C	520	54,3	1,00 (0,93-1,09)	1,02 (0,94-1,10)	1,00 (0,93-1,09)
D e E	85	8,9	0,94 (0,81-1,08)	1,00 (0,88-1,15)	0,96 (0,84-1,11)
Exposição ocupacional Pb					
Não	844	88,0	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Sim	115	12,0	1,40 (1,25-1,57)	1,10 (0,99-1,23)	1,14 (1,02-1,27)
Tabagismo					
Nunca fumou	505	52,6	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Ex-fumante	271	28,3	1,26 (1,16-1,37)	1,06 (0,98-1,15)	1,23 (1,14-1,34)
Fumante	183	19,1	1,63 (1,48-1,79)	1,35 (1,23-1,48)	1,59 (1,45-1,75)
Consumo de álcool					
Não consome	593	61,8	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
Consome	366	38,2	1,37 (1,27-1,47)	1,12 (1,05-1,21)	1,34 (1,24-1,44)
Consumo carne vermelha****					
Nunca – quase nunca	51	5,32	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
1 – 4 dias semana	516	53,9	1,12 (0,94-1,33)	1,05 (0,91-1,22)	1,08 (0,91-1,28)
5 – 7 dias semana	391	40,8	1,22 (1,03-1,45)	1,07 (0,92-1,25)	1,18 (0,99-1,40)
Consumo leite de vaca****					
Nunca – quase nunca	307	32,0	1,00 (referência)	1,00 (referência)	1,00 (referência)
1 – 4 dias semana	131	13,7	0,91 (0,80-1,02)	0,89 (0,80-0,99)	0,91 (0,81-1,03)
5 – 7 dias semana	520	54,3	0,73 (0,67-0,79)	0,81 (0,76-0,88)	0,74 (0,68-0,80)

IC: intervalo de confiança; Pb: chumbo. *Ajustado por sexo, idade, raça, educação, classe socioeconômica, tabagismo, consumo de álcool, exposição ocupacional ao chumbo, consumo de carne vermelha e consumo de leite de vaca.

**Ajustado por exposição ocupacional ao chumbo (sim/não) e sexo (masculino e feminino).

***De acordo com ABEP, 2012. Um participante sem dados nesta variável (n = 958).

****Um participante sem dados nestas variáveis (n = 958).

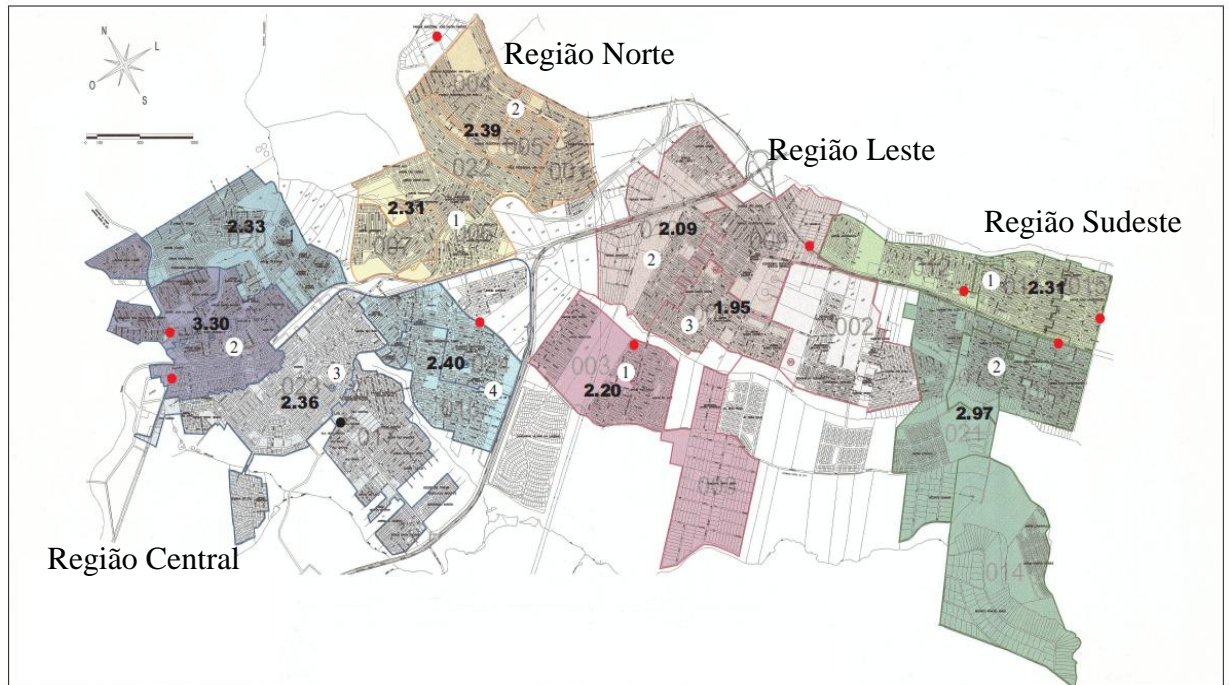
A seguir, foi realizada uma análise adicional na qual foram excluídos os 95 homens com exposição ocupacional atual ou passada ao chumbo. A média geométrica encontrada foi mais baixa, de 1,88 µg/dL (IC 95%: 1,81 – 1,95 µg/dL). Assim como observado na análise anterior, os níveis de chumbo em sangue foram positivamente associados à idade (50 a 59 anos), ao sexo masculino, ao tabagismo, ao consumo de bebidas alcoólicas e ao menor consumo de leite de vaca ($p < 0,001$).

4.4 Análise da distribuição dos níveis de chumbo em sangue de acordo com local de residência e sua proximidade de indústrias que utilizam chumbo

A localização dos estabelecimentos que utilizam chumbo, de acordo com classificação do CNAE, e os níveis de chumbo em sangue dos participantes foram identificados no mapa do município. O maior nível médio de chumbo em sangue (3,30 µg/dL) foi encontrado na área (2) da região Central, e a menor média (1,95 µg/dL) foi identificada na área (3) da região Leste. Entretanto, considerando-se todas as regiões, a região Sudeste do município teve a maior média de chumbo em sangue (2,64 µg/dL) e a região Leste teve a menor média (2,08 µg/dL) (Figura 5).

Havia um total de 10 indústrias localizadas na área urbana do município, das quais nove foram classificadas como tornearia, usinagem e solda, e uma foi classificada como fabricante de fios, cabos e condutores elétricos, referentes ao número 2639 do CNAE (BRASIL, 2014b). Não foram localizadas, na área urbana de Cambé, fábricas de produção ou reciclagem de baterias com registro no CNAE.

Figura 5. Níveis de chumbo em sangue ($\mu\text{g}/\text{dL}$) por áreas (1, 2 e 3) das regiões Norte, Leste, Sudeste e Central de Cambé, 2011.



- **Indústrias de tornearia, usinagem e soldagem.**
- Indústrias de fabricação de fios, cabos e condutores.

4.5 Associação entre níveis de chumbo em sangue e níveis pressóricos

4.5.1 Pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica e níveis de chumbo em sangue

Na análise multivariada, o nível de chumbo em sangue foi significativamente associado à PAS nos Modelos 1 a 3, mas não nos Modelos 4 e 5 (Tabela 12). No Modelo 5, no qual a variável exposição ocupacional ao chumbo foi incluída, o chumbo sanguíneo não foi associado à PAS ($p = 0,087$), enquanto outras variáveis apresentaram significância: idade ($p < 0,001$), cor da pele ($p = 0,035$), uso de medicamento antihipertensivo ($p < 0,001$), glicemia ($p = 0,001$), consumo de álcool ($p < 0,001$) e IMC ($p < 0,001$).

O nível de chumbo em sangue foi significativamente associado à PAD em todos os Modelos (Tabela 13). No Modelo 5, o valor de p foi 0,015, enquanto outras variáveis que

também apresentaram associação significativa com a PAD foram: idade ($p = 0,004$), cor da pele ($p = 0,021$), colesterol total ($p < 0,001$), ser ex-fumante ($p = 0,030$), consumo de bebidas alcoólicas ($p = 0,002$), IMC ($p < 0,001$) e uso de medicamento antihipertensivo ($p = 0,033$). A variável exposição ocupacional ao chumbo não apresentou associação significativa com os desfechos analisados (PAS; $p = 0,877$) e (PAD; $p = 0,821$).

Tabela 12. Coeficientes de regressão linear múltipla para níveis de chumbo em sangue e pressão arterial sistólica, Cambé, PR, 2011.

Pressão Arterial Sistólica				
	Modelo 1* (R² 0,16)		Modelo 2** (R² 0,16)	
	β	Valor p	β	Valor p
Chumbo em sangue, µg/dL	-4,55x10 ⁻⁵	0,013	-4,43x10 ⁻⁵	0,015
Sexo				
Feminino	0		0	
Masculino	8,70 x 10 ⁻⁶	0,922	8,45x10 ⁻⁶	0,924
Idade, anos	-3,89x10 ⁻⁵	< 0,001	-3,53x10 ⁻⁵	< 0,001
Uso de antihipertensivo				
Não	0		0	
Sim	-6,69x10 ⁻⁴	< 0,001	-6,51x10 ⁻⁴	< 0,001
Cor da pele				
Não branca			0	
Branca			1,73x10 ⁻⁴	0,064
Educação (anos de estudo)			2,10x10 ⁻⁵	0,139
Classe econômica			5,50x10 ⁻⁶	0,555
	Modelo 3*** (R² 0,19)		Modelo 4**** (R² 0,22)	
	β	Valor p	β	Valor p
Chumbo em sangue, µg/dL	-3,70x10 ⁻⁵	0,039	-1,41x10 ⁻⁵	0,086
Sexo				
Feminino	0		0	
Masculino	-2,85x10 ⁻⁵	0,747	-2,31x10 ⁻⁶	0,953
Idade, anos	-3,52x10 ⁻⁵	< 0,001	-1,75x10 ⁻⁵	<0,001
Uso de antihipertensivo				
Não	0		0	
Sim	-5,71x10 ⁻⁴	< 0,001	-2,51x10 ⁻⁴	< 0,001
Cor da pele				
Não branca	0		0	
Branca	1,78x10 ⁻⁴	0,054	8,69x10 ⁻⁵	0,035
Educação (anos de estudo)	1,66x10 ⁻⁵	0,234	9,53x10 ⁻⁶	0,129
Classe econômica	4,58x10 ⁻⁶	0,620	3,86x10 ⁻⁶	0,353
Colesterol Total (µg/dL)	-2,47x10 ⁻⁶	0,033	-9,88x10 ⁻⁷	0,056
Triglicerídeos (µg/dL)	-5,91x10 ⁻⁷	0,068	-2,01x10 ⁻⁸	0,166
Glicemia (µg/dL)	-6,78x10 ⁻⁶	< 0,001	-2,384x10 ⁻⁶	0,001
Tabagismo				
Nunca fumou			0	
Ex-fumante			-3,26x10 ⁻⁵	0,482
Fumante			3,93x10 ⁻⁵	0,473
Consumo de álcool				
Não consome			0	
Consome			-1,67x10 ⁻⁵	<0,001
Índice de massa corporal			-1,39x10 ⁻⁵	<0,001

R²: Coeficiente de determinação.

*Modelo 1: ajustado para chumbo em sangue, idade (anos), sexo e uso de medicamento antihipertensivo.

**Modelo 2: ajustado para Modelo 1 + cor + educação + classe econômica.

***Modelo 3: ajustado para Modelo 2 + colesterol total + triglicerídeos + glicemia.

****Modelo 4: ajustado para Modelo 3 + tabagismo + consumo de álcool + índice de massa corporal.

Tabela 13. Coeficientes de regressão linear múltipla para níveis de chumbo em sangue e pressão arterial diastólica, Cambé, PR, 2011.

Pressão Arterial Diastólica				
	Modelo 1* (R² 0,03)		Modelo 2** (R² 0,03)	
	β	Valor p	β	Valor p
Chumbo em sangue, µg/dL	9,23x10 ⁻⁴	<0,001	8,96x10 ⁻⁴	0,001
Sexo				
Feminino	0		0	
Masculino	1,72x10 ⁻³	0,210	1,81x10 ⁻³	0,189
Idade, anos	-2,51x10 ⁻⁴	<0,001	-2,55x10 ⁻⁴	<0,001
Uso de antihipertensivo				
Não	0		0	
Sim	-5,71x10 ⁻⁴	< 0,001	4,62x10 ⁻³	0,003
Cor da pele				
Não branca			0	0,030
Branca			-3,13x10 ⁻⁴	
Educação (anos de estudo)				
			-6,40x10 ⁻⁵	0,769
Classe econômica				
			-7,33x10 ⁻⁵	0,611
	Modelo 3*** (R² 0,05)		Modelo 4**** (R² 0,08)	
	β	Valor p	β	Valor p
Chumbo em sangue, µg/dL	7,93x10 ⁻⁴	0,004	6,87x10 ⁻⁴	0,015
Sexo				
Feminino	0		0	0,165
Masculino	2,24x10 ⁻³	0,100	1,88x10 ⁻³	
Idade, anos	-2,55x10 ⁻⁴	<0,001	-2,22x10 ⁻⁵	0,004
Uso de antihipertensivo				
Não	0		0	
Sim	3,78x10 ⁻³	0,015	3,38x10 ⁻³	0,034
Cor da pele				
Não branca	0	0,027	0	0,022
Branca	-3,14x10 ⁻³		-3,25x10 ⁻⁴	
Educação (anos de estudo)				
	-2,41x10 ⁻⁵	0,911	-5,64x10 ⁻⁵	0,793
Classe econômica				
	-5,25x10 ⁻⁵	0,713	-7,11x10 ⁻⁵	0,618
Colesterol Total (µg/dL)	5,98x10 ⁻⁵	<0,001	5,90x10 ⁻⁵	<0,001
Triglicerídeos (µg/dL)	5,33x10 ⁻⁶	0,287	2,03x10 ⁻⁷	0,683
Glicemia (µg/dL)	7,06x10 ⁻⁵	0,005	4,50x10 ⁻⁵	0,075
Tabagismo				
Nunca fumou			0	
Ex-fumante			3,42x10 ⁻³	0,031
Fumante			2,32x10 ⁻³	0,216
Consumo de álcool				
Não consome			0	
Consome			4,38x10 ⁻³	0,002
Índice de massa corporal				
			5,51x10 ⁻⁴	<0,001

R²: Coeficiente de determinação.

*Modelo 1: ajustado para chumbo em sangue, idade (anos), sexo e uso de medicamento antihipertensivo.

**Modelo 2: ajustado para Modelo 1 + cor + educação + classe econômica.

***Modelo 3: ajustado para Modelo 2 + colesterol total + triglicerídeos + glicemia.

****Modelo 4: ajustado para Modelo 3 + tabagismo + consumo de álcool + índice de massa corporal.

4.5.2 Hipertensão arterial e níveis de chumbo em sangue

Antes que os níveis de chumbo em sangue fossem incorporados ao modelo de regressão logística, os fatores que independentemente elevaram o OR para hipertensão arterial foram: apresentar idade mais elevada, 4 a 7 anos de escolaridade, pertencer à classe econômica C, ser ex-fumante, ter triglicérides, glicemia e IMC elevados. A inclusão do chumbo no Modelo não alterou as associações existentes com a idade, educação, níveis de triglicérides e IMC. Para os participantes pertencentes ao quarto quartil de chumbo em sangue, o OR ajustado para hipertensão arterial foi mais alto e a significância permaneceu mesmo após o ajuste (Tabela 14).

No Modelo ajustado também para exposição ocupacional ao chumbo, os participantes do quarto quartil de chumbo em sangue ainda apresentaram OR para hipertensão arterial significativo (OR: 1,89; IC 95%: 1,22-2,93), comparado aos participantes do primeiro quartil. A variável exposição ocupacional ao chumbo não foi associada à hipertensão arterial nesta análise (OR: 0,96; IC 95%: 0,62-1,49).

Tabela 14. Odds Ratios para hipertensão arterial na população urbana com 40 anos ou mais (n = 948) do município de Cambé, PR, 2011.

	Odds Ratios (IC 95%)	
	Não ajustado	Modelo 1*
Quartis de chumbo em sangue, (µg/dL)		
1	1,0	1,0
2	1,31 (0,91 – 1,88)	1,26 (0,84 – 1,90)
3	1,33 (0,93 – 1,91)	1,16 (0,77 – 1,75)
4	1,56 (1,08 – 2,24)	1,88 (1,21 – 2,91)
Sexo		
Feminino	1,0	1,0
Masculino	0,81 (0,62 – 1,04)	0,87 (0,65 – 1,16)
Idade		
40 – 49	1,0	1,0
50 – 59	2,06 (1,51 – 2,80)	1,81 (1,29 – 2,54)
60 ou mais	5,34 (3,76 – 7,58)	3,82 (2,54 – 5,74)
Educação		
0 – 3 anos	1,0	1,0
4 – 7 anos	0,41 (0,29 – 0,59)	0,65 (0,43 – 0,97)
8 – 11 anos	0,29 (0,20 – 0,43)	0,60 (0,38 – 0,96)
12 ou mais	0,35 (0,21 – 0,57)	0,73 (0,38 – 1,41)
Classe econômica		
A e B	1,0	1,0
C	1,63 (1,24 – 2,15)	1,35 (0,97 – 1,87)
D e E	1,06 (0,66 – 1,70)	1,11 (0,62 – 2,02)
Colesterol total		
< 200 mg/dL	1,0	1,0
≥ 200 mg/dL	1,26 (0,97 – 1,63)	1,09 (0,80 – 1,48)
Triglicerídeos		
< 150 mg/dL	1,0	1,0
≥ 150 mg/dL	1,95 (1,48 – 2,57)	1,49 (1,06 – 2,09)
Glicemia		
< 100 mg/dL	1,0	1,0
≥ 100 mg/dL	2,08 (1,60 – 2,69)	1,33 (0,99 – 1,80)
HDL		
Homens ≥ 40 ou mulheres ≥ 50	1,0	1,0
Homens < 40 ou mulheres < 50	1,26 (0,97 – 1,62)	1,06 (0,77 – 1,47)
Tabagismo		
Nunca fumou	1,0	1,0
Ex-fumante	1,49 (1,10 – 2,02)	1,20 (0,85 – 1,71)
Fumante	0,75 (0,53 – 1,05)	0,2 (0,48 – 1,07)
Consumo de álcool		
Não Consome	1,0	1,0
Consome	0,77 (0,59 – 1,01)	0,90 (0,66 – 1,23)
Índice massa corporal		
Normal (0 a < 25)	1,0	1,0
Sobrepeso (25 a < 30)	1,83 (1,34 – 2,51)	1,66 (1,16 – 2,38)
Obeso (≥ 30)	3,03 (2,16 – 4,26)	2,77 (1,86 – 4,11)

*Ajustado para idade, sexo, educação, classe socioeconômica, índice de massa corporal (calculado como peso em Kg dividido pela altura em metros ao quadrado), tabagismo, consumo de álcool, colesterol total, triglicerídeos, glicemia, HDL.

Os adultos do mais alto quartil de chumbo em sangue apresentaram OR para hipertensão arterial significativamente elevado em relação aos participantes do primeiro quartil de chumbo em sangue, com aumento gradativo entre os quartis (quartil 2: OR, 1,16

(0,77-1,74); quartil 3: OR, 1,15 (0,76-1,74); quartil 4: OR, 1,82 (1,17-2,82), p-trend = 0,011) (Tabela 15).

Também foi realizada uma análise de regressão logística na qual foi excluído o participante com nível de chumbo em sangue mais alto (45,62 µg/dL). Os resultados mostraram que mesmo após ajuste, adultos do quarto quartil de chumbo em sangue ainda apresentaram OR significativo de 1,84 (IC 95% 1,19-2,84) em relação aos do menor quartil.

4.5.3 Pressão arterial sistólica e diastólica elevadas e níveis de chumbo em sangue

Para PAS elevada apenas o OR do Modelo não ajustado foi significativamente maior nos quartis 3 e 4 em relação ao quartil 1. O OR ajustado para PAD elevada foi mais alto para os participantes no maior quartil de chumbo em sangue em relação aos participantes do quartil 1 (Tabela 15).

Tabela 15. Odds ratios para hipertensão arterial, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica elevadas por quartis de chumbo em sangue ($\mu\text{g}/\text{dL}$).

	Quartis de chumbo em sangue			
	Quartil 1 (n = 238)	Quartil 2 (n = 236)	Quartil 3 (n = 237)	Quartil 4 (237)
Chumbo em sangue, média (range), $\mu\text{g}/\text{dL}$	1,00 (0,46-1,32)	1,64 (1,33-1,93)	2,28 (1,94-2,76)	4,77 (2,77-45,62)
Hipertensão arterial*, OR (IC 95%)^a	1,0	1,25 (0,87-1,79)	1,35 (0,94-1,93)	1,52 (1,06-2,19)
Hipertensão arterial*, OR (IC 95%)^b	1,0	1,16 (0,77-1,74)	1,15 (0,76-1,74)	1,81 (1,17-2,80)
Hipertensão arterial*, OR (IC 95%)^c	1,0	1,16 (0,77-1,74)	1,15 (0,76-1,74)	1,82 (1,17-2,82)
	Quartil 1 (n = 163)	Quartil 2 (n = 162)	Quartil 3 (n = 162)	Quartil 4 (n = 162)
Chumbo em sangue, média (range), $\mu\text{g}/\text{dL}$	0,99 (0,49-1,33)	1,66 (1,34-1,96)	2,31 (1,97-2,82)	4,83 (2,83-27,91)
PAS \geq 140 mmHg, OR (95% CI)^{**a}	1,0	1,15 (0,69-1,93)	1,81 (1,10-2,97)	1,95 (1,19-3,19)
PAS \geq 140 mmHg, OR (95% CI)^{**d}	1,0	0,88 (0,50-1,55)	1,09 (0,61-1,93)	1,39 (0,75-2,58)
PAD \geq 90 mmHg, OR (95% CI)^{**a}	1,0	1,24 (0,70-2,19)	1,68 (0,96-2,93)	2,57 (1,51-4,39)
PAD \geq 90 mmHg, OR (95% CI)^{**d}	1,0	1,08 (0,59-1,99)	1,32 (0,71-2,46)	2,31 (1,21-4,41)

Abreviaturas: OR, odds ratio; IC, intervalo de confiança; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica.

*Hipertensão arterial definida como pressão arterial sistólica \geq 140 mmHg ou pressão arterial diastólica \geq 90 mmHg ou utilização de medicamento para tratamento da hipertensão arterial.

^aModelos não ajustados.

^bAjustado para idade (40-49, 50-59, 60 ou mais), sexo (masculino e feminino), educação (0-3, 4-7, 5-11, 12 ou mais anos), classe socioeconômica (A-B, C e D-E), índice de massa corporal (calculado como peso em Kg dividido pela altura em metros ao quadrado), tabagismo (nunca fumou, fumante e ex-fumante), consumo de álcool (consome e não consome), colesterol total ($<$ 200 e \geq 200 mg/dL), triglicérides ($<$ 150 e \geq 150 mg/dL), HDL (masculino \geq 40 ou feminino \geq 50 e masculino $<$ 40 ou feminino $<$ 50) e glicemia ($<$ 100 e \geq 100 mg/dL).

^cAjustado também para variável exposição ocupacional ao chumbo (Sim/Não).

^{**}Excluídos os participantes que reportaram tratamento com antihipertensivos (n = 649).

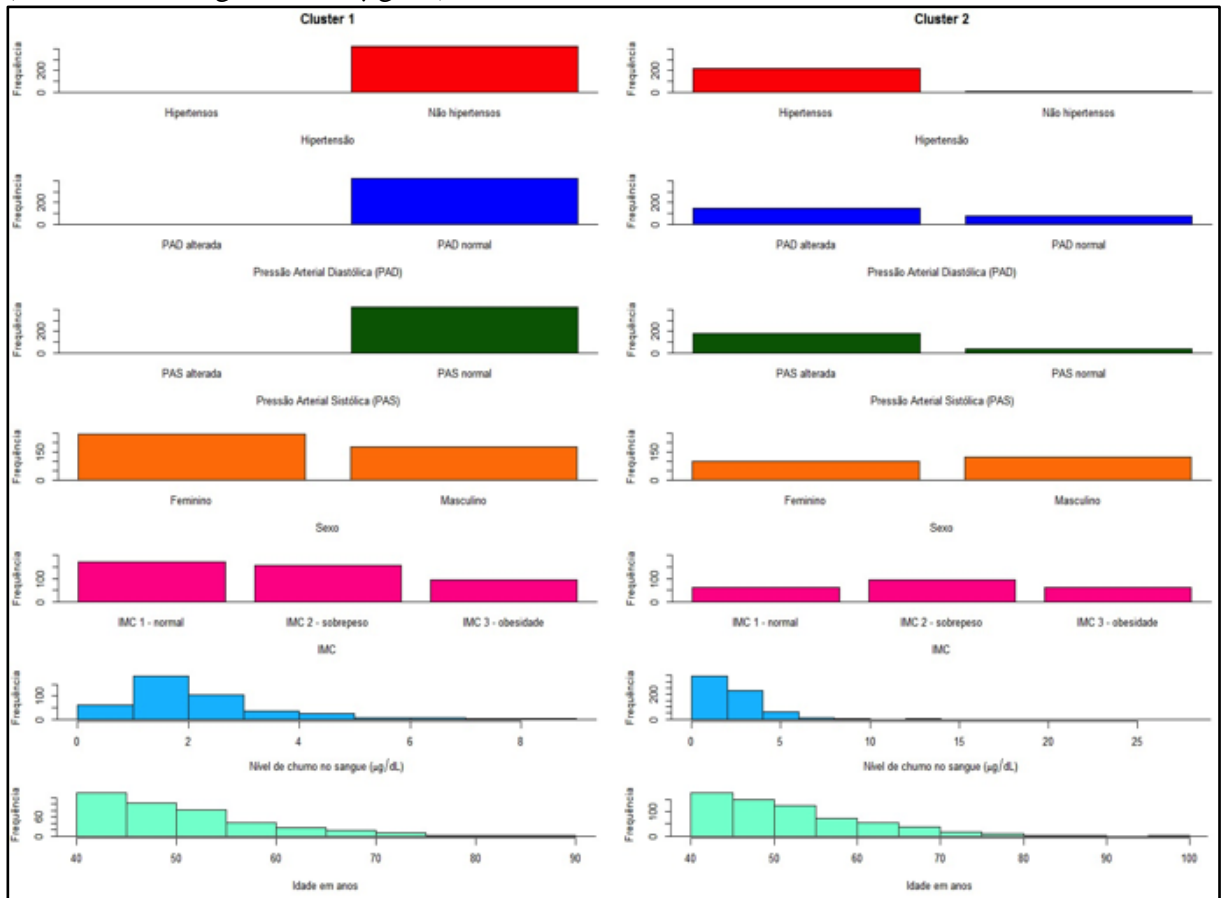
^dAjustado para idade (40-49, 50-59, 60 ou mais), sexo (masculino e feminino), educação (0-3, 4-7, 5-11, 12 ou mais anos), classe socioeconômica (A-B, C e D-E), índice de massa corporal (calculado como peso em Kg dividido pela altura em metros ao quadrado), tabagismo (nunca fumou, fumante e ex-fumante), consumo de álcool (consome e não consome), colesterol total ($<$ 200 e \geq 200 mg/dL), triglicérides ($<$ 150 e \geq 150 mg/dL), glicemia ($<$ 100 e \geq 100 mg/dL) e exposição ocupacional ao chumbo (sim/não).

4.5.4 Análise de clusters

As variáveis que diferenciaram os clusters são a hipertensão arterial, PAS e PAD, sexo, IMC, níveis de chumbo em sangue e a idade. As demais variáveis foram descartadas pois não diferenciavam os clusters. Um exemplo é a variável tabagismo, pois nos dois clusters a maioria das pessoas são não fumantes. O cluster dos participantes com níveis de chumbo em sangue mais elevados (2,99 $\mu\text{g}/\text{dL}$), apresentou um total de 220 participantes, sendo a maioria hipertensos, com PAS e PAD elevadas, do sexo masculino, com média de idade de 54,92 anos e com sobrepeso (IMC de 25 a $>$ 30). O cluster dos participantes com níveis de chumbo em sangue mais baixos (2,16 $\mu\text{g}/\text{dL}$) foi formado por 424 pessoas, sendo que a maioria eram não

hipertensos, com PAS e PAD normais, do sexo feminino, com média de idade de 50,89 anos e IMC normal (de 0 a <25) (Figura 6).

Figura 6. Representação gráfica do cluster 1 (chumbo em sangue = 2,16 $\mu\text{g}/\text{dL}$) e do cluster 2 (chumbo em sangue = 2,99 $\mu\text{g}/\text{dL}$) e demais variáveis.



5. DISCUSSÃO

Os resultados da pesquisa identificaram baixos níveis de chumbo em sangue (média geométrica de 1,97 $\mu\text{g/dL}$) na população adulta vivendo na área urbana da cidade estudada. O fato do indivíduo ser mais velho, ser do sexo masculino, fumar, consumir álcool e ingerir menor quantidade de leite de vaca foram fatores positivamente associados aos níveis de chumbo em sangue. Observou-se também níveis de chumbo mais elevados em pessoas que relataram maior consumo de carne vermelha, sugerindo uma possível influência da carne vermelha nos níveis de chumbo desta população. Os fatores socioeconômicos, como renda e escolaridade, não foram associados aos níveis de chumbo em sangue, apresentando resultados diferentes quando comparados à populações de outros países.

Os níveis de chumbo em sangue foram associados à PAS e PAD na análise de regressão linear múltipla. Na análise de regressão logística, os participantes do mais alto quartil de chumbo em sangue apresentaram OR mais elevado para hipertensão arterial em comparação aqueles do primeiro quartil (OR: 1,81; IC 95%: 1,17-2,80).

Além disso, a análise espacial indicou que os participantes com níveis de chumbo em sangue mais elevados viviam em áreas com mais indústrias que utilizam o metal, sugerindo uma relação entre a proximidade geográfica da fonte de chumbo e os níveis de chumbo em sangue (Figura 5).

Pode-se destacar como pontos positivos deste estudo a obtenção da amostra a partir de um estudo de base populacional, garantindo aleatoriedade, abrangência espacial e representatividade da população adulta do município de Cambé, além do baixo número de perdas observado na coleta de dados e de exames.

Há, no entanto, limitações inerentes aos estudos de corte transversal, que não permitem o estabelecimento de relações causais entre os níveis de chumbo em sangue e os desfechos analisados. Além disso, deve-se considerar a possibilidade de que variáveis não avaliadas no presente estudo podem influenciar os desfechos analisados.

A seguir, para melhor apresentação e facilidade de entendimento, a discussão foi dividida nos seguintes tópicos: fatores de risco para exposição chumbo, associação entre níveis de chumbo em sangue e desfechos cardiovasculares e associação entre níveis de chumbo em sangue e biomarcadores de estresse oxidativo (EO).

5.1 Fatores de risco para exposição ao chumbo

A média geométrica dos níveis de chumbo em sangue de 1,97 µg/dL encontrada no presente estudo foi mais baixa que o valor de 5,5 µg/dL reportado por Paoliello et al. (2001) em estudo com adultos com média de idade de 40 anos, vivendo na cidade de Londrina, situada a 12 Km de Cambé. Londrina não é uma cidade muito industrializada, mas possui ao menos duas indústrias de fabricação de baterias e diversos locais de reciclagem que podem representar fontes potenciais de exposição ao chumbo na população. Deve-se considerar também a metodologia analítica utilizada no referido estudo, que foi a espectrometria por absorção atômica com chama, que apresenta um limite de quantificação mais alto quando comparado com outras técnicas analíticas como o ICP-MS.

Koyashiki et al. (2010) reportaram mediana de chumbo em sangue de 2,7 µg/dL em mães doadoras de leite, também na cidade de Londrina. Kuno et al. (2013) examinaram doadores de sangue da área metropolitana da cidade de São Paulo, uma das regiões mais industrializadas do Brasil. A média geométrica dos níveis de chumbo em sangue foi de 2,37 µg/dL, valor mais elevado que do presente estudo. Embora vários estudos epidemiológicos envolvam doadores de sangue para determinação de contaminantes presentes nesse material biológico, e pelo fato de que no Brasil os doadores não sejam remunerados, o que poderia levar a um viés de seleção da amostra, tais estudos não são considerados randomizados, o que pode prejudicar comparações com o presente estudo.

No México, homens e mulheres apresentaram níveis de chumbo em sangue de 14,08 e 13,35 µg/dL, respectivamente, sendo que níveis mais altos foram observados em fumantes, mas não em consumidores de bebidas alcoólicas (JUNCO MUÑOZ; ARRIETA ALCALDE, 1993). Mais recentemente, Zhang et al. (2012) reportaram média de chumbo em sangue de $2,96 \pm 1,72$ µg/dL em mães mexicanas.

Ao compararmos os valores encontrados nesta pesquisa com os valores da população norte americana, europeia e de países asiáticos, os níveis são levemente mais altos que aqueles encontrados nos Estados Unidos, Canadá e Coréia do Sul, mas são mais baixos que os níveis reportados na União Europeia como na França, Espanha, República Tcheca, Bélgica, Itália e Alemanha (APOSTOLI et al., 2002; BECKER et al., 2002; CANAS et al., 2013; CDC, 2014; CERNA et al., 2012; FALQ et al., 2011; LEE et al., 2012; SCHROIJEN et al., 2008; WONG; LYE, 2008).

Os resultados obtidos foram similares a outros estudos em populações adultas não ocupacionalmente expostas ao chumbo, nas quais foram encontrados níveis de chumbo mais elevados em homens em relação às mulheres, em pessoas mais velhas, em fumantes e em consumidores de bebidas alcoólicas (BJERMO et al., 2013; CANAS et al., 2013; CHUNG et al., 2013; GUALLAR et al., 2006; KUNO et al., 2013; LUSTBERG; SILBERGELD, 2002a; MENKE et al., 2006; MUNTNER et al., 2005; NAVAS-ACIEN et al., 2009; PARK; LEE, 2013; PIZENT; JURASOVIE; TELISMAN, 2001).

A eliminação do chumbo tetraetila da gasolina comum ocorrida no Brasil durante a década de 80, é um importante fator que influencia os baixos níveis de chumbo encontrados na população geral. No entanto, não há estudos brasileiros de abrangência nacional que avaliem os níveis de chumbo em sangue na população (PAOLIELLO; DE CAPITANI, 2007; ROMANO, 1992). Este fato dificulta ou mesmo impossibilita o acompanhamento e a elaboração de informações sobre a interferência de contaminantes ambientais na saúde na população brasileira. Nos Estados Unidos, os níveis de chumbo caíram drasticamente na população adulta desde que o uso do chumbo na gasolina foi banido (ANNEST, 1983; PIRKLE, 1994). No Brasil, as evidências sugerem que o chumbo presente no ambiente origina-se principalmente de fábricas de reciclagem de baterias e de fundições secundárias (PAOLIELLO; DE CAPITANI, 2005). Como reportado previamente, não havia fábricas de produção ou de reciclagem de baterias no município estudado, o que também pode ter contribuído para os baixos níveis de chumbo encontrados.

Foram identificadas algumas fontes potenciais de exposição ao chumbo em residentes da área urbana de Cambé. Embora o município não seja considerado industrializado, a maior média de chumbo em sangue de 3,30 $\mu\text{g}/\text{dL}$ foi encontrada em participantes que viviam na região Central da cidade, em uma área onde há duas indústrias que utilizam chumbo. Entretanto, vale destacar que o nível observado pode ser maior, em parte, porque o participante com o nível de chumbo mais elevado (45,62 $\mu\text{g}/\text{dL}$) vivia nesta área. Após exclusão deste participante da análise, a média de chumbo em sangue obtida para esta área foi de 2,73 $\mu\text{g}/\text{dL}$, ainda a segunda maior média comparada à média de outras áreas da cidade. Em contraste, a menor média de chumbo em sangue (1,95 $\mu\text{g}/\text{dL}$) foi identificada na área (3) da região Leste da cidade, onde não havia indústrias que utilizam chumbo (Figura 5). Apesar da ausência de indústrias formais de reciclagem de baterias e de fundição secundária na área urbana da cidade, não se deve excluir a possibilidade de locais que funcionam em situação informal, e que poderiam ser responsáveis por focos de contaminação em áreas urbanas

(PAOLIELLO; DE CAPITANI, 2007). Trivelato (2006) estudou o impacto da forma de manejo do chumbo nas indústrias de reciclagem de baterias, no período de 1976 a 2005, em sete estados brasileiros, incluindo o Estado do Paraná. O estudo reportou haver uma alta taxa de 95% da prática de reciclagem de baterias no Brasil, o que tem sido também observado em outros países. A principal razão para este alto índice de reciclagem no Brasil deve-se ao retorno econômico e a ausência de regulação para esta atividade. Foi ainda reportado que a maioria das indústrias de reciclagem de baterias funcionavam na informalidade sob condições inadequadas e não fiscalizadas, sendo justamente a falta de fiscalização um fator encorajador da informalidade da atividade de reciclagem no Brasil (TRIVELATO, 2006).

Em relação ao chumbo e o consumo de leite de vaca, foi observada uma associação inversa entre a frequência do consumo e os níveis de chumbo em sangue. Este resultado está em concordância com outros estudos que indicaram que o baixo consumo de cálcio pode aumentar a absorção do chumbo e elevar os níveis sanguíneos (BALLEW; BOWMAN, 2001; CHUNG et al., 2013; JIAO et al., 2011; TURGEON O'BRIEN et al., 2014; WANG et al., 2012). A maior parte dos resultados reportados na literatura sobre níveis de chumbo e sua relação com o cálcio vem de estudos epidemiológicos realizados com crianças, mulheres ou com trabalhadores expostos aos chumbo (CHUANG et al., 2004; HERNANDEZ-AVILA et al., 1996; TURGEON O'BRIEN et al., 2014). No Brasil, Koyashiki et al. (2010) não encontraram associação entre níveis de chumbo em sangue e consumo de leite em mulheres.

Ainda sobre a relação dos níveis de chumbo com o consumo de alimentos, na análise bruta os resultados mostraram uma associação positiva entre as concentrações de chumbo em sangue e maior frequência no consumo de carne vermelha. Após ajuste para covariáveis, conforme elucidado nos Modelos 1 e 2 (Tabela 11), o valor de p foi próximo da significância. Gonçalves et al. (2011) analisaram os níveis de chumbo no colostro de puérperas brasileiras e não encontraram associação com a frequência de consumo de carne vermelha. Entretanto, os autores apontaram que havia uma associação negativa entre os níveis de chumbo encontrados no colostro e o consumo de leite. Dois estudos que avaliaram os níveis de chumbo em amostras de carne crua encontraram valores abaixo do máximo permitido para resíduos de chumbo (500 mg/kg) (ALKMIM FILHO, 2011; FIGUEIREDO; MODESTO FILHO, 2003).

A média geométrica dos níveis de chumbo em sangue foi maior em homens (2,59 µg/dL) quando comparado às mulheres (1,58 µg/dL), o que está em acordo com outros estudos (BJERMO et al., 2013; CANAS et al., 2013; FALQ et al., 2011; HARA et al., 2014; KUNO et al., 2013; NAVAS-ACIEN et al., 2004). Possivelmente, a maior prevalência do tabagismo e do consumo de bebidas alcoólicas em homens comparados às mulheres venha a

contribuir para esta diferença existente entre os níveis de chumbo (GAN et al., 2008; VAHTER et al., 2007). Outra possível explicação se refere ao fato de que os homens geralmente tem maiores concentrações de hemoglobina que as mulheres e grande parte do chumbo em sangue está ligado aos eritrócitos (VAHTER et al., 2002). Na literatura, embora a exposição ocupacional ao chumbo tenha sido considerado um fator adicional para explicar as diferenças dos níveis de chumbo entre os sexos (NAVAS-ACIEN et al., 2004; VAHTER et al., 2007), no presente estudo não foi identificada associação significativa entre exposição ocupacional e níveis de chumbo em sangue na análise ajustada (Modelo 1, Tabela 11). Entretanto, quando ajustado apenas para sexo e para exposição ocupacional ao chumbo (Modelo 2, Tabela 11), observou-se diferença estatística significativa entre os níveis de chumbo em sangue em participantes com exposição ocupacional atual ou passada em relação aqueles nunca expostos em seu trabalho.

Além disso, foi observado uma diferença significativa entre a média geométrica dos níveis de chumbo dos participantes que estavam atualmente empregados (3,61 $\mu\text{g/dL}$) ou que já estiveram empregados em indústrias que utilizam chumbo (2,39 $\mu\text{g/dL}$). Deve-se considerar que a determinação do chumbo no sangue constitui um biomarcador de exposição recente, portanto indivíduos com exposição ocupacional atual ao metal geralmente apresentam níveis mais elevados de chumbo em sangue. Entretanto, no presente estudo os ex-expostos apresentaram níveis de chumbo mais altos do que pessoas que nunca foram expostas ocupacionalmente ao metal (1,89 $\mu\text{g/dL}$), provavelmente devido ao acúmulo no osso cortical e osso trabecular em consequência da alta exposição ocorrida no passado (RABINOWITZ; WETHERILL; KOPPLE, 1976; SMITH; OSTERLOH; FLEGAL, 1996). O chumbo pode ser mobilizado dos ossos para o sangue durante a vida adulta e, assim, contribuir para a manutenção ou para o aumento dos níveis de chumbo em sangue (NASH et al., 2004; SILBERGELD; WATSON, 1995; SILBERGELD, 1991).

De acordo com outros estudos (BJERMO et al., 2013; CANAS et al., 2013; KUNO et al., 2013; LUSTBERG; SILBERGELD, 2002b; MENKE et al., 2006; MUNTNER et al., 2005; NAVAS-ACIEN et al., 2009), os resultados mostraram haver níveis mais altos de chumbo em sangue em pessoas mais velhas em relação as mais jovens. Como anteriormente mencionado, esta relação é decorrente da liberação do chumbo acumulado nos ossos durante a vida, que representa uma fonte endógena de exposição ao chumbo na idade adulta (SILBERGELD; WATSON, 1995; SILBERGELD, 1991). O chumbo é liberado dos ossos para a corrente sanguínea principalmente em função do processo de reabsorção mais intenso

nesta idade (O'FLAHERTY, 2000). Resultados provenientes do estudo norte-americano NHANES 2009-2010 mostraram que os níveis de chumbo em sangue eram mais elevados em pessoas com 60 anos ou mais (2,09 µg/dL), em comparação aqueles com menos de 60 anos de idade (1,50 µg/dL) (CDC, 2013a). Os resultados seguiram na mesma direção ao se observar os achados do estudo NHANES 2011-2012, mas comparando-se faixas etárias distintas as do inquérito anterior. A média geométrica dos níveis de chumbo em sangue de pessoas com idade entre 12 e 19 anos foi de 0,554 µg/dL (IC: 0,511 – 0,601), enquanto na faixa etária de 20 anos ou mais o valor foi de 1,09 µg/dL (IC: 1,03 – 1,16) (CDC, 2014). Nos Estados Unidos, assim como na população brasileira, pessoas mais velhas foram expostas a níveis mais elevados de chumbo em períodos anteriores à remoção do chumbo da gasolina (1978-1990) e das tintas comerciais (1977) (NASH et al., 2004; SILBERGELD; NASH, 2000). No entanto, a ausência de dados nacionais sobre mudanças temporais dos níveis de chumbo em sangue no Brasil impossibilitam maiores inferências sobre nossa população.

No presente estudo, os fatores associados com os níveis de chumbo em sangue foram o sexo, a idade, o tabagismo, o consumo de álcool e o consumo de leite de vaca. A classe socioeconômica não foi significativamente associada aos níveis de chumbo, enquanto a associação encontrada com a educação na análise univariada desapareceu após ajuste para covariáveis. Diversas publicações tem reportado resultados sobre a população americana com base em diferentes períodos do NHANES (de 1976 a 2012), nos quais os níveis de chumbo em sangue foram positivamente associados à raça negra, ao menor nível educacional e a menor renda (GUALLAR et al., 2006; HARA et al., 2014; MENKE et al., 2006; MUNTNER et al., 2005; NAVAS-ACIEN et al., 2009; SCHROBER et al., 2006). No entanto, ao contrário da população brasileira, pode-se afirmar que nos Estados Unidos as associações observadas estão geralmente relacionadas à diferenças identificadas na exposição ao chumbo proveniente de fontes distintas, mas reconhecidas. Os americanos da raça negra, com menor escolaridade e renda, conseqüentemente estiveram expostos a níveis mais elevados de chumbo no passado, justificando as associações observadas entre níveis de chumbo em sangue e variáveis socioeconômicas. No Brasil, não dispomos de dados suficientes para relacionar fontes de exposição e níveis de chumbo na população geral.

A proximidade geográfica de indústrias que utilizam chumbo nos seus processos produtivos foi relacionada aos níveis de chumbo dos participantes. Tem sido reportado na literatura que viver próximo a estabelecimentos que utilizam chumbo ou em áreas contaminadas pelo metal pode impactar nos níveis de chumbo sanguíneo (KAZI et al., 2013;

MATHEE et al., 2013; PAOLIELLO et al., 2003; PENA-FERNANDEZ; LOBO-BEDMAR; GONZALEZ-MUNOZ, 2014; STROH et al., 2009). As implicações relacionadas a exposição por longos períodos de tempo em pessoas que vivem nas proximidades de fontes potenciais de chumbo devem ser seriamente consideradas. Emissões de chumbo ao ambiente que resultem em exposição humana devem ser minimizadas e os efeitos prejudiciais à saúde podem ser prevenidos por meio de medidas como: aumento do controle da exposição ao chumbo em locais de trabalho, promoção da avaliação dos riscos à saúde, identificação e implementação de programas de monitoramento contínuo de indústrias que utilizam chumbo para prevenir contaminação ambiental (TONG; VON SCHIRNDING; PRAPAMONTOL, 2000).

Além das fontes citadas, a população estudada também pode estar exposta a outras fontes exógenas do metal como o chumbo presente nas tintas comerciais, nas cerâmicas esmaltadas, nos medicamentos alternativos (*folk medicines*), em alimentos e bebidas, em brinquedos importados e outros produtos plásticos e até mesmo na água (DE CAPITANI; PAOLIELLO; ALMEIDA, 2009). Em 2008, a lei número 11.762/2008 do Ministério da Saúde foi promulgada para estabelecer o limite máximo de chumbo em tintas comerciais para paredes, assim como em tintas para crianças e materiais de uso escolar, vernizes e materiais similares usados para revestimentos de superfícies de mobiliários (BRASIL, 2008). Desde 1990, segundo a Associação Brasileira de Fabricantes de Tintas, os pigmentos de chumbo em tintas têm sido substituídos por outros pigmentos atóxicos. Entretanto, o uso do chumbo como agente anticorrosivo em tintas ainda é permitido no Brasil, assim como nos Estados Unidos, geralmente utilizados em portões de ferro, refrigeradores, carros, bicicletas e fogões, entre outros produtos (FREITAS et al., 2007). Mirlean et al. (2005) coletaram amostras de paredes pintadas de residências para investigar fontes de contaminação por chumbo em cidade no Sul do Brasil. Os autores detectaram altas concentrações de chumbo em tintas de casas antigas, construídas no século XIX. Kumar (2009) descreveu os resultados encontrados em amostras de tinta coletadas entre novembro de 2008 e fevereiro de 2009 em 10 países diferentes, incluindo o Brasil. Ao todo 31 amostras de tintas, sendo 24 esmaltadas e sete de tintas plásticas, foram analisadas para a concentração total de chumbo. As análises mostraram que 32% das tintas a base de esmalte tinham concentrações de chumbo acima de 90 ppm e 28% acima de 600 ppm. Nenhuma das tintas plásticas apresentou níveis de chumbo acima de 90 ppm (KUMAR, 2009).

O uso de cerâmicas esmaltadas e de chapas metálicas contendo chumbo utilizadas no preparo de alimentos têm sido reportado no Brasil, sendo seu uso mais concentrado nas regiões Norte e Nordeste (BARBOSA JR et al., 2009; DE CAPITANI; PAOLIELLO;

ALMEIDA, 2009; LIMA et al., 2002). Alguns medicamentos utilizados na medicina alternativa, como a medicina chinesa e indiana, podem conter chumbo e, por isso, têm sido reportados casos de intoxicações agudas e crônicas decorrentes de seu uso (KARRI; SAPER; KALES, 2008; SAPER et al., 2008). No Brasil não há dados disponíveis sobre contaminação por chumbo devido ao uso de medicamentos alternativos (DE CAPITANI; PAOLIELLO; ALMEIDA, 2009). Em relação a exposição ao metal por meio de alimentos e bebidas, um ato regulatório estabelecido em 1998 limitou os níveis máximos de contaminantes permitidos em alimentos, incluindo os elementos metálicos (PAOLIELLO; DE CAPITANI, 2005). Os níveis máximos de chumbo permitidos na água potável no Brasil são de 0,01 mg/L, de acordo com a Lei 2914/2011, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2011). Ainda, alguns estudos relataram níveis elevados de chumbo no leite, ostras e bivalves (MACHADO et al., 2002; OKADA et al., 1997; PEREIRA et al., 2002). Sakuma et al. (1989), encontraram baixas concentrações de chumbo em uma amostra de 294 vegetais provenientes de diferentes regiões do estado de São Paulo. No estado do Mato Grosso do Sul, Roese (2008) analisou 22 amostras de vegetais (alface, agrião, rúcula, escarola, couve e brócolis) e também encontrou baixos níveis de chumbo. Maio et al. (2002) analisaram 62 amostras de água mineral engarrafada produzida no Brasil e concluíram que as concentrações de chumbo encontradas estavam abaixo do limite de quantificação. Outro estudo revelou que amostras de hortaliças, tubérculos, frutas, ovos e leite provenientes de áreas contaminadas por indústria de bateria chumbo-ácida, no município de Bauru, São Paulo, continham altas concentrações de chumbo (OKADA et al., 2004). O leite foi o alimento que apresentou maior porcentagem de amostras com concentração de chumbo acima dos limites permitidos (0,05 mg/kg) (BRASIL, 1990).

Alimentos e bebidas armazenados em latas também podem estar contaminados com chumbo (PIRKLE, 1994; PIRKLE JL et al., 1998). De acordo com De Capitani et al. (2009), no Brasil, a soldagem com chumbo ou outros metais tem sido substituída por um processo no qual a superfície interna da lata é protegida por um revestimento de resina. Nos Estados Unidos, desde 1991, latas com solda de chumbo para alimentos e bebidas não são mais manufaturadas (PIRKLE, 1994).

As fontes de exposição ao chumbo relacionadas neste estudo não esgotam e nem definem as fontes de contaminação as quais a população está exposta. No entanto, ressalta-se a importância dos resultados, frente a escassez de publicações nacionais que envolvam a população geral e que possam gerar informações adequadas sobre potenciais fontes de exposição ao chumbo em ambientes urbanos que irão embasar futuras discussões e gerar ações preventivas.

5.2 Associação entre níveis de chumbo em sangue e pressão arterial

O nível de chumbo em sangue foi significativamente associado à PAS e PAD, mesmo após ajuste para diferentes variáveis. Apenas nos Modelos 4 e 5 para PAS, o chumbo não permaneceu associado ao desfecho (Tabela 12). As associações positivas entre nível de chumbo em sangue e PAS e PAD foram observadas em diversos estudos com a população adulta (EPA, 2013).

Conforme pode ser observado na Tabela 15, os resultados evidenciaram que os participantes do mais alto quartil de chumbo em sangue (2,77 – 45,62 µg/dL) têm 1,81 (IC 95%: 1,17-2,80) mais chances de apresentarem hipertensão arterial em comparação aos participantes incluídos no primeiro quartil (0,46-1,32 µg/dL). Importantes variáveis de confusão foram incluídas nos Modelos e, mesmo após ajuste para exposição ocupacional ao chumbo, os valores de OR para hipertensão arterial continuaram significativamente mais elevados para os participantes com concentrações mais altas de chumbo em sangue (OR: 1,82; IC 95%: 1,17-2,82). Da mesma forma, a exclusão do participante com nível de chumbo mais elevado, não alterou a significância dos resultados.

A pressão arterial elevada e a hipertensão arterial são os indicadores de morbidade cardiovascular mais utilizados nos estudos epidemiológicos. Os pontos de corte utilizados no presente estudo para definição dos desfechos analisados foram os mesmos nos quais a maior parte das publicações se basearam (PAS \geq 140 mm Hg; PAD \geq 90 mm Hg; ou uso de medicação antihipertensiva, este último para definição da hipertensão arterial) (EPA, 2006, 2013).

Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado haver associação entre exposição crônica a baixas concentrações de chumbo e aumento da pressão arterial. Entretanto, a maior parte dos estudos que utilizaram o chumbo em sangue como biomarcador de exposição, encontraram uma relação relativamente fraca com a pressão arterial, sendo que associações mais fortes foram identificadas em estudos que mensuraram os níveis ósseos do metal (EPA, 2006). Os níveis de chumbo sanguíneos refletem a dose circulante do metal de acordo com a variação da exposição externa recente, além de doses internas mobilizadas de outros tecidos, principalmente dos ossos (HU et al., 2007). O chumbo presente nos ossos representa uma fonte endógena de exposição ao metal, constantemente liberado na corrente sanguínea, sendo esta troca mais proeminente em indivíduos com reabsorção óssea aumentada, como no

processo de envelhecimento, durante a gravidez e na menopausa (HU et al., 2007; NASH et al., 2003; SILBERGELD, 1991). Dessa forma, embora os níveis de chumbo em sangue também caracterizem parte do metal acumulado nos ossos durante a vida que são liberados para corrente sanguínea, o chumbo sanguíneo não representa o biomarcador de exposição mais apropriado para estudos que objetivem avaliar associações entre o chumbo e efeitos adversos a saúde (HU et al., 2007).

Entretanto, de acordo com Monografia do *National Toxicological Program* (NTP, 2012), órgão do Departamento Americano de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, grande parte dos estudos epidemiológicos que mensuram a exposição ao chumbo, utilizam o chumbo em sangue total como biomarcador de exposição ao metal, principalmente em razão da maior facilidade de coleta. Assim, os dados obtidos a partir de medidas de chumbo em sangue são os mais disponíveis para verificação dos efeitos relacionados à saúde. O documento ainda ressalta que a mensuração do chumbo em sangue reflete um equilíbrio entre exposição recente e passada, e embora resultados de mensurações ósseas também devam ser considerados como fonte de dados sobre os efeitos acumulados do chumbo no organismo, o chumbo em sangue constitui um importante biomarcador que não pode ser descartado em razão de suas limitações. Além disso, a mensuração da quantidade de chumbo nos ossos por meio de raios-X é mais dispendiosa, pois requer equipamentos especializados nem sempre disponíveis, requer a aplicação de técnica rigorosa e exige o deslocamento do aparelho ou dos indivíduos (NTP, 2012).

Estudos prospectivos sugerem haver evidências suficientes para inferir uma relação causal entre exposição ao chumbo e hipertensão arterial, apesar da modesta força existente nesta relação (GLENN et al., 2003; MOLLER; KRISTENSEN, 1992; NAVAS-ACIEN et al., 2007; WEISS et al., 1988). De acordo com Cheng et al. (2001), o fato da maioria dos estudos utilizarem como biomarcador a determinação de chumbo em sangue pode explicar a fragilidade da associação encontrada entre a pressão arterial e níveis de chumbo. Em estudo longitudinal com homens adultos americanos, com idade média de 42 anos, esses mesmos autores relataram que o chumbo ósseo foi positivamente associado à incidência de hipertensão arterial. Após ajuste para idade, história familiar de hipertensão arterial e IMC, o aumento do chumbo na patela, que consiste principalmente de osso trabecular, foi associado a uma taxa de 1,29 (IC 95%: 1,04-1,61) para hipertensão arterial, enquanto os níveis sanguíneos do chumbo não foram associados ao desfecho (CHENG et al., 2001).

Martin et al. (2006) ponderaram que em seu estudo com 964 moradores da cidade de Baltimore, estado de Maryland, nos Estados Unidos, o chumbo em sangue foi associado à

PAS e PAD. Enquanto isso, os níveis de chumbo presentes na tíbia, osso utilizado para medidas no osso cortical, foram associados ao maior risco de hipertensão arterial. Os autores do estudo americano consideraram variáveis distintas em suas análises, como a ingestão de sódio, de potássio, e o uso de medicação antihipertensiva, além de excluírem os dados de um participante que tinha alto nível de chumbo em sangue (27,3 µg/dL) e que se mostrou um ponto influente no diagnóstico da análise de regressão.

Conforme relatado anteriormente, outros estudos que analisaram níveis de chumbo na população geral e alterações na pressão arterial, obtiveram maior número de associações positivas entre níveis de chumbo em sangue e elevação na PAS e PAD (BOST et al., 1999; SHARP et al., 1988). Nesses estudos, a associação do chumbo em sangue com a PAS foi, em geral, mais acentuada em comparação à PAD (BOST et al., 1999; KROMHOUT, 1988; NASH et al., 2003; SCHWARTZ, 1988, 1995; SHARP et al., 1988; WEISS et al., 1988). As concentrações médias de chumbo em sangue encontradas nos estudos de Kromhout (1988), Nash et al. (2003) e Sharp et al. (1988) foram 1,83 µg/dL, 2,9 µg/dL e 2 a 5µg/dL, respectivamente. Num estudo de meta-análise realizado por Nawrot et al. (2002), o dobro das concentrações de chumbo em sangue foi associado ao aumento de 1,0 na PAS (IC 95% +0,5 a +1,4 mm Hg; $p < 0,001$) e de 0,6 mm Hg na PAD (IC 95% +0,4 a 0,8 mm Hg; $p < 0,001$). Os autores ainda relataram que as análises dos estudos avaliados foram, geralmente, ajustadas para idade, IMC, consumo de álcool e uso de medicamentos.

Outras publicações também identificaram associações entre o chumbo sanguíneo e alterações na pressão arterial. Scinicariello et al. (2011) publicaram dados do estudo NHANES 1999-2006 e relataram que apesar do declínio observado nos níveis de chumbo em sangue na população americana nas últimas décadas, os níveis foram positivamente associados à elevação da PAS apenas em homens e mulheres da raça negra, mas não nos participantes brancos ou descendentes de mexicanos. Uma possível explicação para este achado é que indivíduos norte-americanos da raça negra apresentam maior *baseline* de pressão arterial em relação a outros grupos étnicos, tornando esta população mais susceptível aos efeitos da exposição ao chumbo (EPA, 2006). De acordo com Theppeang et al. (2008), as concentrações mais elevadas de chumbo na tíbia encontrados em afro-americanos em comparação aos brancos, não podem ser explicados unicamente por diferenças socioeconômicas (renda e educação), mas refletem um passado de maior exposição ambiental ao metal, elevando as doses de chumbo acumuladas nos ossos. Em outro estudo norte-americano mais recente que analisou dados do estudo NHANES 2003-2010, foi identificado

que o dobro dos níveis de chumbo em sangue foram associados às alterações na PAS (+ 0,76 mm Hg) e PAD (+0,43 mm Hg), mas não ao OR para hipertensão arterial (HARA et al., 2014).

Além de aspectos relacionados aos biomarcadores de exposição ao chumbo, outros fatores podem prejudicar a habilidade dos estudos em discernir sobre a influência da exposição ambiental ao chumbo na prevalência de hipertensão arterial na população geral. Ao contrário do que tem sido constatado sobre os efeitos hipertensivos do chumbo em experimentos com animais ou em estudos envolvendo trabalhadores com exposição crônica a altos níveis do metal, a exposição ambiental ao chumbo é assintomática e seus efeitos são insidiosos. No estabelecimento desta relação, soma-se o fato de que a hipertensão arterial ou elevações na PAS e PAD são morbidades multifatoriais, que podem surgir ou serem diagnosticadas décadas após o aparecimento de alterações renais, subclínicas, além de serem determinadas por fatores distintos que nem sempre estão contemplados nos estudos (ATSDR, 2007; EPA, 2006; NAVAS-ACIEN et al., 2007; NAWROT et al., 2002; VAZIRI, 2008).

Assim, um dos desafios enfrentados em estudos epidemiológicos é o de efetuar análises nas quais os principais fatores de confusão entre a relação do chumbo com as alterações nos níveis pressóricos sejam adequadamente considerados e o papel do chumbo na patogênese da doença seja elucidado de forma isolada. A inserção de fatores de confusão em modelos de regressão linear podem atenuar aparentes associações entre os níveis de chumbo e os desfechos estudados. Por outro lado, a ausência de certas variáveis nas análises pode superestimar a força da associação existente (ATSDR, 2007; MARTIN et al., 2006; SCHWARTZ, 1988).

No presente estudo, procurou-se incluir nas análises as principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, como tabagismo, consumo de álcool, sexo masculino, idade avançada e IMC alterado. Embora em análises anteriores realizadas neste estudo, não tenham sido detectadas associações entre os níveis de chumbo em sangue com renda e educação, a literatura ressalta a importância da consideração dessas variáveis nas análises (MARTIN et al., 2006). Assim, considerou-se a inclusão das variáveis socioeconômicas e demográficas nas análises a partir de critérios estatísticos anteriormente explicados. Um outro ponto a considerar é que a ausência de fatores que possam modificar a associação entre o chumbo e a pressão arterial, como, por exemplo, doenças pré-existentes, aspectos genéticos e biomarcadores de função renal, podem superestimar a força da associação encontrada nos estudos (ATSDR, 2007). No entanto, deve-se considerar que mesmo ligeiras alterações na pressão arterial associadas a baixos níveis de exposição ao chumbo podem representar

consequências à saúde da população, em função da ampla exposição ao chumbo a nível ambiental e a alta prevalência de doenças cardiovasculares (CHENG et al., 2001).

A influência do polimorfismo da enzima ALAD sobre os efeitos do chumbo no organismo está entre os fatores genéticos mais estudados atualmente. Esta enzima é a principal proteína que transporta o chumbo no sangue e é responsável por catalisar a segunda fase da biossíntese do heme. Há dois principais alelos expressos para a ALAD, o ALAD-1 e ALAD-2, que apresentam afinidades diferentes pelo chumbo e podem determinar o grau de susceptibilidade à toxicidade do metal (BERGDAHL et al., 1997).

Weaver et al. (2008) analisaram dados de 652 trabalhadores e ex-trabalhadores coreanos de indústrias que utilizam chumbo (na fabricação de baterias, óxido de chumbo, manufatura de radiadores e fundições secundárias), para comparar associações entre o chumbo patelar, que representa um biomarcador de chumbo recente e também de doses estocadas. Apenas o chumbo em sangue (média de 30,9 µg/dL), mas não o chumbo patelar, foi positivamente associado à PAS, sugerindo que nesta população o chumbo em sangue foi um biomarcador mais relevante em relação às elevações na pressão arterial que o chumbo patelar. Além disso, as variantes do polimorfismo da ALAD e do receptor da vitamina D não apresentaram efeito modificador significativo nos resultados.

Outro importante estudo que analisou dados do estudo NHANES III, realizado no período de 1988 a 1994, concluiu que participantes brancos, portadores do gene ALAD-2 podem ter um efeito aumentado do chumbo sobre a pressão arterial em comparação aos portadores do gene ALAD-1 (SCINICARIELLO et al., 2010).

De acordo com Kelada et al. (2001), os diferentes genótipos da enzima ALAD modificam a cinética do chumbo nos ossos e no sangue. No entanto, não é possível afirmar qual genótipo representa maior “risco” aos efeitos tóxicos do chumbo, visto que dependendo do desfecho analisado cada genótipo é mais susceptível a um ou mais efeitos adversos em comparação a outros. Num estudo realizado com 278 amostras de sangue de trabalhadores expostos ao chumbo, Martins Júnior (2014) observou que o genótipo ALAD-1 do polimorfismo rs1800435 do gene ALAD está associado a uma maior atividade da enzima ALAD nos indivíduos expostos ao chumbo. Entretanto, esse polimorfismo parece não influenciar nas concentrações de chumbo em sangue na população estudada .

A exposição a baixos níveis de chumbo tem sido relacionada a danos na função renal, conforme reportado por numerosos e consistentes estudos. O chumbo foi associado ao aumento dos níveis séricos da creatinina na população geral, mesmo considerando-se os aumentos decorrentes da idade (KIM et al., 1996). Tsaih et al. (2004) concluíram que o

declínio da função renal entre indivíduos idosos (média de idade e DP: $66,0 \pm 6,6$), do sexo masculino, foi associada à exposição ao chumbo (média de chumbo em sangue no *baseline* de $6,5 \mu\text{g/dL}$), após mensurações prospectivas da creatinina sérica. Estes efeitos foram mais proeminentes em indivíduos susceptíveis, como diabéticos e hipertensos.

A consistência da associação existente entre chumbo em sangue e pressão arterial foi verificada por estudos que envolveram populações distintas e que, ainda assim, encontraram associações significantes. A relação permaneceu positiva, mesmo em estudos com amostras homogêneas, nos quais atentou-se para ajustes para variáveis socioeconômicas (MARTIN et al., 2006; POCOCK et al., 1984). Entretanto, ainda permanecem incertezas sobre a frequência, a duração, o nível de exposição e o momento em que o chumbo contribui para os efeitos observados nos estudos epidemiológicos (EPA, 2013). Além disso, apesar de alguns estudos terem identificado haver um relação progressiva de dose-resposta entre exposição ao chumbo e pressão arterial, não há evidências para constatação de um limiar para ocorrência do efeito (NAVAS-ACIEN et al., 2007).

Além dos aspectos discutidos, os resultados de estudos epidemiológicos sobre o chumbo e a pressão arterial são fortemente suportados por estudos experimentais em animais que demonstraram evidências irrefutáveis de que a exposição crônica, a baixos níveis de chumbo, levam à hipertensão arterial, mesmo após cessada a exposição ao metal. Mais especificamente, os estudos têm mostrado que a exposição ao chumbo por períodos acima de quatro semanas, resultando em níveis de chumbo em sangue abaixo de $10 \mu\text{g/dL}$, leva ao surgimento da hipertensão arterial em animais envolvidos nos estudos experimentais (EPA, 2006; NTP, 2012).

Os mecanismos que explicam o efeito hipertensivo da exposição crônica a baixos níveis de chumbo não estão totalmente elucidados (VAZIRI, 2008). Chang et al. (2005) alimentaram ratos com 2% de acetato de chumbo por dois meses e relataram os efeitos do chumbo em alguns mecanismos relacionados ao sistema β -adrenérgico. Foi constatado que a exposição ao chumbo promoveu alterações na densidade dos β -adrenoreceptores, nos níveis de catecolaminas e na pressão arterial. Outros estudos também identificaram disfunções em ratos recebendo chumbo em suas dietas, como: aumento da PAS e PAD, aumento do inotropismo cardíaco, das atividades da enzima conversora de angiotensina (ECA), da atividade funcional da enzima Ca^+/K^+ ATPase e diminuição da ação da bradicinina (um vasodilatador) (CARMIGNANI et al., 1999; CHANG et al., 2005; FIORIM et al., 2011; SHARIFI et al., 2004; VASSALLO et al., 2008). Os efeitos do chumbo sobre a contratilidade

cardíaca também foram evidenciados por estudos que verificaram um aumento da atividade de hormônios vasoconstritores e diminuição de mediadores de vasodilatação na presença do chumbo (FIORESI et al., 2014; KHALIL-MANESH et al., 1993; REZA et al., 2008; TSAO et al., 2000).

Além disso, alguns autores têm relatado as alterações produzidas pelo chumbo na disponibilidade e na atividade do óxido nítrico (ON) (DURSUN et al., 2005; ROBLES et al., 2007; VAZIRI; KHAN, 2007). Barbosa Jr et al. (2006), por exemplo, encontraram correlação negativa entre nitritos plasmáticos e níveis de chumbo em sangue, sugerindo maior inibição da formação de ON em razão de maiores concentrações de chumbo. Em estudo recente, foi identificado que ratos que receberam acetato de chumbo diretamente na região aórtica tiveram PAS mais elevada e maior reatividade vascular da fenilefrina. Isto ocorre porque o chumbo promove a elevação da reatividade vascular, por meio de reações interligadas, que têm o EO como mecanismo detonador da redução do ON e da exacerbação da atividade do sistema renina angiotensina. Tais efeitos foram, ainda, associados ao aumento da participação de prostanóides vasoconstritores derivados da enzima ciclooxigenase (COX), responsável por catalisar a conversão do ácido araquinoide em prostanóides, que são importantes mediadores inflamatórios. A importância dos prostanóides neste caso, reside no fato de que a produção de prostanóides endoteliais participam da regulação do tônus vascular (PEÇANHA et al., 2010; SILVEIRA et al., 2014).

Finalmente, a análise de clusters mostrou que aqueles com níveis de chumbo em sangue mais altos (2,99 µg/dL, cluster 2) apresentaram um perfil desfavorável em relação aos indivíduos do cluster com níveis de chumbo mais baixos (2,16 µg/dL, cluster 1), no que diz respeito à presença de alterações na PAS e PAD, à hipertensão arterial, à idade e ao IMC. Entre os 649 indivíduos incluídos na análise de clusters, os níveis médios de chumbo em sangue de 2,42 µg/dL (IC 95%: 2,26-2,58) foram próximos aos valores médios encontrados nos 948 participantes (valor que inclui aqueles que utilizam medicamentos antihipertensivos) (2,45 µg/dL; IC 95%: 2,27-2,61). Os indivíduos do cluster 2 eram, em sua maioria homens, hipertensos, com alterações na PAS e PAD, mais velhos e com sobrepeso. Esses resultados estão em concordância com outros estudos que também identificaram níveis mais elevados de chumbo em sangue em homens, hipertensos, e com alterações na PAS e PAD (ALGHASHAM; MEKI; ISMAIL, 2011; HU et al., 1996; KORRICK et al., 1989; SCHROBER et al., 2006; SCINICARIELLO; ABADIN; EDWARD MURRAY, 2011).

Quanto à alterações no IMC, o estudo de Moon (2013) encontrou significante

correlação ($p < 0,01$) entre chumbo em sangue e IMC em adultos coreanos, com idade superior a 20 anos. Park et al. (2006) encontraram IMC de $28,0 \pm 4,0$ em idosos americanos do sexo masculino, valor muito próximo ao índice do presente estudo de $27,9 \pm 5,53$, que, além disso, identificou 38,1% de indivíduos com sobrepeso e 31,1% de obesos. Vale ressaltar que o IMC tem sido considerado um potencial fator de confusão em análises que testam associações entre o chumbo e pressão arterial, apesar do significado específico desta relação não estar esclarecido (EPA, 2013).

Na análise de regressão logística também foi identificado que os participantes do maior quartil de chumbo em sangue apresentaram maiores chances de alterações na PAD. Como mencionado, a literatura tem demonstrado que a PAD costuma apresentar variação ligeiramente menor que a sistólica em decorrência da exposição ao chumbo (NAWROT et al., 2002; STAESSEN, 1995). No entanto, é importante considerar que a mensuração da pressão arterial é uma medida variável, podendo ser alterada em minutos num mesmo indivíduo. Esta variabilidade não está restrita a fatores intrínsecos, mas também depende da técnica de mensuração utilizada, da habilidade do mensurador, e de outras condições sob as quais a medida será realizada. Essas variações podem ser minimizadas por meio de bom planejamento e adequação técnica durante as mensurações, além de serem menos importantes em estudos com maior número de pessoas (EPA, 2006), fatores que foram considerados neste estudo.

6 REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EXPOSIÇÃO AO CHUMBO E ESTRESSE OXIDATIVO

6.1 INTRODUÇÃO

O chumbo é um toxicante ambiental com capacidade de produzir estresse oxidativo (EO) pela geração de espécies reativas de oxigênio (ERO). Este fenômeno tem sido descrito como o principal mecanismo pelo qual o chumbo exerce sua toxicidade (FARMAND et al., 2005; GURER; ERCAL, 2000; KASPERCZYK et al., 2004b; MARTINEZ-HARO; GREEN; MATEO, 2011; PANDE; FLORA, 2002; VERSTRAETEN; AIMO; OTEIZA, 2008; WANG et al., 2009). O EO ocorre quando a geração de ERO sobrepõe-se à capacidade do sistema antioxidante de proteção celular contra moléculas oxidadas. ERO representam um termo geralmente usado para se referir aos radicais livres derivados do O_2 (por exemplo, ânions superóxido $[O_2^-]$ e radicais hidroxilas $[OH^\cdot]$) ou à espécies não- radicais (por exemplo, peróxido de hidrogênio $[H_2O_2]$) (HALLIWELL; CROSS, 1994).

Estudos epidemiológicos e experimentais têm evidenciado a ocorrência de efeitos adversos à saúde a níveis cada vez mais baixos de exposição ao chumbo (DAVIS; ELIAS; GRANT, 1993). O EO induzido pelo chumbo devido à exposição crônica ao metal estimula a ocorrência de eventos que podem levar ao desenvolvimento da hipertensão arterial e de outras doenças cardiovasculares (VAZIRI; KHAN, 2007). O chumbo também afeta o sistema hematológico pela ação do EO que causa danos às células vermelhas (EPA, 2013; GURER-ORHAN; SABIR; OZGUNES, 2004). O EO induzido pelo chumbo causador de ERO também representa um mecanismo subjacente à neurotoxicidade exercida pelo metal (VERSTRAETEN; AIMO; OTEIZA, 2008). Jia et al. (2012) observaram que o chumbo promove o EO nas células mesangiais humanas, o que pode significar um importante mecanismo da nefrotoxicidade induzida pelo chumbo. Além disso, tem sido relatado que o chumbo afeta outros sistemas do organismo, incluindo o sistema hormonal, imunológico e gastrointestinal, a concentrações variáveis de chumbo detectado no sangue (EPA, 2013).

Além do aumento da geração de ERO, geralmente há um decréscimo da atividade do sistema antioxidante e consequente EO induzido pela exposição ao chumbo (VAZIRI et al., 2003). Dessa forma, diferentes moléculas e enzimas antioxidantes têm sido avaliadas em estudos clínicos e experimentais para elucidação do EO (WANG et al., 2007). Diversos

estudos têm demonstrado que as enzimas antioxidantes e outros componentes do sistema antioxidante, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT), a glutatona peroxidase (GPx) e a glutatona (GSH), são afetadas de acordo com as diferentes concentrações de chumbo aos quais os indivíduos estão expostos. Entretanto, resultados divergentes têm sido observados na população geral e na população ocupacionalmente exposta ao chumbo (AHAMED et al., 2008; GROVER et al., 2010; KASPERCZYK et al., 2009; KASPERCZYK et al., 2004b; MOHAMMAD et al., 2008; WIELOCH et al., 2012). O malondialdeído (MDA) e as substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) são produtos da peroxidação lipídica (LPO) que pode ocorrer na presença do chumbo. Muitos estudos têm identificado aumento do MDA ou das TBARS associados a níveis mais elevados de chumbo em sangue, sugerindo uma maior LPO como consequência das ERO (ERCAL; GURER-ORHAN; AYKIN-BURNS, 2001).

Em vista da influência do EO na toxicidade do chumbo e consequente doenças relacionadas a essa exposição, foi realizada uma revisão sistemática das evidências epidemiológicas sobre a associação entre a exposição ao chumbo e EO na população geral e na população ocupacionalmente exposta ao metal. Os estudos publicados foram conduzidos em diferentes contextos e situações, com possíveis variações na metodologia de coleta de dados e análise das variáveis de interesse. Assim, as evidências foram analisadas, discutindo-se inconsistências e similaridades, essenciais para expansão do conhecimento e identificação de lacunas no estudo da associação entre chumbo e biomarcadores de EO.

6.2 METODOLOGIA DA REVISÃO SISTEMÁTICA

6.2.1 FONTE DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As bases de dados eletrônicas pesquisadas foram o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>), TOXLINE (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>) e Web of Knowledge (http://apps.webofknowledge.com.ez78.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=3BpD4JEBm5kK9iK3Lm3&preferencesSaved=), com objetivo de selecionar estudos observacionais que analisaram dados

individuais sobre a relação dos níveis de chumbo em sangue, identificados por ao menos um dos seguintes biomarcadores de EO: GSH, MDA, SOD, CAT, GPx, 4-hydroxynonenal (4HNE), glucose-6-fosfato-desidrogenase (G6PD), glutathiona dissulfido (GSSG), glutathiona redutase (GR), zinco protoporfirina (ZPP), nicotinamida adenina dinucleotidio fosfato (NADP), e nicotinamida adenina dinucleotidio fosfato oxidase (NADPH).

Para condução da revisão sistemática, foram utilizadas palavras-chave descritas no Apêndice C, até fevereiro de 2014, sem restrições de língua. Estudos que não tinham dados originais ou com humanos, séries de casos, depoimentos, diretrizes e estudos sem dados sobre exposição ao chumbo ou sobre EO foram excluídos das análises. Nos casos de múltiplas publicações da mesma população, foram incluídos os estudos mais recentes ou aqueles que tinham maior amostra. Estudos que analisaram diferentes biomarcadores de EO em uma mesma população foram incluídos na revisão.

Para a exposição ao chumbo, foram considerados os estudos que utilizaram os níveis de chumbo em sangue e ALA. Publicações que mediram o chumbo ou biomarcadores de EO em diferentes matrizes que não o sangue ou a urina foram excluídos da revisão sistemática.

6.2.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS E EXTRAÇÃO DOS DADOS

A seleção dos estudos e a extração dos dados foram realizados por dois pesquisadores independentes. As discrepâncias encontradas nos resultados de cada pesquisador foram solucionadas por consenso. Com o objetivo de facilitar a análise, as unidades de medida dos níveis de chumbo em sangue apresentados nos estudos que não estivessem $\mu\text{g/dL}$ foram convertidos para esta unidade.

Os estudos selecionados na revisão foram avaliados de acordo com os seguintes critérios: exposição ao chumbo avaliada em nível individual, métodos de amostragem, desfechos baseados em testes objetivos ou por critérios padronizados em $\geq 90\%$ da população de estudo, apresentação de comparações internas entre os participantes, ajustes realizados, critérios de exclusão, coleta de dados similar entre todos os participantes, e se a taxa de resposta entre casos e não casos foi de ao menos 70% (Apêndices D e E).

6.3.1 ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDO PELO CHUMBO NA POPULAÇÃO GERAL

Doze estudos atingiram os critérios de inclusão (6 estudos casos-controles e 6 estudos transversais). Entre estes, quatro estudos foram realizados na Índia, dois no Senegal e os outros na China, Polônia, Coreia do Sul, Estados Unidos e Argentina (Tabela 16).

Todos os estudos analisados apresentaram diferenças significantes entre os níveis de chumbo em sangue (PbS) e ao menos um biomarcador de EO mensurado nos grupos expostos e controles, e a atividade do ácido ALAD foi negativamente correlacionada aos níveis de chumbo em sangue em cinco estudos que mediram este biomarcador (Tabela 16). Todos os estudos de casos-controles identificaram diferenças significativas nas concentrações de chumbo em sangue entre os grupos estudados (controles, 1,4 – 10,37 µg/dL vs. casos, 2,36 – 28,2 µg/dL). Os níveis de chumbo em sangue foram mais elevados nos grupos de casos nos quais os participantes tinham doenças diagnosticadas, como doenças neurológicas (PbS: $18,6 \pm 7,93$ µg/dL), anemia aplástica (PbS, $9,86 \pm 2,04$ µg/dL) e câncer de próstata (PbS: $28,2 \pm 22,0$ µg/dL) (AHAMED et al., 2011; AHAMED et al., 2008; SIDDIQUI; SRIVASTAVA; MEHROTRA, 2002) em relação aos grupos de casos nos quais os participantes não foram diagnosticados com alguma morbidade (PbS: $2;36 \pm 2.7$ µg/dL) (Tabela 16) (WIELOCH et al., 2012).

Os biomarcadores de EO induzido pelo chumbo mais frequentemente utilizados pelos estudos foram: GSH (AHAMED et al., 2011; AHAMED et al., 2008; AHAMED et al., 2006; CABRAL et al., 2012; DIOUF et al., 2006; JIN et al., 2006; SIDDIQUI; SRIVASTAVA; MEHROTRA, 2002), MDA (AHAMED et al., 2011; AHAMED et al., 2008; AHAMED et al., 2006; CABRAL et al., 2012; JIN et al., 2006; SIDDIQUI; SRIVASTAVA; MEHROTRA, 2002; WU et al., 2013), SOD (AHAMED et al., 2008; DIOUF et al., 2006; JIN et al., 2006; MARTINEZ et al., 2013; WIELOCH et al., 2012; WU et al., 2013) CAT (AHAMED et al., 2011; AHAMED et al., 2008; AHAMED et al., 2006; MARTINEZ et al., 2013; WIELOCH et al., 2012), e GPx (AHAMED et al., 2008; DIOUF et al., 2006; JIN et al., 2006) (Tabela 16).

Tabela 16. Estudos epidemiológicos sobre exposição ao chumbo e estresse oxidativo na população geral.

Primeiro autor (ano)	Cidade, País	Objetivo estudo	Delimitação Análise estatística Ajuste	População			Avaliação chumbo	Níveis chumbo sangue (média ± DP em µg/dL*)	Biomarcadores EO	Principais resultados
				População	N. de casos/controles	Faixa etária ou média (anos)				
Hong et al. (2013)	Seul e Incheon, República da Coreia	Investigar a interação entre antioxidantes da dieta e níveis de Pb em sangue sobre o EO.	Transversal MG, ANOVA, regressão simples, teste Scheffé, correlação parcial, análise de regressão linear multivariada Idade, sexo, educação, IMC, tabagismo, ingestão álcool, exercícios e suplementos nutricionais	Adultos com 40 anos ou mais de idade	683	51.4	PbS	MG: 4.0	8-OHdG	O nível de 8-OHdG urinário foi maior em participantes no maior quartil de PbS (MG=6.8µg/dL) em relação aos do menor quartil de PbS (MG=2.4µg/dL).
Wu et al. (2013)	Taiwan	Explorar as diferenças dos PbS e níveis de EO em imigrantes e não-imigrantes, e identificar a duração da moradia dos imigrantes segundo PbS ou níveis de EO.	Caso-controle <i>t</i> -test, análise tendência, χ^2 -test, regressão logística e linear Educação, tabagismo e exposição ambiental à fumaça, consumo de álcool e tempo de residência	Casos: mulheres imigrantes não gestantes Controles: não-imigrantes locais e mulheres não gestantes da mesma faixa etária.	Casos: 239 (137 imigrantes recentes/ 102 imigrantes menos recentes) Controles: 189	Casos: imigrantes recentes (27.9)/ imigrantes menos recentes (30.6) Controles: 30	PbS	Casos: imigrantes recentes (2.67)/ imigrantes menos recentes (2.40) Controles: 2.33	MDA, SOD	Concentrações de MDA foram significativamente associadas ao PbS e ao tempo de residência em Taiwan. Atividade da SOD não foi associada ao PbS.
Martínez et al. (2012)	Córdoba, Argentina	Avaliar PbS em crianças para comparar com outros estudos realizados antes da eliminação do Pb da gasolina em 1996.	Transversal Média, teste de normalidade Shapiro-Wilk, ANOVA, regressão linear SSE e idade	Crianças admitidas em hospital (escolha aleatória) (84 meninas e 77 meninos)	161	1 mês à 14 anos	PbS, ALAD	2.58±0.30	SOD, CAT	Atividades da SOD e CAT não foram correlacionadas ao PbS ou ALAD. Resultados mostraram correlação não linear entre as enzimas e PbS.
Wieloch et al. (2012)	Mogilno, Polónia	Provar se fontes de poluição antropogênicas afetam os mecanismos de defesa antioxidantes (atividade da SOD e CAT).	Caso-controle Média, regressão múltipla	Casos: voluntários de área poluída Controles: voluntários de área não poluída	79/82	< 60	PbS	Casos: 2.36±2.7 Controles: 1.4±0.7	SOD, CAT, SAT	Atividade da SOD em voluntários da área poluída foi duas vezes maior que de voluntários da área não poluída. Atividade da CAT foi menor em voluntários da área poluída que da área não poluída.
Cabral et al. (2012)	Senegal	Determinar os PbS e mudanças nos biomarcadores de EO de crianças vivendo em área contaminada.	Caso-controle Média, Mann-Whitney <i>U</i> -test, regressão linear	Casos: crianças vivendo próximas à área contaminada Controles: crianças vivendo em outra área	Casos: 26 (17 meninos e 9 meninas) Controles: 32 (25 meninos e 7 meninas)	Casos: 8.9±4.0 Controles: 8.3±4.3	PbS, ALA, ZPP	Casos: 14.8±9.7 Controles: 8.2±3.2	MDA, GSH, GSSG, GSSG/GSH	Níveis de MDA foram significativamente maiores em crianças da área exposta versus crianças da área controle. GSH e GSSG/GSH não mostraram alterações significantes com PbS mais elevados.
Ahamed et al. (2011)	Lucknow, Índia	Avaliar os efeitos do PbS nos parâmetros de EO em crianças com anemia aplástica.	Caso-controle Média, regressão linear	Casos: crianças com anemia aplástica (15 meninos e 2 meninas) Controles: crianças saudáveis (45 meninos e 6 meninas)	17/51	3 a ≤12	PbS, ALA, ALAD	Casos: 9.86±2.04 Controles: 4.23±1.23	GSH, LPO, CAT	PbS foi maior e ALAD foi menor nos casos em relação aos controles. Atividade da LPO e CAT foi maior, enquanto GSH foi significativamente menor nos casos que nos controles.

Tabela 16. (continuação)

Primeiro autor (ano)	Cidade, País	Objetivo estudo	Delineamento Análise estatística Ajuste	População		Faixa etária ou média (anos)	Avaliação chumbo	Níveis chumbo sangue (média± DP em µg/dL*)	Biomarcadores EO	Principais resultados
				População	N. de casos/controles					
Ahamed et al. (2008)	Lucknow, Índia	Determinar o PbS e o status oxidante/antioxidante como medida de EO induzido pelo Pb em crianças com desordens neurológicas.	Caso-controles Média, regressão linear	Casos: crianças com desordens neurológicas (22 meninos e 8 meninas) Controles: crianças saudáveis (43 meninos e 17 meninas)	30/60	3-12	PbS, ALAD, ALA	Casos: 18.60±7.93 Controles: 10.37±5.08	MDA, GSH, SOD, CAT, GPx	PbS foi maior e ALAD menor no grupo dos casos. Concentrações de MDA, atividade da SOD e CAT foram significativamente maiores e GSH foi menor no grupo de casos em relação aos controles.
Jin Y et al. (2006)	Anshan, China	Investigar o papel do EO induzido pelo Pb em crianças em idade pré-escolar.	Transversal ANOVA, MG	Crianças vivendo em área urbana (217 meninos e 191 meninas)	408	3-6	PbS, ALAD	6.9± 1.8	MDA, SOD, GSH, GPx	ALAD foi significativamente menor em crianças com maior PbS. MDA foi maior em crianças com PbS ≥10µg/dL que em crianças com PbS <10µg/dL. Atividade da SOD e GPx e níveis GSH não mostraram alterações significantes com maiores PbS.
Ahamed et al. (2006)	Uttar Pradesh, Índia	Determinar a proporção de adolescentes urbanos com PbS >10µg/dL e seu impacto em parâmetros de EO e inibição da ALAD.	Transversal Média, regressão linear	Adolescentes de área urbana randomicamente selecionados (homens)	39	15-18	PbS, ALA, ALAD	9.96±3.63	GSH, CAT, MDA	ALAD foi significativamente menor enquanto CAT e MDA foram maiores em adolescentes com PbS >10µg/dL. Diferenças nos níveis de GSH não foram estatisticamente significantes entre os grupos.
Diouf et al. (2006)	Khombole e Dakar, Senegal	Investigar PbS em crianças senegalesas e a relação entre PbS e alterações nos biomarcadores da biossíntese do heme e EO.	Transversal MG, ANOVA, correlação Spearman	Crianças vivendo em área rural (92 meninos e 70 meninas) e em área urbana (92 meninos e 76 meninas)	330 (162 área rural e 168 área urbana)	8-12	PbS, ALAU	7.32±5.33 (todas crianças) Crianças área urbana: 9.97±3.93 Crianças área rural: 5.21±5.86	GSSG/GSH ratio, SOD, GPx, GR	Crianças urbanas tinham PbS maior que as da área rural e meninos tinham valores de PbS mais elevados que as meninas. GPx foi correlacionada ao PbS (r=-0.235) e foi menor nas crianças de ambos os sexos vivendo na área urbana. SOD não apresentou diferença significativa entre os grupos.
Lee et al. (2006)	Estados Unidos	Examinar associação do PbS com o marcador de EO GGT.	Transversal MG, regressão linear Raça, sexo, idade, educação, renda, IMC, tabagismo e quantidade álcool consumido	População americana randomicamente selecionada	10.098	≥20	PbS	2.80	GGT	Mesmo após ajuste, serum GGT foi positivamente associado ao PbS.
Siddiqui et al. (2002)	Lucknow, Índia	Determinar PbS e possíveis relações com MDA e GSH.	Caso-controle Média, análise regressão	Casos: pacientes com HBP e CP admitidos em hospital Controles: homens do mesmo SSE	Casos: HBP (40) CP: (17) Controles: 20	53.1-71.0	PbS	Casos: CP (28.2±22.0) HBP: (23.4±19.6) Controles: 10.2±10.0	MDA, GSH	PbS foi significativamente maior nos grupos com CP e HBP em comparação aos controles. GSH foi menor e MDA maior apenas em pacientes com CP comparados aos controles.

Abreviações: N (número); DP (desvio padrão); EO (estresse oxidativo); Pb (chumbo); MG (média geométrica); IMC (índice de massa corporal); PbS (nível de chumbo em sangue); 8-OHdG (8-hidroxi-deoxiguanosina); MDA (malondialdeído); SOD (superóxido dismutase); SSE (status socioeconômico); δ-ALAD (δ-acido aminolevulínico desidratase); CAT (catalase); SAT (status antioxidante total); δ-ALA (δ-ácido aminolevulínico); ZPP (zinco protoporfirina); GSH (glutationa); GSSG (glutationa dissulfido); GSSG/GSH (taxa glutationa dissulfido/glutationa); LPO (peroxidação lipídica); GPx (glutationa peroxidase); ALAU (ácido aminolevulínico urinário); GR (glutationa redutase); GGT (γ-glutamilttransferase); HBP (hiperplasia benigna próstata); CP (câncer próstata). *Unidades de medida do nível de chumbo em sangue foi padronizada em µg/dL.

Três estudos identificaram valores mais baixos de GSH nos grupos de casos (AHAMED et al., 2011; AHAMED et al., 2008; SIDDIQUI; SRIVASTAVA; MEHROTRA, 2002). Entre estes, os estudos de Siddiqui et al. (2002) e Ahamed et al. (2008) observaram correlação negativa entre níveis de chumbo em sangue e concentrações de GSH ($r = -0,32$, $p < 0,05$ and $r = -0,31$, $p = < 0,05$, respectivamente). Três estudos não verificaram diferenças significativas entre níveis de GSH nos grupos com concentrações de chumbo em sangue mais altas (AHAMED et al., 2006; CABRAL et al., 2012; JIN et al., 2006). Adicionalmente, dois estudos avaliaram a relação entre GSSG/GSH. Um desses estudos encontrou valores elevados em crianças que viviam em área urbana em comparação às crianças de área rural (DIOUF et al., 2006), enquanto outros estudos não encontraram associação entre taxa de GSSG/GSH e os níveis de chumbo em sangue (CABRAL et al., 2012).

A LPO foi analisada pela mensuração da formação de MDA em seis estudos (AHAMED et al., 2008; AHAMED et al., 2006; CABRAL et al., 2012; JIN et al., 2006; SIDDIQUI; SRIVASTAVA; MEHROTRA, 2002; WU et al., 2013) e pela formação de TBARS em um estudo (AHAMED et al., 2011). As concentrações de MDA foram significativamente mais elevadas em indivíduos com níveis mais altos de chumbo em todos os estudos, com correlação positiva entre chumbo e MDA nos estudos de Siddiqui et al. (2002), Ahamed et al. (2008) e Cabral et al. (2012), ($r^2 < 0,392$, $p < 0,01$; $r = 0,77$, $p < 0,05$ and $r = 0,37$, $p < 0,05$, respectivamente).

Dois estudos verificaram elevada atividade da SOD nos grupos dos casos quando comparados aos controles (AHAMED et al., 2008; WIELOCH et al., 2012), e quatro estudos não encontraram significantes alterações entre a atividade da SOD e níveis de chumbo em sangue elevados (DIOUF et al., 2006; JIN et al., 2006; MARTINEZ et al., 2013; WU et al., 2013). A atividade da CAT também foi significativamente maior em participantes com níveis de chumbo mais elevados em três estudos (AHAMED et al., 2011; AHAMED et al., 2008; AHAMED et al., 2006), mas foi substancialmente mais baixa em indivíduos com altas concentrações de chumbo em sangue em um estudo (WIELOCH et al., 2012).

Não houve alterações significativas na atividade da GPx associada a níveis de chumbo em sangue mais altos em dois estudos (AHAMED et al., 2008; JIN et al., 2006), e em um estudo houve uma correlação negativa entre a atividade da GPx e as concentrações de chumbo em sangue ($r = -0,235$; $p < 0,01$) (DIOUF et al., 2006). Além disso, os biomarcadores de EO, 8-hidroxideoxiguanosina (8-OHdG) e γ -glutamilttransferase (GGT), foram positivamente

associados aos níveis de chumbo em sangue em dois estudos (HONG et al., 2013; LEE et al., 2006).

6.3.2 ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDO PELO CHUMBO EM POPULAÇÕES OCUPACIONALMENTE EXPOSTAS AO CHUMBO

Conforme se observa na Tabela 17, todos os estudos analisados eram de caso-controle. A maior parte desses estudos foram realizados em países dos continentes Europeu e Asiático, e quatro na América do Sul.

Os biomarcadores mais utilizados pelos estudos que avaliaram associações entre níveis de chumbo em sangue e index da ALAD em populações com exposição ocupacional ao chumbo foram o MDA, SOD, CAT, GPx e GSH. Outros biomarcadores menos utilizados para o estudo dessas relações estão descritos na Tabela 17. Os resultados identificados nesta revisão são provenientes de estudos que envolveram indivíduos expostos, em sua maioria trabalhadores de fundições, fábricas de baterias e de reciclagem. Os grupos controle geralmente foram compostos por funcionários administrativos ou por pessoas saudáveis sem história de exposição ocupacional ao chumbo.

As concentrações de MDA foram as mensurações mais frequentemente utilizadas para obtenção da LPO. Vinte estudos verificaram que as concentrações de MDA foram significativamente mais altas nos grupos expostos (PbS: 5,4–317,3 µg/dL) em relação aos controles (PbS: 0–12,5 µg/dL) (ERGURHAN-ILHAN et al., 2008; GARÇON et al., 2007; GROVER et al., 2010; GURER-ORHAN; SABIR; OZGUNES, 2004; KASPERCZYK et al., 2013a; KASPERCZYK et al., 2004a; KASPERCZYK et al., 2013b; KASPERCZYK et al., 2009; KASPERCZYK et al., 2004b; KASPERCZYK et al., 2013c; KHAN et al., 2008; MOHAMMAD et al., 2008; OKTEM et al., 2004; PATIL et al., 2006a; PATIL et al., 2006b; PERMPONGPAIBOON et al., 2011; SINGH; CHADHA; SHARMA, 2013; TENCHOVA et al., 1997; YE et al., 1999; YUCEBILGIÇ et al., 2003).

Entre esses, 15 estudos reportaram correlação positiva entre PbS e MDA ($r = 0,15-0,80$; $p < 0,05$). Apenas um estudo não identificou associação significativa entre PbS e MDA (CONTERATO et al., 2013). Quatro estudos reportaram que as concentrações de TBARS foram detectadas pela medida da LPO. Três estudos verificaram que as concentrações de TBARS foram significativamente mais altas nos expostos do que nos grupos controles (ITO

et al., 1985; SUGAWARA et al., 1991; WASOWICZ; GROMADZINSKA; RYDZYNSKI, 2001), e outro estudo não encontrou diferenças significativas entre os expostos com níveis mais elevados de chumbo em sangue (MALEKIRAD et al., 2010). Foi observada uma maior correlação do nível sérico da LPO com o tempo de exposição do que em relação à idade (ITO et al., 1985). Um estudo que mensurou a produção de isoprostano para avaliar a oxidação dos fosfolipídios teciduais observou uma elevação dos níveis de isoprostano em indivíduos soldadores comparados aos do grupo controle; também foi identificado que a idade e o tabagismo não contribuíram para esse aumento dos níveis de isoprostanos observados nos soldadores (HAN et al., 2005). Dois estudos analisaram os dienos conjugados, um produto final primário da LPO, e ambos reportaram uma correlação positiva com os níveis de chumbo em sangue ($r = 0,33$; $p < 0,05$ e $r = 0,694$; $p < 0,001$) (KASPERCZYK et al., 2013c; PERMPONGPAIBOON et al., 2011).

Doze estudos analisaram simultaneamente a atividade da SOD e da CAT. Entre esses, seis estudos observaram que a atividade das enzimas foram significativamente mais baixas nos grupos expostos ao chumbo (CONTERATO et al., 2013; GROVER et al., 2010; MOHAMMAD et al., 2008; PATIL et al., 2006a; PATIL et al., 2006b; SUGAWARA et al., 1991). Quatro estudos identificaram que a atividade da SOD foi maior nos expostos (CONTERATO et al., 2013; KASPERCZYK et al., 2012; KASPERCZYK et al., 2004b), e um desses estudos relatou que o aumento foi maior no subgrupo menos exposto ao chumbo (PbS, $35,0 \pm 9,3 \mu\text{g/dL}$) em relação ao subgrupo altamente exposto (PbS: $44,2 \pm 8,1 \mu\text{g/dL}$) (KASPERCZYK et al., 2004b). A atividade da CAT não mostrou diferenças significativas nestes estudos (KASPERCZYK et al., 2012; KASPERCZYK et al., 2004b; MALEKIRAD et al., 2010). Dois estudos não encontraram diferenças significativas nas atividades das enzimas (ERGURHAN-ILHAN et al., 2008; OKTEM et al., 2004), enquanto outro estudo reportou não ter encontrado diferenças significativas na atividade da SOD, mas identificou aumento significativo na atividade da CAT entre o grupo exposto e o não exposto (CHIBA et al., 1985). Entretanto, o estudo de Ergurhan-Ilhan et al. (2008) verificou uma correlação positiva entre PbS e atividade da CAT e o tempo de exposição ao metal ($r = 0,448$; $p < 0,05$).

Monteiro et al. (1985), Kasperczyk et al. (2009) e Rendon-Ramirez et al. (2014) identificaram um aumento significante da atividade da SOD em trabalhadores expostos, enquanto Gurer-Orhan et al. (2004) encontraram correlação positiva entre atividade da CAT e PbS ($r = 0,62$; $p = < 0,0001$). Ainda, dois estudos observaram uma correlação positiva entre a SOD e PbS ($r = 0,948$) (COSTA et al., 1997) e um aumento significativo da atividade da SOD no grupo exposto (YE et al., 1999). No entanto, a atividade da SOD foi menor nos

subgrupos expostos com PbS mais altos (40,2–62,2 µg/dL) comparados aos indivíduos expostos com níveis mais baixos de PbS (4,97 µg/dL) (Ito et al. 1985). Além disso, um estudo reportou a diminuição da atividade da SOD em sujeitos mais velhos (HAN et al., 2005)

A atividade da GPx foi analisada em 15 estudos (Tabela 17). Oito desses estudos verificaram níveis mais altos da atividade da GPx nos grupos expostos ao chumbo em relação aos controles (CONTERATO et al., 2013; ERGURHAN-ILHAN et al., 2008; HAN et al., 2005; KASPERCZYK et al., 2012; KASPERCZYK et al., 2004a; MONTEIRO et al., 1985; OKTEM et al., 2004; SOLLIWAY et al., 1996). Cinco estudos identificaram atividade mais baixa da GPx nos grupos expostos em relação aos controles (CHIBA et al., 1985; GROVER et al., 2010; KASPERCZYK et al., 2009; SUGAWARA et al., 1991; WASOWICZ; GROMADZINSKA; RYDZYNSKI, 2001), e dois estudos reportaram não haver diferenças significativas entre atividade da GPx e diferentes concentrações de PbS (GARÇON et al., 2007; RENDON-RAMIREZ et al., 2014). Outro estudo encontrou substancial aumento da GPx no grupo exposto a níveis mais baixos de PbS em comparação ao grupo exposto com níveis mais elevados de chumbo (KASPERCZYK et al., 2004b). Da mesma forma, a atividade da enzima caiu 30% no grupo com PbS $45,3 \pm 4,7$ µg/dL, quando comparado a outro grupo com PbS de $41,8 \pm 5,6$ µg/dL, mas não houve diferença significativa entre a atividade da GPx entre os grupos de expostos e o grupo controle (PbS: $7,73 \pm 1,7$ µg/dL) (KASPERCZYK et al., 2009). No estudo de Han et al. (2005), a atividade da GPx foi negativamente correlacionada com a idade e foi menor nos fumantes quando comparada com os não fumantes em ambos os grupos (expostos e não expostos).

Seis estudos mensuraram os níveis de GSH como biomarcador de EO induzido pelo chumbo. Em três estudos, os níveis de GSH diminuíram no grupo exposto (FEKSA et al., 2012; KASPERCZYK et al., 2013a; MOHAMMAD et al., 2008) e foram negativamente correlacionados aos PbS em outro estudo ($r = - 0,423$; $p < 0,001$) (ROELS et al., 1975). Entretanto, os níveis de GSH aumentaram no grupo exposto e foram negativamente correlacionados com os níveis de ALAD em outros estudos (CONTERATO et al., 2013; GURER-ORHAN; SABIR; OZGUNES, 2004).

Ademais, dois estudos analisaram o 8-OHdG em indivíduos ocupacionalmente expostos ao chumbo. Em um deles foi reportado uma correlação inversa entre o biomarcador e PbS, e no outro estudo não houve associação significativa (GARÇON et al., 2007; MALEKIRAD et al., 2010).

Tabela 17. Estudos epidemiológicos de exposição ao chumbo e estresse oxidativo em populações ocupacionalmente expostas.

Primeiro autor (ano)	Cidade, País	Objetivos estudo	Delimitação Análise estatística Ajuste	População			Avaliação chumbo	Níveis chumbo sangue (média ± DP em µg/dL*)	Biomarcadores EO	Principais resultados
				População	N. de casos/ controles	Idade (média ± DP ou faixa etária)				
Rendon-Ramirez et al. (2014)	México	Estudar os benefícios antioxidantes da vitamina C e E e seus efeitos no sistema enzimático.	Caso-controle Média, <i>t</i> -teste	Casos: trabalhadores reciclagem baterias Controles: trabalhadores saudáveis não expostos ao Pb (homens)	15/19	NR	PbS, ALAD Casos: 73.0±11.0 Controles: 6.7±2.2	LPO, SAT, SOD, GPx, GR	LPO, SAT, CAT e SOD foram significativamente maiores nos casos comparados aos controles. Atividade GPx não foi diferente entre os grupos.	
Mazumdar e Goswami (2014)	Kolkata, West Bengal, Índia	Avaliar os efeitos da exposição ocupacional ao Pb na função hepática e hematológica.	Caso-controle Média, <i>t</i> -teste Idade	Casos: trabalhadores indústria plástica Controles: não-expostos (homens)	47/42	Casos: 18 – 60 Controles: 20 - 62	PbS, ALA-U Casos: 59.6±6.5 Controles: 12.3±3.2	LPO	TBARS foi maior nos casos comparados aos controles.	
Singh et al. (2013)	Índia	Verificar a genotoxicidade e EO devido ao Pb em trabalhadores de indústria de baterias.	Caso-controle Mann Whitney <i>U</i> -teste, ANOVA, correlação Pearson Sexo, SSE, idade, dieta, tabagismo e consumo de álcool.	Casos: trabalhadores indústria baterias Controles: participantes não ocupacionalmente expostos (pareados)	Casos: 24 homens e 6 mulheres Controles: 23 homens e 7 mulheres	Casos: 36.90±12.78 Controles: 37.80±13.34	PbS Casos: 57.17±18.4 Controles: 5.43±1.94	MDA	MDA foi positivamente correlacionado com PbS ($r = 0.895$; $p < 0.001$). MDA aumentou com a maior duração da exposição e foi maior em fumantes e consumidores de álcool comparados aos controles.	
Kasperczyk et al. (2013a)	Miasteczko Śląskie, Polônia	Explorar a relação entre toxicidade do Pb e atividade da XO e concentração de MDA.	Caso-controle ANOVA, Levene's teste, Shapiro Wilk's teste, <i>t</i> teste, Mann-Whitney <i>U</i> -teste, correlação Spearman	Casos: funcionários de indústria Pb-Zn (excluídos trabalhadores com doenças crônicas ou usando medicamentos) Controles: trabalhadores administrativos saudáveis não expostos ao Pb (homens)	Casos: 125 (42 menor tercil/41 tercil médio e 42 maior tercil) Controles: 32	Casos: 23 – 59 Controles 28 - 57	PbS, ZPP, ALA-U Casos: tercis: baixo- 26.10±4.52 médio- 36.20±2.60 alto- 45.60±4.08 Controles: 7.88±2.44	XO, MDA	Atividade XO significativamente elevada em todos tercis PbS comparados aos controles e foi aumentada no maior tercil de PbS. MDA foi maior em todos os tercis comparados aos controles. XO e MDA foram positivamente correlacionados com PbS ($r = 0.26$ e 0.30 ; $p < 0.05$).	
Kasperczyk et al. (2013b)	Região Sul, Polônia	Examinar associação entre exposição ocupacional ao Pb e parâmetros reológicos com MDA, LPS e GSH nos eritrócitos.	Caso-controle Levene's teste, Shapiro Wilk's teste, <i>t</i> -teste, Mann-Whitney <i>U</i> -teste, correlação Spearman	Casos: trabalhadores indústria Pb-Zn (excluídos doentes crônicos) Controles: trabalhadores administrativos saudáveis (excluídos doentes crônicos e ex-expostos ocupacionais) (homens)	Casos: 210 (129 exposição baixa/154 exposição alta) Controles: 73	Casos: 41.0±9.23 Controles: 41.5±9.23	PbS, ZPP, ALA-U Subgrupos casos: Exposição baixa- 32.31±5.54 Exposição alta- 45.92±4.03 Controles: 6.45±2.49	MDA, LPS, GSH	Concentrações de MDA e LPS foram maiores no grupo de exposição baixa (55% e 267%, respectivamente), e no grupo de exposição alta (43% e 254%, respectivamente). GSH foi reduzida no grupo de exposição baixa em 12% e no de exposição alta em 11%. MDA e LPS foram positivamente correlacionados ao PbS.	

Tabela 17. (continuação)

Primeiro autor (ano)	Cidade, País	Objetivos estudo	Delimitação Análise estatística Ajuste	População			Avaliação chumbo	Níveis chumbo sangue (média ± DP em µg/dL*)	Biomarcadores EO	Principais resultados
				População	N. de casos/ controles	Idade (média ± DP ou faixa etária)				
Kasperczyk et al. (2013c)	Região Sul, Polônia	Investigar a influencia da exposição ocupacional ao Pb na LPO e DC.	Caso-controle Média, Shapiro Wilk's teste, Levene's teste, ANOVA, Kruskal-Wallis, <i>t</i> -teste, Mann-Whitney <i>U</i> -teste, post hoc testes, χ^2 teste, correlação Spearman	Casos: trabalhadores saudáveis indústria Pb-Zn Controles: trabalhadores setor administrativo (homens)	Casos: 283 (79 exposição baixa/121 exposição média/83 exposição alta) Controles: 73	Casos: 41.0±9.23 Controles: 41.5±9.23	PbS, ZPP, ALA-U	Subgrupos casos: exposição baixa-35.0 exposição média-35.0 a 45.0 exposição alta-> 45.0 Controles: 6.45±2.49	DC, HPL, CP, MDA	DC, HPL, MDA e níveis CP foram significativamente maiores em, respectivamente, 21%, 352%, 13% e 112% no grupo de exposição baixa, de 25%, 471%, 36% e 94% no grupo médio, e de 27%, 370%, 41% e 97% no grupo alto. PbS foi positivamente correlacionado com DC, HPL, MDA e CP.
Kasperczyk et al. (2013d)	Região Sul, Polônia	Avaliar a influencia do Pb na GSH de indivíduos expostos ao Pb e verificar o EO, mensurado como concentração de CP no serum.	Caso-controle Média, Shapiro Wilk's, Levene's, Kruskal-Wallis, ANOVA, <i>t</i> -teste, Mann-Whitney <i>U</i> -teste, correlação Spearman, χ^2 teste	Casos: trabalhadores indústria metal Controles: trabalhadores escritório ou outros sujeitos saudáveis sem história de exposição ocupacional ao Pb	Casos: 183 (102 exposição baixa/81 exposição alta) Controles: 72	Casos: exposição baixa-40.5±10.42 Exposição alta-43.9±7.44 Controles: 41.55±9.23	PbS, ZPP	Subgrupos casos: exposição baixa-38.4±5.44 exposição alta-49.2±4.01 Controles: 6.45±2.49	CP	Concentração CP aumentou 108% no grupo exposição baixa e 125% no grupo exposição alta. CP foi positivamente correlacionado com PbS e duração da exposição ao Pb.
Kasperczyk et al. (2012)	Região Sul, Polônia	Entender a influencia da exposição ocupacional ao Pb na expressão genética e atividade da SOD, CAT e GPx nos leucócitos e eritrócitos.	Caso-controle Média, Shapiro Wilk's teste, Levene's teste, Student's <i>t</i> teste, Mann-Whitney <i>U</i> -teste	Casos: trabalhadores saudáveis indústria Pb-Zn Controles: trabalhadores setor administrativo saudáveis (homens)	45/17	Casos: 24 – 58 Controles: 21 - 60	PbS, ZPP	Subgrupos casos: exposição baixa-42.93±10.26; exposição alta-48.50 ±7.07 Controles: 5.71±1.99	GPx, GSSG, SOD, CAT	Atividade SOD nos leucócitos foi significativamente maior (40%) no grupo de exposição baixa. SOD nos eritrócitos foi elevada em ambos os grupos. GPx nos eritrócitos foi maior no grupo baixa e alta exposição comparado ao controle em 81% e 67%, respectivamente. CAT não foi associada ao Pb.
Feksa et al. (2012)	Rio Grande do Sul, Brasil	Investigar os efeitos do Pb na atividade do ALAD e PQ e na concentração de GSH.	Caso-controle Média, Student <i>t</i> -teste, regressão linear	Casos: trabalhadores indústria de reciclagem de baterias automotivas (homens) Controles: voluntários sem história de exposição ao Pb (homens e mulheres); excluídos aqueles com DCV severa, renal, hepática, endócrina, metabólica ou GI, ou em tratamento farmacológico.	Casos: 22 (homens) Controles: 21 (15 homens e 6 mulheres)	Casos: 20±50 Controles: 20±48 (homens) 18±49 (mulheres)	PbS	Casos: 1.88±0.39 Controles: 61.9±10.33	PQ, GSH	Concentração GSH foi menor nos casos comparados aos controles. Pb significativamente inibiu a atividade da PQ de maneira dose-dependente. PbS foi negativamente correlacionado com GSH e PQ.
Permpongpaibonn et al. (2011)	Tailândia	Explorar associação entre exposição ao Pb e status EO e atividade da PON I.	Caso-controle Média, Mann-Whitney <i>U</i> -teste, Pearson e correlação Spearman	Casos: trabalhadores fábrica argila Controles: pessoas sem historia de exposição ocupacional ao Pb (homens e mulheres)	60/65	Casos: 41.0±1.1 Controles: 38.2±1.3	PbS	Casos: 31.4±2.5 Controles: 3.9±0.2	DC, MDA, SAT, PT, OSI, PON I	DC, PT e MDA foram significativamente maiores nos expostos comparados aos controles. PbS a 10 µg/dL significativamente reduziu atividade PON I.

Tabela 17. (continuação)

Primeiro autor (ano)	Cidade, País	Objetivos estudo	Delimitação Análise estatística Ajuste	População		Avaliação chumbo	Níveis chumbo sangue (média ± DP em µg/dL*)	Biomarcadores EO	Principais resultados	
				População	N. de casos/ controles					
Conterato et al. (2011)	Rio Grande do Sul, Brasil	Avaliar o PbS e a relação com parâmetros hematológicos e de EO.	Caso-controle Média, ANOVA, teste Duncan, Kruskal- Wallis, teste comparação múltipla, teste χ^2 , correlação Spearman	Casos: trabalhadores de fabrica baterias automotivas e pintores indústria automotiva Controles: trabalhadores saudáveis sem exposição ocupacional ao Pb (homens)	Casos: 50 (pintores)/ 23 (trabalhadores baterias) Controles: 36	Casos: trabalhadores baterias - 15 a 61 pintores - 21 a 54 Controles: 21 a 49	PbS, ALAD	Casos: trabalhadores baterias - 49,8±4.0 pintores - 5.4±0.4 Controles: 1.5±0.1	Glutathione-S- transferase, GSH, GPx, SOD, CAT, TrxR, MDA, vitamina C, CP, MetHb	MDA não foi correlacionado ao PbS. GSH foi maior em pintores, mas não em trabalhadores baterias comparados aos controles. GPx e SOD foram maiores apenas em casos em relação aos controles. CAT foi menor apenas em pintores comparados aos controles e foi negativamente correlacionada ao tempo de exposição ao Pb.
Malekiran et al. (2010)	Arak, Irã	Determinar status de EO e PbS.	Caso-controle Análise de variância e correlação Pearson	Casos: trabalhadores de mina de Pb e Zn Controles: trabalhadores do campo selecionados de uma vila próxima à mina, sem história de exposição (homens)	67/67	Casos: 39.7±8.27 Controles: 41.4±10.2	PbS	Casos: 9.6 ± 3.3 Controles: 5.1 ± 3.1	SOD, CAT, GR, MPO, 8- OHdG, SAT, LPO	PbS, SOD, GR e MPO foram significativamente maiores em casos que em controles. LPO e CAT não mostraram diferença significativa e concentração 8- OH-dG foi menor nos trabalhadores que nos controles.
Grover et al. (2010)	Hyderabad, Índia	Verificar a genotoxicidade do Pb.	Caso-controle Média, análise de regressão linear múltipla	Casos: reciclagem Pb Controles: indivíduos da população geral sem história de exposição ao Pb (homens)	90/90	Casos: 34 Controles: 31	PbS, ALA, ALAD	Casos: 30.3±2.1 Controles: 3.2±0.3	SOD, CAT, GPx, MDA	PbS foi significativamente elevado em expostos. SOD, CAT e GPx foram menores em trabalhadores que em controles e MDA foi maior.
Kasperczyk et al. (2009)	Região Sul, Polônia	Determinar níveis de PbS e ZPP e estimar os níveis de biomarcadores de EO.	Caso-controle Média, testes de Shapiro-Wilk e Levene, ANOVA, Mann-Whitney U- teste, correlação Spearman	Casos: trabalhadores da indústria de metal Controles: trabalhadores administrativos com pressão arterial normal e sem exposição ocupacional ao Pb (homens)	92-30	Casos: 41.9±8.4 Controles: 41.2±11.3	PbS, ZPP	Subgrupos casos: Normotensos- 41.8±5.6; Normotensos, valor maior-41.4±5.0; Hipertensos 1- 45.3 ± 4.7; Hipertensos 2- 42.7±8.1 Controles: 7.73±1.7	SOD, GPx, MDA	PbS, ZPP, MDA, GPx e SOD foram maiores no grupo Pb- normotensos quando comparados ao grupo normotensos controles. No grupo hipertensos-1, MDA foi maior em 48% e GPx foi menor em 30%. No grupo de hipertensos-2 MDA aumentou em 72% e GPx reduziu em 43% em comparação ao grupo Pb- normotensos.
Mohammad et al. (2008)	Lucknow, Índia	Avaliar o status antioxidante de pintores e residentes sem exposição ocupacional.	Caso-controle Média, correlação Pearson, regressão linear	Casos: pintores Controles: pessoas da mesma faixa etária sem exposição ocupacional ao Pb (homens)	35/35	Casos: 32.1±6.1 Controles: 32.8±5.8	PbS, ZPP, ALAD	Casos: 21.9 ± 6.2 Controles: 3.1±1.0	SOD, CAT, GSH, GSSG, MDA	PbS e ZPP foram significativamente maiores, enquanto ALAD foi menor em pintores que em controles. Atividade da SOD e CAT foi menor em pintores comparados aos controles. MDA foi maior em pintores, enquanto GSH foi menor nos pintores em relação aos controles.

Tabela 17. (continuação)

Primeiro autor (ano)	Cidade, País	Objetivos estudo	Delineamento Análise estatística Ajuste	População			Avaliação chumbo	Níveis chumbo sangue (média ± DP em µg/dL*)	Biomarcadores EO	Resultados principais
				População estudo	N. de casos/ controles	Idade (média ± DP ou faixa etária)				
Khan et al (2008)	Wah Cantt, Paquistão	Determinar o EO induzido pelo Pb e os efeitos adversos à saúde, por meio de marcadores bioquímicos em homens que trabalham com fundição.	Caso-controle Média, mediana, correlação Pearson	Casos: trabalhadores indústria fundição de Pb Controles: trabalhadores administrativos não expostos (homens)	87/61	Casos: 40±10 Controles: 38±11	PbS	Casos: 9.0-61.1 Controles: 1.0-21.7	MDA, GGT	PbS foi significativamente maior em expostos que em controles e foi positivamente correlacionado com GGT e MDA.
Ergurhan-Ilhan et al. (2008)	Esparta, Turquia	Investigar os efeitos do Pb no EO de aprendizes indiretamente expostos ao metal.	Caso-controle Mann-Whitney <i>U</i> -teste, correlação Pearson Tabagismo, consumo de álcool e idade	Casos: estudantes trabalhadores de oficina de reparos Controles: estudantes saudáveis do ensino médio (homens)	25/24	Casos: 16.8±1.2 Controles: 16.3±1.0	PbS, ZPP, index ALAD	Casos: 7.9±5.2 Controles: 2.6±2.0	CAT, SOD, GPx, MDA, α -tocoferol, β -caroteno	PbS, ZPP e index ALAD foram significativamente elevados nos casos em relação aos controles. MDA e GPx foram maiores; α -tocoferol e β -caroteno foram menores nos casos. SOD e CAT permaneceram inalteradas, mas houve correlação positiva entre Pb, CAT, MDA e tempo de exposição. Tabagismo não foi correlacionado aos parâmetros analisados.
Garçon et al. (2007)	França	Avaliar a utilidade de um conjunto de biomarcadores de EO e nefrotoxicidade para o biomonitoramento de trabalhadores.	Caso-controle Média, ANOVA	Casos: trabalhadores indústria não férrea de fundição Controles: homens não expostos, estratificados por idade, SSE, tabagismo e uso de medicamentos	57/57	Casos: 44.1±8.9 Controles: 43.5±9.0	PbS, ZPP	Expostos: 38.7 ± 9.9 Não expostos: 5.6 ± 3.5	MDA, SOD, GPx, GR, 8-OHdG, Se	PbS foi maior em expostos. ZPP e MDA foram significativamente maiores em expostos comparados aos controles. Atividade da SOD e GPx não foi estatisticamente diferente entre os grupos.
Patil et al. (2006a)	Kolhapur, Índia	Examinar os efeitos do PbS na biossíntese do heme, sistema hematopoiético em trabalhadores expostos ao Pb.	Caso-controle Média, correlação Pearson	Casos: produtores de jóias de prata Controles: homens saudáveis não expostos ao Pb.	30/35	20-40	PbS, PBG-U, ALAD, ALA-U, ZPP	Casos: 48.6±7.4 Controles: 12.5±4.1	MDA, SOD, CAT, ceruloplasmina	PbS foi significativamente maior em expostos que nos controles. MDA foi elevado enquanto CAT e SOD foram menores nos casos que nos controles.
Patil et al. (2006b)	Kolhapur, Índia	Avaliar a atividade da SOD e CAT nos eritrócitos e MDA no plasma.	Caso-controle Média, correlação Pearson	Casos: trabalhadores fabricação de baterias Controles: indivíduos saudáveis não expostos (homens)	28/35	20-40	PbS, ZPP, ALAD ratio, ALA-U	Casos: 25.8 – 78.0 Controles: 2.8-22.0	SOD, CAT, MDA	PbS, ZPP e index ALAD foram significativamente maiores em expostos que em controles. MDA foi maior em expostos, enquanto CAT e SOD foram menores que nos controles.
Han et al. (2005)	Ulsan, Coreia do Sul	Investigar os efeitos da fumaça de fundição nos parâmetros de EO.	Caso-controle Média, variância, análise de regressão e de correlação Tabagismo, idade e tempo de exposição	Casos: soldadores de estaleiro Controles: trabalhadores administrativos não expostos (homens)	197/150	34.7-37.2	PbS	Casos (total expostos): 0.53 Casos-não fumantes: 0.51 Casos fumantes: 0.54 Controles: 0.11 ± 0.24	SAT, aconitase, GPx, SOD, isoprostane	SAT, aconitase, GPx e isoprostane foram maiores nos casos comparados aos controles, mas as diferenças entre os grupos não foram alteradas pela idade ou tabagismo. Aumento da idade foi relacionado a menores níveis de SAT e SOD e a maiores níveis de GPx. GPx foi menor em fumantes que em não fumantes. Tempo de exposição não alterou os níveis de EO.

Tabela 17. (continuação)

Primeiro autor (ano)	Cidade, País	Objetivos estudo	Delineamento Análise estatística Ajuste	População		Avaliação chumbo	Níveis chumbo sangue (média ± DP em µg/dL*)	Biomarcadores EO	Resultados principais	
				População	N. de casos/ controles					
Kasperczyk et al. (2004a)	Miasteczko Slaskie, Polônia	Estimar a atividade da GPx, GR e MDA nos eritrócitos.	Caso-controle Média, ANOVA	Casos: trabalhadores fábrica de Zn e Pb Controles: trabalhadores administrativos com níveis normais de PbS e ZPP	Casos: 75 exposição baixa/62 exposição alta Controles: 35	Casos: exposição baixa-40.5±9.9 exposição alta-41.7±9.8 Controles: 39.4±10.8	PbS, ALA, ZPP	Casos: exposição baixa-35.0 ± 9.3 exposição alta-44.2 ± 8.1 Controles: 8.6±2.4	GPx, GR, MDA	PbS e ZPP foram significativamente maiores nos casos que nos controles. GPx aumentou em 79% no grupo exposição baixa comparados aos controles e foi menor nos com exposição alta em relação ao grupo com exposição baixa. MDA foi maior no grupo de exposição alta e GR não foi diferente entre os grupos.
Kasperczyk et al. (2004b)	Polônia	Avaliar atividade da SOD e CAT e concentração de ERO no sangue.	Caso-controle Média, Mann-Whitney <i>U</i> -teste, correlação Spearman	Casos: trabalhadores fábrica de Zn e Pb Controles: trabalhadores administrativos não expostos com PbS e ZPP normais	Casos: 43 exposição baixa/94 exposição alta Controles: 35	Casos: exposição baixa-41.0±9.8 exposição alta-41.3±9.8 Controles: 39.4±10.8	PbS, ZPP, ALA	Casos: exposição baixa-30.3 ± 2.9 exposição alta-43.1 ± 5.2 Controles: 9.2±2.7	SOD, CAT, MDA	PbS e ZPP foram significativamente maiores nos grupos expostos. MDA e SOD aumentaram nos expostos, enquanto não houve diferença na atividade da CAT entre os grupos.
Oktem et al. (2004)	Esparta, Turquia	Verificar os efeitos adversos à atividade renal e níveis EO pela exposição a baixos níveis de Pb por longo período.	Caso-controle Média, regressão linear Tabagismo	Casos: trabalhadores oficina mecânica Controles: homens saudáveis	79/71	15-19	PbS, index ALAD	Casos: 3.4 - 24.8 Controles: 0 - 3.0	MDA, GPx, SOD, CAT	PbS e index ALAD foram significativamente maiores nos casos que nos controles. MDA e GPx foram elevados nos expostos. SOD e CAT não tiveram diferença entre os grupos. Correlação positiva foi encontrada entre MDA, GPx e PbS.
Gurer-Orhan et al. (2003)	Turquia	Investigar a importância do EO induzido pelo Pb no sistema hematológico.	Caso-controle Média, Mann-Whitney <i>U</i> -teste, análise de regressão linear	Casos: trabalhadores indústria de baterias Controles: homens sem história de exposição ocupacional, estratificados por idade	20/16	Casos: 35±8 Controles: 32±9	PbS, ZPP, ALAD	Casos: 54.6±17.0 Controles: 11.8±3.2	GSH, MDA, CAT, G6PD, GSSG	GSH, MDA, CAT, G6PD e GSSG foram significativamente correlacionados ao PbS.
Yucebilgiç et al. (2003)	Turquia	Examinar a relação entre Pb e LPO.	Caso-controle Média	Casos: trabalhadores produção de baterias expostos ao Pb por ao menos 10 anos Controles: homens saudáveis não expostos	Casos: 30 Controles: 20	25-45	PbS	Casos: 317.3±47.6 Controles: 10.0±1.8	MDA, Na ⁺ -K ⁺ ATPase, Ca ⁺² ATPase	MDA foi significativamente maior em casos que em controles. Atividade da Na ⁺ -K ⁺ ATPase, Ca ⁺² ATPase foi menor nos casos em relação aos controles.
Wasowicz et al. (2001)	Polônia	Investigar níveis e testar associações entre Pb e Cd, elementos (Se, Zn, Cu), TBARS e atividade de enzimas antioxidantes.	Caso-controle Média, Mann-Whitney <i>U</i> -teste, análises de variância e correlação	Casos: trabalhadores fábrica de baterias (homens) Controles: trabalhadores administrativos e estudantes saudáveis da mesma região (homens e mulheres)	43/52	Casos: 25-52 Controles: 36-51	PbS	Casos: 28.2 - 75.2 Controles: 3.7-18.0	GPx, TBARS, SOD	PbS e TBARS foram significativamente maiores no grupo exposto em relação ao controle. GPx foi menor nos casos, enquanto SOD não apresentou diferenças entre os grupos.

Tabela 17. (continuação)

Primeiro autor (ano)	Cidade, País	Objetivos estudo	Delineamento Análise estatística Ajuste	População			Avaliação chumbo	Níveis chumbo sangue (média ± DP em µg/dL*)	Biomarcadores EO	Resultados principais
				População	N. de casos/ controles	Idade (média ± DP ou faixa etária)				
Ye et al. (1999)	China	Explorar níveis EO em trabalhadores expostos ao Pb.	Caso-controle Média, ANOVA Tabagismo, consumo de álcool e tempo de serviço	Casos: trabalhadores de fundição secundária Controles: NR (homens e mulheres)	66/28	NR	PbS, ALA	Casos: 10 a 33 Controles: 0.9 (mediana)	MDA, SOD	Houve correlação positiva entre PbS e MDA e atividade SOD. Tabagismo e consumo de álcool não afetaram significativamente MDA e SOD.
Tenchova et al. (1997)	Bulgária	Verificar a concentração de MDA em trabalhadores expostos ao Pb.	Caso-controle Média, análise de regressão e de correlação Tabagismo	Casos: trabalhadores fábrica baterias Controles: homens não expostos	Casos: 46 Controles: 30	Casos: 38.6±2.0 Controles: NR	PbS	Casos e controles: 2.6 - 11.6	MDA	Concentração de MDA foi significativamente maior em expostos comparados aos controles.
Costa et al. (1997)	São Paulo, Brasil	Caracterizar o envolvimento do ALA na toxicidade do Pb.	Caso-controle Média, regressão linear	Casos: trabalhadores fábrica de cerâmica Controles: estudantes de escola formação policiais (homens)	60/30	18-53	PbS, ALA, PP-IX.	Casos: 53.4 ± 1.2 Controles: 6.3±0.2	MetHb, SOD	SOD foi positivamente associada ao PbS.
Chiba et al. (1996)	Japão	Analisar atividade da GPx, SOD e CAT de homens expostos ao Pb.	Caso-controle Média, análise de correlação	Casos: trabalhadores indústria aço Controles: NR	63/7	NR	PbS, ALAD, ZPP, FEP, ALAU	Casos: 17.8±11.5 Controles: 5.7±4.3	GPx, SOD, CAT, Se	ALAD foi correlacionada com PbS (r = - 0.79). SOD no plasma não foi correlacionada ao PbS, mas CAT foi significativamente maior em PbS mais elevado. GPx plasmática não foi alterada, enquanto GPx nos eritrócitos foi menor com o aumento do PbS.
Solliway et al. (1996)	Israel	Avaliar variáveis com potencial de medir efeitos da exposição ao Pb.	Caso-controle Média, análise de regressão linear, ANOVA Tabagismo	Casos: trabalhadores fábrica de baterias Controles: homens não expostos ao Pb.	34-56	Casos: 44±13 Controles: 42±12	PbS, ALA-U	Casos: 23 - 63 Controles: 1 - 13	GPx	GPx nos eritrócitos foi significativamente maior nos expostos em relação aos controles.
Sugawara et al. (1991)	Japão	Examinar a peroxidação lipídica e a atividade de enzimas antioxidantes em trabalhadores expostos ao Pb.	Caso-controle Média, análise de correlação	Casos: trabalhadores expostos ao Pb Controles: NR	NR	NR	PbS	Casos: 57.1±17.6 Controles: NR	SOD, CAT, GPx, LPO	Níveis de GSH e atividade SOD, CAT e GPx foram maiores nos trabalhadores comparados aos controles.
Ito et al. (1985)	Japão	Verificar se a exposição ao Pb aumenta os níveis de LPO e inibi a atividade da SOD em trabalhadores expostos ao Pb.	Caso-controle Média, análise de correlação	Casos: trabalhadores indústria aço Controles: trabalhadores escritório (homens)	712/ 155	Casos: 18-59 Controles: 40-59	PbS, ALAD	Casos: 4.97 to 62.16 Controles: NR	LPO, SOD	LPO foi significativamente maior nos expostos que nos controles e foi positivamente associado ao PbS. Inibição da atividade da SOD induzida pelo Pb também levou ao aumento da LPO.

Tabela 17. (continuação)

Primeiro autor (ano)	Cidade, País	Objetivos estudo	Delimitação Análise estatística Ajuste	População		Avaliação chumbo	Níveis chumbo sangue (média ± DP em µg/dL*)	Biomarcadores EO	Resultados principais	
				População	N. de casos/ controles					
Monteiro et al. (1985)	São Paulo, Brasil	Avaliar atividade da SOD e GPx nos eritrócitos de trabalhadores expostos ao Pb.	Caso-controle Média, t-teste	Casos: 1. trabalhadores indústria química 2. de indústria elétrica e fabricação cabos 3. Pb-expostos em outras indústrias Controles: -casos 1 e 2 pessoal escritório, vendas, enfermagem, depósito e jardineiros; -casos 3 residentes em São Paulo	Casos 1: 12/26 Casos 2: 24/21 Casos 3: 26/27	NR	PbS	Casos 1: 52±21 Controles 1: NR Casos 2: 39±19 Controles 2: 13±8 Casos 3: 69±26 Controles 3: NR	SOD, GPx	Em todos os grupos a atividade da SOD foi maior nos expostos. GPx também aumentou nos expostos, exceto pelos expostos do grupo 2.
Roels et al. (1975)	Bélgica	Investigar a relação entre PbS, Cd, ALAD e GSH nos eritrócitos.	Caso-controle Média, coeficiente de correlação, análise de regressão	Casos: trabalhadores expostos ao Pb e Cd Controles: estudantes e pessoal de laboratório (homens)	84/26	Cases: 40.7±1.3/ 43.2±2.0	PbS, ALAD	Casos: 27.14 ± 1.04 (subgrupo I) 52.21 ± 1.66 (subgrupo II) Controles: 13.26 ± 0.62	GR, GSH	Index ALAD e GSH foram altamente correlacionados ao PbS, (r = - 0.76) e (r = -0.42), respectivamente.

Abreviações: N. (número); DP (desvio padrão); EO (estresse oxidativo); Pb (chumbo); NR (não reportado); PbS (nível de chumbo em sangue); ALAD (ácido aminolevulínico desidratase); LPO (peroxidase lipídica); SAT (status antioxidante total); SOD (superóxido dismutase); GPx (glutaciona peroxidase); GR (glutaciona redutase); ALA-U (ácido δ-aminolevulínico urinário); TBARS (substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico); SSE (status socioeconômico); MDA (malondialdeído); XO (xantina oxidase); Zn (zinco); ZPP (zinco protoporfirina); LPS (lipofuscina); GSH (glutaciona); CP (carbonil proteína); DC (dieno conjugado); HPL (hidroperoxidase lipídica); GSSG (glutaciona dissulfido); CAT (catalase); PQ (piruvato quinase); DCV (doença cardiovascular); GI (gastrointestinal); PON I (paraoxonase I); PT (peróxidos totais); IEO (index estresse oxidativo); TrxR (tioredoxina redutase); PP-IX (protoporfirina IX); MetHb (metahemoglobina); FEP (protoporfirina eritrocitária livre); MPO (mieloperoxidase); 8-OHdG (8-hidroxi-deoxiguanosina); GGT (gama glutamiltasferase); ALAD ratio/index (logaritmo ácido δ-aminolevulínico desidratase ativado/não ativado); Se (selênio); PBG-U (porfobilinogênio urinário); ERO (espécies reativas de oxigênio); G6PD (glucose-6-fosfato desidrogenase); Na (sódio); K (potássio); Ca (cálcio); ATPase (adenosina trifosfatase); Cd (cadmio); Cu (cobre). *Unidades de medida do chumbo em sangue foram padronizada em µg/dL.

6.4 DISCUSSÃO

Os estudos epidemiológicos avaliados nesta revisão mostraram que a exposição ao chumbo induz ao EO em populações ocupacionalmente expostas ao chumbo assim como na população geral. Os biomarcadores de EO mais comumente utilizados para verificar associações com o PbS foram os níveis de MDA, GSH e GPx e a atividade da SOD e CAT. Entre os estudos analisados, ao menos um biomarcador de EO demonstrou diferença significativa com níveis de PbS mais elevados. Em geral, as associações variaram dependendo do biomarcador de EO mensurado, da população estudada (geral ou ocupacional), da concentração do chumbo encontrada no sangue, do delineamento do estudo, e/ou do tempo de exposição. Resultados divergentes foram encontrados nas associações entre PbS e biomarcadores de EO.

Diversos estudos experimentais com animais e *in vitro* têm evidenciado que a exposição ao chumbo, mesmo a baixos níveis, pode promover o EO. O chumbo induz ao EO por meio das seguintes ações: catalização da formação de ERO (STOHS; BAGCHI, 1995; VAZIRI; DING, 2001), ação direta na integridade das membranas celulares e na composição dos ácidos graxos, promoção da LPO (ERCAL; GURER-ORHAN; AYKIN-BURNS, 2001; YIIN; LIN, 1995), diminuição da atividade do sistema de defesa antioxidante pela depleção dos níveis de GSH (LOIKKANEN et al., 2003), pela inibição de enzimas que contêm grupos sulfidrilas em sua composição (FARMAND et al., 2005), pelo acúmulo de ALA (WANG; WU; ZHANG, 2006), pelo aumento dos níveis intracelulares de cálcio, por danos provocados nas funções mitocondriais (HERMES-LIMA, 1995), ou por causar a deficiência de metais essenciais necessários à atividade das enzimas antioxidantes (MYLROIE et al., 1986).

Nesta revisão, foi observado que a maior parte dos estudos envolveram populações ocupacionalmente expostas ao chumbo, com níveis mais elevados de PbS, enquanto poucos estudos focaram na população geral. O EO representa um mecanismo pelo qual o chumbo exerce seu efeito tóxico, mesmo quando presente em concentrações mais baixas (AHAMED; SIDDIQUI, 2007; LEE et al., 2006; NEMSADZE et al., 2009; NI et al., 2004; RODRÍGUEZ-ITURBE et al., 2005). Estudos têm apontado que o EO induzido pelo chumbo causa a redução da disponibilidade de ON, levando à hipertensão arterial, injúria ou disfunção endotelial, arteriosclerose e doença cardiovascular (VAZIRI; GONICK, 2008).

Entre os biomarcadores de EO estudados na população geral, a GSH foi muito utilizada para analisar associações com PbS. A GSH é um tripeptídeo que contém cisteína

com grupo tiol reativo (-SH) (NEMSADZE et al., 2009), que interage diretamente com as ERO ou pode participar como cofator nas reações de detoxificação enzimática das ERO (Ding et al. 2000). Três estudos de caso-controle encontraram níveis mais baixos de GSH nos casos nos quais os PbS foram maiores (valores médios, $9,86 \pm 2,04$ a $28,2 \pm 22,0$ $\mu\text{g/dL}$), em comparação aos valores dos controles (valores médios, $4,23 \pm 1,23$ a $10,2 \pm 10,0$ $\mu\text{g/dL}$) (AHAMED et al., 2011; AHAMED et al., 2008; SIDDIQUI; SRIVASTAVA; MEHROTRA, 2002). Entretanto, em estudos transversais, não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de GSH relacionados aos níveis de chumbo em sangue (Tabela 16), possivelmente devido ao reduzido tamanho da amostra ($n = 39$) de um dos estudos (AHAMED et al., 2006). A GSH pode ser oxidada pela glutathiona dissulfido (GSSG) na presença de ERO, resultando em decréscimo da GSH e aumento da GSSG (CASADO et al., 2007; GURER-ORHAN; SABIR; OZGUNES, 2004). Diouf et al. (2006) reportaram que a razão entre GSSG/GSH foi maior em indivíduos com níveis elevados de PbS ($9,97 \pm 3,93$ $\mu\text{g/dL}$) em relação aqueles com níveis mais baixos de PbS ($5,21 \pm 5,86$ $\mu\text{g/dL}$). Os dados do estudo indicaram que o chumbo induz a formação de ERO devido ao aumento dos níveis de GSSG e depleção da GSH. Resultados similares também foram obtidos em estudos experimentais (MARTINEZ-HARO; GREEN; MATEO, 2011).

Em relação à diminuição observada nos níveis de GSH em populações expostas em meio ocupacional (MOHAMMAD et al., 2008; ROELS et al., 1975), estudos experimentais também confirmam um significativo declínio da GSH devido à exposição ao metal (MARTINEZ-HARO; GREEN; MATEO, 2011; WANG et al., 2009). Por outro lado, o estudo de Conterato et al. (2011) encontrou níveis de GSH elevados em trabalhadores expostos ao chumbo que tinham níveis relativamente menores de PbS ($5,4 \pm 0,4$ $\mu\text{g/dL}$), o que não foi observado em trabalhadores com níveis mais altos de PbS ($49,8 \pm 4,0$ $\mu\text{g/dL}$). Uma possível explicação é que a síntese de GSH aumente como um mecanismo de proteção quando as células estão oxidadas. Entretanto, quando a oxidação é muito alta na presença de níveis elevados de chumbo, a síntese de GSH não tem capacidade de proteger contra o EO; subsequentemente, os níveis de GSH tendem a cair (SCHAFER; BUETTNER, 2001).

O chumbo é reconhecido por danificar as membranas celulares ao promover a LPO, particularmente na membrana dos eritrócitos que tem alta afinidade pelo metal. As concentrações de MDA, um dos produtos finais da LPO, tendem a aumentar simultaneamente conforme o número de duplas ligações presentes nos ácidos graxos é elevado em decorrência da exposição ao chumbo, tornando as células mais susceptíveis a danos, ao contrário do que aconteceria na presença de menor quantidade de duplas ligações (GURER; ERCAL, 2000).

Além disso, o chumbo pode afetar a composição dos ácidos graxos por causar o prolongamento do ácido araquínóide (um ácido graxo insaturado essencial às membranas celulares) e por levar a um aumento da LPO (YIIN; LIN, 1995). Esses achados podem explicar as correlações encontradas entre níveis de chumbo em sangue e MDA nos estudos com a população geral. Jin et al. (2006) consideraram o MDA o biomarcador de EO mais sensível porque quando a exposição ao chumbo induz à superprodução de radicais livres, o sistema de defesa antioxidante pode ser esgotado e os radicais podem reagir diretamente com macromoléculas (por exemplo, lipídeos, proteínas e DNA), levando assim ao aumento de peróxidos como o MDA.

Nas populações com exposição ocupacional ao chumbo, estudos experimentais têm afirmado que níveis mais altos de chumbo estão associados ao aumento das concentrações de MDA ou de TBARS (JIA et al., 2012; KACZMAREK-WDOWIAK et al., 2004; SANDHIR; JULKA; GILL, 1994). Todos esses estudos que envolveram trabalhadores expostos encontraram elevação dos níveis de produtos da LPO, exceto em dois estudos que não identificaram associação estatística significativa com níveis mais elevados (Tabela 17).

A LPO é considerada um processo de deterioração celular que ocorre devido à presença de ácidos graxos polinsaturados nas membranas eritrocitárias que reagem com as ERO, como os radicais hidroxila (OH^\cdot) e ânions superóxidos ($\text{O}_2^\cdot^-$) (CINI et al., 1994; DEMOPOULOS et al., 1982; TAPPEL, 1973). No entanto, os eritrócitos têm diferentes mecanismos que protegem as células de danos provocados pelas ERO e, conseqüentemente, contra a produção de MDA. A SOD, por exemplo, é uma efetiva enzima intracelular antioxidante, que catalisa a dismutação do $\text{O}_2^\cdot^-$ para oxigênio (O_2) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2), que são compostos menos reativos. A enzima CAT está localizada nos peroxissomos e faz a conversão do H_2O_2 para água e para O_2 (MATÉS; PEREZ-GOMEZ; NUNEZ DE CASTRO, 1999).

Os estudos analisados apresentaram resultados divergentes em relação à atividade das enzimas antioxidantes (FARMAND et al., 2005; MARTINEZ-HARO; GREEN; MATEO, 2011; SANDHIR; JULKA; GILL, 1994; VAZIRI et al., 2003; WANG et al., 2009). Como observado em quatro estudos (Tabela 17), a associação entre o aumento das concentrações de MDA e menor atividade da SOD e da CAT em indivíduos ocupacionalmente expostos ao chumbo poder ser atribuída, em parte, ao fato de que o chumbo induz a expressão das enzimas antioxidantes e simultaneamente liga-se aos grupos sulfidrilas, o que inibe a atividade da CAT (Sugawara et al. 1991). Além disso, o chumbo pode interagir com moléculas de cobre, o que inibe a atividade da SOD (MYLROIE et al., 1986). É reconhecido que a exposição aguda ao

chumbo leva a um aumento dos superóxidos (O_2^-) e dos níveis de H_2O_2 , enquanto a exposição crônica causa um aumento do H_2O_2 mas não dos níveis de superóxidos. Uma possível explicação é que, inicialmente, há uma regulação exacerbada da SOD, resultando na produção de H_2O_2 , o que leva à redução dos níveis de superóxidos (O_2^-) e aumento dos níveis de H_2O_2 na fase crônica da exposição (NI et al., 2004).

Ademais, o aumento da produção de ON, disparado pela regulação exacerbada da enzima endotelial ON sintetase (VAZIRI; DING, 2001), também desempenha importante função no decréscimo dos níveis de superóxidos, mas neste caso, a atividade da SOD tende a aumentar. O ON é altamente atraído pelo superóxido e, como a expressão da SOD é regulada por este ânion, a elevação dos níveis de superóxidos induzida pelo chumbo observada em alguns estudos pode contribuir para maior atividade da SOD em células cronicamente expostas ao chumbo (NI et al., 2004). Estudos experimentais sugerem que um aumento da atividade da SOD e da CAT podem ser observados porque algumas células são resistentes ao chumbo como resultado da indução de uma resposta enzimática contra o EO. Além disso, o excesso de ERO poderia induzir a expressão enzimática ou os íons de chumbo poderiam ativar diretamente as ações enzimáticas (DALTON; SHERTZER; PUGA, 1999). Monteiro et al. (1985) relacionaram o aumento da atividade da SOD em trabalhadores expostos ao chumbo a um mecanismo protetor contra os efeitos deletérios do metal nos eritrócitos. Estudos epidemiológicos têm sugerido que as disparidades nos resultados são atribuídas à diferenças no status oxidante dos indivíduos analisados e que estes apresentam resposta antioxidante distintas (HAN et al., 2005), o que pode também estar correlacionado ao tempo de exposição (ERGURHAN-ILHAN et al., 2008).

Estudos experimentais também têm demonstrado resultados divergentes dependendo da associação entre níveis de chumbo com a SOD e a CAT. Mylorie et al. (1986) e Nehru e Kanwar (2004) identificaram um decréscimo da atividade da SOD na região cerebral e cerebelar de ratos *Wister* expostos ao acetato de chumbo, sugerindo que o chumbo induz à deficiência de cobre, um metal essencial para atividade da enzima, levando a menor capacidade de eliminação das ERO e resultando, assim, em dano oxidativo. A atividade da CAT também decai na presença do chumbo, possivelmente porque o chumbo interfere na absorção do ferro e na síntese do heme (a CAT contém heme como grupo prostético) (NEHRU; KANWAR, 2004). Em contraste, os estudos de Vaziri et al. (2003) e de Farmand et al. (2005) mostraram uma regulação maior da atividade da SOD e da CAT em animais tratados com chumbo, ocorrendo um aumento da produção de H_2O_2 devido à elevação dos níveis da SOD nos rins (MATÉS; PEREZ-GOMEZ; NUNEZ DE CASTRO, 1999). O

aumento da concentração de H_2O_2 estimula a expressão genética da enzima CAT, representando uma resposta compensatória ao EO (VAZIRI et al., 2003).

Entre os estudos que envolveram a população geral, Ahamed et al. (2008) mostraram que tanto a atividade da SOD quanto a da CAT foram significativamente mais elevadas no grupo dos casos (PbS, $18.6 \pm 7.93 \mu\text{g/dL}$) e observaram uma correlação negativa entre chumbo e níveis de GSH, sugerindo que o metal pode causar um desequilíbrio no sistema oxidante/antioxidante no grupo dos casos. Ahamed et al. (2006) e Ahamed et al. (2011) também identificaram maior atividade da CAT nos indivíduos do grupo dos casos (Tabela 16). Foi argumentado que este aumento representa um mecanismo de defesa contra a elevação dos níveis de H_2O_2 devido ao EO induzido pelo chumbo. Wieloch et al. (2012) encontraram os mesmos resultados em relação à SOD em indivíduos do grupo dos casos que viviam em área poluída e reportaram que este aumento ocorreu em função das condições de saúde dos participantes e das características ambientais. Assim, a elevação da atividade da SOD foi considerada como uma defesa antioxidante contra o estresse advindo do ambiente. Entretanto, neste mesmo estudo, a atividade da CAT foi significativamente mais alta em indivíduos moradores da área não poluída quando comparada com os que vivem em área poluída, sugerindo que talvez esta seja uma enzima mais sensível às influências ambientais e sua atividade foi mais baixa em pessoas que viviam em área poluída, cujos moradores tinham níveis de chumbo em sangue mais elevados.

A GPx é uma enzima que contém selênio e que utiliza a GSH como um agente redutor para transformar H_2O_2 e lipoperóxidos gerados nos tecidos em O_2^- , e que também está envolvida no sistema antioxidante (GURER; ERCAL, 2000; MATÉS; PEREZ-GOMEZ; NUNEZ DE CASTRO, 1999). O chumbo reage com o selênio, um elemento essencial para atividade da GPx, levando à formação de um complexo insolúvel (seleneto de chumbo) e reduzindo a receptação de selênio (MATÉS; PEREZ-GOMEZ; NUNEZ DE CASTRO, 1999; SCHRAUZER, 1987; WHANGER, 1992). Estudos epidemiológicos com a população geral realizados por Jin et al. (2006) e Ahamed et al. (2008) não detectaram alterações significativas na atividade da GPx em relação ao PbS (Tabela 16). Em estudo experimental, Ni et al. (2004) relataram a ocorrência de acúmulo de H_2O_2 em células musculares lisas endoteliais e vasculares expostas ao chumbo e o aumento de EO como consequência da falta de atividade compensatória da GPx. Entretanto, Diouf et al. (2006) observaram uma correlação negativa entre chumbo e GPx. Da mesma forma, resultados controversos sobre a atividade da GPx têm sido relatados na literatura em populações com exposição ocupacional ao chumbo. Oito estudos encontraram aumento da GPx em expostos, outros cinco estudos identificaram

atividade reduzida, e dois estudos não mostraram diferenças entre os indivíduos expostos e os não expostos (Tabela 17). Han et al. (2005) sugeriram que o aumento do EO induzido pela exposição ao chumbo desencadeie uma maior regulação da atividade enzimática. A elevação da atividade da GPx, também reportada por Ergurhan-Ilhan et al. (2008) e por Conterato et al. (2011), foi considerada como um mecanismo de defesa contra danos das ERO nos eritrócitos de trabalhadores expostos. Solliway et al. (1996) e Kasperczyk et al. (2004a) observaram uma significativa elevação dose-dependente na atividade da GPx nos grupos dos casos. Enquanto a GPx aumentou em indivíduos expostos com PbS até 40 µg/dL, em indivíduos com PbS acima de 40 µg/dL, foi verificada a inibição da atividade da enzima. No entanto, Kasperczyk et al. (2009) reportaram uma correlação negativa entre atividade da GPx e níveis de chumbo em sangue. Os resultados divergentes podem ser atribuídos ao período prolongado de exposição ao chumbo, que reduz a atividade enzimática e causa mudanças na distribuição do H₂O₂. Sugawara et al. (1991) também notaram uma redução da GPx no grupo dos casos e sugeriram que esta queda possa desempenhar uma função importante na promoção da LPO.

A atividade da GPx foi menor nos eritrócitos de ratos tratados com chumbo (0,2% de acetato de chumbo administrado por cinco semanas) em comparação aos controles (SIVAPRASAD; NAGARAJ; VARALAKSHMI, 2003). Por outro lado, Mousa et al. (2002) que expuseram cabras ao chumbo (5,46 mg de acetato de chumbo por kg por duas semanas) evidenciaram um aumento da atividade da GPx nos eritrócitos a partir do sétimo dia de exposição, indicando que o chumbo induz a reação das enzimas antioxidantes. Entretanto, as atividades declinaram a partir da segunda semana em níveis abaixo dos valores verificados antes da exposição. De acordo com os autores, este declínio pode ser devido à exaustão e à utilização exacerbada dessas enzimas pelos produtos do EO. As diferenças verificadas na atividade da GPx em estudos experimentais podem ser atribuídas à diferenças nas espécies animais utilizadas, ou pelo fato de que alguns estudos analisaram a GPx nos eritrócitos (MARTINEZ-HARO; GREEN; MATEO, 2011; SIVAPRASAD; NAGARAJ; VARALAKSHMI, 2003), enquanto outros estudos examinaram a atividade da GPx em tecidos renais e da aorta (FARMAND et al., 2005; SOBEKOVA et al., 2009). As diferentes doses de chumbo usadas nos estudos representam outra possibilidade que explica os divergentes resultados encontrados (FARMAND et al., 2005). Alguns outros fatores que interferiram com a GPx foram a idade, a dieta, poluição, condições ambientais, tabagismo, capacidade do sistema antioxidante e algumas doenças (HAN et al., 2005; KASPERCZYK et al., 2009). Além disso, um aumento insuficiente da glutathiona redutase (GR), uma enzima

responsável por restaurar a GSSG em GSH, pode causar esta diminuição da atividade da GPx (KASPERCZYK et al., 2004b).

A GGT, uma ectoenzima amplamente distribuída no corpo humano, é responsável pelo metabolismo extracelular da GSH e tem sido considerada como um importante biomarcador de EO no meio epidemiológico e clínico (LEE; BLOMHOFF; JACOBS, 2004; WHITFIELD, 2001). Embora a GGT desempenhe um importante papel no sistema de defesa antioxidante, os estudos experimentais têm demonstrado que a GGT também esteja envolvida na geração de ERO. O efeito oxidante da GGT ocorre quando a enzima é expressa na presença do ferro e de outros metais. Isso pode ser explicado porque a cisteinilglicina, um dos produtos da ação da GGT, reduz o Fe^{3+} para Fe^{2+} , o que promove a geração de radicais livres (KARP; SHIMOOKU; LIPSKY, 2001; LEE; BLOMHOFF; JACOBS, 2004). Lee et al. (2006) encontraram uma consistente associação positiva entre níveis de chumbo em sangue e níveis da GGT em adultos americanos, sugerindo que mesmo entre pessoas com menor exposição ambiental ao chumbo, o EO deve ser considerado como importante fator envolvido na patogênese das doenças relacionadas ao chumbo.

Finalmente, o 8-OHdG, uma das formas predominantes de lesões ao DNA induzidas pelos radicais livres (WU et al., 2004), também foram analisadas como biomarcadores de EO em estudos epidemiológicos. Este biomarcador é uma forma oxidada de DNA que pode ser quantificada para indicar a extensão do dano sofrido pelo DNA. Entre os três estudos que mensuraram o 8-OHdG, Hong et al. (2013) analisaram dados de adultos coreanos e encontraram maiores níveis urinários de 8-OHdG em indivíduos com concentrações de chumbo mais elevadas ($7,0 \pm 1,9 \mu\text{g/dL}$) em comparação aqueles com níveis mais baixos ($2,5 \pm 0,6 \mu\text{g/dL}$). Em contraste, Malekiran et al. (2010) identificaram uma correlação inversa entre 8-OHdG em trabalhadores expostos com níveis mais elevados de chumbo ($9,6 \pm 3,3 \mu\text{g/dL}$), enquanto Garçon et al. (2007) não encontraram associação significativa entre trabalhadores com concentrações mais elevadas de chumbo em sangue ($38,7 \pm 9,9 \mu\text{g/dL}$).

A revisão confirmou que a exposição ao chumbo pode induzir o EO na população geral e na população ocupacionalmente exposta ao metal. Mesmo em baixas doses, o chumbo promove a geração de ERO e causa danos oxidativos. Mesmo assim, outros estudos com a população geral são necessários para fornecer dados adicionais sobre baixos níveis de chumbo e EO. Além disso, outros biomarcadores menos estudados, como a GGT, o 8-OHdG, e a piruvato quinase (PQ), podem ser importantes biomarcadores de EO relacionados à exposição ao chumbo a medida em que forem mais avaliados.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo randomizado, de base populacional, foram encontrados baixos níveis de chumbo em sangue (1,97 $\mu\text{g/dL}$; 95% CI: 1,90-2,04 $\mu\text{g/dL}$) em adultos vivendo em área urbana. Indivíduos mais velhos, homens, fumantes, que consomem álcool e que relataram menor frequência de consumo de leite apresentaram níveis de chumbo em sangue significativamente mais altos. Também foi observada uma tendência de elevação das concentrações de chumbo em sangue em participantes que consumiam carne vermelha com mais frequência, o que pode sugerir uma possível influência nas concentrações de chumbo desta população. Fatores socioeconômicos, renda e educação não mostraram ser determinantes dos níveis de chumbo na população estudada.

A análise do mapa do município com localização das indústrias que utilizam chumbo sugeriu que a presença desses empreendimentos na área urbana pode servir como fonte de exposição ao chumbo. Dessa forma, ressalta-se a importância da fiscalização das condições de trabalho e das instalações destes locais, além da busca por indústrias que funcionam sem registro oficial e que, portanto, não foram consideradas pelo estudo.

Observou-se maior chance de hipertensão arterial e de PAD elevada em indivíduos do quartil de chumbo em sangue mais alto (2,83 a 27,91 $\mu\text{g/dL}$), comparados aqueles do primeiro quartil (0,49 a 1,33 $\mu\text{g/dL}$). Além disso, os níveis de chumbo em sangue foram associados à PAS e PAD. Apesar da importância destes resultados, não se deve descartar que outros fatores podem contribuir para alterações na pressão arterial e que essas variações podem ser atribuídas à variáveis não mensuradas neste estudo. Entretanto, as estimativas de associação reportadas não devem ser subestimadas, porque importantes variáveis de confusão foram incluídas nas análises, o que minimiza as chances de erros nas inferências realizadas.

A revisão sistemática sobre biomarcadores de EO e níveis de chumbo em sangue confirmou que o chumbo pode induzir o EO na população geral e em populações com exposição ocupacional. Embora os resultados observados tenham sido mais consistentes em relação à associação entre o EO e o chumbo em populações com exposição ocupacional, o EO também resultou da exposição a níveis mais baixos de chumbo. Os biomarcadores mais utilizados pelos estudos foram o MDA, a GSH, GPx e a atividade das enzimas SOD e CAT. Destaca-se a necessidade de mais estudos que avaliem o EO induzido pelo chumbo na população geral.

Do ponto de vista da saúde pública, os resultados encontrados acrescentam importantes informações sobre a exposição ao chumbo em adultos brasileiros e sobre as possíveis consequências à saúde da população. Finalmente, intervenções regulatórias devem ser desenvolvidas e implementadas para prevenção e redução da exposição ao chumbo na população geral.

REFERÊNCIAS

- ABEP. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de Classificação Econômica Brasil. 2012. Disponível em: < <http://www.abep.org/new/> >. Acesso em: 29 julho 2014.
- ADEGBESAN, B. O.; ADENUGA, G. A. Effect of lead exposure on liver lipid peroxidative and antioxidant defense systems of protein-undernourished rats. **Biological trace element research**, 2007.
- AHAMED, M. et al. Environmental lead exposure as a risk for childhood aplastic anemia. **Biosci Trends**, v. 5, n. 1, p. 38-43, 2011.
- AHAMED, M. et al. Oxidative stress and neurological disorders in relation to blood lead levels in children. **Redox Rep**, v. 13, n. 3, p. 117-22, 2008.
- AHAMED, M.; SIDDIQUI, M. K. Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions. **Clin Chim Acta**, v. 383, n. 1-2, p. 57-64, Aug. 2007.
- AHAMED, M. et al. Delta-aminolevulinic acid dehydratase inhibition and oxidative stress in relation to blood lead among urban adolescents. **Hum Exp Toxicol**, v. 25, n. 9, p. 547-53, Sep. 2006.
- ALEXANDER, B. H. et al. Interaction of blood lead and delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype on markers of heme synthesis and sperm production in lead smelter workers. **Environ Health Perspect**, v. 106, n. 4, p. 213-6, Apr. 1998.
- ALGHASHAM, A. A.; MEKI, A. R.; ISMAIL, H. A. Association of Blood Lead level with Elevated Blood Pressure in Hypertensive Patients. **Int J Health Sci (Qassim)**, v. 5, n. 1, p. 17-27, Jan. 2011.
- ALKMIM FILHO, J. F. **Ocorrência de arsênio, cádmio e chumbo em tecidos de aves, suínos, bovinos de corte e equinos no Brasil 2011**. (PhD diss). Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.
- ANNEST, J. L., PIRKLE, J. L., MAKUC, D., NEESE, J. W., BAYSE, D. D., KOVAR, M. G. . Chronological trend in blood lead levels between 1976 and 1980. **N. Engl. J. Med.** , v. 308, n. 23, p. 1373-7, 1983.
- APOSTOLI, P. et al. Blood lead reference values: the results of an Italian polycentric study. **The Science of the Total Environment** v. 287, p. 1-11, 2002.
- ATSDR. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. **Toxicological profile for lead**, Atlanta, 1999.
- _____. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. . **Toxicological Profile for Lead**, Atlanta, Georgia, 2007. Disponível em: < <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp13.pdf> >. Acesso em: 12 julho 2014.

BALLEW, C.; BOWMAN, B. Recommending Calcium to Reduce Lead Toxicity in Children: A Critical Review. **Nutr. Rev.**, v. 59, n. 3, p. 71-9, 2001.

BARBOSA, F., JR. et al. Evaluation of the use of salivary lead levels as a surrogate of blood lead or plasma lead levels in lead exposed subjects. **Arch Toxicol**, v. 80, n. 10, p. 633-7, Oct. 2006a.

BARBOSA, F., JR. et al. Clinical evidence for lead-induced inhibition of nitric oxide formation. **Arch Toxicol**, v. 80, n. 12, p. 811-6, Dec. 2006b.

BARBOSA JR, F. et al. Elevated blood lead levels in a riverside population in the Brazilian Amazon. **Environ Res**, v. 109, n. 5, p. 594-9, Jul. 2009.

BECKER, K. et al. German Environmental Survey 1998 (GerES III): environmental pollutants in blood of the German population. **Int J Hyg Environ Health**, v. 205, n. 4, p. 297-308, May. 2002.

BERGDAHL, I. A. et al. Lead Binding to δ -Aminolevulinic Acid Dehydratase (ALAD) in Human Erythrocytes. **Pharmacology & Toxicology**, v. 81, n. 4, p. 153-8, 1997.

BERNARD, A.; LAUWERYS, R. Metal-induced alterations of delta-aminolevulinic acid dehydratase. **Ann N Y Acad Sci**, v. 514, p. 41-7, 1987.

BJERMO, H. et al. Lead, mercury, and cadmium in blood and their relation to diet among Swedish adults. **Food Chem Toxicol**, v. 57, p. 161-9, Jul. 2013.

BOCCHI, E. et al. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. **Arq Bras Cardiol**, v. 98 (1supl. 1), p. 1-33, 2012.

BOST, L. et al. Blood lead and blood pressure: evidence from the Health Survey for England 1995. **J Hum Hypertens**, v. 13, n. 2, p. 123-8, Feb. 1999.

BRASIL. Portaria N.16, de 13 de março de 1990: fixa limites máximos de tolerância de chumbo em alimentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 15 mar. 1990, Seção I, p. 5436, 1990.

_____. Lei No 11.762 de 1o de agosto de 2008. 2008. Disponível em: < TESE mar2015.docx >.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigitel Brasil 2009: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. **Ministério da Saúde**, p. 152, 2010.

_____. Lei No 2914 de 12 de dezembro de 2011. 2011. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2011/prt2914_12_12_2011.html >. Acesso em: 5 abril 2014.

_____. Ministerio da Saude. DATASUS. 2014a. Disponível em: < <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0206> >. Acesso em: 31 maio 2013.

_____. Receita Federal: CNAE (Classificação Nacional de Atividades Econômicas). 2014b. Disponível em: < <http://www.receita.fazenda.gov.br/pessoajuridica/cnaefiscal/txtcnae.htm> >. Acesso em: 16 janeiro 2014.

CABRAL, M. et al. Low-level environmental exposure to lead and renal adverse effects: a cross-sectional study in the population of children bordering the Mbeubeuss landfill near Dakar, Senegal. **Hum Exp Toxicol**, v. 31, n. 12, 2012.

CAMBÉ. Prefeitura Municipal. Cambe (PR), 2013. Disponível em: < <http://www.cambe.pr.gov.br/site/cambe.html> >. Acesso em: 30 maio 2013.

CANAS, A. I. et al. Blood lead levels in a representative sample of the Spanish adult population: The BIOAMBIENT.ES project. **Int J Hyg Environ Health**, Sep 11. 2013.

CARMIGNANI, M. et al. Kininergic system and arterial hypertension following chronic exposure to inorganic lead. **Immunopharmacology**, v. 44, p. 105-10, 1999.

CASADO, M. F. et al. Free radical-mediated pre-hemolytic injury in human red blood cells subjected to lead acetate as evaluated by chemiluminescence. **Food Chem Toxicol**, v. 45, n. 6, p. 945-52, Jun. 2007.

CDC. Center for Disease Control and Prevention. Epi Info. 2010. Disponível em: < <http://wwwn.cdc.gov/epiinfo/index.htm> >. Acesso em: 2010.

_____. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables. 2013a. Disponível em: < http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/fourthreport_updatedtables_sep2013.pdf >. Acesso em: janeiro 2014.

_____. National Health and Nutrition Examination Survey 2013b. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> >. Acesso em: 16 dezembro 2013.

_____. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Updated Tables, August. 2014. Disponível em: < http://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Aug2014.pdf >. Acesso em: 4 setembro 2014.

CERNA, M. et al. Human biomonitoring in the Czech Republic: an overview. **Int J Hyg Environ Health**, v. 215, n. 2, p. 109-19, Feb. 2012.

CHANG, H. R. et al. The change of beta-adrenergic system after cessation of lead exposure. **Toxicology**, v. 207, n. 1, p. 73-80, Feb 1. 2005.

CHENG, Y. et al. Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension: the Normative Aging Study. **Am J Epidemiol**, v. 153, n. 2, p. 164-71, Jan 15. 2001.

CHIBA, M. et al. Indices of Lead-Exposure in Blood and Urine of Lead-Exposed Workers and Concentrations of Major and Trace Elements and Activities of SOD, GSH-Px and Catalase in Their Blood. **Tohoku J Exp Med** v. 178, n. 49-62, 1985.

CHUANG, H. Y. et al. The influence of milk intake on the lead toxicity to the sensory nervous system in lead workers. **Neurotoxicology**, v. 25, n. 6, p. 941-9, Dec. 2004.

CHUNG, H. K. et al. Contribution of dietary patterns to blood heavy metal concentrations in Korean adults: findings from the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010. **Food Chem Toxicol**, v. 62, p. 645-52, Dec. 2013.

CINI, M. et al. Studies on lipid peroxidation in the rat brain. **Neurochem Res** v. 19, p. 283–8, 1994.

CONTERATO, G. M. et al. Blood thioredoxin reductase activity, oxidative stress and hematological parameters in painters and battery workers: relationship with lead and cadmium levels in blood. **J Appl Toxicol**, v. 33, n. 2, p. 142-50, Feb. 2013.

COSTA, C. A. et al. Correlation between plasma 5-aminolevulinic acid concentrations and biomarkers of oxidative stress in lead-exposed workers. **Clin Chem** v. 43, n. 7, p. 1196-202, 1997.

DALTON, T. P.; SHERTZER, H. G.; PUGA, A. Regulation of gene expression by reactive oxygen. **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v. 39, p. 67-101, 1999.

DAVIS, J. M.; ELIAS, R. W.; GRANT, L. D. Current issues in human lead exposure and regulation of lead. **Neurotoxicology**, v. 14, n. 2-3, p. 15-27, Summer-Fall. 1993.

DE CAPITANI, E. M.; PAOLIELLO, M. M. B.; ALMEIDA, G. R. C. Fontes de exposição humana ao chumbo no Brasil. In: **Simpósio: Chumbo e a Saúde Humana – Capítulo VI**, v. 42, n. 3, p. 247-54, 2009.

DEMOPOULOS, H. B. et al. Oxygen free radicals in central nervous ischemia and trauma. In: AP, A. (Ed.). **Pathology of oxygen**. New York: Academy Press, 1982. p.127-55.

DIOUF, A. et al. Environmental lead exposure and its relationship to traffic density among Senegalese children: a cross-sectional study. **Hum Exp Toxicol**, v. 25, n. 11, p. 637-44, Nov. 2006.

DURSUN, N. et al. Blood pressure relationship to nitric oxide, lipid peroxidation, renal function, and renal blood flow in rats exposed to low lead levels. **Biol Trace Elem Res**, v. 104, n. 2, p. 141-9, May. 2005.

EPA. U.S. Environmental Protection Agency. Air Quality Criteria for Lead. v. 1, 2006.

_____. U. S. (Environmental Protection Agency). Integrated Science Assessment for Lead. 2013. Disponível em: < <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=255721> - Download >. Acesso em: 14 out 2014.

ERCAL, N.; GURER-ORHAN, H.; AYKIN-BURNS, N. Toxic metals and oxidative stress part I: mechanisms involved in metal-induced oxidative damage. **Curr Top Med Chem**, v. 1, n. 6, p. 529-39, Dec. 2001.

- ERGURHAN-ILHAN, I. et al. Level of oxidative stress and damage in erythrocytes in apprentices indirectly exposed to lead. **Pediatrics International**, v. 50, n. 1, p. 45-50, 2008.
- FALQ, G. et al. Blood lead levels in the adult population living in France the French Nutrition and Health Survey (ENNS 2006-2007). **Environ Int**, v. 37, n. 3, p. 565-71, Apr. 2011.
- FARMAND, F. et al. Lead-induced dysregulation of superoxide dismutases, catalase, glutathione peroxidase, and guanylate cyclase. **Environ Res**, v. 98, n. 1, p. 33-9, May. 2005.
- FEKSA, L. R. et al. Pyruvate kinase activity and delta-aminolevulinic acid dehydratase activity as biomarkers of toxicity in workers exposed to lead. **Arch Environ Contam Toxicol**, v. 63, n. 3, p. 453-60, Oct. 2012.
- FIGUEIREDO, S. I. S.; MODESTO FILHO, P. Determination of cadmium and lead levels and bovine meat in Mato Grosso, Brazil. **Hig. Aliment.**, v. 17, n. 108, p. 73-8, 2003.
- FIORESI, M. et al. Chronic lead exposure increases blood pressure and myocardial contractility in rats. **PLoS One**, v. 9, n. 5, p. e96900, 2014.
- FIORIM, J. et al. Low-level lead exposure increases systolic arterial pressure and endothelium-derived vasodilator factors in rat aortas. **PLoS One**, v. 6, n. 2, p. e17117, 2011.
- FREITAS, C. U. et al. Lead exposure in an urban community: investigation of risk factors and assessment of the impact of lead abatement measures. **Environ Res**, v. 103, n. 3, p. 338-44, Mar. 2007.
- FRIEDEWALD, W. T.; LEVY, R. I.; FREDRICKSON, D. S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. **Clin Chem**, v. 18, n. 6, p. 499-502, Jun. 1972.
- GAN, W. Q. et al. Sex-related differences in serum cotinine concentrations in daily cigarette smokers. **Nicotine Tob Res**, v. 10, n. 8, p. 1293-300, Aug. 2008.
- GARÇON, G. et al. Biomonitoring of the adverse effects induced by the chronic exposure to lead and cadmium on kidney function: usefulness of alpha-glutathione S-transferase. **Sci Total Environ**, v. 377, n. 2-3, p. 165-72, May 15. 2007.
- GATAGONOVA, T. M. Characteristics of the serum lipids in workers of lead industry. **Med Tr Prom Ekol**, v. 12, p. 17-21, 1994.
- GLENN, B. S. et al. The longitudinal association of lead with blood pressure. **Epidemiology**, v. 14, n. 1, p. 30-6, 2003.
- GONÇALVES, R. M.; GONÇALVES, J. R.; FORNÉS, N. S. Relação entre níveis de chumbo no colostro, consumo alimentar e características socioeconômicas de puérperas em Goiânia, Brasil. **Rev. Panam. Salud Publica** 29 v. 29, n. 4, p. 227-33, 2011.

GROVER, P. et al. Genotoxicity evaluation in workers occupationally exposed to lead. **Int J Hyg Environ Health**, v. 213, n. 2, p. 99-106, Mar. 2010.

GUALLAR, E. et al. Confounding of the relation between homocysteine and peripheral arterial disease by lead, cadmium, and renal function. **Am J Epidemiol**, v. 163, n. 8, p. 700-8, Apr 15. 2006.

GURER, H.; ERCAL, N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? **Free Radic Biol Med**, v. 29, n. 10, p. 927-45, Nov 15. 2000.

GURER-ORHAN, H.; SABIR, H. U.; OZGUNES, H. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. **Toxicology**, v. 195, n. 2-3, p. 147-54, Feb 15. 2004.

HAIR JR, J. F. et al. **Multivariate Data Analysis**. 7. ed. Prentice Hall, 2010. 816 p.

HALLIWELL, B.; CROSS, C. E. Oxygen-derived species: their relation to human disease and environmental stress. **Environ Health Perspect**, v. 102 Suppl 10, p. 5-12, Dec. 1994.

HAN, S. G. et al. Correlates of oxidative stress and free-radical activity in serum from asymptomatic shipyard welders. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 172, n. 12, p. 1541-8, Dec 15. 2005.

HARA, A. et al. Blood Pressure in Relation to Environmental Lead Exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2010. **Hypertension**, Oct 6. 2014.

HERMES-LIMA, M. How do Ca²⁺ and 5-aminolevulinic acid-derived oxyradicals promote injury to isolated mitochondria? **Free Radic Biol Med**, v. 19, n. 3, p. 381-90, Sep. 1995.

HERNANDEZ-AVILA, M. et al. Dietary and environmental determinants of blood and bone lead levels in lactating Postpartum women living in Mexico city. **Environ. Health Perspect.**, v. 104 n. 10, p. 1076-82, 1996.

HERTZ-PICCIOTTO, I.; CROFT, J. Review of the relation between blood lead and blood pressure. **Epidemiol Rev**, v. 15, n. 2, p. 352-73, 1993.

HONG, Y. C. et al. Blood lead level modifies the association between dietary antioxidants and oxidative stress in an urban adult population. **Br J Nutr**, v. 109, n. 1, p. 148-54, Jan 14. 2013.

HU, H. et al. The Relationship of Bone and Blood Lead to Hypertension The Normative Aging Study. **JAMA**, v. 275, n. 15, p. 1171-6, 1996.

HU, H. et al. The epidemiology of lead toxicity in adults: measuring dose and consideration of other methodologic issues. **Environ Health Perspect**, v. 115, n. 3, p. 455-62, Mar. 2007.

IBGE. Instituto Brasileiro de Empresas de Pesquisa. Contagem da população 2007.

Disponível em: <

<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/contagem2007/default.shtm> >. Acesso em: 28 julho 2014.

_____. Instituto Brasileiro de Empresas de Pesquisa. Censo Demográfico 2010. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/> >. Acesso em: 31 maio 2013.

IBM. SPSS Statistics for Windows, Version 20.0. **IBM Corp**, Armonk, NY, Released 2011.

IBRAHIM, M. M.; DAMASCENO, A. Hypertension in developing countries. **The Lancet**, v. 380, n. 9841, p. 611-9, 2012.

ITO, Y. et al. Serum lipid peroxide level and blood superoxide dismutase activity in workers with occupational exposure to lead. **Int Arch Occup Environ Health**, v. 56, n. 2, p. 119-27, 1985.

JIA, Q. et al. Oxidative stress: a possible mechanism for lead-induced apoptosis and nephrotoxicity. **Toxicol Mech Methods**, v. 22, n. 9, p. 705-10, Nov. 2012.

JIAO, J. et al. Reduction of blood lead levels in lead-exposed mice by dietary supplements and natural antioxidants. **J Sci Food Agric**, v. 91, n. 3, p. 485-91, Feb. 2011.

JIN, Y. et al. Health effects in children aged 3-6 years induced by environmental lead exposure. **Ecotoxicol Environ Saf** v. 63, p. 313-7, 2006.

JUNCO MUÑOZ, P.; ARRIETA ALCALDE, N. Lead concentrations in the blood of residents of the city of Monterrey, Nuevo León. **Gac Med Mex**, v. 129, n. 1, p. 63-7, 1993.

KACZMAREK-WDOWIAK, B. et al. [The effect of chronic exposure to lead and cadmium on lipid peroxidation in the rat brain]. **Med Pr**, v. 55, n. 5, p. 403-10, 2004.

KARP, D. R.; SHIMOOKU, K.; LIPSKY, P. E. Expression of gamma-glutamyl transpeptidase protects Ramos B cells from oxidation-induced cell death. **J Biol Chem**, v. 276, n. 6, p. 3798-804, Feb 9. 2001.

KARRI, S. K.; SAPER, R. B.; KALES, S. N. Lead Encephalopathy Due to Traditional Medicines. **Curr. Drug Saf.** , v. 3, n. 1, p. 54-9, 2008.

KASPERCZYK, A. et al. Gene expression and activity of antioxidant enzymes in the blood cells of workers who were occupationally exposed to lead. **Toxicology**, v. 301, n. 1-3, p. 79-84, Nov 15. 2012.

KASPERCZYK, A. et al. The effect of lead-induced oxidative stress on blood viscosity and rheological properties of erythrocytes in lead exposed humans. **Clin Hemorheol Microcirc**, Jan 31. 2013a.

KASPERCZYK, S. et al. Activity of superoxide dismutase and catalase in people protractedly exposed to lead compounds. **Ann Agric Environ Med**, v. 11, n. 2, p. 291-6, 2004a.

KASPERCZYK, S. et al. Lead-elevated activity of xanthine oxidase in lead-exposed workers. **Med Pr**, v. 64, n. 2, p. 175-80, 2013b.

- KASPERCZYK, S. et al. The role of the antioxidant enzymes in erythrocytes in the development of arterial hypertension among humans exposed to lead. **Biol Trace Elem Res**, v. 130, n. 2, p. 95-106, 2009.
- KASPERCZYK, S. et al. Activity of glutathione peroxidase, glutathione reductase, and lipid peroxidation in erythrocytes in workers exposed to lead. **Biol Trace Elem Res**, v. 102, n. 1-3, p. 61-72, Winter. 2004b.
- KASPERCZYK, S. et al. The effect of occupational lead exposure on lipid peroxidation, protein carbonylation, and plasma viscosity. **Toxicol Ind Health**, May 24. 2013c.
- KAZI, T. G. et al. Occupational and environmental lead exposure to adolescent workers in battery recycling workshops. **Toxicol Ind Health**, Jul 3. 2013.
- KELADA, S. N. et al. Delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: a HuGE review. **Am J Epidemiol**, v. 154, n. 1, p. 1-13, Jul 1. 2001.
- KHALIL-MANESH, F. et al. Lead-induced hypertension: possible role of endothelial factors. **Am J Hypertens**, v. 6, n. 9, p. 723-9, Sep. 1993.
- KHAN, D. A. et al. Lead-induced oxidative stress adversely affects health of the occupational workers. **Toxicol Ind Health**, v. 24, n. 9, p. 611-8, Oct. 2008.
- KIM, R. et al. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. The Normative Aging Study. **Jama**, v. 275, n. 15, p. 1177-81, Apr 17. 1996.
- KORRICK, S. A. et al. Lead and hypertension in a sample of middle-aged women. **American Journal of Public Health**, v. 89, n. 3, p. 330-5, 1989.
- KOSNETT, M. J. et al. Recommendations for medical management of adult lead exposure. **Environ Health Perspect**, v. 115, n. 3, p. 463-71, Mar. 2007.
- KOYASHIKI, G. A. et al. Lead levels in milk and blood from donors to the Breast Milk Bank in Southern Brazil. **Environ Res**, v. 110, n. 3, p. 265-71, Apr. 2010.
- KROMHOUT, D. Blood lead and coronary heart disease risk among elderly men in Zutphen, the Netherlands. **Environ Health Perspect**, v. 78, n. 43-46, 1988.
- KUMAR, A. Lead in new decorative paints: A global study. 2009. Disponível em: <http://toxicslink.org/docs/lead_in_paints/Lead_in_PaintsReport_Global_Report_mail.pdf>.
- KUNO, R. et al. Reference values for lead, cadmium and mercury in the blood of adults from the metropolitan area of Sao Paulo, Brazil. **Int J Hyg Environ Health**, v. 216, n. 3, p. 243-9, Jun. 2013.
- LEE, D.-H.; BLOMHOFF, R.; JACOBS, D. R. Review Is Serum Gamma Glutamyltransferase a Marker of Oxidative Stress? **Free Radical Research**, v. 38, n. 6, p. 535-9, 2004.

- LEE, D. H. et al. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations with oxidative-stress-related markers in the U.S. population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. **Environ Health Perspect**, v. 114, n. 3, p. 350-4, Mar. 2006.
- LEE, J. W. et al. Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: heavy metals in the blood or urine of the Korean population. **Int J Hyg Environ Health**, v. 215, n. 4, p. 449-57, Jul. 2012.
- LIMA, M. et al. Lead released by handmade glazed ceramic food wares. **Rev. Bras. Toxicol.**, v. 15, p. 19-23, 2002.
- LOIKKANEN, J. et al. Glutamate increases toxicity of inorganic lead in GT1-7 neurons: partial protection induced by flunarizine. **Arch Toxicol**, v. 77, n. 12, p. 663-71, Dec. 2003.
- LORGA, A. et al. Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. **Arq Bras Cardiol**, v. 79, p. 1-50, 2002.
- LUSTBERG, M.; SILBERGELD, E. Blood Lead Levels and Mortality. **Arch Intern Med**, v. 162, p. 2443-49, 2002a.
- LUSTBERG, M.; SILBERGELD, E. Blood lead levels and mortality. **Arch. Intern. Med.**, v. 162, p. 2443-9, 2002b.
- MACHADO, I. et al. Pb, Cd, Hg, Cu and Zn in mangrove oyster *Crassostrea brasiliensis* Cananéia estuary, São Paulo, Brazil. **Rev. Inst. Adolfo Lutz** v. 61, p. 13-8, 2002.
- MAIO, F. et al. Evaluation of the labelling, the minerals and inorganic contaminants in domestic and imported mineral water. **Rev. Inst. Adolfo Lutz** v. 61, p. 227-32, 2002.
- MALEKIRAD, A. A. et al. Study on clinical and biochemical toxicity biomarkers in a zinc-lead mine workers. **Toxicol Ind Health**, v. 26, n. 6, p. 331-7, Jul. 2010.
- MARTIN, D. et al. Association of blood lead and tibia lead with blood pressure and hypertension in a community sample of older adults. **Am J Epidemiol**, v. 163, n. 5, p. 467-78, Mar 1. 2006.
- MARTINEZ, S. A. et al. Blood lead levels and enzymatic biomarkers of environmental lead exposure in children in Cordoba, Argentina, after the ban of leaded gasoline. **Hum Exp Toxicol**, v. 32, n. 5, p. 449-63, May. 2013.
- MARTINEZ-HARO, M.; GREEN, A. J.; MATEO, R. Effects of lead exposure on oxidative stress biomarkers and plasma biochemistry in waterbirds in the field. **Environ Res**, v. 111, n. 4, p. 530-8, May. 2011.
- MARTINS JR, A. C. **Avaliação dos polimorfismos do Ácido Delta-aminolevulínico desidratase (ALAD) e Glutathiona peroxidase (GPx) sobre estresse oxidativo em trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo.** 2014. 61 Dissertação (Mestrado). , Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto.

MATÉS, J.; PEREZ-GOMEZ, C.; NUNEZ DE CASTRO, I. Antioxidant enzymes and human diseases **Clin Biochem** v. 32, p. 595–603, 1999.

MATHEE, A. et al. Lead exposure in young school children in South African subsistence fishing communities. **Environ Res**, v. 126, p. 179-83, Oct. 2013.

MENKE, A. et al. Blood lead below 0.48 micromol/L (10 microg/dL) and mortality among US adults. **Circulation**, v. 114, n. 13, p. 1388-94, Sep 26. 2006.

MILECH, A. et al. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. Tratamento e acompanhamento do Diabetes mellitus. **Sociedade Brasileira de Diabetes**, 2007.

MIRLEAN, N. et al. Identification of local sources of lead in atmospheric deposits in an urban area in Southern Brazil using stable lead isotope ratios. **Atmospheric Environment**, v. 39, n. 33, p. 6204-12, 2005.

MOHAMMAD, I. K. et al. Oxidative stress in painters exposed to low lead levels. **Arh Hig Rada Toksikol**, v. 59, n. 3, p. 161-9, Sep. 2008.

MOLLER, L.; KRISTENSEN, T. S. Blood Lead as a Cardiovascular Risk Factor. 1992.

MONTEIRO, H. P. et al. Oxygen Toxicity Related to Exposure to Lead. **Clin Chen** v. 31, n. 10, p. 1673-6, 1985.

MOON, S. S. Additive effect of heavy metals on metabolic syndrome in the Korean population: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. **Endocrine**, v. 46, n. 2, p. 263-71, Jun. 2014.

MOUSA, H. M. et al. Effect of lead exposure on the erythrocytic antioxidant levels in goats. **J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med**, v. 49, n. 10, p. 531-4, Dec. 2002.

MUNTNER, P. et al. Continued decline in blood lead levels among adults in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys. **Arch Intern Med**, v. 165, n. 18, p. 2155-61, Oct 10. 2005.

MYLROIE, A. A. et al. Erythrocyte superoxide dismutase activity and other parameters of copper status in rats ingesting lead acetate. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 82, n. 3, p. 512-20, Mar 15. 1986.

NASH, D. et al. Blood lead, blood pressure, and hypertension in perimenopausal and postmenopausal women. **Jama**, v. 289, n. 12, p. 1523-32, Mar 26. 2003.

NASH, D. et al. Bone density-related predictors of blood lead level among peri- and postmenopausal women in the United States: The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. **Am J Epidemiol**, v. 160, n. 9, p. 901-11, Nov 1. 2004.

NAVAS-ACIEN, A. et al. Lead exposure and cardiovascular disease--a systematic review. **Environ Health Perspect**, v. 115, n. 3, p. 472-82, Mar. 2007.

- NAVAS-ACIEN, A. et al. Metals in Urine and Peripheral Arterial Disease. **Environmental Health Perspectives**, v. 113, n. 2, p. 164-9, 2004.
- NAVAS-ACIEN, A. et al. Blood cadmium and lead and chronic kidney disease in US adults: a joint analysis. **Am J Epidemiol**, v. 170, n. 9, p. 1156-64, Nov 1. 2009.
- NAWROT, T. S. et al. An epidemiological re-appraisal of the association between blood pressure and blood lead: a meta-analysis. **Journal of Human Hypertension** v. 16, p. 123-31, 2002.
- NEHRU, B.; KANWAR, S. S. N-acetylcysteine exposure on lead-induced lipid peroxidative damage and oxidative defense system in brain regions of rats. **Biol Trace Elem Res**, v. 101, n. 3, p. 257-64, Dec. 2004.
- NEMSADZE, K. et al. Mechanisms of lead-induced poisoning. **Georgian Med News** v. 92, n. 6, p. 172-3, 2009.
- NI, Z. et al. Lead exposure raises superoxide and hydrogen peroxide in human endothelial and vascular smooth muscle cells. **Kidney Int**, v. 66, n. 6, p. 2329-36, Dec. 2004.
- NTP. National Toxicology Program. NTP Monography on Health Effects of Low-Level Lead. 2012. Disponível em: <
http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/lead/final/monographhealtheffectslowlevellead_newissn_508.pdf>. Acesso em: 21 out 2014.
- O'FLAHERTY, E. J. Modeling normal aging bone loss, with consideration in bone loss in osteoporosis. **Toxicol. Sci.** , v. 55, p. 171-88, 2000.
- OKADA, I. A. et al. Chumbo em alimentos produzidos no entorno de uma empresa recicladora de baterias no município de Bauru, estado de São Paulo, Brasil **Rev Inst Adolfo Lutz**, v. 63, n. 1, p. 87-90, 2004.
- OKADA, I. A. et al. Evaluation of lead and cadmium levels in milk due to environmental contamination in the Paraíba Valley region of Southeastern Brazil. . **Rev. Saude Publica** v. 31, n. 2, p. 140-3, 1997.
- OKTEM, F. et al. Renal effects and erythrocyte oxidative stress in long-term low-level lead-exposed adolescent workers in auto repair workshops. **Arch Toxicol**, v. 78, n. 12, p. 681-7, Dec. 2004.
- PANDE, M.; FLORA, S. J. Lead induced oxidative damage and its response to combined administration of alpha-lipoic acid and succimers in rats. **Toxicology**, v. 177, n. 2-3, p. 187-96, Aug 15. 2002.
- PAOLIELLO, M. M.; DE CAPITANI, E. M. Environmental contamination and human exposure to lead in Brazil. **Rev Environ Contam Toxicol**, v. 184, p. 59-96, 2005.
- _____. Occupational and environmental human lead exposure in Brazil. **Environ Res**, v. 103, n. 2, p. 288-97, Feb. 2007.

PAOLIELLO, M. M. B. et al. Determinants of blood lead levels in an adult population from a mining area in Brazil. **J. Phys. IV France** v. 107, p. 127-30, 2003.

PARANÁ. Governo do Estado. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Economico e Social - IPARDES. 2014. Disponível em: <
http://www.ipardes.gov.br/index.php?pg_conteudo=1&sistemas=1&cod_sistema=5&grupo_indic=2>. Acesso em: 28 julho 2014.

PARK, S. H.; LEE, B.-K. Strong positive association of traditional Asian-style diets with blood cadmium and lead levels in the Korean adult population. **Int. J. Environ. Health Res.** , v. 23, n. 6, p. 531-43, 2013.

PARK, S. K. et al. Low-level lead exposure, metabolic syndrome, and heart rate variability: the VA Normative Aging Study. **Environ Health Perspect**, v. 114, n. 11, p. 1718-24, Nov. 2006.

PATIL, A. J. et al. Biochemical aspects of lead exposure in silver jewelry workers in western Maharashtra (India). **J Basic Clin Physiol Pharmacol**, v. 17, n. 4, p. 213-29, 2006a.

PATIL, A. J. et al. Effect of lead (Pb) exposure on the activity of superoxide dismutase and catalase in battery manufacturing workers (BMW) of Western Maharashtra (India) with reference to heme biosynthesis. **Int J Environ Res Public Health**, v. 3, n. 4, p. 329-37, Dec. 2006b.

PEÇANHA, F. M. et al. The role of cyclooxygenase (COX)-2 derived prostanoids on vasoconstrictor responses to phenylephrine is increased by exposure to low mercury concentration. **J Physiol Pharmacol**, v. 61, n. 1, p. 29-36, Feb. 2010.

PENA-FERNANDEZ, A.; LOBO-BEDMAR, M. C.; GONZALEZ-MUNOZ, M. J. Monitoring lead in hair of children and adolescents of Alcala de Henares, Spain. A study by gender and residential areas. **Environ Int**, Mar 26. 2014.

PEREIRA, M. et al. Differences in prevalence, awareness, treatment and control of hypertension between developing and developed countries. **Journal of Hypertension**, v. 27, n. 5, p. 963-75 10.1097/HJH.0b013e3283282f65, 2009.

PEREIRA, O. et al. Determination of Pb, Cd, Hg, Cu and Zn levels in molluscus (*Crassostrea brasiliana*, *Perna perna* and *Mytella falcata*). **Rev. Inst. Adolfo Lutz**, v. 61, p. 19-25, 2002.

PEREZ-GOMEZ, B. et al. BIOAMBIENT.ES study protocol: rationale and design of a cross-sectional human biomonitoring survey in Spain. **Environ Sci Pollut Res Int**, v. 20, n. 2, p. 1193-202, Feb. 2013.

PERMPONGPAIBOON, T. et al. Decreased paraoxonase 1 activity and increased oxidative stress in low lead-exposed workers. **Hum Exp Toxicol**, v. 30, n. 9, p. 1196-203, Sep. 2011.

PICON, R. V. et al. Prevalence of hypertension among elderly persons in urban Brazil: a systematic review with meta-analysis. **Am J Hypertens**, v. 26, n. 4, p. 541-8, Apr. 2013.

PIRKLE JL et al. Exposure of the U.S. Population to Lead, 1991-1994. . **Environ. Health Perspect.** , v. 106, n. 11, p. 745-50, 1998.

PIRKLE, J. L., BRODY, D.J., GUNTER, E.W., KRAMER, R.A., PASCHAL, D.C., FLEGAL, K.M., AND MATTE, T. D. . The decline in blood lead levels in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). **JAMA**, v. 272, p. 284-91, 1994.

PIZENT, A.; JURASOVIE, J.; TELISMAN, S. Blood pressure in relation to dietary calcium intake, alcohol consumption, blood lead, and blood cadmium in female nonsmokers. **J Trace Elem Med Biol** , v. 15, n. 2-3, p. 123-30, 2001.

PIZZOL, M.; THOMSEN, M.; ANDERSEN, M. S. Long-term human exposure to lead from different media and intake pathways. **Science of The Total Environment**, v. 408, n. 22, p. 5478-88, 2010.

POCOCK, S. J. et al. Blood lead concentration, blood pressure, and renal function. **British Medical Journal**, v. 289, p. 872-4, 1984.

POREBA, R. et al. Environmental and occupational exposure to lead as a potential risk factor for cardiovascular disease. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 267-77, 3//. 2011.

RABINOWITZ, M. B.; WETHERILL, G. W.; KOPPLE, J. D. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *J. Clin. Invest.* 58:260-70. **J. Clin. Invest.** , v. 58, n. 260-70, 1976.

REMONDI, F. A. **Não adesão ao tratamento medicamentoso contínuo e fatores associados: estudo de base populacional.** 2012. 92 Mestrado Saude Coletiva, Universidade Estadual de Londrina

RENDON-RAMIREZ, A. L. et al. Effect of vitamin E and C supplementation on oxidative damage and total antioxidant capacity in lead-exposed workers. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 37, n. 1, p. 45-54, Jan. 2014.

REZA, B. et al. Effects of low-level lead exposure on blood pressure and function of the rat isolated heart. **Indian J Pharmacol**, v. 40, n. 2, p. 69-72, Mar. 2008.

ROBLES, H. V. et al. Lead exposure effect on angiotensin II renal vasoconstriction. **Hum Exp Toxicol**, v. 26, n. 6, p. 499-507, Jun. 2007.

RODRÍGUEZ-ITURBE, B. et al. Chronic exposure to low doses of lead results in renal infiltration of immune cells, NF-kappaB activation, and overexpression of tubulointerstitial angiotensin II. **Antioxid. Redox Signaling**, v. 7, p. 1269-74, 2005.

ROELS, H. A. et al. Comparison of in vivo effect of inorganic lead and cadmium on glutathione reductase system and δ -aminolevulinatase dehydratase in human erythrocytes **Br J Ind Med** v. 32, n. 181-192, 1975.

ROESE, F. M. **Metais em água, solo e hortaliças produzidas na região urbana do município de Campo Grande, MS.** 2008. Master Degree Dissertation, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

ROMANO, J., GODINHO, R., ALONSO, C. D., MARTINS, M. H. R. B. . **Ethanol induced changes in the atmospheric lead in Sao Paulo Metropolitan Area, Brazil.** . In: Proceedings of the 9th World Air Clean Congress. . CETESB-COMPANHIA DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL, D. D. N. E. P. A., DEPARTAMENTO DE QUALIDADE AMBIENTAL E PADRÕES. DIVISAO DE QUALIDADE DO AR. SETOR DE AMOSTRAGEM E ANALISE DO AR, SÃO PAULO, BRAZIL. Montreal 1992.

SAKUMA, A. et al. Hortaliças comercializadas em São Paulo: aspectos da contaminação por chumbo, cádmio e zinco. **Rev. Inst. Adolfo Lutz** v. 49, p. 81-4, 1989.

SANDHIR, R.; JULKA, D.; GILL, K. D. Lipoperoxidative damage on lead exposure in rat brain and its implications on membrane bound enzymes. **Pharmacol Toxicol**, v. 74, n. 2, p. 66-71, Feb. 1994.

SAPER, R. B. et al. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the Internet. **JAMA**, v. 300, n. 8, p. 915-23, Aug 27. 2008.

SBC. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Revista Hipertensão**, v. 13, n. 1, 2010.

SCHAFER, F. Q.; BUETTNER, G. R. Redox environment of the cell as viewed through the redox state of the glutathione disulfide/glutathione couple. **Free Radic Biol Med**, v. 30, n. 11, p. 1191-212, Jun 1. 2001.

SCHMIDT, M. I. et al. Doencas cronicas nao transmissiveis no Brasil: carga e desafios atuais. 2011.

SCHRAMM, J. M. D. A. et al. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, p. 897-908, 2004.

SCHRAUZER, G. N. Effects of selenium antagonists on cancer susceptibility: new aspects of chronic heavy metal toxicity. **J uoeh**, v. 9 Suppl, p. 208-15, Mar 20. 1987.

SCHROBER, S. et al. Blood Lead Levels and Death from All Causes, Cardiovascular Disease, and Cancer: Results from the NHANES III Mortality Study. **Environmental Health Perspectives**, 2006.

SCHROIJEN, C. et al. Internal exposure to pollutants measured in blood and urine of Flemish adolescents in function of area of residence. **Chemosphere**, v. 71, n. 7, p. 1317-25, Apr. 2008.

SCHWARTZ, B. S.; HU, H. Adult lead exposure: time for change. **Environ Health Perspect**, v. 115, n. 3, p. 451-4, Mar. 2007.

SCHWARTZ, J. The relationship between blood lead and blood pressure in the NHANES II Survey. **Environmental Health Perspectives**, v. 78, n. 15-22, 1988.

_____. Lead, blood pressure and cardiovascular disease in men. **Archives of Environmental Health**, v. 50, n. 1, p. 31-7, 1995.

SCINICARIELLO, F.; ABADIN, H. G.; EDWARD MURRAY, H. Association of low-level blood lead and blood pressure in NHANES 1999–2006. **Environmental Research**, v. 111, n. 8, p. 1249-57, 11//. 2011.

SCINICARIELLO, F. et al. Modification by ALAD of the association between blood lead and blood pressure in the U.S. population: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Environ Health Perspect**, v. 118, n. 2, p. 259-64, Feb. 2010.

SHARIFI, A. M. et al. Investigation of circulatory and tissue ACE activity during development of lead-induced hypertension. **Toxicol Lett**, v. 153, n. 2, p. 233-8, Nov 2. 2004.

SHARP, D. S. et al. Blood pressure and blood lead concentration in bus drivers. **Environ Health Perspect**, v. 78, p. 131-7, 1988.

SIDDIQUI, M. K.; SRIVASTAVA, S.; MEHROTRA, P. K. Environmental exposure to lead as a risk for prostate cancer. **Biomed Environ Sci**, v. 15, n. 4, p. 298-305, Dec. 2002.

SILBERGELD, E. Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, v. 533, n. 1-2, p. 121-33, 2003.

SILBERGELD, E.; NASH, D. Lead and human health: is this mine exhausted? . **Prog. Environ. Sci.** , v. 2, p. 53-68, 2000.

SILBERGELD, E.; WATSON, L. Exposure to lead during reproduction and menopause. . **Fund. Appl. Toxicol.** , v. 25, n. 167-8, 1995.

SILBERGELD, E. K. Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation. **Environ. Health Perspect.**, v. Health Perspect. , n. 91, p. 63-70, 1991.

SILVEIRA, E. A. et al. Low-dose chronic lead exposure increases systolic arterial pressure and vascular reactivity of rat aortas. **Free Radic Biol Med**, v. 67, p. 366-76, Feb. 2014.

SINGH, Z.; CHADHA, P.; SHARMA, S. Evaluation of oxidative stress and genotoxicity in battery manufacturing workers occupationally exposed to lead. **Toxicol Int**, v. 20, n. 1, p. 95-100, Jan. 2013.

SIVAPRASAD, R.; NAGARAJ, M.; VARALAKSHMI, P. Combined efficacies of lipoic acid and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid on lead-induced erythrocyte membrane lipid peroxidation and antioxidant status in rats. **Hum Exp Toxicol**, v. 22, n. 4, p. 183-92, Apr. 2003.

SKOCZYŃSKA, A. et al. Risk of cardiovascular diseases in lead-exposed workers of crystal glassworks. Part I. Effect of lead on blood pressure and lipid metabolism. **Med Pr**, v. 58, n. 6, p. 475-83., 2007.

SMITH, D. R.; OSTERLOH, J. D.; FLEGAL, A. R. Use of endogenous, stable lead isotopes to determine release of lead from the skeleton. **Environ. Health Perspect.**, v. 104, n. 1, p. 60-6, 1996.

SOBEKOVA, A. et al. The alteration of glutathione peroxidase activity in rat organs after lead exposure. **Acta Physiol Hung.**, v. 96, n. 1, p. 37-44, Mar. 2009.

SOLLIWAY, B. M. et al. Effects of exposure to lead selected biochemical and haematological variables. **Pharmacol Toxicol** v. 78, n. 18-22, 1996.

SOUZA, R. K. T. et al. Prevalência de fatores de risco cardiovascular em pessoas com 40 anos ou mais de idade, em Cambé, Paraná (2011): estudo de base populacional. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 22, n. 3, p. 435-44, 2013.

SPOSITO, A. et al. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88 (supl. 1), 2007.

STAESSEN, J. Low-level lead exposure, renal function and blood pressure. **Verh K Acad Geneesk Belg**, v. 57, n. 6, p. 527-74, 1995.

STAESSEN, J. A. et al. Hypertension caused by low-level lead exposure: myth or fact? **J Cardiovasc Risk**, v. 1, n. 1, p. 87-97, 1994.

STATACORP. Stata Statistical Software: Release 13. **StataCorp LP**, College Station, TX, 2013.

STOHS, S. J.; BAGCHI, D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. **Free Radic Biol Med**, v. 18, n. 2, p. 321-36, Feb. 1995.

STROH, E. et al. Geographical patterns in blood lead in relation to industrial emissions and traffic in Swedish children, 1978-2007. **BMC Public Health**, v. 9, p. 225, 2009.

SUGAWARA, E. et al. Lipid peroxidation and concentration of glutathione in erythrocytes from workers exposed to lead. **Br J Ind Med**, v. 48, n. 4, p. 239-42, Apr. 1991.

TAPPEL, A. L. Lipid peroxidation damage to cell components. **Fed Proc**, v. 32, n. 8, p. 1870-4, Aug. 1973.

TENCHOVA, V. et al. Lipid peroxidation in chronic lead exposure. **Probl Khig**, v. 22, n. 54-61, 1997.

THEPPEANG, K. et al. Gender and Race/Ethnicity Differences in Lead Dose Biomarkers. **Am J Public Health** v. 98, n. 7, p. 1248-55, 2008.

TONG, S.; VON SCHIRNDING, Y. E.; PRAPAMONTOL, T. **Environmental lead exposure: a public health problem of global dimensions**. p.1068-77. 2000

TRIVELATO, G. C. **Os (des)caminhos e riscos do chumbo no Brasil. Estudo de caso: análise sistêmica da gestão de riscos na reciclagem de baterias chumbo-ácido, 1976-2005** 2006. (PhD Dissertation). Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG.

TSAIH, S. W. et al. Lead, diabetes, hypertension, and renal function: the normative aging study. **Environ Health Perspect**, v. 112, n. 11, p. 1178-82, Aug. 2004.

TSAO, D. A. et al. The change of beta-adrenergic system in lead-induced hypertension. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 164, n. 2, p. 127-33, Apr 15. 2000.

TURGEON O'BRIEN, H. et al. Effect of dietary calcium intake on lead exposure in Inuit children attending childcare centres in Nunavik. . **Int. J. Environ. Health Res**, 2014.

VAHTER, M. et al. Gender differences in the disposition and toxicity of metals. **Environ. Res.** , v. 104, n. 1, p. 85-95, 2007.

VAHTER, M. et al. Metals and Women's Health. . **Environ. Res.** , v. 88, n. 3, p. 145-55, 2002.

VASSALLO, D. V. et al. Lead reduces tension development and the myosin ATPase activity of the rat right ventricular myocardium **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** v. 41, p. 789-95, 2008.

VAZIRI, N. D. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 295, n. 2, p. H454-65, Aug. 2008.

VAZIRI, N. D.; DING, Y. Effect of lead on nitric oxide synthase expression in coronary endothelial cells: role of superoxide. **Hypertension**, v. 37, n. 2, p. 223-6, Feb. 2001.

VAZIRI, N. D.; GONICK, H. C. Cardiovascular effects of lead exposure. **Indian J Med Res**, v. 128, n. 4, p. 426-35, Oct. 2008.

VAZIRI, N. D.; KHAN, M. Interplay of reactive oxygen species and nitric oxide in the pathogenesis of experimental lead-induced hypertension. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 34, n. 9, p. 920-5, Sep. 2007.

VAZIRI, N. D. et al. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and NADPH oxidase in lead-induced hypertension. **Kidney Int**, v. 63, n. 1, p. 186-94, Jan. 2003.

VERSTRAETEN, S. V.; AIMO, L.; OTEIZA, P. I. Aluminium and lead: molecular mechanisms of brain toxicity. **Arch Toxicol**, v. 82, n. 11, p. 789-802, Nov. 2008.

VIGICARDIO. Projeto: "Doenças Cardiovasculares no Parana". 2011. Disponível em: < <http://www.ccs.uel.br/pos/saudecoletiva/vigicardio/index.php> >. Acesso em: 18 out 2014.

WANG, C. et al. Effect of ascorbic Acid and thiamine supplementation at different concentrations on lead toxicity in liver. **Ann Occup Hyg**, v. 51, n. 6, p. 563-9, Aug. 2007.

- WANG, H. et al. Association of blood lead with calcium, iron, zinc and hemoglobin in children aged 0-7 years: a large population-based study. **Biol Trace Elem Res**, v. 149, n. 2, p. 143-7, Nov. 2012.
- WANG, J.; WU, J.; ZHANG, Z. Oxidative stress in mouse brain exposed to lead. **Ann Occup Hyg**, v. 50, n. 4, p. 405-9, Jun. 2006.
- WANG, L. et al. Oxidative stress and apoptotic changes in primary cultures of rat proximal tubular cells exposed to lead. **Arch Toxicol**, v. 83, n. 5, p. 417-27, May. 2009.
- WASOWICZ, W.; GROMADZINSKA, J.; RYDZYNSKI, K. Blood concentration of essential trace elements and heavy metals in workers exposed to lead and cadmium. **Int J Occup Med Environ Health**, v. 14, n. 3, p. 223-9, 2001.
- WEAVER, V. M. et al. Associations between patella lead and blood pressure in lead workers. **Am J Ind Med**, v. 51, n. 5, p. 336-43, May. 2008.
- WEISS, S. T. et al. The relationship of blood lead and systolic blood pressure in a longitudinal study of policemen. **Environ Health Perspect**, v. 78, n. 53-56, 1988.
- WEISSKOPF, M. G. et al. Cumulative Lead Exposure and Prospective Change in Cognition among Elderly Men: The VA Normative Aging Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 160, n. 12, p. 1184-93, 2004.
- WHANGER, P. D. Selenium in the treatment of heavy metals poisoning and chemical carcinogenesis **J Trace Elem Elect** v. 6, p. 209-21, 1992.
- WHITFIELD, J. B. Gamma glutamyl transferase. **Crit Rev Clin Lab Sci** v. 38, p. 263-355, 2001.
- WHO. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry: Report of a WHO Expert Committee. COMMITTEE ON PHYSICAL STATUS: THE USES AND INTERPRETATION OF ANTHROPOMETRY. **World Health Organization**, Switzerland, p. 854, 1995.
- _____. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. **World Health Organ Tech Rep Ser**, v. 894, p. i-xii, 1-253, 2000.
- WIELOCH, M. et al. Do toxic heavy metals affect antioxidant defense mechanisms in humans? **Ecotoxicol Environ Saf**, v. 78, p. 195-205, Apr. 2012.
- WONG, S. L.; LYE, E. J. D. Lead, mercury and cadmium levels in Canadians. **Statistics Canada, Catalogue no. 82-003-XPE. Health Reports**, v. 19, n. 4, p. 31-5, 2008.
- WU, L. et al. [Change of T cell TCR-CD3 complex-mediated gene expression pattern in lead poisoning patients]. **Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi**, v. 31, n. 3, p. 201-4, Mar. 2013.
- WU, L. L. et al. Urinary 8-OHdG: a marker of oxidative stress to DNA and a risk factor for cancer, atherosclerosis and diabetics. **Clinica Chimica Acta**, v. 339, n. 1-2, p. 1-9, 2004.

XAVIER, H. T. et al. V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arq Bras Cardiol** 2013.

YE, X. et al. A study on oxidative stress in lead-exposed workers. **J Toxicol Environ Health A** v. 56, p. 161-72, 1999.

YIIN, S. J.; LIN, T. H. Lead-catalyzed peroxidation of essential unsaturated fatty acid. **Biol Trace Elem Res**, v. 50, n. 2, p. 167-72, Nov. 1995.

YUCEBILGIÇ, G. et al. Effects of lead on Na⁺ -K⁺ ATPase and Ca²⁺ ATPase activities and lipid peroxidation in blood of workers. **Int J Toxicol** v. 22, p. 95-7, 2003.

ZHANG, A. et al. Association between prenatal lead exposure and blood pressure in children. **Environ Health Perspect**, v. 120, n. 3, p. 445-50, Mar. 2012.



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – APÊNDICE A

Título da Pesquisa:

“DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO ESTADO DO PARANÁ: MORTALIDADE, PERFIL DE RISCO, TERAPIA MEDICAMENTOSA E COMPLICAÇÕES”

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo a participar da pesquisa “DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO ESTADO DO PARANÁ: MORTALIDADE, PERFIL DE RISCO, TERAPIA MEDICAMENTOSA E COMPLICAÇÕES”, realizada em todo o município de Cambé/PR entre os meses de janeiro e maio de 2011. O **objetivo da pesquisa é verificar o perfil de risco para doenças cardiovasculares, uso de medicamentos e complicações**. A sua participação é muito importante e ela se daria **respondendo as perguntas feitas pelos entrevistadores, pela realização de medidas (pressão, peso, altura, cintura) e pela coleta de sangue**. Gostaríamos de esclarecer que sua participação é totalmente voluntária, podendo você: **recusar-se** a participar, ou mesmo **desistir** a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o **mais absoluto sigilo e confidencialidade**, de modo a preservar a sua identidade.

Os benefícios decorrentes de sua participação será o conhecimento da sua situação de saúde, incluindo os resultados dos exames laboratoriais. Além disso, pretende-se contribuir para a melhoria dos serviços de saúde e com o conhecimento científico a respeito do assunto. Caso qualquer alteração em seu estado de saúde seja identificada, o(a) senhor(a) será encaminhado(a) para a Unidade de Saúde mais próxima.

A coleta de sangue será realizada por profissionais experientes e seguirá todas as recomendações da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas. Caso aconteça qualquer intercorrência durante o procedimento de coleta, o(a) senhor(a) receberá os devidos cuidados e, quando necessário, será encaminhado(a) ao serviço de saúde. O sangue coletado será utilizado para a realização de exames laboratoriais e após a realização do exame o sangue será descartado.

Informamos que o senhor(a) **não pagará nem será remunerado por sua participação**.

Garantimos, no entanto, que todas as despesas decorrentes da pesquisa serão ressarcidas, quando devidas e decorrentes especificamente de sua participação na pesquisa.

Caso o senhor(a) tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode contatar a coordenadora do projeto, professora doutora **Regina Tanno, pelo telefone 43 33712398** ou procurar o

Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina, na Avenida Robert Kock, nº 60, ou no telefone 3371-2490. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Cambé, ___ de _____ de 2011.

Pesquisador Responsável: _____ **RG:** _____

_____(nome por extenso do sujeito de pesquisa), tendo sido devidamente esclarecido sobre os procedimentos da pesquisa, concordo em participar **voluntariamente** da pesquisa descrita acima.

Assinatura (ou impressão dactiloscópica): _____

APÊNDICE B

Formulário de Coleta de Dados

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA**

**Doenças cardiovasculares no Estado do Paraná: mortalidade, perfil de risco,
terapia medicamentosa e complicações**

INFORMAÇÕES DO DOMICÍLIO AMOSTRADO

Localização		
Rua:		
Setor Censitário:	Nº:	Complemento:
Telefone:	Obs:	
Moradores		
Nome	Sexo	Idade
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		

INFORMAÇÕES DO INDIVÍDUO AMOSTRADO

Nome:	Código:
Data de Nascimento:	Celular:
Recursos: (0) própria pessoa (1) cuidador auxiliar (2) cuidador substituto	
Data da Entrevista:	

INFORMAÇÕES DA COLETA



Entrevistador:	
1° Visita: ___/___/___	<input type="checkbox"/> Entrevistado <input type="checkbox"/> Não (motivo):
2° Visita: ___/___/___	<input type="checkbox"/> Entrevistado <input type="checkbox"/> Não (motivo):
3° Visita: ___/___/___	<input type="checkbox"/> Entrevistado <input type="checkbox"/> Não (motivo):
<input type="checkbox"/> Recusa <input type="checkbox"/> Perda <input type="checkbox"/> Exclusão	Motivo:
Data para coleta de exames laboratoriais: ___/___/___	Digitação: <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2




Nome:	Código:
Observações:	

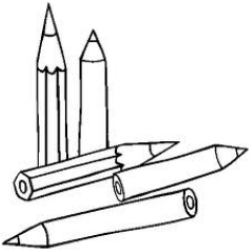

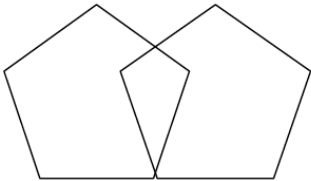
Nome:	Código:
--------------	----------------

➡ Para todos os indivíduos:

BLOCO 1 – VARIÁVEIS DE CARACTERIZAÇÃO															
1. Qual é o seu Estado Civil? (1) Solteiro (2) Casado (3) Divorciado/Separado (4) Viúvo (5) União estável	CIV														
2. Você se considera da cor ou raça: (1) Amarela (2) Branca (3) Indígena (4) Parda (5) Preta	COR														
3. Quantos anos completos você estudou? [] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Analfabeto</td> <td style="text-align: right;">0 anos</td> </tr> <tr> <td>Primário completo ou até a 4ª série do fundamental</td> <td style="text-align: right;">4 anos</td> </tr> <tr> <td>1º grau ou ensino fundamental/ginasial completo</td> <td style="text-align: right;">8 anos</td> </tr> <tr> <td>2º grau ou ensino médio</td> <td style="text-align: right;">11 anos</td> </tr> <tr> <td>Ensino superior</td> <td style="text-align: right;">15 anos</td> </tr> <tr> <td>Especialização</td> <td style="text-align: right;">15 + 1</td> </tr> <tr> <td>Mestrado</td> <td style="text-align: right;">15 + 2</td> </tr> </table>	Analfabeto	0 anos	Primário completo ou até a 4ª série do fundamental	4 anos	1º grau ou ensino fundamental/ginasial completo	8 anos	2º grau ou ensino médio	11 anos	Ensino superior	15 anos	Especialização	15 + 1	Mestrado	15 + 2	ESTU
Analfabeto	0 anos														
Primário completo ou até a 4ª série do fundamental	4 anos														
1º grau ou ensino fundamental/ginasial completo	8 anos														
2º grau ou ensino médio	11 anos														
Ensino superior	15 anos														
Especialização	15 + 1														
Mestrado	15 + 2														
4. Quantos amigos próximos você diria que têm hoje? Essas pessoas são aquelas com quem se sente à vontade, para conversar a respeito de assuntos particulares, ou chamar quando precisa de ajuda. []	REDE1														
5. Se de repente você precisasse de uma pequena quantia em dinheiro, (equivalente ao ganho de uma semana de trabalho) quantas pessoas, de fora do seu domicílio, estariam dispostas a lhe fornecer este dinheiro, se você pedisse a elas? (1) Ninguém (2) Uma ou duas (3) Três ou quatro (4) Cinco ou mais	REDE2														
6. Em toda comunidade, algumas pessoas se dão bem e confiam umas nas outras, enquanto outras pessoas não. Agora, eu gostaria de falar a respeito da confiança e da solidariedade na sua comunidade. Em geral, você concorda ou discorda das seguintes afirmações:															
6.1. Pode-se confiar na maioria das pessoas que moram neste(a) bairro/localidade: (1) Concordo totalmente (2) Concordo em parte (3) Não concordo nem discordo (4) Discordo em parte (5) Discordo totalmente	SOL10														
6.2. Neste(a) bairro/localidade, é preciso estar atento ou alguém pode tirar vantagem de você: (1) Concordo totalmente (2) Concordo em parte (3) Não concordo nem discordo (4) Discordo em parte (5) Discordo totalmente	SOL11														
6.3. A maioria das pessoas neste(a) bairro/localidade estão dispostas a ajudar caso você precise: (1) Concordo totalmente (2) Concordo em parte (3) Não concordo nem discordo (4) Discordo em parte (5) Discordo totalmente	SOL12														
6.4. Neste(a) bairro/localidade, as pessoas geralmente não confiam umas nas outras quanto a emprestar e tomar dinheiro emprestado: (1) Concordo totalmente (2) Concordo em parte (3) Não concordo nem discordo (4) Discordo em parte (5) Discordo totalmente	SOL13														
7. Hoje em dia, com que frequência você diria que as pessoas neste(a) bairro/localidade ajudam umas às outras: (1) Sempre ajudam (2) Quase sempre ajudam (3) Algumas vezes ajudam (4) Raramente ajudam (5) Nunca ajudam	SOL2														

8. Na sua opinião, esse(a) bairro/localidade é geralmente: (1) Muito pacífico (2) Moderadamente pacífico (3) Nem pacífico nem violento (4) Moderadamente violento (5) Muito violento		VIOL1
9. Em relação a sua segurança, como você se sente ao andar sozinho(a) na sua rua depois de escurecer: (1) Muito seguro(a) (2) Moderadamente seguro(a) (3) Nem seguro (a), nem inseguro(a) (4) Moderadamente inseguro(a) (5) Muito inseguro(a)		VIOL2
10. Qual o controle que você sente que tem para tomar as decisões que afetam as suas atividades diárias: (1) Nenhum controle (2) Controle sobre muito poucas decisões (3) Controle sobre algumas decisões (4) Controle sobre a maioria das decisões (5) Controle sobre todas as decisões		POL1
11. Nos últimos 12 meses, você fez alguma dessas coisas:	Marque com um (x)	
11.1. Participou de uma reunião de conselho, reunião aberta ou grupo de discussão?		POL21
11.2. Encontrou um político, telefonou para ele/ela, ou enviou-lhe uma carta/email?		POL22
11.3. Participou de um protesto ou demonstração?		POL23
11.4. Participou de uma campanha eleitoral ou informativa?		POL24
11.5. Alertou algum jornal, rádio ou TV para um problema local?		POL25
11.6. Notificou a polícia ou a justiça a respeito de um problema local?		POL26
AGORA FAREI ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE SEU TRABALHO E OS BENS DA SUA CASA . GOSTARIA DE LEMBRAR QUE OS DADOS DESTA PESQUISA SERVIRÃO APENAS PARA A PESQUISA.		
12. Quantos trabalhos você exerce atualmente? []  Se maior ou igual a 1 (um) pule para questão 14		TR1
13. Caso não exerça nenhum trabalho, como você se classifica? (1) Aposentado (2) Do lar (3) Desempregado  Pular para questão 17		TR2
14. Se trabalha atualmente, qual seu trabalho principal?		TR3
15. Nesse trabalho você é: (1) Empregado (2) Trabalhador doméstico (na casa de terceiros empregado doméstico, diarista etc.) (3) Conta própria (sem empregado ou com ajuda de trabalhador não remunerado) (4) Empregador (5) Não remunerado		TR4
16. O Sr. Trabalha atualmente com alguma dessas atividades:	S/N	Há quanto tempo (anos)?
A1. Fabricação e recuperação de baterias		
A2. Fundições secundárias: fusão de sucatas ou barras de chumbo		
A3. Produção de ligas (bronze, latão)		
A4. Galvanoplastia (ex: Pado)		
		PB1
		PB11
		PB12
		PB13
		PB14

A5. Operação de corte e solda de peças e chapas metálicas contendo chumbo					PB15	
A6. Fabricação de PVC e outros plásticos					PB16	
A7. Indústria da borracha					PB17	
17. O Sr. já trabalhou com alguma das atividades:  Caso já tenha lido as alternativas: O(a) senhor(a) já trabalhou em algum dos locais que acabei de citar?	S/N	Durante quanto tempo? (anos)	Parou há quanto tempo (anos)?			
A1. Fabricação e recuperação de baterias					PB20	
A2. Fundições secundárias: fusão de sucatas ou barras de chumbo					PB21	
A3. Produção de ligas (bronze, latão)					PB22	
A4. Galvanoplastia (ex: Pado)					PB23	
A5. Operação de corte e solda de peças e chapas metálicas contendo chumbo					PB24	
A6. Fabricação de PVC e outros plásticos					PB25	
A7. Indústria da borracha					PB26	
18. Alguém que mora com o Sr (a) trabalha com exposição ao chumbo? (1) Sim (2) Não					PB30	
 Se SIM: 18.1. Em qual atividade (códigos acima)? []					PB31	
19. Existe alguma fonte de contaminação por chumbo próxima à sua residência? (conforme alternativas citadas). (1) Sim (2) Não					PB40	
 Se SIM: 19.1. Qual a distância aproximada (metros) da fonte em relação à sua casa? []					PB41	
20. Por quais desses meios de comunicação costuma se informar: (1) Televisão (2) Rádio (3) Jornal Impresso (4) Internet (5) Outros					COM	
21. Classe econômica:					ABEP	
	Número de Itens					
Quais desses itens você possui?	0	1	2	3	4+	
Televisão em cores	0	1	2	3	4	
Rádio	0	1	2	3	4	
Banheiro	0	4	5	6	7	
Automóvel	0	4	7	9	9	
Empregada mensalista	0	3	4	4	4	
Máquina de Lavar	0	2	2	2	2	
Vídeo cassete e/ou DVD	0	2	2	2	2	
Geladeira	0	4	4	4	4	
Freezer (separado ou	0	2	2	2	2	
Qual o Grau de Instrução do chefe da família?						
Analfabeto / primário incompleto / até a 3ª série do fundamental						0
Primário Completo / ginásial incompleto / até a 4ª série do fund.						1
Ginásial completo / colegial incompleto / fundamental completo						2
Colegial completo / superior incompleto / ensino médio completo						4
Superior completo						8
Pontuação total	[]					

<p>27.2 Aponte o lápis e o relógio e pergunte: O que é isso?</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>()</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>()</p> </div> </div> <p>Número de respostas corretas []</p>	1 ponto para cada
<p>27.3. Agora ouça com atenção porque eu vou pedir para o Sr (a) fazer 3 tarefas:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pegue este papel com a mão direita (utilize o TCLE) 2. Com as duas mãos dobre-o ao meio uma vez 3. Jogue-o no chão <p>Número de respostas corretas []</p>	1 ponto para cada tarefa
<p>27.4. Por favor, leia isto e faça o que está escrito no papel. Mostre ao examinado o comando:</p> <p style="text-align: center; font-size: 2em; font-weight: bold;">FECHE OS OLHOS</p> <p>Resposta correta []</p>	1 ponto
<p>27.5. Por favor, escreva uma sentença. Se o paciente não responder, peça: Escreva sobre o tempo.</p> <hr/> <p>Resposta correta []</p>	1 ponto (Não considere erros gramaticais ou ortográficos)
<p>28. Por favor, copie este desenho. (Apresenta a folha com os pentágonos que se interseccionam)</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;">  <div style="border: 1px solid black; width: 200px; height: 100px; margin-left: 20px;"></div> </div> <p>Número de respostas corretas []</p>	1 ponto (Considere apenas se houver 2 pentágonos que se interseccionem, 10 ângulos, formando uma figura de 4 lados ou com 2 ângulos)
<p>29. PONTUAÇÃO TOTAL DO MINIMENTAL</p>	MM

↪ Para todos os indivíduos

BLOCO 2 – VARIÁVEIS DE HÁBITOS DE VIDA	
30. O(a) Sr(a) Fuma? (1) Sim (2) Não ↪ Se NÃO , pule para a questão 33	FUM1
↪ Se SIM : 30.1. Qual a frequência? (1) Diariamente (2) Ocasionalmente	FUM2
↪ Se DIARIAMENTE : 30.2. Quantos cigarros por dia? []	FUM3
31. Que idade o(a) senhor (a) tinha quando começou a fumar regularmente? [] anos (99) Não lembra	FUM4
32. O(a) senhor(a) já tentou parar de fumar? (1) Sim (2) Não	FUM5
33. O Sr (a) já fumou? (1) Sim (2) Não	FUM6
↪ Se SIM : 33.1. Que idade o(a) senhor(a) tinha quando parou de fumar? [] anos (99) Não lembra	FUM7
34. O(a) Sr(a) costuma consumir bebida alcoólica? (1) Sim (2) Não ↪ Se NÃO , pule para a questão 35	ALC1
↪ Se SIM : 34.1. Com frequência faz uso de bebida alcoólica? (1) Ocasionalmente (menos que 2x/sem) (2) Frequentemente (2 a 6x/sem) (3) Todos os dias	ALC2
34.2. Nos últimos 30 dias o Sr (a) consumiu mais que 4 (para mulher)/5(para homem) doses de bebida alcoólica em uma ocasião? <i>(mais de 4/5 doses seriam 4/5 latas de cervejas ou 4/5 taças de vinho ou 4/5 doses de cachaça/whisky/qualquer outra bebida destilada)</i> (1) Sim (2) Não	ALC3
↪ Se SIM : 34.2.1 Em quantos dias do mês isso ocorreu? []	ALC4
AGORA, VAMOS FALAR SOBRE ATIVIDADES FÍSICAS, COMO CAMINHADA, ESPORTES E EXERCÍCIOS FEITOS DE MANEIRA REGULAR E QUE FAÇAM A RESPIRAÇÃO FICAR MAIS FORTE QUE O NORMAL.	
35. Em uma semana normal (típica) o sr(a) faz algum tipo de atividade física no seu tempo livre? (1) Sim (2) Não ↪ Se NÃO , pule para a questão 38	EX1
↪ Se SIM :	






<p>45.1. Quando o(a) Sr(a) come carne vermelha com gordura, o(a) Sr(a) costuma:</p> <p>(1) Tirar sempre o excesso de gordura visível (2) Comer com a gordura (3) Não come carne vermelha com muita gordura</p>	AL4	
<p>46. Em quantos dias da semana o(a) Sr(a) costuma comer frango?</p> <p>(1) Quase nunca (2) Nunca (3) 1 a 2 dias (4) 3 a 4 dias (5) 5 a 6 dias (6) Todos dias</p> <p>↪ Se nunca, pule para questão 47</p>	AL5	
<p>46.1. Quando o(a) Sr(a) come frango com pele costuma:</p> <p>(1) Tirar sempre a pele (2) Comer com a pele (3) Não come pedaços de frango</p>	AL6	
<p>47. Em quantos dias da semana o(a) Sr(a) costuma tomar leite? (não vale leite de soja)</p> <p>(1) Quase nunca (2) Nunca (3) 1 a 2 dias (4) 3 a 4 dias (5) 5 a 6 dias (6) Todos dias</p> <p>↪ Se nunca, pule para questão 48</p>	AL7	
<p>47.1. Quando o(a) Sr(a) toma leite, que tipo de leite costuma tomar?</p> <p>(1) Integral (2) Desnatado ou semi-desnatado (3) Os dois tipos (99) Não sabe</p>	AL8	
<u>BLOCO 3 – VARIÁVEIS DE CAPACIDADE FUNCIONAL</u>		
<p>48. Respondente:</p> <p>(1) Própria pessoa (2) Cuidador</p>	RES	
AGORA VAMOS VALAR DA SUA CAPACIDADE FUNCIONAL, CAPACIDADE MOTORA, COGNIÇÃO E ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA		
49. O(a) Sr(a) tem alguma dificuldade ou precisa de ajuda para:	Nível:	
<p>49.1. Alimentar-se?</p> <p>(1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>	<p>Se SIM:</p> <p>(2) Com dificuldade (3) Sozinho, mas precisa de estímulo/supervisão (4) Precisa de ajuda parcial (5) Não consegue, precisa de outra pessoa</p>	CF1
<p>49.2. Tomar banho?</p> <p>(1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>		CF2
<p>49.3. Vestir-se?</p> <p>(1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>		CF3
<p>49.4. Cuidar da aparência (escovar dentes, pentear-se, fazer barba, cortar unhas ou se maquiar)?</p> <p>(1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>		CF4
<p>49.5. Utilizar o vaso sanitário (sentar-se, levantar-se da privada, limpar-se e se vestir)?</p> <p>(1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>		CF5
<p>49.6. Para urinar (micção)?</p> <p>(1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>		CF6
<p>49.7. Para fazer cocô (defecação)?</p> <p>(1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>		CF7

<p>50. O(a) Sr(a) tem alguma dificuldade ou precisa de ajuda para levantar-se, sentar-se e deitar-se, da cama para uma poltrona ou para uma cadeira de rodas e ficar de pé e vice-versa? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM: 50.1. Como o(a) Sr (a) realiza a transferência: (2) Com dificuldade (3) Sozinho, mas precisa de estímulo ou supervisão (4) Precisa de ajuda parcial (5) Não consegue, precisa de outra pessoa</p>	CF10
<p>51. O(a) Sr(a) tem alguma dificuldade ou precisa de ajuda para andar pela casa ou chegar ao elevador (no caso de morar em apartamento)? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 51.1. Como o(a) Sr (a) anda pela casa: (2) Com dificuldade (com bengala, prótese, órtese ou andador) (3) Sozinho, mas precisa que alguém o guie, estimule ou supervisione (4) Precisa de ajuda de outra pessoa para caminhar (5) Não anda</p>	CF11
<p>51.2. O senhor utiliza algum dispositivo para auxiliá-lo a caminhar? (1) Bengala simples (2) Trípode (3) Quadrípode (4) Andador</p>	CF111
<p>52. O(a) Sr(a) tem alguma dificuldade ou precisa de ajuda para caminhar fora de casa? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 52.1. Como o(a) Sr (a) caminha fora de sua casa: (2) Com dificuldade (com bengala, prótese, órtese ou andador) (3) Utiliza uma Cadeira de Rodas (CR) ou caminha sozinho, mas precisa que alguém o guie, estimule ou supervisione ou apresenta marcha instável (4) Utiliza CR com dificuldade (5) Precisa de ajuda de outra pessoa para caminhar ou utilizar uma CR (6) Não pode se locomover na área externa (deve ser transportado em maca)</p>	CF12
<p>53. Em relação ao uso de prótese e órtese, o(a) Sr(a) usa? (1) Não utiliza (pule para a questão seguinte) (2) Instala sozinho (3) Instala com dificuldade (4) Precisa que alguém verifique a instalação ou precisa de alguma ajuda para isso (5) A prótese ou órtese deve ser instalada por outra pessoa</p>	CF13
<p>54. Em relação a Cadeira de Rodas, o(a) Sr (a) precisa utilizar? (1) Não utiliza (pule para a questão seguinte) (2) Desloca-se sozinho em CR (3) Desloca-se com dificuldade em CR (4) Precisa que alguém empurre a CR (5) Não pode utilizar uma CR (deve ser transportado em maca)</p>	CF14
<p>↪ Se utiliza, 54.1. Qual o tipo de cadeira de rodas? (1) Cadeira de rodas simples (2) Cadeira de rodas motorizadas</p>	CF141
<p>54.2. O local onde o(a) Sr(a) mora permite a circulação em CR? (1) Sim (2) Não</p>	CF142

<p>55. Em relação à utilizar escadas em algum lugar, o(a) Sr (a) apresenta alguma dificuldade para subir e descer? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM 55.1. Para utilizar escadas, o(a) Sr(a) sobe e desce: (2) Com dificuldade (3) Sobe e desce de maneira não segura, precisa que alguém o guie, estimule ou supervisione (4) Sobe e desce escadas com ajuda de outra pessoa (5) Não utiliza escadas</p>	CF15
<p>56. O(a) Sr(a) precisa utilizar escadas no domicílio? (1) Sim (2) Não</p>	CF16
<p>57. Sem ajuda de nenhum equipamento o(a) Sr(a) tem alguma dificuldade para ler/enxergar? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 57.1. Para ler/enxergar, o(a) Sr(a): (2) Tem distúrbios visuais, mas enxerga suficientemente para realizar Atividades de Vida Diária (AVDs) (3) Só enxerga o contorno dos objetos e precisa ser guiado nas AVDs (4) Não enxerga/Cego</p>	CF20
<p>57.1.1. Para exercer suas atividades diárias, o(a) Sr(a) utiliza: (1) Lentes corretivas/óculos (2) Lupa (3) Não utiliza</p>	CF201
<p>58. Sem ajuda de nenhum equipamento o(a) Sr(a) tem alguma dificuldade para ouvir? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 58.1. Para ouvir, o(a) Sr(a): (2) Só ouve quando falam alto ou precisa que alguém instale seu aparelho auditivo (3) Só escuta gritos ou algumas palavras ou lê os lábios ou compreende gestos (4) Surdez total e incapacidade de compreender o que alguém quer lhe comunicar</p>	CF21
<p>58.1.1. Utiliza aparelho auditivo? (1) Sim (2) Não</p>	CF212
<p>59. Sem ajuda de nenhum equipamento o(a) Sr(a) tem alguma dificuldade para falar ou comunicar-se normalmente? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 59.1. Para falar normalmente, o(a) Sr(a): (2) Tem certa dificuldade, mas consegue expressar seu pensamento (3) Tem uma dificuldade grave, mas pode comunicar certas necessidades básicas ou responde a questões simples (sim, não) ou utiliza linguagem de gestos (4) Não comunica</p>	CF22
<p>59.2. O(a) Sr(a) utiliza algum dispositivo para ajudar em sua comunicação? (1) Quadro de comunicação (2) Computador (3) Não utiliza</p>	CF221
<p>60. O(a) Senhor(a) tem alguma dificuldade para lembrar-se de fatos (de maneira que comprometa a realização de suas atividades)? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 60.1. Com relação a sua memória, o(a) Sr(a): (2) Esquece fatos recentes, mas se lembra dos fatos importantes (3) Esquece habitualmente as coisas da vida cotidiana corrente (4) Amnésia quase total</p>	CF30



<p>61. O(a) Senhor(a) tem alguma dificuldade para localizar-se no tempo, espaço e pessoas? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 61.1. O(a) Sr (a) sente-se que está: (2) Algumas vezes desorientado (3) Encontra-se orientado somente em relação a um curto espaço de tempo (período do dia), local (ambiente em que vive habitualmente) e pessoas familiares (4) Desorientação completa</p>	CF31	
<p>62. O Sr(a) tem alguma dificuldade para compreender bem o que alguém lhe explica ou pede? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 62.1. O(a) Sr (a): (2) É lento para compreender explicações ou pedidos (3) Parcialmente, mesmo após explicações repetidas ou é incapaz de aprender coisas novas (4) Não compreende o que se passa ao seu redor</p>	CF32	
<p>63. O Sr (a) consegue avaliar as situações e tomar decisões sensatas? (1) Sim (pule para a questão seguinte) () Não</p> <p>↪ Se NÃO, 63.1. O(a) Sr (a): (2) Avalia as situações, mas precisa de conselhos para tomar decisões sensatas (3) Avalia mal as situações e toma decisões sensatas apenas se alguém lhe sugerir fortemente uma opinião (4) Não avalia as situações e é preciso que alguém tome-as em seu lugar</p>	CF33	
<p>64. Em relação ao comportamento, o(a) Sr(a) apresenta: (1) Comportamento apropriado (2) Distúrbios, como por exemplo: choro, teimosia e apatia, que precisam de supervisão ocasional ou chamar a atenção ou estímulo (3) Distúrbio que precisam supervisão mais intensiva (agressividade contra si ou aos outros, incomoda os outros, perambulação, gritos constantes) (4) Perigoso, precisa de contenções ou tenta machucar/ferir os outros, ferir-se ou tentar fugir</p>	CF34	
<p>65. O(a) Sr(a) apresenta dificuldade ou precisa de ajuda para:</p>	Nível:	
<p>65.1. Cuidar da casa? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>	Se SIM: (2) Com dificuldade	CF40
<p>65.2. Lavar roupa? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>	(3) Sozinho, mas precisa supervisão ou estímulo para manter um nível adequado de limpeza	CF41
<p>65.3. Preparar as refeições? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>	(4) Precisa de ajuda, principalmente para as atividades mais complexas	CF42
<p>65.4. Fazer compras? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim →</p>	(5) Não faz	CF43







<p>66. O (a) Sr (a) apresenta dificuldade ou precisa de ajuda para utilizar o telefone (incluindo a pesquisa de um número no catálogo)? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 66.1. Com relação à utilizar o telefone, o(a) Sr(a): (2) Utiliza com dificuldade (3) Atende, mas só disca alguns números que sabe de cor ou números em caso de urgência (4) Comunica-se ao telefone, mas não disca e nem atende (5) Não utiliza o telefone</p>	CF44
<p>67. O (a) Sr (a) apresenta dificuldade ou precisa de ajuda para utilizar meio de transporte (automóvel, veículo adaptado, táxi, ônibus)? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 67.1. Com relação à utilizar meios de transporte, o(a) Sr (a): (2) Utiliza com dificuldade (3) Deve ser acompanhado ou utiliza sozinho um veículo adaptado (4) Utiliza apenas automóvel ou veículo adaptado mediante acompanhamento e ajuda para entrar e sair (5) Deve ser transportado em maca</p>	CF45
<p>68. O (a) Sr (a) apresenta dificuldade ou precisa de ajuda para lidar com dinheiro (incluindo movimentação bancária)? (1) Não (pule para a questão seguinte) () Sim</p> <p>↪ Se SIM, 68.1. Em relação à lidar com dinheiro, o(a) Sr(a): (2) Administra com dificuldade (3) Precisa de ajuda para efetuar certas transações complexas (4) Precisa de ajuda para efetuar transações simples (descontar um cheque, pagar contas), mas utiliza corretamente o dinheiro que lhe é passado (5) Não administra o próprio dinheiro</p>	CF46
BLOCO 4 – UTILIZAÇÃO DE SERVIÇOS DE SAÚDE	
<p>69. O(a) senhor(a) possui plano de saúde? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra</p>	PS1
<p>↪ Se SIM, 69.1: Qual a modalidade da cobertura? (1) parcial (co-participativo) (2) integral (99) Não sabe/lembra</p>	PS2
<p>70. Você utiliza o serviço do posto (unidade básica) de saúde? (1) Sim (2) Não</p> <p>↪ Se NÃO, pule para a questão 75</p>	SUS
<p>71. O(a) senhor(a) recebe visitas das equipes de saúde da família (do posto de saúde) (médico, enfermeiro, técnico de enfermagem)? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra</p>	PSF1
<p>72. O(a) senhor(a) recebe visitas do agente comunitário de saúde (ACS)? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra</p>	ACS
<p>↪ Se SIM, 72.1: Com que frequência? [] visitas/mês</p>	ACS1
<p>73. Como o(a) Sr(a) avalia o atendimento da equipe de saúde da família? (1) Muito bom (2) Bom (3) Regular (4) Ruim (5) Muito ruim</p>	PSF2
<p>74. Realizou consultas médicas nos últimos 12 meses? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra</p>	MED1
<p>↪ Se SIM, 74.1: O senhor(a) recorda aproximadamente quantas consultas? []</p>	MED2


74.2: Quantas dessas foram nos últimos dois meses? []	MED3
74.3: Como o(a) Sr(a) avalia a sua relação com seu principal médico? (1) Muito bom (2) Bom (3) Regular (4) Ruim (5) Muito ruim	MED4
75. Realizou alguma cirurgia nos últimos 12 meses? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	CIR
76. Você esteve internado (unidade hospitalar por mais de 1 dia) nos últimos 12 meses? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	INT1
 Se SIM: 76.1. O(a) senhor(a) recorda por qual motivo? _____ (99) Não sabe/lembra	INT2
NESTE MOMENTO VAMOS TRATAR DA SAÚDE DE SEUS DENTES E SUA BOCA	
77. Alguma vez na vida o sr(a) já foi ao consultório do dentista? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra  Se NÃO pule para a questão 82	DNT1
78. Quando o Sr(a) consultou o dentista pela última vez? (1) Menos de um ano (2) Um a dois anos (3) Três anos ou mais (99) Não sabe/lembra	DNT2
79. Onde foi a sua última consulta ao dentista? (1) Serviço público (2) Serviço particular (3) Plano de Saúde ou Convênios (4) Outros (99) Não sabe/lembra	DNT3
80. Qual o motivo da sua última consulta ao dentista: (1) Revisão, prevenção ou check-up (2) Dor (3) Extração (4) Tratamento (5) Outros (99) Não sabe/lembra	DNT4
81. O que o sr(a) achou do tratamento na última consulta: (1) Muito bom (2) Bom (3) Regular (4) Ruim (5) Muito ruim	DNT5
<u>BLOCO 5 – CONDIÇÕES DE SAÚDE</u>	
82. Você já perdeu algum dente? (1) Sim (2) Não  Se NÃO pule para a questão 84	SB1
 Se SIM: 82.1. O(a) senhor(a) consegue recordar aproximadamente quantos? (arcada superior 16 e inferior 16 dentes) []	SB2
83. Possui alguma prótese dentária? (pivô, coroa, ponte móvel ou fixa, ou dentadura superior e/ou inferior) (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	SB3
 Se SIM: 83.1. A(s) prótese(s) fica(m) na parte: (1) Superior da boca (2) Inferior da boca (3) Ambas	SB4
84. O(a) sr(a) acha que necessita de tratamento dentário atualmente? (1) Sim (2) Não	SB5
85. Nos últimos 6 meses o(a) sr(a) teve dor de dente? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	SB6
86. Você tem observado sangramento na gengiva: (1) Não (2) Sim, na última semana (3) Sim, há 15 dias (4) Sim, há mais de 1 mês	SB7

87. Sente algum (s) dente(s) amolecido(s)? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra/aplica	SB8
↳ Se SIM : 87.1. Quantos dentes estão amolecidos? []	SB9
88. Com relação aos seus dentes/boca o(a) sr(a) está: (1) Satisfeito (2) Insatisfeito (3) Nem um nem outro (99) Não sabe/lembra	SB10
89. No último mês você se sentiu incomodado ao comer algum alimento por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou gengiva? (1) Não (2) Às vezes (3) Frequentemente ↳ Se NÃO pule para a questão 92	SB11
90. No último mês sua alimentação ficou prejudicada por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou gengiva? (1) Não (2) Às vezes (3) Frequentemente	SB12
91. No último mês você teve que parar suas refeições por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou gengiva? (1) Não (2) Às vezes (3) Frequentemente	SB13
92. Você já se sentiu envergonhado por causa de problemas com seus dentes, sua boca ou gengiva? (1) Não (2) Às vezes (3) Frequentemente	SB14
AGORA IREMOS FALAR SOBRE SUA SAÚDE EM GERAL	
93. Como você classifica seu estado de saúde: (1) Muito bom (2) Bom (3) Regular (4) Ruim (5) Muito ruim	EST1
94. Comparado a um ano atrás, como você classificaria seu estado de saúde: (1) Muito melhor (2) Um pouco melhor (3) Quase a mesma (4) Um pouco pior (5) Muito pior	EST2
95. Comparado com pessoas da mesma idade que a sua, como você classificaria seu estado de saúde: (1) Muito melhor (2) Um pouco melhor (3) Quase a mesma (4) Um pouco pior (5) Muito pior	EST3
AS SEGUINTE PERGUNTAS SÃO RELATIVAS AOS HÁBITOS DE <u>SONO DURANTE O ÚLTIMO MÊS</u>. SUAS RESPOSTAS DEVEM INDICAR A LEMBRANÇA MAIS EXATA DA MAIORIA DOS DIAS E NOITES DO ÚLTIMO MÊS.	
96. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite? Hora usual de deitar []	SON1
97. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite? Número de minutos []	SON2
98. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã? Hora usual de levantar []	SON3
99. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? Horas de sono por noite []	SON4
100. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral? (1) Muito boa (2) Boa (3) Ruim (4) Muito ruim	SON6
101. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para lhe ajudar a dormir? (1) Nenhuma no último mês (2) Menos de 1 vez/semana (3) 1 ou 2 vezes/semana (4) 3 ou mais vezes/semana	SON7

102. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você:	Nenhuma no último mês (0)	Menos de 1 vez/semana (1)	1 ou 2 vezes/sem. (2)	3 ou + vezes/sem. (3)	
102.1. Não consegui adormecer em até 30 minutos					SON5a
102.2. Acordou no meio da noite ou de manhã					SON5b
102.3. Precisou levantar para ir ao banheiro					SON5c
102.4. Não conseguiu respirar confortavelmente					SON5d
102.5. Tossiu ou roncou forte					SON5e
102.6. Sentiu frio					SON5f
102.7. Sentiu calor					SON5g
102.8. Teve sonhos ruins					SON5h
102.9. Teve dor					SON5i
102.10. Outra (s) razão(s)	Qual?				SON5ib
Com que frequência, durante o último mês você teve dificuldade para dormir devido a essa razão					SON5j
103. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, estudo)? (1) Nenhuma no último mês (2) Menos de 1 vez/semana (3) 1 ou 2 vezes/semana (4) 3 ou mais vezes/semana					SON8
104. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)? (1) Nenhuma no último mês (2) Menos de 1 vez/semana (3) 1 ou 2 vezes/semana (4) 3 ou mais vezes/semana					SON9
105. Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações (caso não tenha passado por alguma situação, tente imaginar como elas o afetariam): 0 = nunca cochilaria: 1 = pequena probabilidade de cochilar 2 = probabilidade média de cochilar 3 = grande probabilidade de cochilar					
SITUAÇÕES (CIRCULE A PONTUAÇÃO RESPONDIDA)					
105.1 Sentado e lendo	0	1	2	3	SON10A
105.2 Assistindo TV	0	1	2	3	SON10B
105.3 Sentado, quieto, em lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3	SON10C
105.4 Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3	SON10D
105.5 Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3	SON10E
TOTAL					SON10

106. Já lhe disseram que o(a) senhor(a) ronca todas ou quase todas as noites? (1) Sim (2) Não	SON11	
 Se SIM , Isso ocorre há pelo menos 12 meses? (1) Sim (2) Não	SON11a	
107. Já lhe disseram que quando o(a) senhor(a) dorme deixa de respirar por alguns momentos? (1) Sim (2) Não	SON12	
108. O Sr(a) sabe qual o seu peso? [] kg	PESR	
109. O Sr (a) sabe qual sua altura? [,] m	ALTR	
110. CIRCUNFERÊNCIA DO BRAÇO ESQUERDO: [] cm	CBE	
111. AFERIR A PRIMEIRA MEDIDA DE PA: _____ / _____	PA1	
VOU PERGUNTAR AGORA SE O(A) SENHOR(A) JÁ FOI DIAGNOSTICADO POR UM MÉDICO OU OUTRO PROFISSIONAL DA SAÚDE SOBRE ALGUMAS DOENÇAS. ATENÇÃO, POIS SÓ DEVE RELATAR AQUILO QUE UM MÉDICO OU PROFISSIONAL DA SAÚDE JÁ LHE INFORMOU QUE POSSUI.		
112. Quais das doenças abaixo você já foi informado por um médico ou outro profissional da saúde (médico, enfermeiro, farmacêutico, outros.) que tem ou teve:		
	Sim/Não	HA
112.1 Hipertensão Arterial/Pressão Alta?		
112.2 Diabetes Mellitus / Açúcar no sangue?		DM
112.3 Colesterol elevado?		CT
112.4 Angina?		AG
112.5 Insuficiência Cardíaca Congestiva?		ICC
112.6 Infarto Agudo do Miocárdio?		IAM1
112.6.1 Seus pais ou irmãos tiveram algum episódio de IAM antes dos 60 anos?		IAM2
112.7 Doença Cerebrovascular/Derrame?		DCV1
 Se SIM , há quanto tempo aconteceu? [] anos		DCV2
112.7.1 Ele já se repetiu alguma vez? (1) Sim (2) Não		DCV3
112.7.2 Seus pais ou irmãos tiveram antes dos 60 anos?		DCV4
112.8 Insuficiência Renal Crônica?		IRC
112.9 Doença pulmonar?		DP
112.10 Fratura de quadril?		FQ
112.11 Artrite / Artrose / Reumatismo?		ART
112.12 Problema na coluna?		COL
112.13 Algum tipo de Neoplasia / Câncer?		CAN
112.14 Depressão?		DEP

112.15 Outras? Qual(is):	DOT
 SOMENTE MULHERES:	
112.20 Tem ovário micropolicístico?	OMP
112.21 Já está na menopausa? (1) Sim (2) Não  <i>Se NÃO, pule para a questão 113</i>	MP
112.22 Esta gestante no momento?	GRAV
112.23 Esta amamentando no momento?	LAC
113. Você já perdeu seu pai, sua mãe ou algum irmão por morte súbita antes dos 60 anos? (1) Sim (2) Não	MSUB
 Se AFIRMOU alguma doença: 114. Você utiliza algum remédio para controlar suas doenças? (1) Sim (2) Não  Se NÃO pule para a questão 117	TRAT1
NESTE MOMENTO FAREI ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O JEITO QUE TOMA SEUS REMÉDIOS. MINHA INTENÇÃO NÃO É AVALIAR VOCÊ. ASSIM, POR FAVOR, RESPONDA AS PRÓXIMAS PERGUNTAS DE MANEIRA SINCERA, SEM SE PREOCUPAR COM O RESULTADO.	
115. Muitas pessoas têm algum tipo de problema ao tomar seus remédios. Nos últimos 15 dias o(a) senhor(a) teve algum problema em tomá-los? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	ADS1
116. Nesses últimos 15 dias o(a) Sr(a) deixou de usar algum remédio que deveria estar usando? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	ADS2
117. Você sofreu alguma queda nos últimos 12 meses? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	QUE1
 Se SIM : 117.1. O(a) senhor(a) recorda quantas vezes? []	QUE2
117.2. Onde?	QUE3
<u>BLOCO 6 – TRATAMENTO MEDICAMENTOSO</u>	
118. Nos últimos 15 dias o(a) senhor(a) utilizou qualquer tipo de medicamento (ex.: de uso contínuo, para dores, para o estômago ou outros)? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra  Se NÃO pule para a questão 131 (pg. 20)	TRAT2

119. Com relação ao uso de medicamentos, o(a) Sr (a): (1) Toma sozinho (pule para a próxima questão) (2) Toma com dificuldade (3) Precisa de supervisão (incluindo supervisão à distância) para assegurar que lhe tome adequadamente seus medicamentos ou os medicamentos são organizados em uma caixa semanalmente (preparada por outra pessoa) (4) Toma seus medicamentos se eles são preparados diariamente (5) Alguém deve lhe trazer os medicamentos na hora certa	CF47
120. Nesses últimos 15 dias, você teve algum problema ou desconforto que acha que foi causado pelos remédios que toma? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	RAM
121. Os horários, efeitos colaterais ou a forma de tomar seus remédios interfere de alguma forma em sua rotina (trabalho ou atividades diárias)? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	ROT
122. Quando um medicamento é receitado, o médico ou o dentista lhe orienta quanto a sua utilização? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	OR1
123. Mais algum profissional da saúde (farmacêutico, enfermeiro, técnicos de enfermagem, agentes comunitários de saúde) conversa com o(a) Sr(a) a respeito da forma de utilizar seus remédios? (1) Sim (2) Não (99) Não sabe/lembra	OR2
VOLTAREI A FAZER ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE O JEITO QUE TOMA SEUS REMÉDIOS. <u>ELAS SE REFEREM APENAS AOS MEDICAMENTOS DE USO CONTÍNUO (SEM DATA PARA O TÉRMINO DO TRATAMENTO).</u> POR FAVOR, RESPONDA AS PERGUNTAS <u>SEM FICAR PREOCUPADO COM O RESULTADO.</u>	
124. Você às vezes tem problemas em se lembrar de tomar a medicação? (1) Sim (2) Não	ADS3
125. Você às vezes se descuida de tomar seus medicamentos? (1) Sim (2) Não	ADS4
126. Quando está se sentindo melhor, você às vezes para de tomar seus medicamentos? (1) Sim (2) Não	ADS5
127. Às vezes, se você se sente pior ao tomar a medicação, você para de tomá-la? (1) Sim (2) Não	ADS6
128. Número de respostas “NÃO” das perguntas 124 a 127: []	ADS7
129. Nos últimos quinze dias, você deixou de tomar os medicamentos por terem faltado? (1) Sim (2) Não	ACE1
 Se SIM: 129.1. Qual foi a razão pela qual os medicamentos faltaram? (1) Não conseguiu obtê-los nos serviços de saúde onde são fornecidos (2) O serviço onde os obtenho é longe e/ou não funciona no horário em que posso ir buscar. (3) Não teve dinheiro para adquiri-los. (4) Outra	ACE2
AGORA PRECISAREI RELATAR OS REMÉDIOS UTILIZADOS PELO(A) SENHOR(A). POR FAVOR, TRAGA <u>TODOS</u> OS MEDICAMENTOS QUE O(A) SENHOR(A) UTILIZA DIARIAMENTE OU QUE UTILIZOU MESMO QUE EVENTUALMENTE NOS ÚLTIMOS <u>15 DIAS</u>. (PAUSA).	

<p>130. O(a) Senhor(a) possui a prescrição destes produtos? (1) Sim (2) Não</p> <p>↪ Se SIM: Copie as informações sobre o tratamento APENAS da receita MAIS RECENTE:</p> <p>Nome do medicamento:</p> <p>Posologia:</p> <p>Duração do tratamento:</p> <p>Forma de tomar (ações requeridas):</p> <p>Data:</p> <p>Carimbo médico (sim/não):</p> <p>Outras informações contidas:</p> <p>() Receita com problemas de legibilidade</p>	REC
RELATE OS MEDICAMENTOS NA FICHA ABAIXO	

<u>BLOCO 7 – MEDIDAS</u>	
131. AFERIR A SEGUNDA MEDIDA DE PA: _____ / _____	PA2
132. Peso (kg): _____	PESM
133. Altura (m): _____	ALTM
134. Circunferência da cintura (cm): _____	CCIN
135. Circunferência do quadril (cm): _____	CQUA
136. CASO A PRIMEIRA E SEGUNDA MEDIDAS DE PA FOREM DIVERGENTES, AFERIR A TERCEIRA MEDIDA DE PA: _____ / _____	PA3
DATA DA COLETA DE EXAMES:	____/____/____ horas: _____

<p>130. O(a) Senhor(a) possui a prescrição destes produtos? (1) Sim (2) Não</p> <p>↳ Se SIM: Copie as informações sobre o tratamento APENAS da receita MAIS RECENTE:</p> <p>Nome do medicamento:</p> <p>Posologia:</p> <p>Duração do tratamento:</p> <p>Forma de tomar (ações requeridas):</p> <p>Data:</p> <p>Carimbo médico (sim/não):</p> <p>Outras informações contidas:</p> <p>() Receita com problemas de legibilidade</p>	REC
RELATE OS MEDICAMENTOS NA FICHA ABAIXO	

BLOCO 7 – MEDIDAS	
131. AFERIR A SEGUNDA MEDIDA DE PA: _____ / _____	PA2
132. Peso (kg): _____	PESM
133. Altura (m): _____	ALTM
134. Circunferência da cintura (cm): _____	CCIN
135. Circunferência do quadril (cm): _____	CQUA
136. CASO A PRIMEIRA E SEGUNDA MEDIDAS DE PA FOREM DIVERGENTES, AFERIR A TERCEIRA MEDIDA DE PA: _____ / _____	PA3
DATA DA COLETA DE EXAMES:	____/____/____ horas: _____

Apêndice C. Estratégia de busca em base de dados.

Busca no PubMed

(((((((lead[Title/Abstract])) AND ((blood[Title/Abstract])) OR
 (ALAU[Title/Abstract]))) AND (((poison*[Title/Abstract] OR expos*[Title/Abstract] OR
 occupation*[Title/Abstract] OR contamination[Title/Abstract] OR
 environmental[Title/Abstract])) AND (((oxidative[Title/Abstract]) AND
 ((stress[Title/Abstract] OR damage[Title/Abstract] OR injury[Title/Abstract]))) OR
 (((((((lead[Title/Abstract])) AND ((blood[Title/Abstract])) OR (ALAU[Title/Abstract])))
 AND (((poison*[Title/Abstract] OR expos*[Title/Abstract] OR
 occupation*[Title/Abstract] OR contamination[Title/Abstract] OR
 environmental[Title/Abstract])) AND (((((((((((ALAD[Title/Abstract] OR
 MDA[Title/Abstract] OR SOD[Title/Abstract] OR CAT[Title/Abstract] OR
 4HNE[Title/Abstract] OR GPx[Title/Abstract] OR G6PD[Title/Abstract] OR
 GSSG[Title/Abstract] OR GSH[Title/Abstract] OR GR[Title/Abstract] OR
 ZPP[Title/Abstract] OR NADP[Title/Abstract] OR NADPH[Title/Abstract]))

Busca no TOXLINE

lead AND blood AND oxidative stress

Busca no Web of Knowledge

lead AND blood AND oxidative stress

Base de dados: PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>); Web of Knowledge
 (http://apps.webofknowledge.com.ez78.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=3BpD4JEBm5kK9iK3Lm3&preferencesSaved=); TOXLINE
 (<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?TOXLINE>).

APÊNDICE D

Apêndice D. Critérios para avaliação do desenho e análise dos dados de estudos epidemiológicos de níveis de chumbo em sangue e biomarcadores de estresse oxidativo na população geral

	Exposição ao chumbo acessada individualmente	Método amostragem*	Desfechos baseados em testes objetivos/critérios padronizados em $\geq 90\%$ dos participantes do estudo	Autores apresentaram comparações internas entre os participantes do estudo	Ajustes**	Critérios de exclusão e coleta de dados similares para todos os participantes do estudo	Taxa de resposta para não casos foi de ao menos 70%
Hong et al. (2013)	S	S	S	S	+++	S	—
Wu et al. (2013)	S	S	S	S	+++	I	S
Martinez et al. (2013)	S	S	S	S	++	S	—
Wieloch et al. (2012)	S	I	S	S	N	I	S
Cabral et al. (2012)	S	I	S	S	++	S	S
Ahamed et al. (2011)	S	S	S	S	+	S	S
Ahamed et al. (2008)	S	S	S	S	N	S	S
Jin et al. (2006)	S	S	S	S	N	I	—
Ahamed et al. (2006)	S	N	S	S	N	I	—
Diouf et al. (2006)	S	I	S	S	+++	I	—
Lee et al. (2006)	S	S	S	S	+++	S	—
Siddiqui et al. (2002)	S	I	S	S	++	I	S

Abreviações: —, não se aplica; I, indefinido; N, não; S, sim.

*Inclui critério diagnóstico para identificar casos e métodos de seleção dos controles.

**Ajustado para sexo (+), ajustado para sexo e idade (++), ajustado para outras variáveis além de sexo e idade (+++).

APÊNDICE E

Apêndice E. Critérios para avaliação do desenho e análise dos dados de estudos epidemiológicos de níveis de chumbo em sangue e biomarcadores de estresse oxidativo na população ocupacionalmente exposta ao chumbo.

	Exposição ao chumbo acessada individualmente	Método amostragem [*]	Desfechos baseados em testes objetivos/critérios padronizados em ≥ 90% dos participantes do estudo	Autores apresentaram comparações internas entre os participantes do estudo	Ajustes ^{**}	Critérios de exclusão e coleta de dados similares para todos os participantes do estudo	Taxa de resposta para não casos foi de ao menos 70%
Redon-Ramirez et al. (2014)	S	S	S	S	+	S	S
Mazumdar and Goswami (2014)	S	S	S	S	++	I	S
Singh et al. (2013)	S	S	S	S	+++	S	S
Kasperczyk et al. (2013a)	S	S	S	S	+	S	S
Kasperczyk et al. (2013b)	S	S	S	S	++	S	S
Kasperczyk et al. (2013c)	S	S	S	S	++	S	S
Kasperczyk et al. (2013d)	S	S	S	S	+	S	S
Kasperczyk et al. (2012)	S	S	S	S	+	S	S
Feksa et al. (2012)	S	S	S	S	N	S	S
Conterato et al. (2011)	S	S	S	S	+++	S	S
Permpongpaibonn et al. (2011)	S	S	S	S	++	S	S
Malekirad et al. (2010)	S	S	S	S	+	S	S
Grover et al. (2010)	S	S	S	S	+++	S	S
Kasperczyk et al. (2009)	S	S	S	S	+	S	S
Mohammad et al. (2008)	S	S	S	S	++	S	S
Khan et al. (2008)	S	S	S	S	++	S	S
Ergurhan-Ilhan et al. (2008)	S	S	S	S	+++	S	S
Garcon et al. (2007)	S	S	S	S	+++	S	S
Patil et al. (2006 a)	S	S	S	S	N	S	S
Patil et al. (2006 b)	S	S	S	S	N	S	S
Han et al. (2005)	S	S	S	S	+++	S	S
Kasperczyk et al. (2004 a)	S	S	S	S	N	S	S
Kasperczyk et al. (2004 b)	S	S	S	S	+	S	S
Oktem et al. (2004)	S	S	S	S	N	S	S
Gurer-Orhan et al. (2003)	S	S	S	S	+++	S	S
Yucebilgic et al. (2003)	S	I	S	S	+	I	S
Wasowicz et al. (2001)	S	S	S	S	N	I	S
Ye et al. (1999)	S	I	I	S	+++	I	I
Tenchova et al. (1997)	S	I	S	S	+++	I	I
Costa et al. (1997)	S	I	S	S	+	I	S
Chiba et al. (1996)	S	I	S	S	+	I	N
Solliway et al. (1996)	S	S	S	S	+++	S	S
Sugawara et al. (1996)	S	N	I	S	N	I	I
Ito et al. (1985)	S	S	S	S	+	S	N
Monteiro et al. (1985)	S	I	S	S	N	I	S
Roels et al. (1975)	S	I	S	S	N	I	S

Abreviações: —, não se aplica; I, indefinido; N, não; S, sim.

^{*}Inclui critério diagnóstico para identificar casos e métodos de seleção dos controles.

^{**}Ajustado para sexo (+), ajustado para sexo e idade (++), ajustado para outras variáveis além de sexo e idade (+++).


ANEXO

**Parecer Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres
Humanos**



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

Universidade Estadual de Londrina/ Hospital Universitário Regional Norte do Paraná
Registro CONEP 268

Parecer de Aprovação Nº 236/10 CAAE Nº 0192.0.268.000-10 FOLHA DE ROSTO Nº 368859	Londrina, 19 de outubro de 2010.
PESQUISADOR: REGINA KAZUE TANNO DE SOUZA CCS/DEPARTAMENTO DE SAÚDE COLETIVA	
Prezada Senhora: O "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina/ Hospital Universitário Regional Norte do Paraná" (Registro CONEP 268) – de acordo com as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto: <p align="center">“DOENÇAS CARDIOVASCULARES NO ESTADO DO PARANÁ: MORTALIDADE, PERFIL DE RISCO, TERAPIA MEDICAMENTOSA E COMPLICAÇÕES.”</p>	
Situação do Projeto: APROVADO Informamos que deverá ser comunicada, por escrito, qualquer modificação que ocorra no desenvolvimento da pesquisa, bem como deverá apresentar ao CEP/UEL relatório final da pesquisa.	
<p align="center">Atenciosamente,</p>  <p align="center">Prof.ª. Dra. Alexandrina Aparecida Maciel Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisa - CEP/UEL</p>	