



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

ANA LÍVIA CARVALHO DA SILVA FUKUSHIGUE

**NÍVEIS DE MANGANÊS EM SANGUE E FATORES ASSOCIADOS EM
POPULAÇÃO URBANA COM 40 ANOS OU MAIS EM MUNICÍPIO DO
SUL DO BRASIL**

ANA LÍVIA CARVALHO DA SILVA FUKUSHIGUE

**NÍVEIS DE MANGANÊS EM SANGUE E FATORES ASSOCIADOS EM
POPULAÇÃO URBANA COM 40 ANOS OU MAIS EM MUNICÍPIO DO
SUL DO BRASIL**

Versão final da Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação *Stricto Sensu* em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina (UEL) como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Monica Maria Bastos Paoliello

Londrina
2014

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

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

F961n Fukushigue, Ana Livia Carvalho da Silva.
Níveis de manganês e fatores associados em população urbana
com 40 anos ou mais em município do sul do Brasil / Ana Livia
Carvalho da Silva Fukushigue. – Londrina, 2014.
90 f. : il.

Orientador: Mônica Maria Bastos Paoliello
Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual
de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-
Graduação em Saúde Coletiva, 2014.
Inclui bibliografia.

1. Manganês – Teses. 2. Sangue– Teses. 3. Exposição – Teses. 4.
População– 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 LÍVIA CARVALHO DA SILVA FUKUSHIGUE

**NÍVEIS DE MANGANÊS EM SANGUE E FATORES ASSOCIADOS EM POPULAÇÃO
URBANA COM 40 ANOS OU MAIS EM MUNICÍPIO DO SUL DO BRASIL**

Versão final da Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação *Stricto Sensu* em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Londrina (UEL) como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA

Profª. Dra. Monica Maria Bastos Paoliello
UEL – Londrina - PR

Prof. Dr. Eduardo Mello de Capitani
UNICAMP – Campinas - SP

Prof. Dr. Tiago Severo Peixe
UEL – Londrina - PR

Londrina, 13 de março de 2014.

***“Caminhante, não há caminho. O
caminho se faz ao caminhar!”***

*do poema **Cantares** de
Antonio Machado*

AGRADECIMENTOS

Grata ao Poder Superior que me concedeu o dom da vida e me presenteou com um espírito desbravador capaz de abrir passagens e conquistar grandes feitos como esse.

Ao meu núcleo familiar, pais e irmãos, meu suporte emocional. Obrigada pelos cuidados, pela doação constante, por me incentivarem ir sempre além.

Ao meu filho amoroso, pelos beijinhos e abraços espontâneos que, a cada dia, me convencem que a maternidade foi, sim, um fator crucial para que eu avançasse enquanto ser humano.

Ao meu marido, pela paciência e compreensão, por compartilhar os meus sonhos e se esforçar para que juntos os realizemos.

À minha orientadora, pela paradoxal leveza e força nas palavras, pelo comportamento cristão e pelas gentilezas. Obrigada por despertar em mim o gosto pela pesquisa e por acreditar no meu potencial.

Aos membros de minha banca, pelas pertinentes e gentis contribuições oriundas de uma admirável maturidade intelectual e profissional a qual pretendo, um dia, alcançar.

Aos meus colegas do mestrado, pela convivência saudável a qual tive a felicidade de construir verdadeiras amizades.

Aos meus professores que me proporcionaram inúmeras reflexões, desconstruíram e reconstruíram minhas convicções e assim me retiraram, por momentos diversos, da mecanicidade da vida.

À CAPES, pela bolsa concedida e a oportunidade de me dedicar com afinco à pós-graduação.

Aos amigos de longa e curta jornada, aos conhecidos e desconhecidos que, involuntariamente, em algum momento desse meu itinerário, me (re) animaram com a analgesia de um sorriso e/ou de um simples olhar.

Obrigada!

FUKUSHIGUE, Ana Livia Carvalho da Silva. **Níveis de manganês e fatores associados em população urbana com 40 anos ou mais em município do Sul do Brasil.** 2014. 90f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná.

RESUMO

O manganês (Mn) é um elemento traço essencial. Porém, em determinadas concentrações pode ser tóxico à saúde humana. Os efeitos adversos ocasionados por altas exposições ao Mn, principalmente em ambientes ocupacionais, são bem conhecidos e documentados. Entretanto, os relacionados à exposição ambiental, apesar de epidemiologicamente evidentes, são poucos conhecidos. Nesse contexto, os estudos de biomonitorização humana podem ser usados para identificar e quantificar a exposição e o risco ao metal. Diante disso, esse estudo objetivou estabelecer os níveis basais de Mn em sangue e verificar a ocorrência de uma possível associação entre os níveis sanguíneos de Mn e fatores sociodemográficos, econômicos, relacionados ao estilo de vida e hipertensão. Trata-se de um estudo transversal de base populacional, com uma amostra representativa, integrante do projeto “Doenças Cardiovasculares no Estado do Paraná: mortalidade, perfil de risco, terapia medicamentosa e complicações”- VIGICARDIO. Investigou-se 958 indivíduos de 40 anos ou mais, residentes em uma área urbana de um município do sul do Brasil. As concentrações sanguíneas de Mn foram determinadas pela técnica de Espectrometria de Massas com Plasma de Argônio indutivamente Acoplado (ICP-MS). A pressão arterial sistólica e diastólica foi aferida por meio do equipamento digital Omron HEN 742 de acordo com as orientações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. A média e a mediana referente aos níveis sanguíneos de Mn foram 12,6 e 12,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivamente. Verificou-se que os níveis de Mn tendem a diminuir com a idade ($p < 0,05$). No entanto, não houve correlações entre as concentrações do metal e as demais variáveis. O presente estudo contribui para a determinação dos valores basais de Mn em sangue na população urbana no Brasil, o que é fundamental para a identificação de grupos populacionais de risco, quando apresentarem desvios em relação à média da população. Este estudo reforça o caráter preventivo da Saúde Ambiental.

Palavras-chave: Manganês. Sangue. Exposição. População. Monitorização.

FUKUSHIGUE, Ana Livia Carvalho da Silva. **Manganese levels in blood and associated factors in urban population aged 40 or more in a city in the Southern Brazil.** Londrina, Brazil, 2014. 90f. Dissertation (Master's in Public Health) – Londrina State University, Parana.

ABSTRACT

Manganese (Mn) is an essential trace element needed for human health at specific concentrations. The adverse effects caused by exposure to high Mn are well known and documented. However, the environment exposures are little known. Human biomonitoring studies are used to identify and quantify the exposure and risk to metal. Therefore, this study aims to establish the background levels of Mn in blood in urban population aged 40 or over in a city in the south of Brazil and check for a possible association between the Mn levels in blood and the social-demographic, lifestyle and high blood pressure variables. This is a cross-sectional population-based study was conducted with 958 subjects aged 40 years or older, residing in an urban area in a city in southern Brazil. Manganese concentration in blood was determined by Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry Technique (ICP-MS). Systolic and diastolic blood pressure were measured with digital equipment Omron HEN 742 according to the standards set by VI Brazilian Guidelines on Hypertension. The mean and median for manganese in blood in the total population were 12.6 and 12.3 µg/L, respectively. Mn tended to decrease in association of age ($p < 0,05$). No correlation between the concentration of manganese and others variables. This study contributes to the determination of baseline values for manganese in blood in urban population in Brazil, which is pivotal for the identification of population groups at risk, when presenting deviations in relation to the population mean. This study reinforces the preventive character of Environmental Health.

Keywords: Manganese. Blood. Exposure. Population. Monitoring.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Localização do município de Cambé, Paraná, Brasil.....	33
Figura 2 - Sistemática de amostragem dos setores censitários, Cambé, Paraná, 2011	35
Figura 3 - Processo de amostragem.....	36
Figura 4 - Intervalo de Referência 95% ($\mu\text{g.L}^{-1}$) para a população geral, feminina e masculina, sem exposição ocupacional ao manganês, residentes na área urbana de Cambé, Paraná, Brasil.....	47
Figura 5 - Distribuição dos níveis basais de manganês em sangue ($\mu\text{g.L}^{-1}$) da população geral com 40 anos ou mais, Município de Cambé, Paraná, Brasil	48
Figura 6 - "Box plot" para níveis de manganês no sangue na população geral com 40 anos ou mais, Município de Cambé, Paraná, Brasil.....	48
Figura 7 - "Box plot" para níveis de manganês no sangue, segundo faixa etária, na população geral com 40 anos ou mais, Município de Cambé, Paraná, Brasil	51
Figura 8 - Mapa de Cambé e municípios vizinhos com a localização das bacias hidrográficas amostradas e os respectivos pontos de coleta onde se observam as concentrações de manganês em $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou PPB.....	57
Figura 9 - Concentrações de manganês em sedimentos fluviais no estado do Paraná com destaque para o município de Cambé	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Propriedades físico-químicas do manganês e alguns de seus compostos	19
Quadro 2 - Principais fungicidas comerciais que apresentam manganês em sua fórmula	21
Quadro 3 - Valores Máximos Permitidos (VMPs) de manganês em águas subterrâneas para cada um dos usos considerados preponderantes e os limites de quantificação praticáveis (LQP) aceitáveis	24
Quadro 4 - Ingestão Diária Recomendada (IDR) do manganês em diferentes grupos populacionais	25
Quadro 5 - Alguns dos tipos de respiradores de acordo com nível atmosférico de manganês no ambiente de trabalho	27
Quadro 6 - Variáveis para caracterização da população de estudo.....	39
Quadro 7 - Descritores utilizados na investigação dos níveis sanguíneos de Mn em população geral.....	43
Quadro 8 - Descritores utilizados na investigação de fatores sociodemográficos, econômicos e de estilo de vida associados às variações de Mn em sangue	44
Quadro 9 - Comparação entre os níveis médios de manganês em populações não expostas ocupacionalmente ao metal	53
Quadro 10 - Comparação entre a estimativa de níveis de manganês em sangue no presente estudo e em outro estudo nacional.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Caracterização da população de estudo, Município de Cambé, Paraná, Brasil.....	46
Tabela 2 -Níveis de manganês, de acordo com variáveis de interesse, na população geral com 40 anos ou mais, Município de Cambé, Paraná, Brasil	50
Tabela 3 -Resultado da regressão linear simples relativa à associação significativa ($p \leq 0.05$) entre os níveis sanguíneos de manganês e a faixa etária	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg.L-1	Microgramas por litro
ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
C	Ceiling
C9H7MnO3	Manganês tricarbonil ciclopentadienil
CCS	Centro de Ciências da Saúde
CETESB	Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental
CONAMA	Conselho Nacional do Meio Ambiente
EPI	Equipamento de proteção individual
GO	Goiás
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICP-MS	Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry
IDLH	Immediately Dangerous to Life or Health concentrations
IDR	Ingestão Diária Recomendada
IPARDES	Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social
LQP	Limites de Quantificação Praticáveis
MG	Minas Gerais
MMT	Manganês tricarbonil ciclopentadienil
Mn	Manganês
MnDPDP	Mangafodipir trissódio
MnSOD	Superóxido dismutase dependente de manganês
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NR	Norma Regulamentadora
OSHA	Occupational Safety and Health Administraton
PA	Pressão arterial
PA	Pará
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PEL	Permissible Exposure Limit

PR	Paraná
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REL	Recommended Exposure Limit
RS	Rio Grande do Sul
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido dismutase
SP	São Paulo
STEL	Short Term Exposure Limit
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TWA	Time-weighted average
UEL	Universidade Estadual de Londrina
VIGICARDIO	Projeto Doenças Cardiovasculares no Estado do Paraná: [...]
VMP	Valor Máximo Permitido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
2.1	HISTÓRICO.....	18
2.2	PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO MN	19
2.3	USO E APLICAÇÕES DO MN	21
2.4	EXPOSIÇÃO AMBIENTAL AO MN (AR, ÁGUA E SOLO)	22
2.5	EXPOSIÇÃO VIA ALIMENTOS	24
2.6	EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL.....	25
2.7	TOXICOCINÉTICA DO MN	27
2.8	TOXICODINÂMICA DO MN	30
3	OBJETIVOS	32
3.1	OBJETIVO GERAL.....	32
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4	MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1	DELINEAMENTO	33
4.2	LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	33
4.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRAGEM	33
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA AMOSTRA	37
4.4.1	Critérios de Inclusão	37
4.4.2	Critérios de Exclusão.....	37
4.5	ETAPAS ANTERIORES À COLETA DE DADOS	37
4.5.1	Seleção e Treinamento dos Entrevistadores	37
4.5.2	Estudo Piloto.....	37
4.6	COLETA DE DADOS	38
4.7	VARIÁVEIS DE ESTUDO	38
4.7.1	Variável Dependente	38
4.7.2	Variáveis Independentes	39

4.7.3	Variáveis Relacionadas ao Estilo de Vida.....	40
4.8	ANÁLISES LABORATORIAIS.....	40
4.8.1	Instrumentação.....	40
4.8.2	Preparação da Amostra	41
4.8.3	Validação da Metodologia	41
4.9	PROCESSAMENTOS DOS DADOS	41
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
4.11	LEVANTAMENTO DO ESTADO DA ARTE	42
5	ASPECTOS ÉTICOS.....	45
6	RESULTADOS	46
7	DISCUSSÃO	54
7.1	ESTIMAÇÃO DOS VALORES SANGUÍNEOS BASAIS DE MN EM DIFERENTES ESTUDOS.....	54
7.2	ANÁLISE GEOQUÍMICA DO MN NA REGIÃO DE CAMBÉ	56
7.3	NÍVEIS SANGUÍNEOS DE MN E FATORES ASSOCIADOS.....	59
7.4	DERIVAÇÃO E PROPOSIÇÃO DOS VALORES E INTERVALOS DE REFERÊNCIA	60
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
	REFERÊNCIAS.....	64
	APÊNDICES	69
	APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	70
	APÊNDICE B - Formulário Estruturado (Instrumento de Coleta de Dados)	71
	APÊNDICE C – Estratégia de Busca 1	87
	APÊNDICE D – Estratégia de Busca 2.....	88
	ANEXOS	89
	ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética (Adendo).....	90

1 INTRODUÇÃO

O início da poluição ambiental por metais data da época da domesticação do fogo, no Período Paleolítico. Em tal cenário, pequenas quantidades de metais, liberados durante a queima da lenha, alteravam os níveis desses elementos no interior da caverna. Foi na Antiguidade que a ligação estreita entre metais, poluição e a história da humanidade foi formada. Desde os tempos antigos, os metais são conhecidos pelo homem; em certos períodos, a mineração e o comércio de recursos minerais tornaram-se características fundamentais da economia da época, portanto sinônimo de riqueza. No Império Romano, por exemplo, grandes quantidades de metais pesados foram necessários para manter o alto padrão de vida daquele momento histórico. Mais adiante, a Revolução Industrial trouxe uma demanda por metais sem precedentes e um aumento exponencial na intensidade de emissões dos mesmos em termos de quantidade de compostos metálicos tóxicos liberados no ambiente (NRIAGU, 1996). A disseminação desses elementos sob diversas composições físico-químicas, além de causar impactos negativos no meio ambiente, acomete também a saúde dos trabalhadores expostos e da população em geral (GOYER et al., 2004). Isto acontece devido à potencialidade tóxica dos metais observada em determinadas concentrações e atribuída à habilidade destes se ligarem a sistemas biológicos e interferirem nas funções metabólicas de algumas substâncias orgânicas. Entre esse rol de metais potencialmente tóxicos, os metais nutricionalmente essenciais também apresentam risco para a saúde, uma vez que podem causar efeitos tóxicos em níveis acima dos necessários para uma nutrição ideal (GOYER et al., 2004).

O manganês (Mn) é um elemento-traço essencial, isto é, necessário em quantidades específicas à saúde do homem. Nos sistemas biológicos, o metal encontra-se conjugado com determinadas proteínas na conformação denominada metaloproteínas. Essa categoria compõe essencialmente os sistemas enzimáticos e apresenta função estrutural, de armazenamento e de transporte. Dentre as enzimas que contêm Mn, incluem-se a arginase, a piruvato carboxilase e a superóxido dismutase dependente de Mn (MnSOD). A capacidade de ativação do Mn, isto é, de se ligar a um substrato/proteína provocando alterações nesta conformação, apresenta função catalítica ou reguladora. Compreende-se também que o Mn é um nutriente essencial porque desempenha importante papel na mineralização dos ossos,

no metabolismo energético e proteico, na regulação metabólica, na proteção celular contra radicais livres e na formação de glicosaminoglicanos (ATSDR, 2012). No entanto, vale ressaltar que, dados os efeitos tóxicos atribuídos ao Mn, a sua presença em quantidades que excedem às requeridas para desempenhar suas funções biológicas reforçam a estreita fronteira entre a natureza essencial e tóxica deste elemento (FRAGA, 2005).

Ademais, apesar de ser frequentemente descrito como um metal puro de cor prateada, sua ocorrência na natureza acontece de forma conjugada com outras substâncias como o oxigênio, enxofre e cloro (ATSDR, 2012). O Mn é um metal ubíquo no meio ambiente e compreende cerca de 0,1% da crosta terrestre; está presente como material particulado em suspensão no ar e dissolvido na água (WHO, 2004). A sua concentração varia conforme o grau de poluição local e inúmeros fatores podem contribuir para a alteração dos níveis normais desse metal no ambiente. Dentre eles, podemos citar: a erosão do solo contendo Mn, a proximidade com fontes emissoras industriais e o uso de aditivo contendo Mn (MMT) na gasolina (ATSDR, 2012).

A exposição humana ao Mn pode ocorrer a partir de fontes naturais e antropogênicas. Dentre as fontes naturais, a ingestão de alimentos a exemplo dos grãos, castanhas e suplementos nutricionais caracteriza-se como via de exposição populacional comum (ATSDR, 2012). As fontes antropogênicas são referências significativas de emissão de vários metais para o ambiente e, nesse contexto, as áreas de mineração e o processamento industrial detêm considerável importância e impacto (MARTINS, 2003). Para o ser humano, as vias de exposição mais importantes são a oral (dieta) e a inalação de ar contendo Mn (ATSDR, 2012).

Diante disso e sabendo que tais materiais particulados estão presentes em altas concentrações em ambientes ocupacionais bem como em suas proximidades, quiçá impactando uma área de abrangência maior, entende-se que a exposição acontece de forma direta para os trabalhadores e indireta para a população geral. A exposição ocupacional ao Mn ocorre em atividades de fundição de ferro-ligas, de siderúrgicas e de soldagem, dentre outras (WHO, 2004). Esses trabalhadores são conhecidos pelo alto risco de desenvolverem um padrão de sinais e sintomas relacionados a um prejuízo do sistema nervoso central (KIM; LEE, 2011).

A literatura acerca da exposição ocupacional é extensa. Por outro lado, a investigação sobre o estado da arte nos permite inferir que o interesse pelo estudo de

efeitos adversos relativos à exposição da população geral ao Mn é gradativamente crescente (KIM; LEE, 2011; NUNES et al. 2010; BOCCA et al., 2010; OHASHI et al., 2006). No Brasil, por exemplo, Menezes-Filho et. al (2011) estudaram a exposição de crianças que moravam em áreas próximas a uma fonte emissora de Mn, numa cidade próxima à Salvador, Bahia. As descobertas do grupo confirmaram que altas concentrações de Mn encontradas nos cabelos das crianças estavam associadas com um desempenho cognitivo deficitário relacionado especialmente ao domínio verbal (MENEZES-FILHO et. al, 2011).

É importante mencionar que a exposição ocupacional e da população geral apresentam características intrínsecas, distintas entre si. No ambiente ocupacional, por exemplo, as concentrações às quais os trabalhadores estão expostos são mais elevadas que na exposição da população geral. Os níveis do contaminante (ex.: metal) no local de trabalho, a jornada diária, a duração e a frequência da exposição ao longo da vida profissional, bem como as condições de temperatura, umidade e ventilação no ambiente de trabalho retratam o cenário vivenciado pelos trabalhadores (KUNO, ROQUETTI E UMBUZEIRO, 2009). Embora a população geral possa estar exposta a contaminantes provenientes da mesma fonte ocupacional, essa exposição caracteriza-se por níveis mais baixos, muitas vezes de difícil detecção. Entretanto, a exposição da população ao agente tóxico pode chegar a 24 horas por dia. Portanto, a avaliação da exposição a contaminantes ambientais, além dos seus efeitos na população geral que inclui grupos susceptíveis, deve ser conduzida de maneira criteriosa, utilizando-se toda a informação toxicológica, epidemiológica e ambiental disponível (KUNO, ROQUETTI E UMBUZEIRO, 2009).

Nesse contexto, ressalta-se a relevância dos estudos de biomonitorização, uma vez que são indispensáveis para mostrar o quanto o ser humano absorveu da substância química investigada, presente no ambiente. Além disso, esses estudos são utilizados no estabelecimento e revisão dos limites de exposição ocupacional, na avaliação e gerenciamento de riscos conduzindo às estimativas mais acuradas e à adoção de medidas mais adequadas de prevenção (KUNO; ROQUETTI; GOUVEIA, 2010).

Na concepção de Kuno, Roquetti e Gouveia (2010), o objetivo maior dos estudos de biomonitorização refere-se à avaliação da exposição humana às substâncias químicas de interesse para a saúde pública e à identificação das populações em risco. Diante disso e em razão das especificidades de cada população e exposição torna-se necessário definir valores de referência para os principais contaminantes de importância no Brasil.

Nesse contexto, a escolha do Mn – objeto de nosso estudo – preenche os requisitos preconizados pelos autores cuja recomendação permeia os seguintes aspectos:

- Toxicidade;
- Ocorrência na região;
- Disponibilidade de biomarcadores;
- Exequibilidade analítica.

Assim sendo, o presente estudo de base populacional, com uma amostra representativa, visa contribuir para a determinação dos níveis sanguíneos de manganês na população geral, bem como fornecer subsídio para decisões em saúde. Além de reconhecer que a Saúde Ambiental, como parte da Saúde Pública, dentre seus inúmeros propósitos, visa à proteção contra os efeitos adversos de metais tóxicos - como o Mn - garantindo o equilíbrio essencial à saúde humana, desvelando, dessa forma, o seu caráter preventivo.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Histórico

A primeira utilização do manganês data dos primórdios da humanidade. No período Paleolítico, o homem já utilizava o dióxido de Mn como pigmento para suas pinturas rupestres. Posteriormente, na Grécia Antiga, os espartanos usaram o minério de ferro que contém Mn na fabricação de suas armas, o que explica, na época, a tecnologia bélica qualitativamente superior à de seus inimigos. Na Antiguidade, o manganês logo foi relacionado à produção de vidro, sendo utilizado para esse fim pelos romanos e egípcios (MHRP, 2003?).

Em meados do século XVII, o alemão Glauber obteve o primeiro sal de Mn – o permanganato. Um século mais tarde aproximadamente, o óxido de Mn tornou-se a base para a produção de cloro. No entanto, apesar dos avanços, o manganês só foi reconhecido como elemento em 1774, quando foi isolado pelo sueco Scheele. No início do século XIX, cientistas britânicos e franceses consideraram o uso do Mn na fabricação do aço com patentes obtidas em 1799 e 1808 na Grã Bretanha. Mais adiante, um pesquisador alemão observou as influências positivas que a participação do Mn confere à liga metálica no que se refere ao aumento da dureza, maleabilidade e resistência do material. Desde então, a produção de ferromanganês começou a ser aperfeiçoada, permitindo a introdução da indústria siderúrgica na Idade Contemporânea (MHRP, 2003?).

Além do envolvimento do Mn com a siderurgia, na segunda metade do século XIX a pilha seca foi inventada. Por conseguinte, a demanda do Mn aumentou devido à inserção das baterias no mercado mundial. Sendo assim, a história do Mn no século XX pode ser compreendida como um fluxo de novos processos e aplicações relacionados aos ramos metalúrgico e químico; impactando significativamente os mercados diversos de praguicidas agrícolas, fungicidas, circuitos eletrônicos, produtos de consumo, dentre outros (MHRP, 2003?).

2.2 PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DO MN

O manganês é um metal de transição do grupo VIIb da Tabela Periódica. O número atômico (Z) é igual a 25 e a massa atômica (A) relativa corresponde a 54,938. Apresenta várias formas de oxidação (0 a 7+), porém os compostos mais comuns são formados nos estados de oxidação +2, +3 e +7. Após o ferro e o titânio, é o metal de transição mais abundante na crosta terrestre. Devido à sua configuração eletrônica, possui algumas peculiaridades. O quadro 1 sumariza as principais propriedades físico-químicas do manganês e alguns de seus compostos (BARCELOUX, 1999).

Quadro 1 - Propriedades físico-químicas do manganês e alguns de seus compostos

	Fórmula molecular	Peso molecular	Estado físico	Ponto de fusão (°C)	Ponto de ebulição (°C)	Pressão de vapor	Reatividade	Solubilidade
Manganês	Mn	54,94	sólido	1244	1962	1 mmHg a 1292 °C	Reage com peróxidos de hidrogênio e ácidos	Dissolução em ácido mineral, decompõe em água
Dicloreto de Mn	MnCl ₂	125,85	sólido	650	1190	-	-	Muito solúvel em água; solúvel em álcool
Dióxido de Mn (II)	MnO ₂	86,94	sólido	535	-	-	Oxidantes e alumínio (aquecimento)	Solúvel em ácido clorídrico, insolúvel em água

Tetróxido de Mn	Mn ₃ O ₄	228,81	sólido	1564	-	-	-	Insolúvel em água, solúvel em ácido clorídrico
Sulfato de Mn	MnSO ₄	151,00	sólido	700	Decompõe a 85	-	-	Solúvel em água e álcool
Permanganato de potássio	KMnO ₄	158,04	sólido	< 240 (decomposição)	-	-	-	Solúvel em água, acetona e ácido sulfúrico
Mn Etilenobisditiocarbamato (Maneb)	C ₄ H ₄ MnN ₂ S ₄	265,31	Pó	Decompõe com aquecimento	-	-	Reage com ácidos	Solúvel em clorofórmio, levemente solúvel em água
Mn Etilenobisditiocarbamato (polimérico) (Mancozeb)	C ₄ H ₄ MnN ₂ S ₄ . C ₄ H ₆ N ₂ S ₄ Zn	541,03	Pó	Decompõe sem ponto de fusão	-	-	-	Praticamente insolúvel em água e na maioria dos solventes orgânicos
Mn metilciclopentadienil tricarbonil (MMT)	C ₉ H ₇ MnO ₃	218,1	Líquido	-	232,8	-	-	Praticamente insolúvel em água; solúvel em hidrocarbonetos

Fonte: BARCELOUX, 1999

2.3 USO E APLICAÇÕES DO MN

Os compostos (inorgânicos e orgânicos) de Mn exibem uma variedade de usos. O manganês metálico é utilizado na produção de aço com o intuito de conferir à liga maior força, dureza e rigidez (ATSDR, 2012). O uso do metal para esse fim é responsável por cerca de 90% da demanda total do Mn. Outras atribuições do uso de Mn inorgânico – em menor escala - remetem à produção de baterias, palitos de fósforo, porcelanas e fabricação de vidro. Além disso, ressalta-se o potencial deste composto como precursor para a fabricação de outros derivados, sendo, por exemplo, catalisador na cloração de compostos orgânicos (MARTINS, 2003).

Com referência aos compostos orgânicos, sublinha-se a participação do Mn na composição de fertilizantes, suplementos, fabricação de cerâmicas e fungicidas. No quadro 2 destacamos os principais fungicidas comerciais que apresentam Mn em sua fórmula e seu grupo químico. A ferramenta que utilizamos para tal pesquisa é de domínio público. Trata-se do “AGROFIT online” (Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários), um banco de dados de todos os produtos agrotóxicos registrados no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, com informações do Ministério da Saúde (ANVISA) e do Ministério do Meio Ambiente (IBAMA) (AGROFIT, 2003).

Quadro 2 – Principais fungicidas comerciais que apresentam manganês em sua fórmula

Fungicida	Fórmula	Grupo químico
Manebe	$C_4H_6MnN_2S_4$	Alquilenobis (ditiocarbamato)
Mancozebe	$(C_4H_6N_2S_4Mn)_x(Zn)_y$	Alquilenobis (ditiocarbamato)

Fonte: AGROFIT, 2003

Ademais, sabe-se que o Mn participa da constituição de um dos compostos organometálicos de maior interesse prático – o manganês metil ciclopentadienil tricarbonil (MMT). O MMT ($C_9H_7MnO_3$) é um líquido volátil, laranja, insolúvel em água e com um odor herbal, utilizado como aditivo para combustíveis. Foi desenvolvido em meados do século passado para aumentar o nível de octanagem da gasolina, propiciando, dessa forma, especificidades antidetonantes ao combustível (ATSDR, 2012). No Brasil, as portarias e

resolução mais recentes expedidas pela Agência Nacional do Petróleo, Gás Naturais e Combustíveis (ANP) que regulamentam a comercialização da gasolina e de aditivos para combustíveis automotivos, bem como o controle da qualidade dos produtos datam, sequencialmente, de 1999, 2001 e 2013. A Portaria mais antiga (ANP nº 41 de 12.03.1999) “estabelece a regulamentação para a comercialização de aditivos para combustíveis automotivos e de combustíveis automotivos aditivados” (BRASIL, 1999). A Portaria ANP nº 309 de 27.12.2001 “estabelece as especificações para a comercialização de gasolinas automotivas em todo o território nacional e define obrigações dos agentes econômicos sobre o controle de qualidade do produto” (BRASIL, 2001). E, por último, a Resolução ANP nº 40 de 25.10.2013 “regula as especificações das gasolinas de uso automotivo, (...) e as obrigações quanto ao controle da qualidade a serem atendidas pelos diversos agentes econômicos que comercializam o produto em todo o território nacional” (BRASIL, 2013). Salientamos que somente os dois últimos atos legislativos (Portaria ANP nº 309 de 27.12.2001 e Resolução ANP nº 40 de 25.10.2013) mencionam a proibição de aditivos que apresentem compostos químicos à base de metais pesados, subentendendo-se, nesse contexto, a inclusão do Mn nesta classificação.

Por fim, o Mn é citado como agente de contraste específico (Mangafodipir trissódio - MnDPDP) para pâncreas e fígado na ressonância magnética, evidenciando um melhor contraste entre o tecido tumoral e o tecido normal (MARTINS, 2003).

2.4 EXPOSIÇÃO AMBIENTAL AO MN (AR, ÁGUA E SOLO)

Todas as amostras de material particulado são passíveis de conter Mn. Sabe-se que as populações que residem em áreas que não possuem fontes emissoras de Mn apresentam concentrações médias do metal (em quaisquer matrizes biológicas) menores que aquelas residentes em áreas com presença de emissão. Uma considerável proporção de Mn no material particulado (cerca de 80%) está associada às partículas cujo diâmetro é inferior a 5 μm . Dessa forma, favorecendo, a distribuição ampla do metal e a introdução facilitada no sistema respiratório (MARTINS, 2003).

Nesse contexto, a emissão veicular do MMT, usado como aditivo de gasolina, agregado à emissão industrial, pode originar concentrações significativas de Mn na

atmosfera (ATSDR, 2012). Segundo Martins (2003, p. 77), “[...] em alguns países, a combustão da gasolina contendo MMT contribui com aproximadamente 8% para os níveis de tetróxido de manganês no ambiente urbano.” O autor, ainda, reforça que as populações residentes nas proximidades de indústrias que utilizam o Mn ou de áreas de descarte de materiais industriais podem estar expostas a altos níveis do metal. Entretanto, esta exposição é menor que a dos trabalhadores diretamente envolvidos nos processos nos quais o Mn está presente.

As populações residentes em regiões com ocorrência natural do Mn podem também estar expostas a altas concentrações na água ou no solo. Nesta perspectiva, comentaremos a seguir o quadro regulatório que define os valores limites de exposição ao Mn no Brasil.

A Portaria nº 518 de março de 2004, expedida pelo Ministério da Saúde, “estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade e, dá outras providências.” Com relação ao padrão de aceitação para o consumo humano, a Portaria estabelece um Valor Máximo Permitido (VMP) para o Mn correspondente a $0,1 \text{ mg.L}^{-1}$ ($100 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$) (BRASIL, 2004). Essa Portaria foi substituída pela Portaria nº 2914 de dezembro de 2011, do Ministério da Saúde, que “dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade” cujo VMP para o Mn continua o mesmo da anterior ($0,1 \text{ mg.L}^{-1}$ ou $100 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$). Entretanto, esta Portaria define que “para os parâmetros ferro e manganês são permitidos valores superiores aos VMPs ($0,3$ e $0,1 \text{ mg.L}^{-1}$ ou 300 e $100 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$ respectivamente), desde que sejam observados os seguintes critérios: os elementos ferro e manganês estejam complexados com produtos químicos comprovadamente de baixo risco à saúde; os VMPs dos demais parâmetros de potabilidade não sejam violados; e as concentrações de ferro e manganês não ultrapassem $2,4$ e $0,4 \text{ mg.L}^{-1}$ respectivamente (BRASIL, 2011).

Em 2005, a Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB) definiu os valores orientadores para solos e águas subterrâneas no Estado de São Paulo, sendo que o valor para o Mn (em água subterrânea) foi equivalente à $400 \text{ }\mu\text{g.L}^{-1}$. A CETESB “é uma agência do governo do Estado de São Paulo responsável pelo controle, fiscalização, monitoramento e licenciamento de atividades geradoras de poluição, com a preocupação

fundamental de preservar e recuperar a qualidade das águas, do ar e do solo” (SÃO PAULO, 2005).

O Conselho Nacional do Meio Ambiente (CONAMA), em 2008, mediante Resolução nº 396, “dispõe sobre a classificação e diretrizes ambientais para o enquadramento das águas subterrâneas e dá outras providências” (BRASIL, 2008). O CONAMA é o órgão consultivo e deliberativo do Sistema Nacional do Meio Ambiente que dispõe sobre a Política Nacional do Meio Ambiente (BRASIL, 2008). O quadro 1 apresenta os Valores Máximos Permitidos (VMP) do Mn para cada um dos usos considerados preponderantes (consumo humano, dessedentação de animais, irrigação e recreação) e os Limites de Quantificação Praticáveis (LQP) considerados aceitáveis para aplicação da referida Resolução. O LQP corresponde à menor concentração de Mn que pode ser determinada quantitativamente com precisão e exatidão, pelo método utilizado.

Quadro 3 – Valores Máximos Permitidos (VMPs) de manganês em águas subterrâneas para cada um dos usos considerados como preponderantes e os limites de quantificação praticáveis (LQP) aceitáveis

VMP ($\mu\text{g.L}^{-1}$)				
Usos preponderantes da água				Limite de Quantificação Praticável (LQP)
Consumo Humano	Dessedentação de animais	Irrigação	Recreação	
100	50	200	100	25

Fonte: BRASIL. Ministério do Meio Ambiente, 2008

2.5 EXPOSIÇÃO VIA ALIMENTOS

Para a população geral, a dieta é a fonte primária de absorção do metal. Concentrações elevadas de Mn são encontradas em grãos, nozes e cereais. Porém, baixos níveis do metal podem ser detectados no leite e seus derivados, na carne bovina, nos peixes e ovos e nas frutas. Ademais, são fontes significativas de Mn os chás e folhas de vegetais

(MARTINS, 2003). Nesse sentido, no Brasil, a Resolução nº 182 de outubro de 2006 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece os níveis para ingestão alimentar diária recomendada de vitaminas, minerais e proteínas (BRASIL, 2006). No que diz respeito ao Mn, as quantidades de ingestão diária recomendadas segundo diferentes grupos populacionais podem ser consultadas no Quadro 4, a seguir (BRASIL, 2006):

Quadro 4 - Ingestão Diária Recomendada (IDR) do manganês em diferentes grupos populacionais

Grupo	Quantidade de manganês (mg)
Adultos	2,3
Lactentes (0 - 0,5 anos)	0,003
Crianças	
0,5 - 1 ano	0,6
1 - 3 anos	1,2
4 - 6 anos	1,5
7 - 10 anos	1,5
Gestante	2,0
Para lactantes	
primeiros e segundos 6 meses	2,6

Fonte: BRASIL, 2006.

Para efeitos comparativos, apontamos que o valor da Dose de Referência Alimentar estabelecido pela *Environmental Protection Agency* [EPA - Agência norte-americana de Proteção Ambiental] é de 0,14 mg/kg/dia que, por sua vez, equivale a aproximadamente 10 mg/dia para um indivíduo de 70 kg (ATSDR, 2012).

2.6 EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

No ambiente ocupacional, os trabalhadores estão diretamente expostos a fumos ou poeiras contendo Mn. De acordo com Martins (2003), tal exposição pode ocorrer, fundamentalmente, em indústrias de solda, de baterias e de fabricação de aço. Assim como durante a escavação de minas ou o processamento do minério. A aplicação de fungicidas

constitui outra fonte de exposição ocupacional importante. A via inalatória constitui a principal via de absorção na exposição ocupacional.

O *National Institute for Occupational Safety and Health* [NIOSH, Instituto Nacional de Segurança e Saúde Ocupacional] é responsável por desenvolver e revisar periodicamente os limites de exposição ocupacional nos Estados Unidos. Este órgão norte-americano também recomenda medidas preventivas mais adequadas para reduzir ou eliminar os efeitos adversos para a saúde. Estas recomendações são, então, publicadas e transmitidas para a *Occupational Safety and Health Administration* [OSHA, Administração de Segurança e Saúde Ocupacional] que, por sua vez, tem a missão de transformá-las em normas legais (NIOSH, 2011). Os limites de exposição ocupacional recomendados pelo NIOSH e OSHA são:

- NIOSH REL (*Recommended Exposure Limit* – Limite de Exposição Recomendada): TWA (*time-weighted average* – média ponderada pelo tempo) 1 mg/m^3 , STEL (*Short Term Exposure Limit*) 3 mg/m^3 ;

- OSHA PEL (*Permissible Exposure Limit* – Limite de Exposição Permitido): C (*Ceiling* – valor teto) 5 mg/m^3 .

A NIOSH estabelece ainda o IDLH (*Immediately Dangerous to Life or Health concentrations* – concentrações imediatamente perigosas à vida ou à saúde) para o Mn igual a 500 mg/m^3 .

No que diz respeito à inalação de compostos e fumos de Mn, o NIOSH recomenda o uso de respiradores específicos dependendo da concentração atmosférica de Mn. No quadro 5 reunimos as indicações de alguns tipos de respiradores de acordo com as concentrações atmosféricas de Mn presentes no ambiente de trabalho (NIOSH, 2011), segundo o NIOSH.

Quadro 5 - Alguns dos tipos de respiradores de acordo com nível atmosférico de Mn no ambiente de trabalho

Concentração de Mn (mg/m ³)	Respiradores recomendados
Acima de 10	Uso de máscara e respirador com suplemento de ar
Acima de 25	Uso de respirador com suplemento de ar de fluxo contínuo/Uso de purificador de ar motorizado com alta eficiência na filtração das partículas
Acima de 50	Uso de respirador autossuficiente com máscara facial completa/com suprimento de ar com máscara fácil completa
Acima de 500	Uso de respirador com suplemento de ar operado em modo de pressão positiva
Caso de emergência ou entrada planejada em ambiente de concentrações desconhecidas ou em condições de IDLH*	Uso de respirador autossuficiente com máscara facial completa operado em modo de pressão positiva
Situação de fuga	Uso de aparelho apropriado de respiração autônoma

Fonte: NIOSH, 2011

*IDLH: concentração imediatamente perigosa à vida ou à saúde - representa a máxima concentração no ar de substância na qual um trabalhador saudável, do sexo masculino, pode ficar exposto por 30 minutos e ainda ser capaz de escapar sem perda da vida ou dano irreversível à saúde.

No Brasil, os limites de tolerância de agentes tóxicos envolvidos em operações e atividades insalubres são regidos pelas Normas Regulamentadoras (NRs). A Norma Regulamentadora nº 7 (NR – 7), que trata dos controles biológicos, não cita o manganês; em contrapartida, a NR – 15 menciona os limites de tolerância relativos à extração do minério (5 mg/m³ no ar para jornada de até 8 horas por dia) e às operações com Mn vinculadas à indústria (1 mg/m³ para jornada de até 8 horas por dia). Dentre outras recomendações, salienta as medidas de prevenção, controle e precauções (BRASIL, 1992).

2.7 TOXICOCINÉTICA DO MN

A absorção do Mn está intrinsecamente relacionada às vias de exposição – por inalação, oral e dérmica. O grau de absorção por inalação é determinado em função do tamanho da partícula inalada e o local de deposição nas vias respiratórias. As partículas menores de Mn são, comumente, depositadas nas vias aéreas inferiores sendo, portanto, absorvidas pelo sangue e pelos fluidos linfáticos. Por outro lado, as partículas maiores, de

tamanho nano (nanopartículas), são depositadas na mucosa nasal, sendo aí absorvidas e diretamente transportadas ao cérebro através dos nervos olfativos ou trigêmeos (ATSDR, 2012).

Uma rota alternativa às partículas depositadas no trato respiratório superior ou inferior remete à remoção dessas por transporte mucociliar para a faringe, onde são deglutidas e absorvidas no trato gastrointestinal, caracterizando, desse modo, a absorção oral. Quanto à absorção dérmica, acredita-se que seja pouco provável a absorção de Mn através da pele intacta (ATSDR, 2012).

A absorção do metal é influenciada por diversos fatores, dentre eles: a presença de ferro na dieta, os níveis de ingestão de Mn, a idade e a ingestão de bebidas alcoólicas (ATSDR, 2012).

Um estudo coreano apresentou uma associação entre elevadas concentrações sanguíneas de Mn e os níveis baixos de ferritina em uma amostra representativa da população adulta coreana (KIM; LEE, 2011). Sabe-se que a absorção oral do manganês aumenta em condições de deficiência de ferro e esse evento pode apresentar variações entre os indivíduos (GOYER; CLARKSON, 2001).

A taxa de absorção oral pode depender da forma química do Mn introduzido, entretanto, dados acerca desse tema são escassos. Entende-se que informações acerca da relação entre taxa de absorção de manganês, espécies químicas e tamanho das partículas seriam úteis na avaliação de risco à saúde humana (ATSDR, 2012).

Com relação à idade, existem algumas evidências que sugerem que a absorção gastrointestinal de Mn é dependente desse fator. Vários estudos confirmam a hipótese de que os neonatos retêm uma maior proporção de Mn se comparados aos adultos (JONES et al., 2010). Segundo os autores, a explicação advém da constatação de que, em crianças, o transporte através do intestino opera em uma taxa mais lenta (devido à imaturidade do trato gastrointestinal em formação) e/ou das mudanças na ingestão de Fe e Mn entre as distintas fases de vida do indivíduo.

Em referência ao consumo de álcool, a absorção do Mn investigada em ratos mostrou-se duas vezes maior quando submetidos à ingestão alcoólica (SIQUEIRA MEPB, 1984).

A absorção gastrointestinal é inferior a 5 % e ocorre em todo o intestino delgado. O manganês é transportado no plasma ligado à transferrina e distribuído pelo organismo. O Mn se acumula na mitocôndria, logo os tecidos que possuem quantidades maiores desta organela, como pâncreas, fígado, rins e intestinos, apresentam concentrações elevadas de Mn (GOYER; CLARKSON, 2001).

No que concerne à compreensão do transporte de Mn no cérebro através da barreira hemato-encefálica, Aschner (2000) entende que esse aspecto é melhor esclarecido quando respaldado nos seguintes processos de transporte (envolvidos na dinâmica celular do Mn no organismo): difusão facilitada, transporte ativo e transporte dependente de transferrina.

De acordo com o referido autor, o Mn atravessa a barreira hematoencefálica. O cérebro, normalmente, contém apenas uma determinada fração do metal e, tanto a deficiência quanto o excesso de Mn pode afetá-lo criticamente. Acredita-se que a deficiência de Mn pode estar associada à redução da atividade da enzima superóxido dismutase dependente de Mn (MnSOD) e da glutatona sintetase, ao passo que a exposição excessiva ao metal está correlacionada à prejuízos irreversíveis do Sistema Nervoso Central (SNC), a exemplo das desordens psicológicas e distúrbios neurológicos (ASCHNER, 2000).

Quanto à remoção do Mn do organismo, a sua meia-vida biológica é de 37 dias. A meia-vida é menor nos indivíduos com carência de ferro (cerca de 23 dias) e, ainda, mais baixa nos trabalhadores expostos ao metal, porém assintomáticos (15 dias). Os trabalhadores expostos com sintomatologia evidente relacionada à intoxicação apresentam meia vida de 34 dias. A curva de depuração do Mn apresenta dois componentes exponenciais: uma fase rápida (meia vida de 4 dias) e uma fase lenta (meia vida de 3 a 9 dias). Considera-se que 70% do Mn são eliminados na fase lenta (ATSDR, 2012).

O Mn é eliminado na bile e é reabsorvido no intestino, mas a principal rota de excreção é as fezes (GOYER; CLARKSON, 2001). Isto quer dizer que a secreção biliar é a principal via pela qual o Mn alcança o intestino onde a sua maior parte é excretada nas fezes. Uma fração menor é reabsorvida através da circulação entero-hepática (ATSDR, 2012). Dentre outras vias possíveis de eliminação, podemos considerar a secreção sudorípara, unhas, cabelo e secreção láctea (MARTINS; LIMA, 2001). Nesse contexto, sabe-se que existem evidências experimentais, em modelos animais, indicativas de que em jovens a

excreção não é bem desenvolvida podendo acarretar o aumento da retenção do elemento no organismo (ATSDR, 2012).

2.8 TOXICODINÂMICA DO MN

Dentre vários autores, Bowler et al. (2011) apontam que a exposição ocupacional a altos níveis de Mn é indicativa de prejuízo à saúde psiquiátrica, de declínio da capacidade cognitiva e de distúrbios de movimentos - similares aos da doença de Parkinson. De outro modo, Aschner (2000) afirma que esse quadro patológico denominado “manganismo” também apresenta causas associadas à exposição crônica a baixos níveis de Mn.

De acordo com Aschner (2007) o SNC é, de fato, o principal alvo de toxicidade do Mn, embora, saiba-se que os efeitos tóxicos do Mn possam prejudicar os sistemas de transporte, as atividades enzimáticas e as funções dos receptores; os mecanismos de ação do Mn, ainda, são pouco conhecidos.

Indivíduos acometidos pelo manganismo apresentam comprometimento no sistema extrapiramidal, relativo às alterações neuropatológicas nos gânglios basais. A área específica de lesão é, primariamente, o globo pálido e, de forma secundária, a substância negra (ATSDR, 2012).

Sabe-se que a dopamina é o principal neurotransmissor cerebral com maior concentração no sistema negro-estriatal; logo, acredita-se que, fatores que alterem a dopamina podem provocar alterações extrapiramidais. Portanto, a diminuição dos teores de dopamina no corpo estriado e na substância negra (constatada em sujeitos com manganismo) pode estar correlacionada à deterioração do SNC. Nesse contexto, hipotetiza-se que a implicação do Mn remeta-se à alteração da captura de dopamina na sinapse e na inibição da liberação de neurotransmissor na junção neuromuscular (MARTINS; LIMA, 2001). Paralelamente, a peroxidação lipídica é outro mecanismo relacionado à toxicidade do Mn. As concentrações de malondialdeído, produto de tal processo biológico, correlacionam-se com níveis plasmáticos de Mn. Entretanto, a sua interação bioquímica com o organismo humano, ainda, não é conhecida (YIIN, SJ.; TH, LIN; SHIH, TS. apud MARTINS, 2003).

Por outro lado, pouca atenção tem sido devotada aos efeitos tóxicos do metal no sistema cardiovascular. No tocante ao tema, Jiang e Zheng (2005) resumem dados da literatura acerca dos possíveis mecanismos de toxicidade cardiovascular induzida por Mn. Tais mecanismos de ação do Mn, sugeridos no estudo, referem-se à alteração da função do Sistema Nervoso Autônomo (SNA), à redução da atividade de determinados neurotransmissores, ao bloqueio dos canais de cálcio e ao dano mitocondrial no miocárdio.

Em conformidade com a pesquisa dos autores (JIANG; ZHENG, 2005), infere-se que qualquer modificação mínima na função do SNA acarreta consequências negativas e profundas no desenvolvimento do papel dos sistemas cardíaco e vascular, uma vez que, as funções cardiovasculares são precisamente reguladas pelo SNA. Neste cenário, o estado de oxidação do Mn tem significativa importância na citotoxicidade do metal. De acordo com os mesmos autores, o Mn^{2+} é responsável pela diminuição dos níveis celulares de dopamina. De outra forma, o Mn^{3+} detém capacidade de reduzir as concentrações de serotonina na célula (JIANG; ZHENG, 2005). Além disso, este metal essencial causa distúrbios na síntese da colinesterase, que, por sua vez, produz acúmulo de acetilcolina ocasionando alterações no ritmo cardíaco assim como na pressão sanguínea (JIANG; ZHENG, 2005).

Ainda, segundo a revisão de Jiang e Zheng (2005) o Mn também pode afetar a função cardíaca por meio do bloqueio dos canais de cálcio. O Mn apresenta elevada afinidade pelos sítios do receptor para cálcio, o que explica o efeito de inibição do Mn no respectivo canal. Nos vasos sanguíneos, essa propriedade do metal contribui com a hipotensão induzida pelo Mn. Finalmente, considera-se a mitocôndria uma organela celular cujo interior pode ser entendido como um espaço onde as interações do Mn com enzimas envolvidas na cadeia respiratória acontecem. Sabendo que quaisquer mudanças na produção de energia mitocondrial pode comprometer a função cardíaca, destaca-se a participação do Mn enquanto inibidor da atividade mitocondrial cuja função contextual relaciona-se à transferência de elétrons na produção de ATP.

Além dos efeitos tóxicos do Mn ao sistema neurológico e cardiovascular, evidências da toxicidade do metal em outros sistemas biológicos, a exemplo do sistema reprodutivo, tem sido, eventualmente, observadas. Porém, em todos eles, os mecanismos de ação do Mn ainda são uma incógnita para a ciência.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os níveis basais de Mn no sangue da população urbana com 40 anos ou mais do município de Cambé/PR;

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se existe associação entre os níveis sanguíneos de Mn e variáveis demográficas e socioeconômicas, de estilo de vida e pressão arterial;
- Derivar valores de referência para Mn em sangue na população de estudo;
- Propor intervalos de referência para Mn em sangue na população geral, feminina e masculina, sem exposição ocupacional ao Mn, participantes do estudo.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

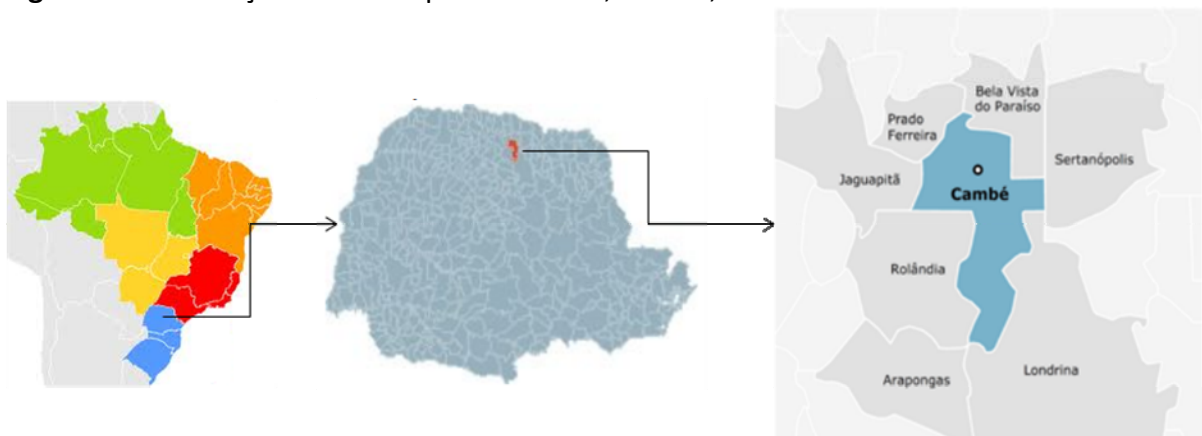
4.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal de base populacional, integrante do projeto “Doenças Cardiovasculares no Estado do Paraná: mortalidade, perfil de risco, terapia medicamentosa e complicações” – VIGICARDIO.

4.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi realizado em Cambé, município pertencente à região metropolitana de Londrina, situado no norte do Paraná (PR), sul do Brasil (Figura 1). A coleta de dados ocorreu entre os meses de fevereiro e junho de 2011.

Figura 1 – Localização do município de Cambé, Paraná, Brasil



Fonte: IPARDES, 2013

4.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO E AMOSTRAGEM

A população do estudo foi constituída por residentes da área urbana do município de Cambé, com idade igual ou superior a 40 anos. Segundo recenseamento realizado no ano de 2007, o contingente populacional do município correspondia a 92.888 habitantes, dentre os quais 30.710 (33,1%) tinham idade igual a 40 anos ou mais (IBGE, 2007).

Com base na maior prevalência de fatores de risco e na predominância da população residente na região urbana do município de Cambé (96%), o tamanho da amostra

foi calculado utilizando-se o aplicativo StatCalc do programa Epi Info 3.5.1, considerando uma proporção esperada de 50% da prevalência do desfecho (no caso deste recorte: os hipertensos), margem de erro (α) de 3% e intervalo de confiança de 95%, resultando em uma amostra de 1066 sujeitos. Prevendo-se eventuais perdas e recusas, a este número foi acrescentado 25%, totalizando, inicialmente, 1332 sujeitos a serem entrevistados.

Os 86 setores censitários da região urbana foram incluídos no estudo. O cálculo do número de pessoas a serem entrevistadas foi proporcional à quantidade de homens e mulheres de 40 anos ou mais. Para cada setor, foi definida uma cota de indivíduos segundo sexo e faixa etária, em intervalos quinquenais. Após tais procedimentos, considerando os arredondamentos para cima, a amostra final foi de 1339 sujeitos.

O mapa geográfico com a divisão por setores censitários da área urbana, com bairros, ruas e quadras (IBGE, 2010), foi utilizado para a definição das pessoas a serem entrevistadas. Partindo desse mapa e objetivando definir a rota amostral para garantir a cobertura do setor, adotou-se uma sistemática (Figura 2) cujas etapas descreveremos abaixo:

1. As quadras de cada setor censitário foram enumeradas;
2. Na quadra de nº 1 sorteou-se a esquina inicial da rota;
3. A partir da esquina eleita, o entrevistador sorteou entre o 1º e o 2º domicílio para início das visitas;
4. Após visita ao 1º domicílio, a quadra foi percorrida no sentido anti-horário, alternando os domicílios visitados na proporção de 1:2. Quando no domicílio sorteado houvesse mais de um indivíduo que atendesse a cota por sexo e faixa etária, a definição do entrevistado ocorreu por sorteio;
5. Ao finalizar o quarteirão, o entrevistador dirigiu-se à esquina mais próxima do quarteirão subsequente dando continuidade às visitas no intervalo estabelecido.

Figura 2 – Sistemática de amostragem dos setores censitários, Cambé, Paraná, 2011



Fonte: REMONDI, 2012

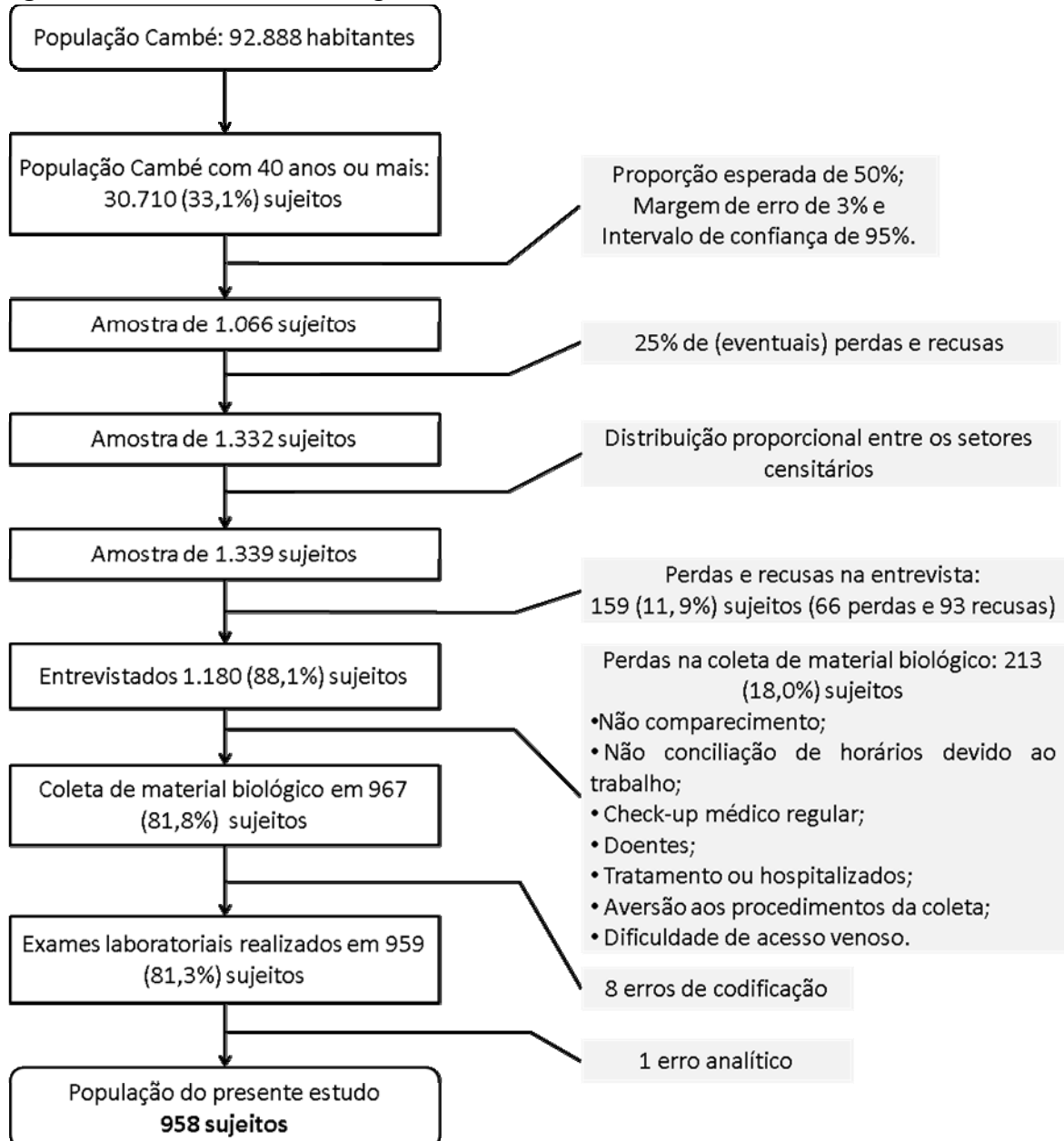
Caso o morador sorteado não estivesse presente no momento da entrevista, um contato posterior era agendado, quando possível, ou uma nova visita era realizada em horário diferente. Após 3 tentativas de contato sem sucesso ou recusa, o indivíduo foi considerado perda. As perdas e recusas, nessa etapa, corresponderam a 159 (11,9%), configurando uma nova amostra com 1180 (88,1%) entrevistados.

Na etapa posterior, referente à realização de exames laboratoriais, ocorreram 213 (18%) recusas. Dentre as razões proferidas para justificar a não anuência destacam:

- Não conciliação de horários devido ao trabalho;
- Aversão aos procedimentos da coleta;
- Encontrava-se doente, em tratamento ou internado;
- O indivíduo não foi encontrado no endereço ou nos telefones disponíveis;
- Impossibilidade de acesso venoso no momento da coleta.

Com a finalidade de reduzir o nº de perdas, para aqueles que relataram dificuldades, devido aos horários de trabalho ou por outro motivo, foi proposta a realização da coleta no local de trabalho ou no domicílio, em horários alternativos, além de coletas extras realizadas aos sábados no laboratório da Secretaria Municipal de Saúde de Cambé. Ao final dessa etapa, foi coletado material biológico de 967 (81,8%) sujeitos. Devido a alguns erros de codificação foram realizados 959 exames laboratoriais e considerando um erro analítico, a amostra populacional do nosso estudo totalizou em 958 indivíduos. O resumo do processo de amostragem pode ser observado no fluxograma contido na Figura 3.

Figura 3 – Processo de amostragem



4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DA AMOSTRA

4.4.1 Critérios de Inclusão

Indivíduos com 40 anos ou mais de idade, residentes da área urbana do município de Cambé/PR, que concordaram em participar do estudo.

4.4.2 Critérios de Exclusão

- Indivíduos elegíveis cujas condições de raciocínio e comunicação estavam comprometidas.
- Indivíduos expostos ocupacionalmente ao manganês (Mn).

4.5 ETAPAS ANTERIORES À COLETA DE DADOS

4.5.1 Seleção e Treinamento dos Entrevistadores

A seleção dos entrevistadores foi realizada entre os alunos de graduação do Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e profissionais com formação superior na área da saúde. O treinamento englobou, respectivamente, as seguintes etapas: orientação geral do projeto, abordagem na entrevista, realização de entrevistas entre os envolvidos e apresentação do manual com descrição detalhada do procedimento de coleta de dados e da aferição de medidas.

4.5.2 Estudo Piloto

O estudo piloto foi realizado em um bairro do município de Londrina com a finalidade de corrigir possíveis inadequações do formulário a ser utilizado e melhor planejar uma logística para a coleta dos exames laboratoriais.

4.6 Coleta de Dados

A coleta de dados ocorreu em dois momentos. No primeiro momento, a abordagem do indivíduo, em seu domicílio, iniciava-se pela apresentação dos entrevistadores, devidamente identificados, seguida pela explicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE A). Somente após o conhecimento do morador acerca dos objetivos da pesquisa e autorização de sua participação voluntária, começava a entrevista mediante formulário estruturado (APÊNDICE B).

Ao final da entrevista, realizou-se aferição de medidas antropométricas e de pressão arterial. A pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) foram aferidas por meio do equipamento digital Omron HEM 742. As medidas estavam em conformidade com as orientações da VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão, organizado pela Sociedade Brasileira de Hipertensão (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2010). As mensurações foram obtidas em ambos os braços e, em caso de diferença, utilizou-se como referência o braço com o maior valor para as medidas subsequentes. Foram realizadas três medidas com intervalo de um minuto entre elas. A média das duas últimas foi considerada a pressão arterial (PA) real. Caso as pressões sistólicas e/ou diastólicas obtidas apresentassem diferença maior que 4 mmHg, recomendava-se realizar novas medidas até que se obtivessem medidas com diferença inferior. A medida da PA foi verificada com o participante na posição sentada, em seu domicílio.

Após a entrevista foi agendado dia, horário e local para a realização da coleta de material biológico para os exames laboratoriais. Esta coleta – como já mencionado - aconteceu em Unidades Básicas de Saúde, igrejas e em espaços alternativos como centros de convivência social ou residência dos participantes.

4.7 VARIÁVEIS DE ESTUDO

4.7.1 Variável Dependente

Níveis sanguíneos de manganês.

4.7.2 Variáveis Independentes

Para caracterizar a população de estudo, foram consideradas as variáveis a seguir (Quadro 6) e suas respectivas categorias:

Quadro 6 – Variáveis para caracterização da população de estudo

Características	Variável	Categorias
Demográficas	<i>Sexo</i>	Feminino Masculino
	<i>Faixa Etária (anos)</i>	40 a 49 50 a 59 60 ou mais
	<i>Estado civil</i>	Vive só Vive acompanhado
	<i>Cor</i>	Branca Não branca
Socioeconômicas	<i>Anos completos de estudo</i>	0 a 3 4 a 7 8 a 11 12 ou mais
	<i>Classe Econômica ABEP*</i>	A e B C D e E
Estilo de vida	<i>Tabagismo</i>	Fumante Ex-fumante Não fumante
	<i>Consumo de álcool</i>	Consome frequentemente Consome diariamente Consome ocasionalmente Não consome
Condição de saúde	<i>Estado pressórico</i>	Normotenso Hipertenso

*As categorias da classe econômica foram estabelecidas de acordo com a classificação proposta pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP) por meio do Critério de Classificação Econômica do Brasil (CCEB) (ABEP, 2010). Esse instrumento estima o poder de compra das pessoas e famílias urbanas por meio da soma de pontos referente à posse de bens e ao grau de instrução do chefe da família.

Para investigar possíveis associações com a variável dependente do estudo, somente as variáveis de interesse – sexo, faixa etária, anos completos de estudo, classe econômica, tabagismo, consumo de álcool, estado pressórico - foram estudadas. P/ efeitos estatísticos, as variáveis relacionadas ao estilo de vida foram recategorizadas, conforme observamos abaixo:

4.7.3 Variáveis Relacionadas ao Estilo de Vida

- Tabagismo
 - Fumante
 - Não fumante

- Consumo de álcool
 - Consome
 - Não consome

4.8 ANÁLISES LABORATORIAIS

A determinação de manganês nas amostras de sangue foi realizada no Núcleo de Contaminantes Inorgânicos, do Centro de Contaminantes do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, pela técnica Espectrometria de Massas com Plasma de Argônio Indutivamente Acoplado (ICP-MS). Trata-se de um método rápido e sensível para análise de metais em baixos níveis. Nessa técnica, os elementos presentes na amostra são ionizados em um plasma induzido por gás argônio. Estas espécies iônicas são então separadas, segundo sua razão massa/carga, e quantificadas utilizando um espectrômetro de massas.

4.8.1 Instrumentação

Para a determinação de manganês em sangue foi utilizado um espectrômetro de massas com plasma de argônio indutivamente acoplado, modelo Elan DRC II, marca Perkin Elmer. Todas as medidas foram feitas em Sala Limpa, classe ISO 7.

4.8.2 Preparação da amostra

As amostras de sangue foram diluídas 20 vezes com Triton X-100 0,05% em HNO_3 0,2%. Para a calibração foi utilizado o método de adição de padrão (*matrix-matched standards*). Como padrão interno foi utilizada uma solução de escândio 5 $\mu\text{g/L}$.

Todos os procedimentos de preparação de amostra e reagentes foram feitos sob fluxo laminar classe ISO 5.

4.8.3 Validação da metodologia

Os limites de detecção e quantificação foram calculados como três e dez vezes o desvio padrão de 10 preparações de uma amostra de sangue sem adição de manganês. Os resultados obtidos foram 0,04 $\mu\text{g.L}^{-1}$ e 0,13 $\mu\text{g.L}^{-1}$ para o limite de detecção e limite de quantificação, respectivamente. Considerando-se a diluição da amostra, o limite de quantificação será de 2,60 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

A exatidão foi verificada pela adição de padrão em três níveis distintos de concentração. Os resultados obtidos foram: 98%, 98% e 100% para as concentrações de 1,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$, 3 $\mu\text{g.L}^{-1}$ e 5 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivamente. Para os três níveis de concentração estudados, a precisão foi de 1%.

4.9 PROCESSAMENTOS 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. Os arquivos criados foram comparados pelo mesmo programa e os dados discrepantes corrigidos, após consulta aos formulários.

4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram realizadas pelos programas estatísticos Bioestat (versão 5.3) e R (2013). Primeiramente, foi feita a estatística descritiva e, em seguida, a inferência estatística. Para a caracterização da população de estudo, os dados brutos foram organizados em uma tabela na qual se procurou expor, de forma sintética, as frequências de cada categoria das variáveis explicativas. Para melhor entendimento, a distribuição dos níveis sanguíneos de Mn (variável resposta) foi representada graficamente por meio de um histograma. As medidas de tendência central (mediana, média aritmética e média geométrica), de posição (quartis) e de dispersão (desvio padrão) foram calculadas para representar os parâmetros do Mn ($\mu\text{g.L}^{-1}$ em sangue) segundo as variáveis de interesse. Posteriormente, foi calculado o intervalo de confiança para média ao nível de 95% com a finalidade de subsidiar a metodologia de derivação dos valores e intervalos de referência para o Mn. Na sequência, para investigar a existência de diferenças dos níveis sanguíneos de Mn (variável dependente) entre as categorias das variáveis independentes do estudo, foram aplicados os seguintes testes de hipóteses: t-Student para as variáveis com duas categorias e Kruskal-Wallis para as variáveis com mais de duas categorias. O nível de significância estabelecido foi $\alpha=0,05$, portanto, quando $p\text{-valor} < 0,05$ verificou-se que houve diferenças significativas nos níveis de Mn no sangue entre as categorias da variável idade. Para constatar a existência de relacionamento funcional entre esse fator (idade) e desfecho (nível de manganês no sangue), foi ajustado um modelo de regressão linear simples. Como os pressupostos do modelo não foram cumpridos foi necessário fazer uma transformação na variável resposta. De acordo com o método Box Cox e considerando o valor lambda sugerido ($\lambda= 0,02$), o modelo de regressão linear simples foi ajustado para $Mn^{\lambda= 0.02}$.

4.11 LEVANTAMENTO DO ESTADO DA ARTE

Em conformidade com os objetivos do presente estudo, realizamos uma busca organizada na literatura cujas estratégias podem ser consultadas nos APÊNDICES C e D.

Para este fim, utilizamos a base de dados “PUBMED” e planejamos selecionar os estudos mediante descritores relacionados à população, à exposição e ao

desfecho de interesse. O quadro 7 e 8, compilam as palavras-chave utilizadas para investigação, respectivamente, dos níveis sanguíneos de Mn em população geral e fatores sociodemográficos, econômicos e de estilo de vida associados às variações de Mn em sangue.

Quadro 7 – Descritores utilizados na investigação dos níveis sanguíneos de Mn em população geral

População e Exposição	
population	general
subject(s)	urban
volunteer(s)	unexposed
participant(s)	no exposure
men	Environmental
women	overall
individual(s)	without occupational exposure
sample	representative
people	noninstitutionalized civilian
	no occupational exposure
Desfecho	
blood manganese	biomonitoring
level(s)	background
value(s)	baseline
interval(s)	reference
range(s)	standard
concentration(s)	mean(s)
	median(s)

Quadro 8 – Descritores utilizados na investigação de fatores sociodemográficos, econômicos, relacionados ao estilo de vida e pressão arterial associados às variações de Mn em sangue

População e Exposição	
population	general
subject(s)	urban
volunteer(s)	unexposed
participant(s)	no exposure
men	Environmental
women	overall
individual(s)	without occupational exposure
sample	representative
people	noninstitutionalized civilian no occupational exposure
Desfecho	
blood manganese	
gender	
sex	
age	
age group	
education	
study level	
smoking	
drinking	
alcohol consumption	
alcohol intake	
binge drinking	
associated factors	
related factors	
economic	
demographic	
lifestyle	
socioeconomic	
sociodemographic	
income	
social class	
blood pressure	

5 ASPECTOS ÉTICOS

Respeitados os preceitos éticos orientados pela 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).

Aos participantes foi solicitada a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido após a apresentação dos objetivos da pesquisa. Para cada entrevista foram emitidas duas cópias do termo, sendo uma delas fornecida ao entrevistado.

6 RESULTADOS

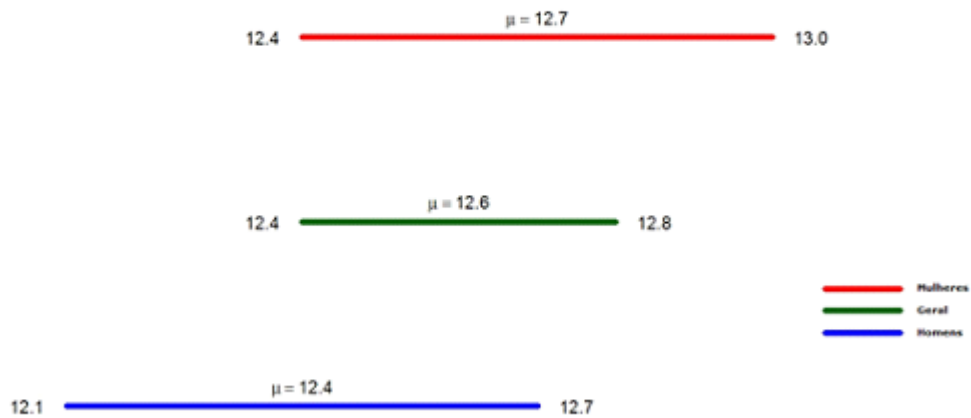
No presente estudo, foram investigados 958 sujeitos. A Tabela 1 apresenta a distribuição das frequências da população segundo as categorias das variáveis eleitas para fins de caracterização (estratificação) da amostra. A distribuição populacional entre os sexos mostrou-se aproximadamente equitativa. No que concerne à faixa etária, a categoria mais jovem (40 a 49 anos) foi mais expressiva (com 40,5%) em relação às outras. A maioria dos indivíduos relataram serem casados ou amasiados e autorreferiram ser de etnia branca. Quanto à escolaridade, quase 30% e um pouco mais de 10% dos participantes, somente, mencionaram ter frequentado, no mínimo, 8 e 12 anos completos de estudo, respectivamente. Isto quer dizer que menos da metade dos pesquisados, apenas, cursaram integralmente o nível fundamental e/ou médio do sistema de ensino brasileiro. Mais da metade dos sujeitos, de acordo com a classificação da ABEP, foram alocados na “classe C”; ademais, a maioria é de não ou ex-fumantes, não consomem bebidas alcoólicas e não apresentam hipertensão arterial.

Tabela 1 - Caracterização da população de estudo, Município de Cambé, Paraná, Brasil

Variáveis e categorias	N	%	Variáveis e categorias	N	%
Sexo	958		Classe econômica (ABEP)	956	
Feminino	532	55,5	A e B	373	39,0
Masculino	426	44,5	C	500	52,3
Faixa Etária	958		D e E	83	8,7
40 – 49	388	40,5	Tabagismo	958	
50 – 59	300	31,3	Fumante	185	19,3
≥ 60	270	28,2	Ex-fumante	269	28,1
Estado civil	958		Não fumante	504	52,6
Vive só	233	24,3	Consumo de álcool	958	
Vive acompanhado	725	75,7	Consome diariamente	38	4,0
Cor	958		Consome frequentemente	93	9,7
Branca	570	59,5	Consome ocasionalmente	235	24,5
Não branca	388	40,5	Não consome	592	61,8
Anos completos de estudo	958		Estado pressórico		
0 – 3	232	24,2	Normotenso	556	58,0
4 – 7	360	37,6	Hipertenso	391	40,8
8 – 11	269	28,1			
12 ou mais	97	10,1			

Os valores de referência - equivalentes à média ao nível de 95% de confiança - para a população geral, feminina e masculina corresponderam, respectivamente, a 12,6, 12,7 e 12,4 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Tais valores e seus respectivos intervalos podem ser verificados na Figura 4. Pode-se afirmar, com 95% de confiança, que o valor de referência para a população geral está entre 12,4 e 12,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$, para a população feminina entre 12,4 e 13,0 $\mu\text{g.L}^{-1}$ e para a população masculina entre 12,1 e 12,7 $\mu\text{g.L}^{-1}$.

Fig 4. Intervalo de referência 95% ($\mu\text{g.L}^{-1}$) para a população geral, feminina e masculina, sem exposição ocupacional ao manganês, residentes na área urbana de Cambé, Paraná, Brasil



No que se refere aos níveis sanguíneos de Mn encontrados na população estudada (valores basais), os valores mínimo e máximo foram iguais a 3,3 e 44,8 $\mu\text{g.L}^{-1}$. Na Figura 5 é possível observar que a classe cujo intervalo variou de 9 – 14 $\mu\text{g.L}^{-1}$, no qual estão contidos os valores de referência já mencionados, apresenta maior frequência entre os indivíduos. A mediana, o 1º e o 3º quartis corresponderam a 12,3, 10,3 e 14,3 $\mu\text{g.L}^{-1}$, respectivamente, para a população geral. O resumo desses valores está representado no “boxplot” abaixo. (Figura6).

Figura 5 - Distribuição dos níveis basais de manganês em sangue ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$) da população geral com 40 anos ou mais, Município de Cambé, Paraná, Brasil

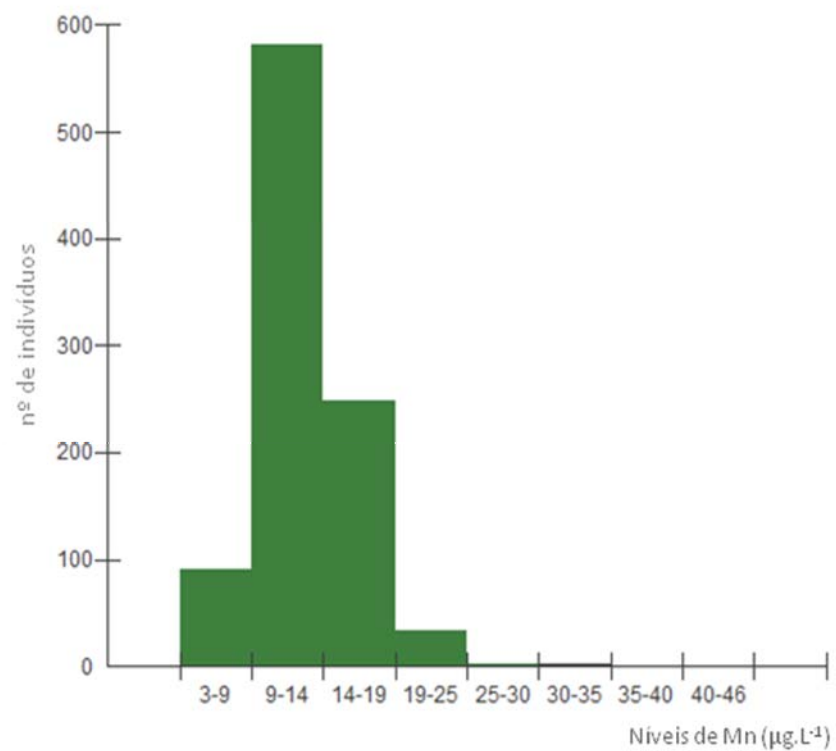
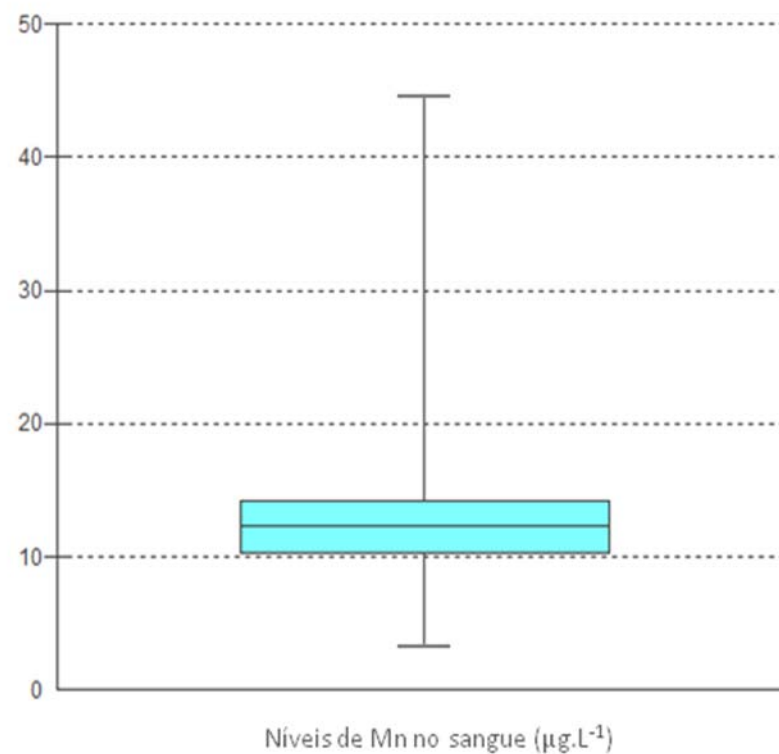


Figura 6 - "Box plot" para níveis de manganês no sangue na população geral com 40 anos ou mais, Município de Cambé, Paraná, Brasil



A Tabela 2 reúne dados acerca da distribuição de frequências da população e dos parâmetros relativos aos níveis sanguíneos de Mn (valores mínimo e máximo, quartis, mediana, média e intervalo de confiança) segundo as categorias das variáveis de interesse. Observa-se, em destaque, uma associação significativa encontrada entre a variável dependente (níveis sanguíneos de Mn) e a variável “Faixa etária”. As diferenças significativas ocorreram entre as médias das categorias mais jovem (40 a 49) e mais idosa (> 60). Esse achado pode ser observado nos “box plots” (Figura 7) que comparam as sutis diferenças entre as médias das categorias referidas as quais compõem a variável “Faixa Etária”. Na Tabela 3, o resultado da Regressão Linear Simples nos mostra que os níveis sanguíneos de Mn diminuem com o aumento da idade do indivíduo. Destacamos que para estimar os valores dos parâmetros β , considerou-se a variável independente contínua (em anos), ao invés de categorizada por faixa etária. Não houve associações significativas entre as demais variáveis.

Tabela 2 - Níveis de manganês, de acordo com variáveis de interesse, na população geral com 40 anos ou mais, Município de Cambé, Paraná, Brasil

Variáveis e categorias	N	%	Parâmetros (µg/L)					µ	IC (µ, 95%)	p-valor
			Mín.	25 th	50 th (mediana)	75 th	Máx.			
Geral	958	100,0	3,3	10,3	12,3	14,3	44,8	12,6	12,4 - 12,8	0,1582*
Sexo										
Feminino	532	55,5	3,3	10,2	12,3	14,6	44,8	12,7	12,4 - 13,0	
Masculino	426	44,5	5,5	10,6	12,2	14,0	32,0	12,4	12,1 - 12,7	
Faixa Etária										0,01288**
40 – 49	388	40,5	5,7	10,6	12,5	14,8	44,7	13,0 a	12,6 - 13,4	
50 – 59	300	31,3	4,3	10,3	12,4	14,9	32	12,5 a b	12,1 - 12,9	
≥ 60	270	28,2	3,3	10,1	11,8	13,7	34,1	12,1 b	11,7 - 12,5	
Anos completos de estudo										0,9982**
0 – 3	232	24,2	4,3	10,5	12,3	14,4	32,0	12,6	12,2 - 13,0	
4 – 7	360	37,6	3,3	10,2	12,3	14,2	34,1	12,6	12,2 - 13,0	
9 – 11	269	28,1	5,4	10,5	12,1	14,2	44,7	12,6	12,2 - 13,0	
≥ 12	97	10,1	7,0	10,5	12,2	14,3	24,1	12,5	12,1 - 13,1	
Classe Econômica (ABEP)										0,1229**
A e B	373	39,0	5,0	10,0	12,0	14,0	44,0	12,2	11,8 - 12,5	
C	500	52,3	3,0	10,0	12,0	14,0	34,0	12,2	11,9 - 12,5	
D e E	83	8,7	6,0	10,0	11,0	13,0	18,0	11,3	10,7 - 11,9	
Tabagismo										0,7866*
Fumante	185	19,3	5,7	10,4	12,1	14,4	26,7	12,5	12,0 - 13,1	
Não fumante	773	80,7	3,3	10,3	12,3	14,3	44,8	12,6	12,3 - 12,8	
Consumo de álcool										0,3802*
Consome	131	13,7	6,4	10,7	12,5	14,2	26,7	13,0	12,4 - 13,5	
Não consome	827	86,3	3,3	10,2	12,2	14,3	44,8	12,5	12,3 - 12,7	
Estado pressórico										0,5346*
Normotenso	556	58,0	5,4	10,4	12,3	14,2	44,8	12,6	12,3 - 13,1	
Hipertenso	391	40,8	3,3	10,3	12,3	14,4	34,1	12,6	12,2 - 13,0	

n: tamanho da população; 25th%; 1º quartil; 75th%; 3º quartil; µ: média aritmética; IC 95%: intervalo de confiança para µ ao nível de 95%; * Teste t student; **Kruskal-wallis.

Figura 7 - "Box plot" para níveis de manganês no sangue, segundo faixa etária, na população geral com 40 anos ou mais, Município de Cambé, Paraná, Brasil

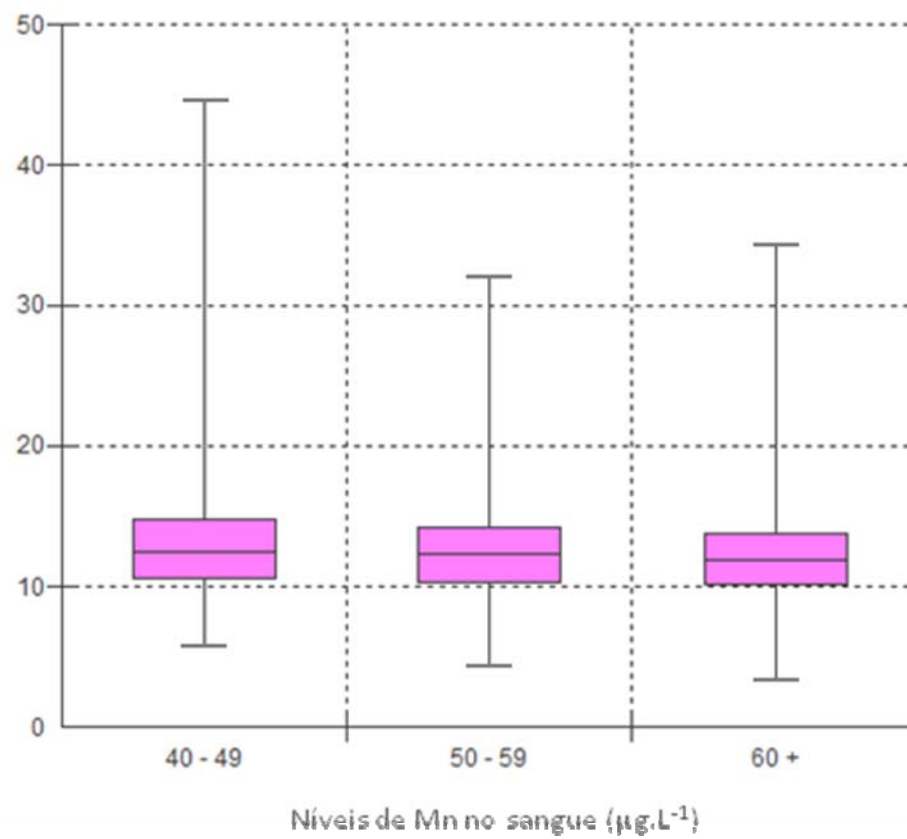


Tabela 3 - Resultado da regressão linear simples relativa à associação significativa ($p \leq 0.05$) entre os níveis sanguíneos de manganês e a faixa etária

Variável resposta	Parâmetros	Coefficiente β
Níveis de Mn^{λ} ($\mu g.L^{-1}$)	Intercepto (β_0)	1.54
	Idade em anos (β_1)	-0.000038

Obs: foi necessário fazer transformação na variável resposta e, de acordo com o método Box Cox, o valor de lambda é 0,02.

Os valores estimados para a população do presente estudo podem ser comparados com estudos de vários países, considerando, para isso, o tamanho da população estudada, a matriz biológica analisada, o perfil populacional, o método analítico utilizado e o limite de detecção adotado. Sendo assim, o Quadro 7 compara dados produzidos em diversos países (Brasil, Itália, Coréia do Sul, Japão, Espanha e México) mediante as variáveis citadas.

Considerando os estudos que, de forma semelhante ao nosso, analisaram os níveis de Mn em sangue (NUNES et al. 2010; BOCCA et al. 2010; KIM; LEE, 2011; SANTOS-BURGOA et al. 2001), observa-se que o valor médio de Mn encontrado no presente estudo foi um pouco mais alto do que os achados nas demais pesquisas, exceto no estudo mexicano cujo perfil populacional merece uma análise mais cuidadosa, uma vez que os sujeitos investigados residiam em uma área com presença importante de fonte de exposição ao Mn. Essa abordagem comparativa será discutida com maior profundidade na seção 7.

No tocante ao método analítico, o quadro 9 mostra que três estudos (incluindo o nosso) utilizaram a técnica conhecida como “Espectrometria de massas com plasma de argônio indutivamente acoplado” (ICP-MS) que apresenta limites de detecção do método mais baixos.

Quadro 9 - Comparação entre os níveis médios de manganês em populações não expostas ocupacionalmente ao metal

Referência	País	N	Valores Mn (µg/L)	Matriz biológica	Perfil Populacional	Método Analítico	Limite de Detecção (µg/L)
Presente estudo	Brasil	958	12.6 [†]	sangue	Residentes em área urbana c/ idade ≥ 40 anos	ICP-MS	0,040
KIM; LEE, 2011	Coréia do Sul	1991	12,92 ^{††}	sangue	Homens e Mulheres maiores de 20 anos	GFAAS	0,160
NUNES, et al. 2010	Brasil	1125	9,6	sangue	Homens e mulheres entre 10 e 60 anos	ICP-MS	0,090
BOCCA et al. 2010	Itália	511	8,86 ^{†††}	sangue	Adultos e adolescentes	ICP-MS	0,015
OHASHI et al. 2006	Japão	1000	0,14 ^{††}	urina	Mulheres adultas entre 20 e 81 anos	GFAAS	0,050
TORRA et al. 2002	Espanha	250	1,1 ^{††}	soro	Homens e mulheres entre 15 e 90 anos	GFAAS	0,100
SANTOS-BURGOA et al. 2001	México	73	17,71 [†]	sangue	Adultos residentes próximos à fonte de exposição	GFAAS	—

n: nº de sujeitos investigados; †: média aritmética; ††: média geométrica; †††: não informa a medida de tendência central utilizada; LD: limite de detecção; LQ: limite de quantificação; _: não informado, ICP-MS: espectrometria de massas com fonte de plasma indutivamente acoplado; GFAAS: espectrometria de absorção atômica com forno de grafite.

7 DISCUSSÃO

7.1 ESTIMAÇÃO DOS VALORES SANGUÍNEOS BASAIS DE MN EM DIFERENTES ESTUDOS

No presente estudo, a média e a mediana dos níveis sanguíneos de manganês na população geral corresponderam, respectivamente, a $12,6 \mu\text{g.L}^{-1}$ e $12,3 \mu\text{g.L}^{-1}$. Esses resultados estão de acordo com os valores de referência obtidos pela ATSDR cujo intervalo é de 4 a $15 \mu\text{g.L}^{-1}$ (ATSDR, 2012).

O quadro 9 compara os níveis médios de Mn entre diferentes populações não expostas ocupacionalmente ao metal. Verifica-se certa heterogeneidade relativa ao número de participantes desses estudos que variou de 73 (SANTOS-BURGOA et al. 2001) a 1125 sujeitos (NUNES et al. 2010). As pesquisas que analisaram os níveis do metal em materiais biológicos alternativos ao sangue obtiveram resultados concordantes com os valores recomendados pela ATSDR (ATSDR, 2012). Quanto aos perfis populacionais, somente a nossa pesquisa estudou sujeitos oriundos de fases específicas de vida – o final da fase adulta e a velhice. Os demais estudos englobaram a faixa etária investigada em nosso inquérito, porém se estenderam investigando também crianças e/ou adolescentes de ambos os sexos. Somente os autores do estudo japonês optaram pela investigação da população exclusivamente feminina.

No Brasil, Nunes et al. (2010) publicaram o primeiro estudo acerca da estimativa de valores basais de metais em sangue na população brasileira, dentre eles o manganês (Mn). Nesta pesquisa, a proporção da população estudada, quanto ao sexo, foi semelhante ao nosso estudo, no qual os grupos populacionais - feminino e masculino – corresponderam, respectivamente, a 55% e 45%. Entretanto, a faixa etária dos voluntários desse inquérito variou entre 18 e 60 anos e os participantes não foram provenientes de uma única localidade, mas de 5 estados brasileiros (SP, MG, GO, RS e PA). Apesar disso, para efeito comparativo, o referido estudo nos fornece dados interessantes. O Quadro 10 nos mostra a semelhança entre os intervalos de referência (intervalo de confiança a 95%) da população do norte do Brasil e a encontrada no presente estudo. Além disso, sabe-se que a média de Mn em sangue obtido na população do Pará diferiu significativamente em relação aos sujeitos de outros estados investigados.

Quadro 10 – Comparação entre a estimativa de níveis de manganês em sangue no presente estudo e em outro estudo nacional

Nunes et. al (2010)		Presente estudo	
Locais de estudo	Mn ($\mu\text{g.L}^{-1}$)*	Local de estudo	Mn ($\mu\text{g.L}^{-1}$)*
São Paulo	6,9 - 9,8		
Minas Gerais	7,2 - 10,1		
Goiás	7,1 - 9,5		
Rio Grande do Sul	6,9 - 10,8		
Pará	9,1 - 18,4**	Paraná***	12,4 - 12,6

*Níveis sanguíneos de Mn (intervalo de confiança a 95%), **Estatisticamente diferente dos outros estados brasileiros, ***Município do sul do Brasil (Cambé-PR)

Nunes et al. (2010) atribuem, parcialmente, as concentrações mais elevadas observadas na população nortista aos seus hábitos alimentares. Outro fator que poderia interferir nesses valores, segundo esses autores, está relacionado com as diferenças geográficas que podem refletir variações entre as concentrações de elementos traços no solo ou, ainda, a disponibilidade química do metal. Na presente pesquisa, considerando a inexistência de fontes antropogênicas importantes no local do estudo, também compartilhamos dessa mesma hipótese explicativa. Nessa perspectiva, é importante considerar a disponibilidade química do Mn na região cuja abordagem trataremos a seguir, a dieta, mas também algumas limitações de nossa pesquisa.

Nesse sentido, ressalta-se a impossibilidade de verificarmos com clareza a contribuição do tipo de dieta e consumo de suplementos nutricionais adotados pelos entrevistados, uma vez que não foram obtidos dados mais detalhados referentes ao consumo alimentar dos mesmos.

O estudo de Ikeda et. al (2010) também objetivou estabelecer os valores basais dos níveis sanguíneos de Mn, dentre outros metais, na população geral japonesa. De forma análoga, os locais de estudo caracterizaram-se, também, por áreas onde não existiam fontes antropogênicas importantes. Desse modo, descarta-se a possibilidade das concentrações de Mn encontradas na população geral serem provenientes desse tipo de exposição humana. De forma distinta ao presente estudo, a população investigada foi feminina com faixa etária entre 20 e 81 anos. A média encontrada nesta população foi de $13,2 \mu\text{g.L}^{-1}$ e apesar desse valor ser mais alto do que o de nosso grupo populacional e de

outros grupos, Ikeda et al. (2011) admitem certa dificuldade de análise desse resultado devido às fragilidades do estudo. Na concepção dos autores, existem limitações metodológicas relacionadas à estratégia de amostragem, uma vez que a adesão dos sujeitos estudados foi feita por conveniência. Apesar disso, a semelhança entre a característica dos locais de estudo de Ikeda et. al (2010) e da presente pesquisa nos aponta um contexto favorável para a estimação de valores basais, considerando a possibilidade de inferir que populações expostas ocupacionalmente ao Mn ou, ainda, os indivíduos residentes próximos às áreas de mineração apresentarão valores superiores em relação aos achados destes inquéritos.

Num estudo realizado na Coréia do Sul, Lee et al. (2012) investigaram a distribuição dos níveis sanguíneos de Mn da população geral coreana com idade igual ou superior a 20 anos. O estudo dos autores encontrou uma média geométrica correspondente a $10,8 \mu\text{g.L}^{-1}$. Esta pesquisa assemelha-se à nossa por também estudarem uma amostra populacional representativa, conferindo ao estudo a possibilidade de generalizar os seus achados para populações com características semelhantes.

No México, Santos-Burgoa et al. (2001) investigaram os níveis sanguíneos de Mn em duas comunidades rurais coexistentes em uma determinada área de mineração. Considerando os residentes cronicamente expostos, ressalta-se a diferença na intensidade das exposições, uma vez que uma comunidade localizava-se no entorno da refinaria (2 km), enquanto outra se encontrava mais distante (a 25 km). Nesse inquérito, a idade variou de 14 a 93 anos. A idade média dos indivíduos correspondeu a 43,35 e o nível sanguíneo médio de Mn encontrado foi igual a $15 \mu\text{g.L}^{-1}$; os resultados não foram estratificados por faixa etária. Os autores observaram “déficit” de funcionamento motor nos indivíduos cuja concentração sanguínea de Mn foi igual ou maior a $15 \mu\text{g.L}^{-1}$. No presente estudo, 19,5% das amostras sanguíneas analisadas apresentaram valor igual ou superior ao destacado ($15 \mu\text{g.L}^{-1}$).

7.2 ANÁLISE GEOQUÍMICA DO MN NA REGIÃO DE CAMBÉ

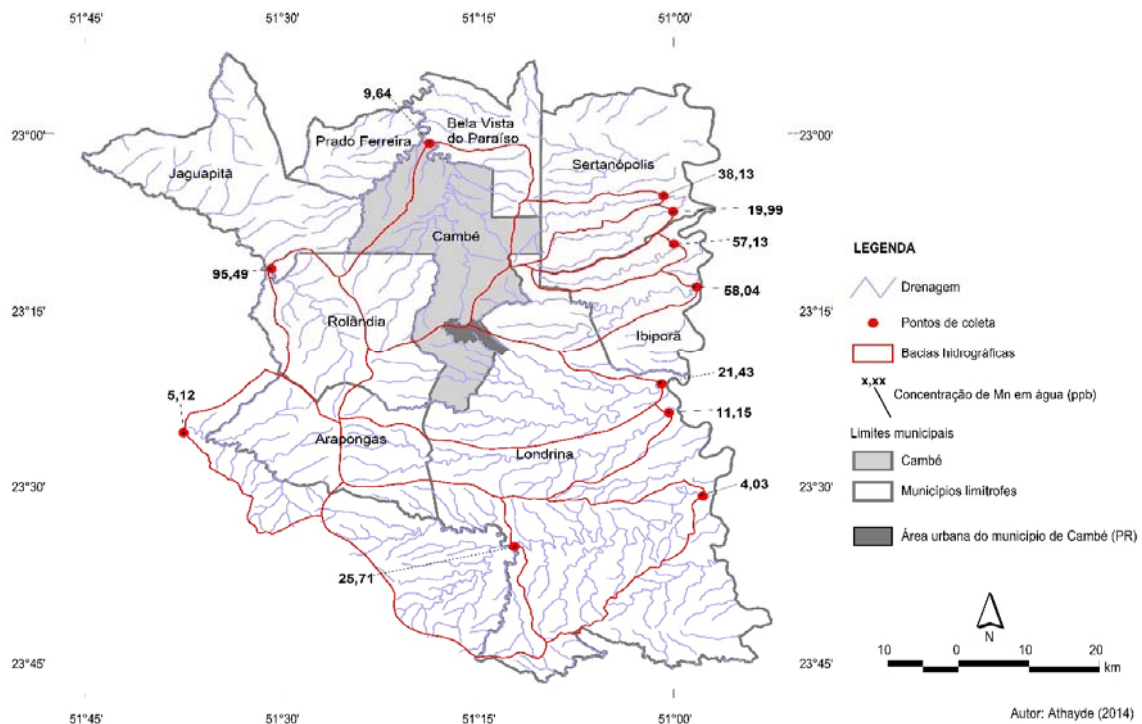
Observamos que os valores de Mn encontrados no presente estudo se mostraram, em média, mais elevados que os valores do resto do país (Quadro 8). Diante disso, consultamos dados de levantamentos dos níveis de Mn em águas superficiais e de

sedimentos fluviais (ou de fundo) da região estudada, realizados por Athayde (2014) e Licht (2001), respectivamente.

Com relação ao levantamento de águas superficiais Athayde (2014) analisou 119 amostras no Estado do Paraná, com a detecção de mais de 70 parâmetros físico-químicos. Para que as amostras apresentassem um maior tempo de interação água-rocha, reduzindo ao máximo a influência do escoamento superficial, as coletas foram executadas após um período de estiagem de, no mínimo, 3 a 5 dias sem precipitação. Com esses procedimentos, as amostras representaram o fluxo de base de um rio, que constitui a descarga de aquíferos na rede de drenagem das áreas estudadas (Athayde, 2014).

Dentre as 119 bacias hidrográficas avaliadas, 61 delas localizam-se sobre as rochas da Formação Serra Geral, onde se encontra a área urbana de Cambé. As concentrações de Mn nessas bacias variaram entre $1,61 \mu\text{g.L}^{-1}$ e $242,62 \mu\text{g.L}^{-1}$. Os três principais rios das referidas bacias que drenam a área urbana de Cambé são o rio Vermelho, o rio Jacutinga e rio Três Bocas, cujas concentrações médias de Mn nas amostras coletadas foram $9,64 \mu\text{g.L}^{-1}$, $58,04 \mu\text{g.L}^{-1}$ e $21,43 \mu\text{g.L}^{-1}$, respectivamente (Figura 8).

Figura 8 - Mapa de Cambé e municípios vizinhos, com a localização das bacias hidrográficas amostradas e os respectivos pontos de coletas onde se observam as concentrações de manganês em $\mu\text{g.L}^{-1}$ ou ppb



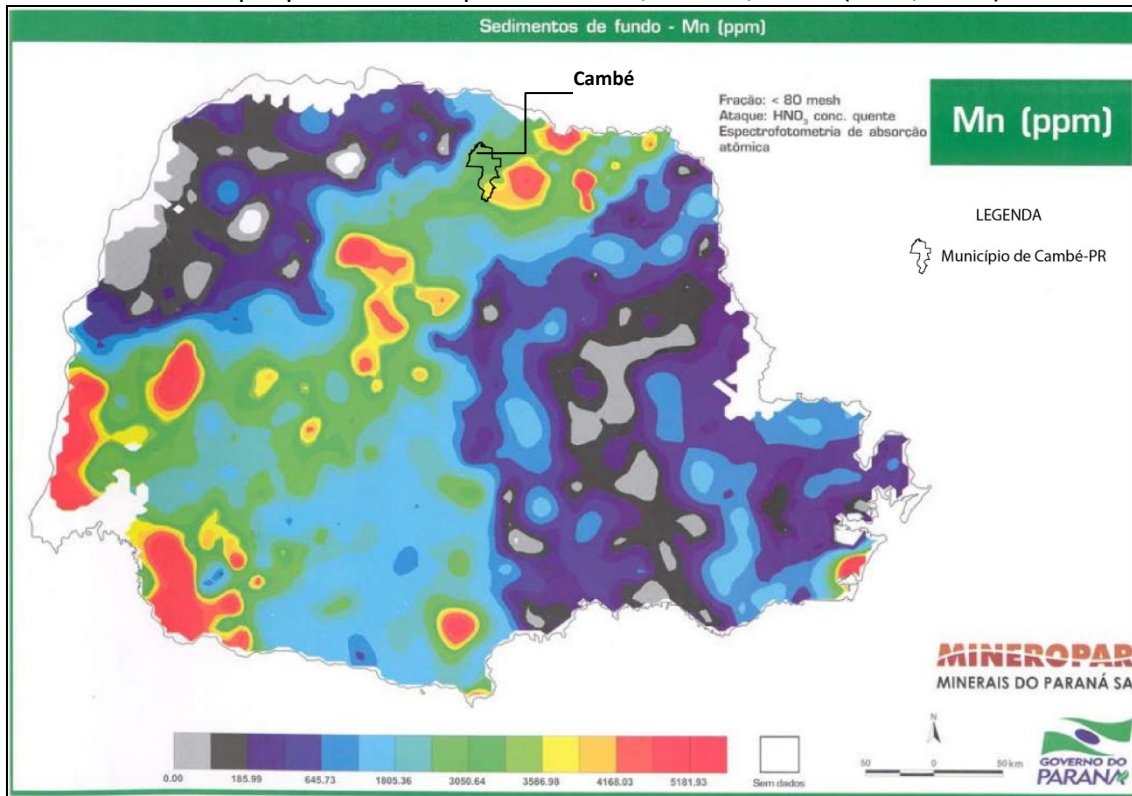
Fonte: (Athayde, 2014)

Dentre as três bacias hidrográficas que drenam a área urbana de Cambé, duas delas (rio Jacutinga e rio Três Bocas) apresentaram concentrações de Mn mais elevadas do que 50% dos 61 pontos de coleta sobre a Formação Serra Geral. A amostra coletada no exutório da bacia do rio Jacutinga apresentou concentrações superiores à 75% dos pontos analisados. Portanto, observa-se que a população da área urbana de Cambé está exposta a concentrações mais elevadas de Mn em água superficial, quando comparadas com outros pontos de coleta do Estado.

Entretanto, estas respostas hidroquímicas, apesar de suspeitas, ainda não podem ser caracterizadas como anomalias naturais, visto que os pontos de coleta são influenciados também por aglomerados urbanos. Destaca-se, em tal cenário, a contribuição de efluentes antrópicos provenientes da área urbana de Londrina, município vizinho, uma vez que os dois municípios são drenados por rios comuns (Jacutinga e Três Bocas). Segundo Bittencourt e Tubbs Filho (2007), anomalias hidroquímicas são concentrações incomuns no ambiente cuja persistência depende dos fluxos e mobilidade dos elementos na paisagem. Para se caracterizar uma anomalia hidroquímica na região estudada, é necessário ter mais dados e outros levantamentos geoquímicos.

O estudo de Licht (2001) apresenta as concentrações de Mn em sedimentos fluviais no estado do Paraná, conforme se observa na Figura 9. Nota-se que as concentrações de Mn nesses sedimentos no Município de Cambé variaram de 3586,98 a 4168,03 ppm. A faixa de valores referenciais para sedimentos fluviais propostos no CICAD 63 (*Concise International Chemical Assessment document 63*) “sobre os aspectos ambientais do Mn e seus compostos”, corresponde a 410 – 6700 ppm. Logo, constatamos que o intervalo de valores dos níveis de Mn em sedimentos no Município de Cambé, apesar de aparentemente elevados, estão dentro dos sugeridos pela publicação (WHO, 2004).

Figura 9 – Concentrações de manganês em sedimentos fluviais no Estado do Paraná com destaque para o município de Cambé, Paraná, Brasil (Licht, 2001)



Fonte: Atlas geoquímico do Estado do Paraná (Licht, 2001)

7.3 NÍVEIS SANGUÍNEOS DE MN E FATORES ASSOCIADOS

Apesar da escassez de estudos relativos à exposição ambiental ao Mn (população geral), o estado da arte nos mostra associações coincidentes entre as concentrações desse metal em diferentes matrizes biológicas e fatores sociodemográficos e de condições de saúde como sexo, idade e estado pressórico.

No presente estudo, encontramos uma associação significativa entre os níveis de Mn e a idade dos sujeitos, isto é, os níveis de Mn diminuem com o aumento da idade. Vale a pena destacar que por se tratar de uma população geral, a diferença entre as médias do grupo populacional mais jovem e do mais idoso é bem sutil. No presente estudo, não houve correlação entre os níveis de Mn e as demais variáveis analisadas.

Outros autores, em seus estudos, encontraram a mesma associação relativa à idade (LEE et al. (2012), IKEDA et al. (2011), OHASHI et al. (2006) e TORRA et al. (2002)), ou seja, as concentrações diminuem com o aumento da idade. Entretanto, os

autores afirmam que mais estudos devem ser realizados para a compreensão do mecanismo biológico dessa associação.

Em relação ao sexo, Lee et al. (2012) apontam que em sua população de estudo, os níveis sanguíneos médios de Mn em mulheres ($11,7 \mu\text{g.L}^{-1}$) foram significativamente mais altos ($p < 0.01$) do que a média em homens ($10 \mu\text{g.L}^{-1}$). Além das diferenças significativas entre as concentrações encontradas nas populações brasileiras nortista e sulista, Nunes et al. (2010) também relatam correlação significativa entre os níveis de Mn e sexo. No entanto, os autores consideram não estar clara, até o momento, uma explicação fisiológica associada às diferenças observadas.

No que diz respeito ao estado pressórico, Kim e Lee (2011) concluíram, em seu inquérito, que os níveis sanguíneos de Mn foram associados com o aumento de risco de hipertensão em uma amostra representativa da população adulta coreana. Nesse estudo, a variável “estado pressórico” foi classificada em 3 categorias: normal (pressão arterial diastólica < 80 mmHg e pressão arterial sistólica < 120 mmHg), pré-hipertenso (indivíduo não incluído no critério normal ou hipertenso) e hipertenso (pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg e pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg). Após ajuste de covariáveis, a média geométrica dos níveis de Mn em sangue dos sujeitos normotensos foi significativamente mais baixa do que dos pré-hipertensos e hipertensos. Conforme já mencionado, no presente estudo não foi observada correlação entre o estado pressórico e os níveis de Mn.

7.4 DERIVAÇÃO E PROPOSIÇÃO DOS VALORES E INTERVALOS DE REFERÊNCIA

No presente estudo, os valores médios e os intervalos de referência de Mn ($\mu\text{g.L}^{-1}$) para a população geral, feminina e masculina foram: 12.6 (12.4 – 12.8), 12.7 (12.4 – 13.0) e 12.4 (12.1 – 12.7), respectivamente (nível de confiança: 95%). De acordo com a ATSDR (2012), pessoas expostas ao mesmo nível de Mn em determinado ambiente podem exibir uma resposta diferente ou aumentada à exposição ao metal devido a inúmeras razões, dentre elas – a herança genética, idade, condição nutricional e de saúde e exposição a outras substâncias tóxicas, além da dose, duração e via de exposição.

De acordo com Kuno, Roquetti e Gouveia (2010), a escolha da população de referência deve ser orientada conforme o objetivo da pesquisa, portanto, nem sempre os

indivíduos de referência serão pessoas saudáveis. Os autores, ainda, evidenciam que na Toxicologia Ambiental o principal fator de exclusão é a exposição anormal aos xenobióticos e o propósito de utilização dos valores de referência contribui para determinar os critérios de exclusão que serão aplicados.

Baseando-se nessa premissa, para derivar os valores e intervalos de referência, algumas particularidades do grupo populacional estudado foram consideradas. Atentando-nos para o fato de que o presente estudo é um recorte de um estudo maior (Projeto VIGICARDIO), foram aplicados os seguintes critérios de exclusão:

- Exposição ocupacional ao Mn;
- Distúrbios mentais e psicológicos;
- Ingestão de alimentos antes da coleta de amostra de sangue, por terem sido realizadas outras determinações em material biológico que requeriam jejum.

Além disso, utilizamos o método analítico ICP-MS que nos permitiu detectar concentrações baixas de Mn na matriz biológica investigada. O ICP-MS é caracterizado por ser uma técnica de alta sensibilidade e seletividade, sendo, portanto, adequada para detectar baixas concentrações do metal (GUEIFÃO; COELHO; CASTANHEIRA, 2011), como é o caso dos estudos de valores de referência.

Os suplementos nutricionais não foram investigados devido à ausência de dados. Na dinâmica da entrevista essa categoria não foi detalhadamente descrita, o que caracteriza um fator limitador de nosso estudo.

A apresentação e o cálculo dos valores e intervalos de referência seguiram as recomendações da Federação Internacional de Química Clínica que estabelece procedimentos de derivação utilizando técnicas de maior ou menor complexidade dependendo do intuito dos pesquisadores. Como nosso objetivo era somente conhecer a distribuição dos níveis sanguíneos de Mn na população de estudo, optamos pelo método mais simples cujo valor de referência corresponde à média aritmética e o intervalo de referência ao intervalo de confiança a 95%.

Outros pesquisadores também derivaram valores de referência para Mn, porém, em matrizes biológicas distintas. Ohashi et al. (2006) e Torra et al. (2002) estudaram as concentrações do metal em urina e soro, respectivamente. Entretanto, Kim e Lee (2011) afirmam que o sangue, utilizado no presente estudo, é um bioindicador que pode ser

utilizado com segurança para avaliar exposição ao manganês. Todavia, Barceloux (1999) afirma que a monitoração do manganês no sangue e na urina auxilia na confirmação da exposição ao metal, mas não se correlaciona com exposição passada ou intoxicação crônica pelo Mn.

Considerando as características da população do presente estudo, acreditamos que os valores de referência derivados nesta pesquisa possam ser utilizados em outras localidades com características semelhantes. Entretanto, esses valores devem ser utilizados, com cautela, como parâmetros de comparação na identificação de subgrupos suscetíveis advindos de contextos com fontes de exposição conhecida. Assinalamos que esses valores devem ser revisados periodicamente, considerando a possibilidade de alterações nos valores basais da população geral (KUNO; ROQUETTI; GOUVEIA, 2010).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Entendemos que investigar o quanto o ser humano absorveu de metais potencialmente tóxicos no ambiente, como o manganês, coopera para o estabelecimento de valores basais e referenciais de uma população. Por conseguinte, conclui-se que o presente estudo contribui para a determinação de valores de referência de Mn na população brasileira. Ademais, confere maior força à associação encontrada, relativa à redução dos níveis de Mn no decorrer da idade, igualmente constatada por autores diversos.

Porém, enfatizamos que em virtude da larga variação interindividual, a interpretação dos achados de quaisquer estudos de biomonitorização de Mn deve ser realizada com critério. Para tanto, é importante considerar o perfil populacional, assim como as fragilidades e fortalezas de nossa pesquisa.

Em outras palavras, é necessário observar que os indivíduos – objetos do estudo – são oriundos de um grupo característico cuja homogeneidade reflete na faixa etária, no local de residência, nos hábitos culturais e de vida, dentre outros aspectos semelhantes. Além disso, conforme já mencionado, a logística metodológica de nossa pesquisa não nos permitiu fazer inferências mais contundentes quanto aos pressupostos da correlação identificada. Em contrapartida, outros artifícios, como a técnica de amostragem e o método analítico utilizados, apoiam a possibilidade dos resultados encontrados serem extrapolados para populações semelhantes.

Assim sendo, a realização dessa pesquisa poderá ser entendida como precursora entre os estudos de biomonitorização, acerca do tema, no Brasil. O levantamento de nossas hipóteses explicativas poderá subsidiar investigações futuras acerca da elucidação dos mecanismos do manganês em seres humanos. E conseqüentemente impactar, de forma positiva, as bases das políticas públicas futuras vinculadas à proteção da saúde humana contra os efeitos adversos causados pelos desequilíbrios ambientais.

REFERÊNCIAS

ABEP - Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. **Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB): em vigor a partir de 01/01/2010**. Disponível em:

<<http://www.abep.org/novo/Content.aspx?ContentID=301>>. Acesso em 11 jun. 2010.

AGROFIT, Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários. **Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**. 2003. Disponível em:

http://extranet.agricultura.gov.br/agrofit_cons/principal_agrofit_cons Acesso em: jan 2014

ASCHNER, Michael. Manganese: Brain Transport and Emerging Research Needs.

Environmental Health Perspectives, United States of America, v. 108, n. 3, p. 429-432, june 2000.

ASCHNER, Michael; GUILARTE, Tomás R.; SCHNEIDER, Jay S.; ZHENG, Wei. Manganese: Recent Advances in Understanding its Transport and Neurotoxicity. **Toxicology Applied Pharmacology**. v. 221, n. 2, p. 131-147, june 2007.

ATHAYDE, Camilla V. Muller. **Hidroquímica multielementar multiprósito - gerenciamento ambiental e exploratório de bacias hidrográficas**. Tese em andamento (Doutorado em Geologia) – Departamento de Geologia, Setor de Ciências da Terra, Universidade Federal do Paraná. 2014

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2012. **Toxicological Profile for manganese**. U. S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, p. 506, 2012.

BARCELOUX, D. G. Cobalt. Manganese. **Journal Toxicology Clinical Toxicology**. New York, v. 37, p. 201-206, 1999.

BEUTER, A.; EDWARDS, R.; DEGEOFFROY, A.; MERGLER, D.; HUDNELL, K. Quantification of Neuromotor of Function for Detection of the Effects of Manganese. **Neurotoxicology**. Quebec, Canada, v.20, n. 2-3, p. 355-366, 1999.

BITTENCOURT, A. V. L.; TUBBS Filho D. **Hidrogeoquímica e aplicações em prospecção geoquímica**. In: Licht O. A., Mello C. S. B., da Silva C. R (eds). Prospecção geoquímica de depósitos minerais metálicos, não metálicos, óleo e gás. Rio de Janeiro: SBGq/ CPRM, 788p. 2007.

BOCCA, Beatrice; MATTEI, Daniela; PINNO, Anna; ALIMONTI, Alessandro. Italian network for human biomonitoring of metals: preliminar results from to Regions. **Environmental Issues of Health Concern**. Rome, Italy, v. 46 n. 3, p. 259-265, march 2010.

BOWLER, Rosemarie M.; HARRIS, Mattew; GOICHEVA, Vihra; WILSON, Katherine; KIM, Yangho; DAVIS, Stephanie I.; BOLLWEG, George; LOBDELL, Danielle T.; NGO, Long.; ROELS, Harry A. Anxiety affecting parkinsonian outcome and motor efficiency in adults of an Ohio community with environmental airborne manganese exposure. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. Unites States of America, v. 215, p. 393-405, 2012.

BRASIL. Ministério do Trabalho e da Previdência Social. Portaria nº 8, de 5 de outubro de 1992. Altera os Anexos nº 12 e 13 da Norma Regulamentadora nº 15. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, D.F., publicada no DOU, de 7 de outubro de 1992, Seção 1, p. 14159-14160.

BRASIL. Agência Nacional de Petróleo. Portaria ANP nº 41, de 12 de março de 1999. Estabelece a regulamentação para a comercialização de aditivos para combustíveis automotivos e decombustíveis automotivos aditivados. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, D.F., 15 mar. 1999.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 518, de março de 2004. Estabelece os procedimentos e responsabilidades relativos ao controle e vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade, e dá outras providências. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, D.F., 26 mar. 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 182, de 3 outubro de 2006. Estabelece os níveis para ingestão alimentar diária recomendada de vitaminas, minerais e proteínas. . **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, D.F., out. 2006.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Resolução nº 396, 2008. Dispõe sobre a classificação e diretrizes ambientais para o enquadramento das águas subterrâneas e dá outras providências. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, D.F., publicada no DOU nº 66, de 7 de abril de 2008, Seção 1, p. 64-68.

BRASIL. Agência Nacional de Petróleo. Portaria ANP nº 309, de 27 de dezembro de 2001. Estabelece as especificações para a comercialização de gasolinas automotivas em todo o território nacional e define obrigações dos agentes econômicos sobre o controle de qualidade do produto. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, D.F., 28 dez. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2914, de dezembro de 2011. Dispõe sobre os procedimentos de controle e de vigilância da qualidade da água para consumo humano e seu padrão de potabilidade. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, D.F., dez. 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Petróleo. Resolução ANP nº 40, de 25 outubro de 2013. Regula as especificações das gasolinas de uso automotivo, consoante as disposições contidas no Regulamento Técnico nº 3/2013, parte integrante desta Resolução, e as obrigações quanto ao controle da qualidade a serem atendidas pelos diversos agentes econômicos que comercializam o produto em todo o território nacional. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, D.F., 30 out. 2013.

FRAGA, César G. Relevance, essentiality and toxicity of trace elements in human health. **Molecular Aspects of Medicine**. United States of America. n. 26, p. 235-244, 2005.

GOYER, Robert A.; CLARKSON, Thomas W. Toxic Effects of metals. In: KLAASSEN, Curtis D. **Toxicology: the basic science of poisons**. 6ª edition. Kansas: McGraw-Hill, 2001. p. 843-844.

GOYER, Robert; GOLUB, Mari; CHOULDHURY, Harlal; HUGHES, Michael; KENYON, Elaina; STIFELMAN, Marc. Issue paper on the human health effects of metals. **Environmental Protection Agency (EPA)**. p. 48, 2004.

GUEIFÃO, Sandra; COELHO, Inês; CASTANHEIRA, Isabel. **Determinação de metais pesados por ICP-MS e especiação química por HPLC-ICP-MS**. Repositório Científico do Instituto Nacional de Saúde. 2011.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Contagem da população 2007**. Rio de Janeiro, 2007. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/>> Acesso em: 24 jun 2010.

IPARDES. Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social. **Caderno Estatístico Município de Cambé**. Dezembro 2013. Disponível em: <http://www.ipardes.gov.br/cadernos/Montapdf.php?Municipio=86180> Acesso em: jan 2014

IKEDA, Masayuki; OHASHI, Fumiko; FUKUI, Yoshinari; SAKURAGI, Sonoko; MORIGUCHI, Jiro. **International Archives of Occupational and Environmental Health**. Kyoto, Japan, v. 84, p. 139-150, 2011.

JIANG, Yueming; ZHENG, Wei. Cardiovascular Toxicities upon manganese exposure. **Cardiovascular toxicology**. USA, v. 5, p. 345-354, sept 2005.

JONES, Elisabeth A.; WRIGHT, Michael; RICE, Glenn; BUCKLEY, Brian T.; MAGSUMBOL, Melina S.; BARR, Dana B.; WILLIAMS, Bryan L. Metal exposures in an inner-city neonatal population. **Environmental International**, United States of America, v.36, p. 649-654, 2010.

KIM, Yangho; LEE, Byung-Kook. Iron deficiencies increases blood manganese level in the Korean general population according to KNHANES 2008. **Neurotoxicology**, Republic of Korea, v. 32, p. 247-254, 2011.

KUNO, Rubia; ROQUETTI, Maria Helena; GOUVEIA, Nelson. Conceitos e derivação de valores de referência para biomonitorização humana de contaminantes ambientais. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 27, n. 1, p. 74-79, 2010.

KUNO, Rubia; ROQUETTI, Maria Helena; UMBUZEIRO, Gisela A. Indicadores biológicos de exposição: ocupacional X ambiental. **Revista de Gestão Integrada em Saúde do Trabalho e Meio Ambiente**. São Paulo, v. 4, n. 1, ago 2009. Disponível em: <http://www.revistas.sp.senac.br/index.php/ITF/br/artigos.asp> Acesso em: jan 2014.

LEE, Byung-Kook Lee; KIM, Yahgho. Relationship between blood manganese and blood pressure in the Korean general population according to KNHANES 2008. **Environmental Research**. Republic of Korea, v. 111, p. 797-803, may 2011.

LEE, Jong Wha; LEE, Chae Kwan; MOON, Chan Seok; CHOI, In Ja; LEE, Kee Jae; YI, Seung-Muk; JANG, Bong-Ki; YOON, Byoung jun; KIM, Dae Seon; PEAK, Domyung; SUL, Donggeun; OH, Eunha; IM, Hosub; KANG, Hee Sook; LEE, Jong-Tae; KIM, Kisok; PARK, Kyung Lyoul; AHN, Ryoungme; PARK, Seok Hwan; KIM, Seong Cheon; PARK, Choong-Hee; LEE, Jin Heon. Korea National Survey for Environmental Pollutants in the Human Body 2008: Heavy metals in the

blood or urine of the Korean population. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**. Seoul, South Korea, v. 215, p. 449-457, 2012.

LICHT, O. A. B. **Atlas geoquímico do Estado do Paraná – sedimentos de fundo e águas superficiais**. Curitiba, MINEROPAR, 80 p. 2001

MARTINS, Isarita. Manganês. In: AZEVEDO, Fausto Antonio De.; CHASIN, Alice A. da Matta. **Metais – Gerenciamento da Toxicidade**. 1ª edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2003 p. 67-95.

MARTINS, Isarita; LIMA, Irene Videira de. **Ecotoxicologia do manganês e seus compostos**. Cadernos de referência ambiental. v. 7. Salvador: CRA, 2001. 122 p.

MENEZES-FILHO, José A.; NOVAES, Cristiane de O.; MOREIRA, Josino C.; SARCINELLI, Paula N.; MERGLER, Donna. Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers. **Environmental Research**. Brazil, n. 111, p. 156-163, 2011.

MHRP, The Manganese Health Research Program. **History of Manganese**. 2003? Disponível em: <http://www.manganese-health.org/background/history> Acesso em: out 2013

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health. Manganese compounds and fume (as Mn). **NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards**. April, 2011 Disponível em: <http://www.cdc.gov/niosh/npg/npgd0379.html> Acesso em: jan 2014

NRIAGU, Jerome O. A History of Global Metal Pollution. **Science**. v. 272, p. 223-224, 12 april 1996.

NUNES, Juliana A; BATISTA, Bruno L.; RODRIGUES, Jairo L.; CALDAS, Naise M.; NETO, José A. G.; BARBOSA JÚNIOR, Fernando. A Simple Method Based on ICP-MS for Estimation of Background Levels of Arsenic, Cadmium, Copper, Manganese, Nickel, Lead, and Selenium in Blood of the Brazilian Population. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues**. São Paulo, Brazil v. 73, n. 13-14, p. 878-887, june 2010.

OHASHI, Fumiko; FUKUI, Yoshinari; TAKADA, Shiro; MORIGUCHI, Jiro; EZAKI, Takafumi; IKEDA, Masayuki. Reference values for cobalt, copper, manganese, and nickel in urine among women of the general population in Japan. . **International Archives of Occupational and Environmental Health**. Kyoto, Japan, v.80, p. 117-126, 2006.

REMONDI, Felipe Assan. **Não adesão ao tratamento medicamento contínuo e fatores associados: estudo de base populacional**. 2012. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Paraná.

SANTOS-BURGOA, Carlos; RIOS, Camilo; MERCADO, Luis Alberto; ARECHIGA-SERRANO, Rodolfo; CANO-VALLE, Fernando; EDEN-WYNTER, Rocio Alatorre; TEXCALAC-SANGRADOR, Jose Luis; VILLA-BARRAGAN, Juan Pablo; RODRIGUEZ-AGUDELO, Yanneth; MONTES, Sergio. Exposurte to Manganese: Health Effects on the General Population, a Pilot Study in Central Mexico. **Environmental Research Section A**. Mexico, v. 85, p. 90 – 104, 2001.

SÃO PAULO. Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental. Decisão de Diretoria nº 195-2005- E, de 23 de novembro de 2005. Dispõe sobre a aprovação dos Valores Orientadores para Solos e Águas Subterrâneas no Estado de São Paulo – 2005, em substituição aos Valores Orientadores de 2001, e dá outras providências. São Paulo, p. 1-4, nov. 2005.

SILVA, Walisson Junio Martins da.; FERRARI, Carlos Kusano Bucalen. Metabolismo Mitocondrial, Radicais Livres e Envelhecimento. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**. Rio de Janeiro, v. 14, n.3, p. 441-451, 2011.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE HIPERTENSÃO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão**. Arquivo Brasileiro de Cardiologia 2010, v. 95, n. 1, supl. 1, p. 1-51.

TORRA, M.; RODAMILANS, M.; CORBELLA, J. Biological monitoring of environmental exposure to manganese in blood samples from residents of the city of Barcelona, Spain. **The Science of the Total Environment**. Barcelona, Spain, v. 289, p. 237-241, 2002.

WHO, World Health Organization. Manganese and its compounds: environmental aspects. **Concise International Chemical Assessment Document 63**. Geneva. p. 70, 2004.

APÊNDICES

APÊNDICE A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

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: _____

_____ (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 impressãKJo dactiloscópica): _____

APÊNDICE B

Formulário Estruturado (Instrumento 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:	N°:	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:	
1º Visita: ___/___/___	<input type="checkbox"/> Entrevistado <input type="checkbox"/> Não (motivo):
2º Visita: ___/___/___	<input type="checkbox"/> Entrevistado <input type="checkbox"/> Não (motivo):
3º 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:

 Para todos os indivíduos:

<u>BLOCO 1 – VARIÁVEIS DE CARACTERIZAÇÃO</u>									
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								
2. 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> </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	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								
3. 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								
4. 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								


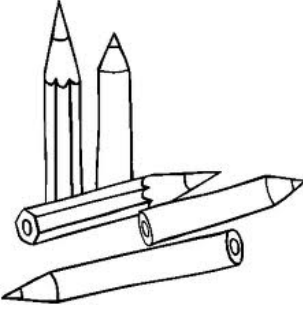

<p>5. Em toda comunidade, algumas pessoas se dão bem e confiam umas nas outras, enquanto outras pessoas não. Agora, eu gostaria de falar a respeito da confiança e da solidariedade na sua comunidade. Em geral, você concorda ou discorda das seguintes afirmações:</p>	
<p>6.1. Pode-se confiar na maioria das pessoas que moram neste(a) bairro/localidade:</p> <p>(1) Concordo totalmente (2) Concordo em parte (3) Não concordo nem discordo (4) Discordo em parte (5) Discordo totalmente</p>	SOL10
<p>6.2. Neste(a) bairro/localidade, é preciso estar atento ou alguém pode tirar vantagem de você:</p> <p>(1) Concordo totalmente (2) Concordo em parte (3) Não concordo nem discordo (4) Discordo em parte (5) Discordo totalmente</p>	SOL11
<p>6.3. A maioria das pessoas neste(a) bairro/localidade estão dispostas a ajudar caso você precise:</p> <p>(1) Concordo totalmente (2) Concordo em parte (3) Não concordo nem discordo (4) Discordo em parte (5) Discordo totalmente</p>	SOL12
<p>6.4. Neste(a) bairro/localidade, as pessoas geralmente não confiam umas nas outras quanto a emprestar e tomar dinheiro emprestado:</p> <p>(1) Concordo totalmente (2) Concordo em parte (3) Não concordo nem discordo (4) Discordo em parte (5) Discordo totalmente</p>	SOL13
<p>6. Hoje em dia, com que frequência você diria que as pessoas neste(a) bairro/localidade ajudam umas às outras:</p> <p>(1) Sempre ajudam (2) Quase sempre ajudam (3) Algumas vezes ajudam (4) Raramente ajudam (5) Nunca ajudam</p>	SOL2
<p>7. Na sua opinião, esse(a) bairro/localidade é geralmente:</p> <p>(1) Muito pacífico (2) Moderadamente pacífico (3) Nem pacífico nem violento (4) Moderadamente violento (5) Muito violento</p>	VIOL1
<p>8. Em relação a sua segurança, como você se sente ao andar sozinho(a) na sua rua depois de escurecer:</p> <p>(1) Muito seguro(a) (2) Moderadamente seguro(a) (3) Nem seguro (a), nem inseguro(a) (4) Moderadamente inseguro(a)</p>	VIOL2

(5) Muito inseguro(a)		
9. 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
10. 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 ESTUDO SERVIRÃO APENAS PARA A PESQUISA.		
11. Quantos trabalhos você exerce atualmente? []  Se maior ou igual a 1 (um) pule para questão 14		TR1
12. Caso não exerça nenhum trabalho, como você se classifica? (1) Aposentado (2) Do lar (3) Desempregado  Pular para questão 17		TR2


13. Se trabalha atualmente, qual seu trabalho principal? _____			TR3
14. 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
15. O Sr. Trabalha atualmente com alguma dessas atividades:	S/N	Há quanto tempo (anos)?	PB1
A1. Fabricação e recuperação de baterias			PB11
A2. Fundições secundárias: fusão de sucatas ou barras de chumbo			PB12
A3. Produção de ligas (bronze, latão)			PB13
A4. Galvanoplastia (ex: Pado)			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
16. 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
17. 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
18. 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
19. Por quais desses meios de comunicação costuma se informar: (1) Televisão (2) Rádio (3) Jornal Impresso (4) Internet (5) Outros						COM
20. 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 []						




↪ Somente para indivíduos maiores de 50 anos




<p>Resposta correta: 93 – 86 – 79 – 72 – 65</p> <p>Número de respostas corretas []</p>	
<p> Se NÃO: 25.2. Solete a palavra MUNDO de trás para frente.</p> <p>Resposta do entrevistado: _____</p> <p>Resposta correta: O – D – N – U – M</p> <p>Número de respostas corretas []</p>	<p>1 ponto para cada letra na posição correta</p>
<p>25. Memória de evocação: Quais são as três palavras que eu pedi que o Sr (a) memorizasse?</p> <p>Resposta do entrevistado: _____</p> <p>Respostas corretas: CARRO, VASO, BOLA</p> <p>Número de respostas corretas []</p>	<p>1 ponto para cada</p>
<p>26. Linguagem: 27.1 Por favor, repita o que vou dizer. Certo?</p> <p>Então repita: “NEM AQUI, NEM ALI, NEM LÁ”</p> <p>Resposta correta []</p>	<p>1 ponto</p>
<p>27.2 Aponte o lápis e o relógio e pergunte:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>O que é isso?</p>  <p>()</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>O que é isto?</p>  <p>()</p> </div> </div> <p>Número de respostas corretas []</p>	<p>1 ponto para cada</p>




<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;">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)



 Para todos os indivíduos





<u>BLOCO 2 – VARIÁVEIS DE HÁBITOS DE VIDA</u>	
<p>27.O(a) Sr(a) Fuma? (1) Sim (2) Não</p> <p> Se NÃO, pule para a questão 33</p>	FUM1
<p> Se SIM: 30.1. Qual a frequência? (1) Diariamente (2) Ocasionalmente</p>	FUM2
<p> Se DIARIAMENTE: 30.2. Quantos cigarros por dia? []</p>	FUM3
<p>28. Que idade o(a) senhor (a) tinha quando começou a fumar regularmente? [] anos (99) Não lembra</p>	FUM4
<p>29.O(a) senhor(a) já tentou parar de fumar? (1) Sim (2) Não</p>	FUM5
<p>30.O Sr (a) já fumou? (1) Sim (2) Não</p>	FUM6
<p> Se SIM: 33.1. Que idade o(a) senhor(a) tinha quando parou de fumar? [] anos (99) Não lembra</p>	FUM7
<p>31.O(a) Sr(a) costuma consumir bebida alcoólica? (1) Sim (2) Não</p> <p> Se NÃO, pule para a questão 35</p>	ALC1
<p> Se SIM: 34.1.Com frequência faz uso de bebida alcoólica? (1) Ocasionalmente (menos que 2x/sem) (2) Frequentemente (2 a 6x/sem)</p>	ALC2

(3) Todos os dias				
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>				ALC3
(1) Sim (2) Não				
 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.				
32. Em uma semana normal (típica) o sr(a) faz algum tipo de atividade física no seu tempo livre? (1) Sim (2) Não				EX1
 Se NÃO , pule para a questão 38				
 Se SIM:				
33. Em uma semana normal (típica) quais são as atividades físicas que o(a) Sr(a) pratica no tempo livre:				
	Se Sim , assinale com X	Quantas vezes por semana? (dias)	Quanto tempo dura por dia? (minutos)	
36.1. Caminhada?				EX21
36.2. Alongamento?				EX22
36.3. Dança?				EX23
36.4. Musculação?				EX24
36.5. Ginástica de academia?				EX25

36.6. Futebol?				EX26
36.7. Outra? Qual?				EX27
O(a) Sr.(a) faz atividade física REGULAR há mais de 6 meses? (1) Sim (2) Não  Se Sim , pule para a questão 40				EX5
O(a) Sr.(a) pretende começar a fazer atividade física REGULAR nos próximos 30 dias? (1) Sim (2) Não  Se Sim , pule para a questão 40				EX6
O(a) Sr.(a) pretende começar a fazer atividade física REGULAR nos próximos 6 meses? (1) Sim (2) Não				EX7
Com relação ao seu trabalho remunerado, ou às atividades domésticas, em relação ao esforço físico, como você classificaria o seu trabalho: (1) Muito leve (2) Leve (3) Moderado (4) Intenso (5) Muito intenso				EX8
O(a) Sr.(a) caminha ou vai de bicicleta até o trabalho? (1) Sim (2) Não (99) Não se aplica  Se NÃO ou NÃO SE APLICA , pule para a questão 43				EX9
Quanto tempo o(a) Sr.(a) leva caminhando ou pedalando neste deslocamento (somar tempo de ida e volta): [] minutos.				EX10
AGORA FAZER ALGUMAS PERGUNTAS QUANTO A SEUS HÁBITOS ALIMENTARES				
Em quantos dias da semana (a) Sr(a) costuma comer frutas? (1) Quase nunca (2) Nunca (3) 1 a 2 dias (4) 3 a 4 dias (5) 5 a 6 dias (6) Todos dias				AL1
Em quantos dias da semana o(a) Sr(a) costuma comer pelo menos um tipo de verdura ou legume (alface, tomate, couve, chuchu, berinjela, abobrinha), sem contar batata, mandioca ou inhame? (1) Quase nunca (2) Nunca (3) 1 a 2 dias (4) 3 a 4 dias (5) 5 a 6 dias (6) Todos dias				AL2

<p>Em quantos dias da semana o(a) Sr(a) costuma comer carne vermelha ? (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 46</p>	AL3
<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>Em quantos dias da semana o(a) Sr(a) costuma comer frango? (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>Em quantos dias da semana o(a) Sr(a) costuma tomar leite? (não vale leite de soja) (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
<p>VOU PERGUNTAR AGORA SE O(A) SENHOR(A) JÁ FOI DIAGNOSTICADO POR UM MÉDICO OU OUTRO PROFISSIONAL DA SAÚDE SOBRE ALGUMAS DOENÇAS. ATENÇÃO, POIS <u>SÓ DEVE RELATAR AQUILO QUE UM MÉDICO OU PROFISSIONAL DA SAÚDE JÁ LHE INFORMOU QUE POSSUI.</u></p>	
<p>69. Quais das doenças abaixo você já foi informado por um médico ou outro profissional da saúde (médico, enfermeiro, farmacêutico, outros.) que tem ou teve:</p>	

	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		MP

 Se Não , pule para a questão 113		
112.22 Esta gestante no momento?		GRAV
112.23 Esta amamentando no momento?		LAC
70. 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: 71. 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.		
72. 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
73. 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
74. 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 7 – MEDIDAS</u>		
75. AFERIR A SEGUNDA MEDIDA DE PA: _____ / _____		PA2
76. Peso (kg): _____		PESM

77. Altura (m): _____	ALTM
78. Circunferência da cintura (cm): _____	CCIN
79. Circunferência do quadril (cm): _____	CQUA
80. 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 1

Descritores utilizados na investigação dos níveis sanguíneos de Mn em população geral

History 29 agosto 2013

Search	Query	Items found
#11	Search #8 OR #10 Sort by: Author	75
#8	Search #1 AND #4 AND #7	62
#10	Search #1 AND #9	18
#9	Search biomonitoring[All Fields]	3639
#7	Search #5 AND #6	1607506
#4	Search #2 AND #3	403716
#1	Search manganese[Title/Abstract] AND blood[Title/Abstract]	1585
#6	Search background[Title/Abstract] OR baseline[Title/Abstract] OR reference[Title/Abstract] OR standard[Title/Abstract] OR mean*[Title/Abstract] OR median*[Title/Abstract]	3305178
#5	Search level*[Title/Abstract] OR value*[Title/Abstract] OR interval*[Title/Abstract] OR range*[Title/Abstract] OR concentration*[Title/Abstract]	5199151
#3	Search general[Title/Abstract] OR urban[Title/Abstract] OR unexposed[Title/Abstract] OR no exposure[Title/Abstract] OR environmental[Title/Abstract] OR overall[Title/Abstract] OR "without occupational exposure"[Title/Abstract] OR representative[Title/Abstract] OR "noninstitutionalized civilian"[Title/Abstract] OR "no occupational exposure"[Title/Abstract]	1020223
#2	Search population[Title/Abstract] OR subject*[Title/Abstract] OR volunteer*[Title/Abstract] OR participant*[Title/Abstract] OR men[Title/Abstract] OR women[Title/Abstract] OR individual*[Title/Abstract] OR sample[Title/Abstract] OR people[Title/Abstract]	3610836

APÊNDICE D

Estratégia de Busca 2

Descritores utilizados na investigação de fatores sociodemográficos, econômicos, relacionados ao estilo de vida e pressão arterial associados às variações de Mn em sangue

History 29 agosto 2013

Search	Add to builder	Query	Items found
#6	Add	Search #1 and #2 and #5	56
#5	Add	Search #3 and #4	38 70 88
#2	Add	Search gender[Title/Abstract] or sex[Title/Abstract] or age[Title/Abstract] or education[Title/Abstract] or "study level"[title/abstract] or smoking[Title/Abstract] or drinking[Title/Abstract] or "alcohol consumption"[Title/Abstract] or "alcohol intake"[title/abstract] or "binge drinking"[title/abstract] or "associated factors"[Title/Abstract] or "related factors"[Title/Abstract] or economic[Title/Abstract] or demographic[Title/Abstract] or lifestyle[Title/Abstract] or socioeconomic*[Title/Abstract] or sociodemographic*[title/abstract] or income[Title/Abstract] or "social class"[Title/Abstract]	21 19 23 1
#1	Add	Search manganese[Title/Abstract] AND blood[Title/Abstract]	15 70
#4	Add	Search population[Title/Abstract] or subject*[Title/Abstract] or volunteer*[Title/Abstract] or participant*[Title/Abstract] or men[Title/Abstract] or women[Title/Abstract] or individual*[Title/Abstract] or sample[Title/Abstract]	34 64 03 9
#3	Add	Search general[Title/Abstract] or urban[Title/Abstract] or unexposed[Title/Abstract] or no exposure[Title/Abstract] or environmental[Title/Abstract] or overall[Title/Abstract] or "without occupational exposure"[Title/Abstract] or representative[Title/Abstract] or "noninstitutionalized civilian"[Title/Abstract] or "no occupational exposure"[Title/Abstract]	10 08 10 7

ANEXOS

ANEXO

Parecer do Comitê de Ética (Adendo)



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS
Universidade Estadual de Londrina
Registro CONEP 268

Parecer de Emenda CEP/UEL:	236/2010
CAAE:	0192.0.268.000-10
Processo:	3355/2012
Folha de Rosto:	368859
Pesquisador(a):	Monica Maria Bastos Paoliello
Unidade/Órgão:	CCS – Departamento de Saúde Coletiva

Prezado(a) Senhor(a):

O “Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina” (Registro CONEP 268) – de acordo com as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto:

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

Emenda: realização adicional de determinantes: 1) parâmetros bioquímicos relacionados ao estresse oxidativo; 2) determinações de metais essenciais e não essenciais ao organismo; 3) determinação da enzima Paraoxonase 1 (PON1)

Situação da Emenda: **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.

Londrina, 28 de fevereiro de 2012.

Profa. Dra. Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos
Universidade Estadual de Londrina