

Tania M. Tavares

Departamento de Química Analítica, UFBA

Fernando M. Carvalho

Departamento de Medicina Preventiva, UFBA

NIMA-Núcleo Interdisciplinar de Meio Ambiente

UFBA-Universidade Federal da Bahia

ABSTRACT

ASSESSMENT OF HUMAN POPULATION EXPOSURE TO HEAVY METALS IN THE ENVIRONMENT: EXAMPLES FROM BAHIA, BRAZIL. A review of the human toxicology and biomonitoring of heavy metals is presented, emphasizing aspects of tropical ecosystems and low social-economic level populations. Quality assurance and quality control of sampling and analytical determination are stressed. Different studies in human populations undertaken in the State of Bahia, Brazil have been described for heavy metals with different environmental pathways.

Three cross-section surveys on exposed populations to cadmium and lead of metallurgical origin are presented as example for metals of limited reactivity in the environment. The first is intended to assess the risk of intoxication of different populations of fishermen living at different distances of the industry to consumption of seafood with high concentrations of these metals (≤ 4 ppm of Pb, ≤ 140 ppm of Cd, dry basis). Levels in hair were taken as indication of exposure/absorption/excretion of these metals and δ -amino levulinic acid in urine was used as indication of saturnism. It was concluded that the fishermen have absorbed excessive levels of cadmium and lead, but there was indication of an additional source of exposure, most probably air. In the second study, it was proved that the children population aged 1-9 years old, living within 900 m from the lead smelter, was highly exposed to the two metals, as proved by the levels of the two metals in blood and in hair. Ten percent of these children were intoxicated by lead as indicated by measurement of zincoporphyrin in blood. In this study the influence of several factors affecting the bioindicators were determined: distance between residence and metallurgy, time of residence, presence of dross from the smelter in the children residences, home use of filters from the smelter as carpets and bedspread, child's age, sex, race, nutritional status, iron stores, anemia, hookworm infection, pica habit, social-economic level, and being child of a worker in the smelter. As a result of this study the government required several reparation/abatement measures to be taken by the industry. The third study, five years later, was aimed to assess the effects of these measures on the children population 1-9 years old. The results showed that, although the average concentration of lead in blood decreased 37.7%, 4% of the population were still above the critical limit and new cases of children aged one and two years old were still occurring. The measures resulted in a decrease of 67.7% of the cadmium levels in blood, however 89% of the children still presented values exceeding the reference normal. Presence of dross in home premises seems to have a significant influence on the persistence of high exposures.

A mercury cross-section survey in an adult population living near a chloro-soda plant, and consuming local produced

seafood, is presented as an example of a metal which can be complexed to more toxic forms in the environment, and thus representing greater risk populations. A weekly intake of 732 g of local shellfish of different species or 400 g of *Lucina pectinata* by an adult of 60 kg exceeded the WHO recommendations. It was proven, however, that the ingestion of molluscs of the area did not result in significantly greater mercury absorption than paired controls from another area.

Two cross-section surveys of inorganic arsenic in the population of housewives living 4 km downwind of a copper metallurgy is presented as example of a metal which is complexed to less toxic species in the environment. The first survey was proceeded before the start-up of the plant, the second, after four years of operation. During this period, the average increase in the concentration of arsenic in hair of this population was 11 times. However, on an individual basis, it was observed increases of up to 92.5 times. On the second survey, six women presented levels above "normality" (1ppm).

In all cases, more studies are needed.

Keywords: Human metal exposure, heavy metals, biomonitoring.

1. INTRODUÇÃO

Existem cerca de vinte metais, ou de elementos atuando como estes, considerados tóxicos para os humanos, incluindo Hg, Cd, Pb, As, Mn, Tl, Cr, Ni, Se, Te, Sb, Be, Co, Mo, Sn, W e V. Destes, os 10 primeiros são os de maior utilização industrial e, por isso mesmo, são os mais estudados sob o ponto de vista toxicológico. Tais elementos reagem com ligantes difusores, com macromoléculas e com ligantes presentes em membranas o que, muitas vezes, lhes conferem as propriedades de bioacumulação, biomagnificação na cadeia alimentar, persistência no ambiente e distúrbios nos processos metabólicos dos seres vivos. As bioacumulações e biomagnificações se encarregam de transformar concentrações consideradas normais em concentrações tóxicas para diferentes espécies da biota e para o homem. A persistência garante os efeitos ao longo do tempo ou de longo prazo, mesmo depois de interrompidas as emissões.

Erroneamente refere-se indistintamente a estes elementos como metais pesados. Na realidade, metal pesado é aquele que apresenta alto peso específico. Como os primeiros metais identificados como sendo bioacumulados e tóxicos por exposição ambiental foram o Hg, Pb e Cd, todos três pesados, por extrapolação, todos os outros elementos apresentando tal comportamento passaram a ser englobados dentro desta terminologia.

Muitos metais são essenciais à vida na terra. Geralmente,

as concentrações naturais estão na faixa de parte por milhão (ppm) ou parte por bilhão (ppb) e a natureza se encarrega de oferecer as quantidades necessárias para a manutenção saudável do ciclo vital. Outros metais não exercem nenhuma função conhecida no ciclo biológico. As concentrações naturais estão na faixa de parte por bilhão (ppb) ou parte por trilhão (ppt). Em ambos os casos, a presença de concentrações crescentes de metais acima das naturais passam do meramente tolerável ao tóxico.

As principais fontes antropogênicas de metais no ambiente são fertilizantes, pesticidas, água de irrigação contaminada e queima de biomassa na zona rural, combustão de carvão e óleo, emissões veiculares, incineração de resíduos urbanos e industriais e, principalmente, mineração, fundição e refinamento, tanto nas regiões urbanas como na zona rural. Existe uma demanda e produção crescentes de muitos metais nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Tal fato sugere um aumento das probabilidades superpostas de sua dispersão e contato com os diversos compartimentos ambientais. Um metal pode ser dispersado desde o momento da extração de seu minério, durante o tempo que se constitui produto utilizável, até depois que o produto é descartado, reciclado ou destruído. Em outras palavras, o homem está transformando parte dos metais imobilizados nos depósitos em metais mobilizados no ambiente. Esta situação se agrava nos países em desenvolvimento, para onde são exportadas fábricas mais poluidoras, dentro da lógica da divisão internacional do trabalho. Para agravar ainda mais o problema, neste países, os cuidados de controle de poluição industrial quase sempre não são adotados, equipamentos de abatimento de emissões nem sempre são instalados ou operados corretamente e a fiscalização é precária.

Historicamente, o entendimento dos mecanismos de translocação dos metais pesados no meio ambiente e seus efeitos em sistemas biológicos esteve intimamente associados com o desenvolvimento da química analítica. Métodos sensíveis são essenciais para determinar as concentrações mínimas dos metais pesados. Especificidade em relação a metal total é básico diante da complexidade das amostras ambientais. Especificidade em relação à espécie química do metal é altamente desejável para a elucidação de mecanismos e avaliação precisa dos efeitos. Especificidade em relação às fases ou parcelas de uma fase (geralmente obtida já na etapa amostral) é necessária para descrição do transporte dos metais. A multielementaridade da análise é desejável para permitir rapidamente analogias e avaliações ambientais mais abrangentes. Análises em escala micro são necessárias em grande número de casos onde as quantidades possíveis de amostra são pequenas. A análise pontual em amostras sólidas e em partículas individuais permite informação da distribuição de um metal sobre a superfície e a análise a diferentes profundidades da amostra oferece informação histórica sobre partículas individuais ou elucida mecanismos subcelulares. Durante os últimos quinze anos, tal demanda foi responsável por um grande desenvolvimento da química analítica. E o retorno à comunidade científica foi o de propiciar informações mais profundas e, ao mesmo tempo, mais abrangentes sobre o comportamento dos metais no meio ambiente e, em particular, no homem.

2. TOXICOLOGIA HUMANA

A toxicidade dos metais é uma questão de dose ou de tempo de exposição, da forma física e química do elemento e da via de administração/absorção. O caráter tóxico de uma dada forma química específica de um elemento numa determinada forma física (p.ex. metilmercúrio em solução que difere de Hg^{++} em solução ou de metilmercúrio gasoso) depende da interação com o organismo humano, que ocorre em três estágios: 1º) estágio de entrada e absorção; 2º) estágio no organismo onde transporte, distribuição, acumulação, biotransfor-

mação e o efeito ocorrem; e 3º) estágio de saída do organismo. Em cada um desses estágios encontramos o elemento em diferentes formas químicas e físicas, apropriadas para interagir com as características anatômicas e propriedades fisiológicas dos órgãos ou sistemas.

A absorção, tanto qualitativa quanto quantitativamente, difere no trato gastrointestinal (exposição através de bebidas ou alimentos), nos pulmões (exposição a ar contaminado) e na pele (exposição por contato externo). Por exemplo: a absorção de chumbo no trato gastrointestinal é da ordem de 15 a 20% para adultos¹ e de até 50% para crianças². A penetração de partículas atmosféricas no trato respiratório só se dá com partículas maiores do que 10 μm ; nos pulmões ocorre de modo significativo apenas com partículas de diâmetro aerodinâmico menor do que 1,0 μm e a retenção é parcial, variando também com o tamanho da partícula, sendo aproximadamente 40% para partículas de 0,4 μm . A solubilidade química da espécie do elemento é o fator determinante da absorção de chumbo introduzido pela via respiratória no organismo. A maior parte do Pb^{++} depositado nos alvéolos é absorvida em 24 horas. O Cd^{++} apresenta assimilação praticamente total em situação semelhante. O mecanismo exato que governa a absorção no homem é geralmente especulativa. Assim, postula-se que o chumbo é absorvido através de uma proteína ligante do cálcio, onde um efeito competitivo com o cálcio pode ocorrer³.

Depois da absorção, os elementos geralmente são transportados pelo fluxo sanguíneo e passam para os fluidos celulares, onde exercem seu efeito tóxico. Geralmente, os elementos são transportados ligados à fração macromolecular do plasma. Átomos de diferentes metais se coordenam com os ligantes formando complexos variados com propriedades distintas, as quais dependem tanto da natureza e da forma química do metal como da natureza do ligante. Diferentes ligantes como o imidazol e moléculas contendo grupamentos amino, fosforila, carbonila e hidroxila reagem com os metais pesados. No entanto, a interferência destes metais com os sistemas bioquímicos celulares deve-se, geralmente, à interação de sítios importantes como os grupamentos sulfidríla (SH) dos sistemas enzimáticos⁴. Na realidade, eles reagem com todo o sistema, inclusive com a enzima, o substrato, os cofatores e os ativadores. A ligação do metal com qualquer um dos componentes do sistema pode afetar toda a função. O resultado dessas interações são alterações bioquímicas a nível subcelular e, posteriormente, sintomas clínicos, ou localizados, ou sistêmicos. Hg^{2+} , Pb^{2+} e Cd^{2+} estão entre os metais que reagem com o grupo tiol enzimático^{5,6}. Noventa e cinco por cento do chumbo no organismo humano é transportado ligado à hemoglobina das células vermelhas⁷ e estudos de algumas populações indicam que até 90% da carga total absorvida nos adultos vai se depositar nos ossos⁸. O chumbo atravessa a barreira sanguínea cerebral, mais nas crianças que nos adultos, fazendo com que o sistema nervoso seja o órgão crítico dos humanos, principalmente das crianças, causando ataxia, convulsões e coma, a nível de intoxicação, e fadiga, ansiedade e perda de memória, a níveis sub-clínicos⁹.

Setenta por cento do cádmio em circulação no corpo humano é encontrado nas células sanguíneas. Parte deste está ligado à metalotioneína e o restante circulando através do plasma. Estudos em determinadas populações indicam que cerca de cinquenta por cento da carga corporal se deposita nos rins, 15% no fígado e 20% nos músculos¹⁰. O rim é considerado o órgão crítico e intoxicação por cádmio leva primordialmente à lesão renal. Quando a exposição a níveis altos de cádmio ocorre em pessoas com deficiências nutricionais, efeitos diversos podem ocorrer. Esta foi a situação do evento trágico de Itai-Itai, no Japão, onde a ingestão continuada de arroz contendo altos teores de cádmio por pessoas com deficiência de cálcio e vitamina D causou uma dolorosa deformidade de esqueleto, com múltiplas quebras de ossos e até morte¹¹.

Mercúrio inorgânico se distribui entre o plasma e as células vermelhas e se liga a grupos tióis das proteínas. Metilmercúrio também apresenta partição entre o plasma e as células vermelhas, mas com uma relação diferente daquela do mercúrio inorgânico¹². Mercúrio elementar se concentra no cérebro¹³, Hg²⁺ se acumula nos rins, metilmercúrio se acumula no fígado, rim e sistema nervoso central¹⁴. Os efeitos de mercúrio inorgânico sobre os tecidos biológicos são geralmente reversíveis exceto em casos de exposição prolongada a vapores de mercúrio elementar¹⁵. No entanto, os alquilmercuriais têm uma ação irreversível sobre o sistema nervoso central, causando constrição do campo visual, diminuição da coordenação motora e distúrbios sensoriais. O metilmercúrio em gestante passa para o feto, cujo sistema nervoso em desenvolvimento é mais sensível, produzindo efeitos mais graves do que em adultos. Alguns eventos trágicos ocorreram no Japão, Iraque e Canadá, onde nasceram crianças inválidas¹⁶.

O conhecimento do transporte e distribuição de arsênio nos humanos é incompleto, principalmente, devido aos diferentes números de oxidação que este elemento pode assumir¹⁷. As(III) é acumulado no fígado e no rim¹⁸. Exposição a longo prazo a esta espécie resulta em efeitos em diversos órgãos. O efeito mais característico de exposição crônica é hiperqueratose das palmas das mãos e da sola dos pés, aliada à hiperpigmentação¹⁹. Outros efeitos, são determinados por distúrbios vasculares periféricos, resultando em gangrena, com conseqüente amputação do membro e uma doença denominada "doença do pé preto"²⁰. Uma forma rara de câncer, heman-gioendotelioma do fígado, tem também sido associada à exposições prolongadas de arsênio¹⁹.

O último estágio de interação do metal com o organismo é a excreção e da qual depende, em grande parte, os programas de biomonitoração das populações. A excreção ocorre principalmente na urina e no material fecal. Cabelo, unhas e metabólitos voláteis são de menor importância. Um percentual de até 75% do chumbo no organismo é eliminado pela urina, cerca de 16% pelas fezes e 8% através do cabelo, unhas e outros segundo estudos produzidos em determinadas populações²¹. Em determinadas populações e situações específicas estudadas, a meia-vida do chumbo no sangue foi de 19 dias, nos tecidos moles e ossos trabeculares foi de 21 a 30 dias e nos ossos corticais foi de 20 anos²². No caso do cádmio, apenas 0,01 a 0,02% da carga corporal (metabolizada) é eliminada diariamente²³, o que resulta em acúmulo ao longo do tempo. Como o cádmio introduzido via oral é pouco absorvido (cerca de 95% é eliminado), o conteúdo fecal é, frequentemente, um bom indicador do cádmio ingerido de forma continuada²⁴. A meia-vida biológica do Cd no fígado e no rim é de cerca de 10 anos. Em relação ao mercúrio, as vias de excreção da forma elementar e do íon mercúrio são urina e fezes. Com doses mais altas, a principal via de eliminação é a urinária. A meio-vida destas espécies de mercúrio no cérebro é de aproximadamente um ano. Na forma monometilada, cerca de 90% do mercúrio é eliminada nas fezes²⁵. A meia-vida de metilmercúrio com uma exposição não tóxica é cerca de 70 dias²⁶. Um pouco de mercúrio é excretado pelo cabelo e pelo leite¹⁶. Arsênio inorgânico é excretado pela urina num percentual de 60-70% da dose diária e parcialmente pelas fezes, com meia-vida aproximada de 10 dias²⁷. Um pouco deste arsênio é eliminado pelo cabelo. As formas orgânicas de arsênio, presentes na comida, principalmente mariscos, são excretadas rapidamente; 50 a 80% é eliminado em 2 dias, pela urina²⁸. A meia-vida de arsênio orgânico é de aproximadamente 20 horas²⁹.

Até aqui, descrevemos o caminho do metal no organismo humano e os efeitos que podem causar. No entanto, alguns aspectos ainda têm que ser abordados em relação aos efeitos: o caráter de irreversibilidade ou não do efeito, a determinação do valor mínimo da dose para que um dano seja causado, o tempo de exposição como parâmetro da dose mínima e o con-

ceito de risco de dano.

Uma distinção clara deve ser feita entre efeitos tóxicos reversíveis, tais como inibição temporária do sistema enzimático e aqueles que produzem danos permanentes no organismo. Intoxicação por exposição aguda ou crônica a mercúrio elementar por exemplo, cuja sintomatologia inclui perda de apetite e peso, tremor, insônia, timidez e nervosismo, é reversível: depois de interrompida a exposição, estes sintomas começam a desaparecer¹⁵. O mesmo não acontece com a intoxicação por metilmercúrio: os danos causados ao sistema nervoso central permanecem por toda a vida do indivíduo afetado^{15,16}. A intoxicação por manganês, que inclui distúrbios de fala e de memória, aumento do tônus muscular facial, o hiperemotismo e a diminuição na habilidade motora, é reversível em alguns casos estudados e não em outros³⁰.

No que concerne à relação entre dose do metal e efeito resultante, deve-se fazer distinção entre:

1. Relação dose-efeito para pessoas como indivíduos, onde a magnitude do efeito biológico é envolvida. Tal relação é fácil de ser estabelecida através de experiência *in vitro*, mas muito mais difícil de se obter em situações *in vivo*³¹.
2. Relação dose-resposta para um grupo de pessoas ou objeto biológico, na qual está envolvida a relação entre dose e a proporção de uma população que apresenta um efeito específico.

Em estudos populacionais, utiliza-se sempre a relação dose-resposta. A relação entre a dose crescente de um metal (ou outra substância) e a resposta biológica pode ser representada por uma curva dose-resposta (Figura 1). Tais curvas são normalmente sigmóides na forma, partindo do "sem efeito" a doses pequenas, por uma fase de resposta aumentada para doses crescentes até quando praticamente nenhuma resposta adicional é obtida a despeito de um aumento da dose. No caso de elementos essenciais, a resposta inicial será benéfica, mas a partir de um ponto a resposta será deletéria e, até mesmo, letal. A resposta induzida pelo metal pode ser avaliada através de técnicas morfológicas e bioquímicas, por testes de função ou por observação clínica. É da maior importância, detectar-se alterações bioquímicas ao nível subcelular para diagnósticos subclínicos antes que os sintomas clínicos apareçam. À proporção que testes bioquímicos e morfológicos mais sensíveis vão sendo desenvolvidos, mais precoces podem ser os diagnósticos. Assim, a curva de dose-resposta deletéria vai se aproximando da curva dose-resposta benéfica ou de não efeito, diminuindo a faixa de margem de segurança.

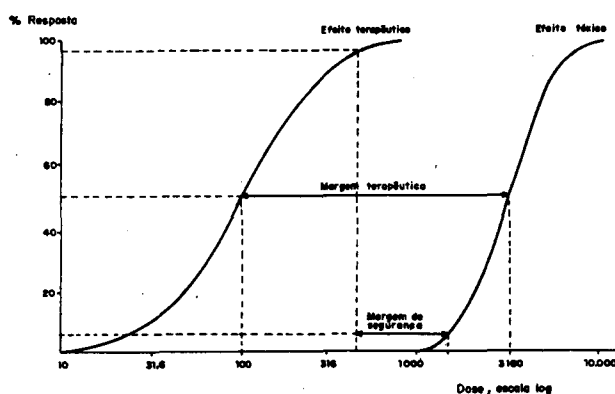


Figura 1. Relação dose-resposta para dois efeitos, terapêutico e tóxico de um metal para indivíduos de uma mesma população.

Uma consequência prática da relação dose-resposta é que é sempre possível conviver-se com metais pesados (o que, aliás, não se poderia evitar), desde que os níveis de exposição e consequentemente absorção permaneçam abaixo do nível de margem de segurança.

Diversos fatores podem modificar de várias maneiras os efeitos tóxicos de compostos metálicos, tanto no seu caráter como nas relações dose-efeito e dose-resposta. Existem fatores relacionados com as características da população e, com o tempo de exposição. Os primeiros estão relacionados com a própria constituição da pessoa, tais como sexo, idade, raça, com o seu estado nutricional e fisiológico, com os hábitos pessoais, como o fumo e o consumo elevado de álcool e com a exposição prévia a certos agentes ambientais. A interação desses fatores pode fazer com que populações apresentem maior ou menor vulnerabilidade a um metal pesado. Conseqüentemente, as informações resultantes de estudos em uma população com determinadas características não podem ser extrapoladas de modo irrestrito para outras populações de características diversas. Neste sentido, existe uma demanda grande de estudos toxicológicos nas populações dos trópicos, particularmente naquelas que apresentam miscigenação e baixa renda, inclusive em relação à determinação das doses máximas de exposição dentro da margem de segurança e na qual a legislação deve se basear. O fator tempo de exposição tem dois aspectos a serem considerados: o tempo de administração da dose e o tempo de acúmulo do efeito. No primeiro caso, a bioacumulação será a diferença entre a taxa de exposição/absorção e a taxa de eliminação: para uma mesma dose, quanto mais alta a taxa de administração maior a probabilidade de ocorrer o efeito tóxico. No segundo caso, a gravidade dos sintomas pode aumentar, devido à um acúmulo do efeito. Isto quer dizer que danos prévios causarão um aumento da gravidade dos efeitos nas exposições seguintes: por exemplo, um rim já afetado pelo cádmio será mais vulnerável a doses consecutivas deste metal do que um rim saudável. Nestas situações, a concentração do cádmio sanguíneo indica o grau de exposição ao metal, mas não a gravidade da intoxicação.

O conceito de risco é probabilístico. É definido em saúde ambiental como sendo a frequência esperada de efeitos indesejados decorrendo de uma dada exposição a um poluente³². O risco de populações com diferentes características a uma mesma exposição de metal pesado pode variar. Assim é que, populações mais susceptíveis de serem afetadas por exposição/absorção a uma substância tóxica no ambiente é denominada grupo de risco. Em relação a metais pesados, de modo geral, crianças em idade pré-escolar se constituem um grupo de maior risco pelas seguintes razões: a) contato oral excessivo com objetos poluídos e solo e maior relação exposição/peso corporal do que adultos vivendo no mesmo ambiente; b) menor "altura respiratória", que permite aspiração de maiores quantidades de material particulado em suspensão; c) possivelmente maior absorção/relativa do que adultos, devido ao metabolismo relativo maior e maior formação relativa de células novas. Dentro do grupo de crianças, o risco é geralmente maior naquelas com nutrição inadequada, uma vez que a absorção gastrointestinal e retenção nos tecidos moles podem ser maiores³³.

3. BIOMONITORAÇÃO

A estimativa de risco de uma população exposta a uma substância tóxica é obtida através de programas de monitoração. Para algumas substâncias, a monitoração atmosférica é o único método de estimativa de exposição e a incidência de manifestações clínicas provê o método de estimativa do risco. Este é o caso da biomonitoração de óxidos de enxofre e de nitrogênio, assim como de diferentes tipos de poeira. Estas substâncias não causam efeitos sistêmicos, resultam apenas em efeitos localizados, principalmente no sistema respiratório.

Quando a exposição a uma substância produz efeitos sistêmicos de absorção, as opções de monitoração incluem a monitoração biológica da substância, de um de seus metabólitos ou de substâncias ou metabólitos colaterais num meio apropriado como sangue, cabelo ou urina. Sob condições ótimas, as determinações feitas refletem a exposição total, a concentração da substância nos órgãos críticos e o risco de efeitos adversos. Os metais pesados de um modo geral, permitem este tipo de biomonitoração. É importante ressaltar, no entanto, que a biomonitoração fornece apenas um aspecto de programa de prevenção e não deve ser considerada de modo isolado. Geralmente, esse requer um programa integrado de monitoração convencional dos diferentes compartimentos ambientais com a biomonitoração biológica.

Um problema de suprema importância em biomonitoração diz respeito à garantia de qualidade dos dados analíticos. Os laboratórios responsáveis por estes tipos de análise devem ter experiência em análise de traços, em microanálise e, em muitos casos, também em enzimologia, de modo a identificar e eliminar erros nos procedimentos analíticos utilizados. É imprescindível que haja um controle de qualidade rígido e constante no laboratório através de gráficos de controle, padrões internos e padrões de referência (preferencialmente certificados) e desejavelmente também através de metodologia paralela independente; é essencial um controle interlaboratorial com laboratórios experientes e desejável um controle através de auditoria, efetivadas por laboratório de referência.

Por outro lado, a qualidade do resultado da determinação analítica é limitada pela qualidade da amostra. O primeiro aspecto a ser considerado é a representatividade da amostra a nível individual, tanto em relação ao ciclo diário, quanto ao período de exposição, assim como a nível populacional, relacionado com o número de indivíduos da população exposta. Por exemplo, numa avaliação profissional, a análise de metal numa eliminação urinária simples não tem significado, pois pode diferir completamente do resultado de uma amostra composta de 24 h³⁴. No caso de avaliação de quantidade de metal ingerida nos alimentos, como o cádmio ou o metilmercúrio, que são, em grande parte, eliminados pelas fezes, a obtenção de amostras representativas do período de exposição a uma determinada dose se constitui um problema²⁴. Por outro lado, dados de um número pequeno de indivíduos geralmente não são representativos de uma população. É conveniente uma amostragem fundamentada em métodos estatísticos confiáveis. De igual maneira, os grupos de exposição têm que ser bem identificados dentro de uma população e o planejamento amostral levar em conta estes estratos. Se uma biomonitoração é efetuada numa metalurgia para exposição profissional, os indivíduos mais expostos são aqueles operando nos processos de extração e refinamento do metal e não aqueles trabalhando nos escritórios. No caso de uma biomonitoração de alimentos marinhos contaminados, a população alvo a ser amostrada é aquela consumidora dos pescados e não necessariamente aquela residente próximo à área de captação do produto contaminado. Em muitos casos a população consumidora dentro da população total necessita ser identificada previamente. Um exemplo desta situação foi o estudo de mercúrio numa população do Recôncavo baiano residente próxima a uma fábrica de clorosoda, onde a população consumidora não era daquela imediatamente vizinha à fábrica³⁵.

O outro aspecto da qual depende a qualidade da amostra diz respeito às precauções necessárias durante a coleta e estocagem das mesmas. As etapas de coleta e processamento das amostras estão sujeitas a várias possibilidades de contaminação, ao passo que as etapas de estocagem e processamento são também susceptíveis à perda do metal. Os instrumentos de amostragem e recipientes de estocagem têm que ser previamente descontaminados e devem ser de material adequado, a fim de evitar adsorção do metal pertencente à amostra às suas paredes. Substâncias preservantes, isentas do metal, têm

que ser adicionadas à amostra em muitos casos. Assim é que os recipientes de coleta e estocagem de uma amostra de urina para análise de chumbo, cádmio ou mercúrio só deve ser feita em teflon ou determinados tipos e vidros e polietileno incolor, de alta pressão, os quais devem ser previamente descontaminados com ácido forte suprapuro. A estocagem da urina deve ser feita em meio ácido (também suprapuro) e a baixas temperaturas. Ensaio em branco de todo o procedimento, desde o preparo do material até a análise, é imprescindível.

Nos últimos anos, alguns esforços têm sido feitos para se determinar substâncias tóxicas diretamente nos órgãos internos das pessoas vivas através de fluorescência de raio-x^{36,37} e de ativação de neutrons³⁸. Tais métodos apresentam grandes vantagens em relação a previsões e avaliação de risco em relação às medidas num meio indicador como o sangue, urina e cabelo. As desvantagens de tais métodos são o alto custo dos equipamentos, a necessidade de pessoal altamente qualificado para operação dos mesmos e às dificuldades de padronização da geometria em medidas *in vivo*³⁹.

O planejamento de um programa de biomonitoração depende do objetivo a ser alcançado. O plano de uma biomonitoração por exposição profissional irá diferir de um plano por exposição ambiental. Este é mais complicado e necessita levar em consideração um maior número de fatores. A causa determinante de uma grande parte destes fatores são os caminhos ambientais diferentes, seguidos pelos diversos metais. Estes caminhos são complexos e determinados pelas formas químicas de emissão no ambiente, as mudanças de forma física e as inúmeras transformações químicas e bioquímicas, as quais os metais são submetidos nos diversos compartimentos ambientais até chegar ao homem. A forma física e química final, a qual o homem é exposto, deve determinar a elaboração do programa de monitoração a ser seguido. Arsênio inorgânico, lançado através de efluentes líquidos no mar, entra numa cadeia de reações mediadas bioquimicamente e que se deslocam através de diferentes compartimentos do ecossistema (água, solo e biota), termina por aparecer sob a forma de arsenobetano ($(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{COO}^-$) e, em menor extensão, arsenocolina ($(\text{CH}_3)_3\text{As}^+\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}]X^-$) nos animais marinhos utilizados como alimento pelo homem¹⁹. Os mecanismos bioquímicos desta cadeia de reações não são bem entendidos, por falta de metodologias analíticas adequadas. Como os compostos de arsênio têm tempo de permanência no sangue muito curto, este não pode ser utilizado como indicador. Arsenobetano, ao contrário das formas inorgânicas de arsênio, não acumula em cabelo⁴⁰. Praticamente a única via de excreção de arsênio orgânico de pescados em percentuais significativos é a urina¹⁹. No entanto, estas formas do elemento são eliminadas juntamente com as outras espécies presentes orgânicas ou inorgânicas⁴⁰. As metodologias de determinação específica de arsenobetano e arsenocolina em presença de outras formas não são muito confiáveis. Deste modo, um programa de monitoração, visando determinar o risco de intoxicação de arsênio por ingestão de frutos do mar, só é possível ou na ausência de exposição a outras formas de arsênio ou com uma margem de incerteza grande na avaliação do risco. Infelizmente, os caminhos ambientais diferem para ecossistemas diferentes. Portanto, a extrapolação do conhecimento produzido geralmente em países desenvolvidos temperados, que já é incompleta, para as condições brasileiras tropicais ou semitemperadas, deve ser feita com muita cautela. Existe uma carência de estudos de caminhos ambientais de metais pesados para os nossos ecossistemas.

4. ESTUDOS DE BIOMONITORAÇÃO HUMANA NO BRASIL

No Brasil, são relativamente freqüentes os estudos de monitoração de humanos por metais no entanto, eles têm sido restritos a populações expostas profissionalmente. Pelo que

nos é dado a conhecer com base em publicações científicas, a maior produção regular de estudos epidemiológicos de populações expostas ambientalmente a metais pesados, fora do local de trabalho, foi feita na Bahia. Desde o fim da década de setenta que uma equipe interdisciplinar de químicos analíticos, médicos e biólogos da Universidade Federal da Bahia vem desenvolvendo estudos de monitoração ambiental e biológica de metais pesados provenientes de atividades industriais no Recôncavo baiano. Sob o ponto de vista químico ambiental, podemos classificar estes estudos em três grupos: a) metais que, após as transformações químicas e/ou bioquímicas no caminho ambiental percorrido, se apresentam ao homem em uma forma química, cuja toxicidade é pouco diferente daquela da forma original de emissão: este é o caso de exposição a cádmio e chumbo; b) metais que, emitidos na forma inorgânica, se transformam no ambiente em complexos orgânicos mais tóxicos e, sob estas formas, atingem o homem: esta é a situação do mercúrio que, quando lançado na forma inorgânica através de efluentes líquidos, sofre transformações nos sedimentos e na cadeia alimentar, atingindo o consumidor de pescados contaminados sob diferentes formas de mercúrio orgânico, cada qual com uma toxicidade diferente, mas superior à de mercúrio inorgânico; e, por fim, c) os metais que, emitidos em formas inorgânicas mais tóxicas, são transformadas no ambiente em formas orgânicas menos tóxicas: este é o exemplo do arsênio.

Os estudos de cádmio e chumbo foram desenvolvidos na parte norte do Recôncavo baiano, onde uma metalúrgica de chumbo opera desde de 1956, às margens do Rio Subaé. Somente nos primeiros 21 anos de operação foram lançados 400 ton de cádmio e quantidades ainda maiores de chumbo para o ambiente. Cerca de dois mil pescadores e suas famílias moram no estuário deste rio, consumindo produtos locais marinhos e agrícolas. A metalúrgica dista 1,5 km do centro da cidade de Santo Amaro da Purificação, com 30 mil habitantes. Uma parte da população de baixa renda desta cidade, residia em torno da indústria e, adicionalmente, utilizava a escória da fábrica para pavimentar seus quintais. Alguns moradores, inclusive, utilizavam os filtros da chaminé da indústria como tapetes ou colchas nas suas residências. Três estudos transversais de monitoração foram realizados, com objetivos diferentes. O primeiro deles, efetuado em 1978, visava avaliar o risco do consumo dos pescados contaminados. Estudos anteriores mostraram que as ostras, siris e sururus do estuário apresentavam concentrações elevadas de cádmio, variando entre 13 e 135 ppm (base seca; 60 a 80% de umidade) e de chumbo não ultrapassando a 4 ppm (base seca)⁴¹. Três colônias de pescadores, residentes a diferentes distâncias da indústria no estuário do Subaé, foram estudadas como populações alvo e uma colônia de pescadores a 80 km ao sul da Baía de Todos os Santos foi tomada como referência. Cabelo foi utilizado como indicador de exposição/absorção/excreção de chumbo e cádmio e excreção de ALA (ácido δ -amino levulínico) na urina como indicador de intoxicação saturnina. Concluiu-se que os pescadores da área absorveram níveis excessivos de cádmio e chumbo⁴², mas não se pode estabelecer correlação entre a absorção de Cd e Pb e o consumo de pescados^{43,44}. Tal fato era indicador de que existia fonte de exposição, possivelmente o ar, atuando conjuntamente. O segundo estudo, realizado em 1980, visou uma avaliação dos riscos da exposição ambiental total da população residente em torno da indústria. As verduras e frutas produzidas dentro do raio de 1 km da indústria foram analisadas, apresentando concentrações de chumbo de até 215 $\mu\text{g/g}$ (base seca) e de cádmio de até 11,8 $\mu\text{g/g}$ (base seca). As maiores concentrações foram encontradas nas verduras folhosas e, as menores, nas frutas locais (banana e laranja). Levando-se em conta os hábitos dietéticos locais, a preocupação recai sobre a ingestão constante de quiabo, batata-doce e aipim para o cádmio e apenas dos dois últimos para o chumbo. O consumo diário de mais de 73 g de quiabo pro-

duzido a 200 m da fábrica por uma pessoa de 60 kg ultrapassa o limite recomendado pela WHO/FAO de ingestão máxima de 70 µg Cd/dia. Do mesmo modo, quantidades de 150 g ou mais de batata-doce ou aipim ao dia resultam na ingestão, tanto de cádmio quanto de chumbo, superiores às propostas por aquele órgão (para chumbo, 430 µg Pb/dia/60 kg). Como a população infantil representa aquela de maior risco, principalmente para chumbo, um estudo transversal foi procedido, incluindo todas as crianças de 1 a 9 anos residentes dentro do raio de 900 m da chaminé principal da fábrica. O teor dos metais no sangue (CdS e PbS) foi tomado como indicador de exposição; a concentração no cabelo foi tomada como indicador de exposição/absorção/excreção dos metais e a ZPP-zincoprotoporfirina no sangue foi tomada como indicador de intoxicação por chumbo por ser um teste de identificação mais precoce de distúrbios metabólicos na síntese de heme, causados pelo chumbo, do que ALA urinária. Foram levados em consideração os seguintes parâmetros: distância entre a residência e a fábrica, tempo de residência, presença de escória nas áreas da residência, o fato de ser ou não filho de trabalhador da fundição, uso domiciliar de filtros usados, idade, sexo, estado nutricional, estoques de ferro, anemia (através de hemoglobina no sangue), verminose (ancilostomíase), grupo racial e hábito infantil de levar objetos à boca. Amostras de solo do jardim e/ou quintais de todas as residências foram obtidas. Provou-se que 10% da população infantil estava intoxicada por chumbo e 17,5% estava com alto risco de intoxicação⁴⁶. Setenta e cinco por cento das crianças apresentaram chumbo no sangue acima do limite de tolerância estabelecido, naquela época, pelo CDC-Centro de Controle de Doenças dos USA (2,00 µmol/L), dos quais 25% estavam acima do limite crítico (3,36 µmol/L)⁴⁷. Noventa e cinco por cento das crianças apresentaram resultados de cádmio no sangue acima dos valores normais de referência (0,0089 µmol/L). A concentração média no sangue foi 10 vezes maior do que este valor e a faixa de variação foi de 0,004-0,51 µmol/L⁴⁸. Os níveis de Cd encontrados neste estudo são, possivelmente, os mais altos registrados na literatura para exposição ambiental em crianças^{48,51}. Baseados nestes estudos⁴⁶, o CRA (órgão ambiental do Estado) obrigou a metalúrgica a implantar medidas de controle de poluição (construir uma chaminé de 90 m e instalar sistema mais eficiente de filtração), remover a população residente num raio de 300 m para outras localidades e se encarregar do tratamento médico das crianças afetadas. Este estudo gerou os seguintes conhecimentos em relação a exposição a metais de uma população infantil típica do nordeste brasileiro: o perfil da criança sob maior risco de intoxicação por chumbo é a criança negra, desnutrida, com pouca idade, morando há seis meses ou mais próximo à fábrica (500 m), provavelmente à beira da estrada por onde o minério é transportado e filha de trabalhador da fábrica. A relação dose-resposta para chumbo, ZPP/PbS é baixa e sugere uma curva assintótica em relação ao eixo X, em oposição ao que está registrado na literatura. O perfil da criança sob maior risco de absorção de cádmio é a criança branca, com verminose, residindo próximo à fábrica, em casa contendo escória⁵². O estado nutricional das crianças, ao contrário de achados norte-americanos, não apresentaram associação com os níveis de chumbo no sangue⁵³. Quando o chumbo está atuando simultaneamente com outros fatores causadores de anemia, esta pode ser associada significativamente à má nutrição e à interação entre má nutrição e deficiência de ferro, mas não com a intoxicação por chumbo⁵⁴. A distribuição de escória pela região não contaminada constituiu-se num fator adicional para aumento dos níveis de cádmio, mas não de chumbo no sangue das crianças⁵². Uma complementação a este estudo, estendendo os exames de ZPP a uma amostra da população da cidade de Santo Amaro, demonstrou que a contaminação de chumbo está fortemente associada à ocupação do espaço. Por sua vez, esta é determinada pela migração e situação sócio-econômica. A coinci-

dência de alguns fatores como mais de seis meses de residência na área, idade ≤ 2 anos, proximidade da estrada por onde os minérios são transportados, raça negra e ser filho de empregados da metalúrgica aumentam o risco de intoxicação em crianças^{55,56}.

O terceiro estudo, desenvolvido na população de Santo Amaro foi em 1985 e objetivava avaliar os efeitos das medidas reparadoras/mitigadoras tomadas pela indústria. Neste estudo, foi tomada uma amostra da população infantil de 1 a 9 anos e os mesmos indicadores e parâmetros do primeiro estudo foram utilizados. Os resultados mostraram que as medidas resultaram numa melhora do quadro de exposição/absorção/excreção da população como um todo. No entanto, casos de intoxicação por chumbo continuavam a ocorrer. Cerca de 26% da população infantil apresentava concentrações de PbB acima do limite de tolerância e 4% acima do limite crítico. A concentração média de chumbo no sangue caiu de 2,84 µmol/L, em 1980, para 1,77 µmol/L, em 1985, representando uma redução de 37,7%. O percentual de crianças com PbB < 40 µg/100 ml (2,0 µmol/L) aumentou de 25,4%, em 1980, para 73,5% em 1985⁵². Todas as 13 crianças, para as quais dados de PbB foram obtidos nas duas épocas, apresentaram redução nos seus valores⁵⁷. As medidas tomadas pela indústria resultaram também em uma redução dos níveis de cádmio infantil, com redução de 67,8% dos níveis sanguíneos. Mesmo assim, 89% da população infantil apresentava dados de cádmio acima do valor normal de referência⁵². A área compreendida no raio entre 300 e 500 m se constitui área de risco para a população infantil, principalmente devido a emissões fugitivas. Contribui particularmente para a persistência de exposição a cádmio a presença da escória nos domicílios. A exposição a longo prazo, tanto a cádmio quanto a chumbo, podem resultar em graves deficiências renais. No presente momento, estamos procedendo um novo estudo transversal, visando avaliar o risco de dano renal na população residente na área, com 20 a 50 anos de idade.

Os estudos de mercúrio no Recôncavo foram desenvolvidos na Enseada dos Tainheiros (5 km², profundidade média de 5m), no subúrbio de Salvador, onde uma planta de clorosodo despejou, ao longo de 12 anos, 10 ton de Hg inorgânico. Uma população de 110 mil pessoas de baixo nível sócio-econômico vivia na área, parte dela morando em palafitas. As áreas lodosas desta enseada apresentam condições anaeróbicas, o que propicia a transformação de mercúrio inorgânico em orgânico. Nestas áreas, a produtividade de mariscos comestíveis é, até hoje, muito alta. Concentrações de mercúrio total foram determinadas nas diferentes espécies consumidas. A *Lucina pectinatus* (lambreta) é o bivalve comestível local que mais acumula mercúrio⁵⁸. A ingestão de 732 g semanais de moluscos variados, pescados ao acaso, ou 400 g semanais de lambreta, excedia o limite provisório de ingestão de mercúrio recomendado pela Organização Mundial da Saúde. Os efeitos da ingestão de mercúrio na população local foram investigados. Exames físicos orientados para a detecção dos primeiros sinais de intoxicação pelo metal foram efetuados numa amostra da população consumidora e de uma população não consumidora, residente no mesmo local, assim como determinados os teores de mercúrio no cabelo destes indivíduos. O resultado das comparações estatísticas entre as duas populações indicaram não haver diferença significativa de absorção ou de efeito⁵⁵. Como não foi possível determinar a fração do mercúrio que se encontrava na forma orgânica nos moluscos, não se pôde explicar os baixos teores do metal no homem. No entanto, chamou-se atenção para o fato de que todos os indivíduos examinados, com apenas uma exceção, declararam preparar os mariscos com cozimento em óleo de dendê ou leite de coco, os quais elevam o ponto de ebulição, podendo permitir a evaporação e/ou decomposição dos organomercuriais⁵⁵.

Os estudos de arsênio foram desenvolvidos no distrito de

Lamarão do Passé (população adulta de 423 habitantes), situado 4 km à jusante dos ventos predominantes, provenientes de uma grande (e única no país) metalúrgica de cobre. O arsênio emitido na atmosfera do processo metalúrgico é o As_2O_3 , o qual depositado no solo, sofre a ação de certos microorganismos, transformando-se em arsênio metilado. Parte deste arsênio é emitido novamente para a atmosfera e parte é assimilado via radicular, pela flora terrestre. Esta assimila arsênio também pela respiração, expirando arsênio orgânico para a atmosfera. As formas inorgânicas do arsênio são carcinogênicas e mais tóxicas do que as formas orgânicas. Assim, a ação das bactérias e das plantas é desintoxicadora. No homem, os compostos inorgânicos se acumulam e são eliminados pelo cabelo, ao passo que o orgânico é eliminado mais rapidamente pela urina^{17,19}. Dois estudos transversais na população de donas de casa (indivíduos expostos com maior regularidade e constância) foram procedidos: o primeiro, em 1982, antes da fábrica entrar em operação; o segundo, em 1986, após quatro anos de operação. Durante este período de quatro anos, a concentração média de As no cabelo desta população aumentou de 0,08 ppm para 0,54 ppm, resultando num aumento médio de onze vezes. No entanto, em base individual, observou-se aumentos de até 92,5 vezes (9,5% da população sofreu um aumento dos níveis de As entre 20 e 92,5 vezes), sendo que, no segundo levantamento, seis mulheres apresentaram valores de cabelo ultrapassando o valor de consenso de normalidade (1 ppm). Fatores tais como características biológicas e sócio-econômicas, hábitos pessoais e localização de residência não influenciaram os níveis de As nos cabelos. Apenas o fumo favoreceu concentrações mais altas deste elemento⁵⁹. Os níveis de arsênio encontrados no material particulado da atmosfera de Lamarão, amostrados com impactador de cascata, foram muito baixos em relação aos encontrados na população, na ordem de 5 ng As/m^3 , dos quais 85% estavam presentes sob a forma de partículas finas de diâmetro aerodinâmico menor do que 2 μm . A metodologia de amostragem utilizada não coleta compostos de arsênio gasosos, nem inorgânicos, cuja presença atmosférica se constitui uma possibilidade comprovada por cientistas estrangeiros⁶⁰ e nem orgânicos, que seriam os emitidos para a atmosfera pelo solo e plantas. É possível que a carga maior do arsênio esteja na forma gasosa inorgânica e, para a elucidação do balanço da carga de arsênio nesta população, torna-se necessário desenvolver uma técnica de amostragem para esta espécie, separada de outras.

5. CONCLUSÕES

Os aspectos aqui abordados sobre contaminação de populações por metais indicam que as rotas ambientais e as rotas no corpo humano, seguido pelos metais pesados, são complexos e, muitas vezes, mal conhecidos. O comportamento destes elementos difere para diferentes ecossistemas e para populações com características distintas. O banco de informações existentes para metais pesados no ambiente e em populações ainda é insuficiente, particularmente para ambientes tropicais e para populações com características diversas da européia. Mais técnicas analíticas precisam ser desenvolvidas. Esta é a tarefa do químico analítico. Mais mecanismos químicos necessitam ser entendidos no ambiente. Esta é a tarefa do químico ambiental. Mais mecanismos nos humanos necessitam ser elucidados. Esta é a tarefa do bioquímico. Processos mais eficazes de redução de emissões necessitam ser desenvolvidos. Isto é responsabilidade dos engenheiros químicos. E todo este esforço não pode ficar restrito apenas ao mundo científico. É preciso que os cientistas criem mecanismos de transformação das informações científicas em ação preventiva e/ou reparadora em relação ao meio ambiente. Esta é a tarefa do cidadão.

REFERÊNCIAS

1. Chamberlain, A.C., *Proc. Roy. Soc. London*, (1985), **B224**, 149.
2. Alexander, F.W.; Delves, H.T. & Clayton, B.F., em *Proceedings of the International Symposium on Environmental Health Aspects of Lead*, Amsterdam, 1972, CEE, Luxembourg, 1973, 319.
3. Barton, J.C.; Conrad, M.E.; Harrison, L. & Nuby, S., *J. Lab. Clin. Med.*, (1978), **3**, 366.
4. Singerman, A., em Vercurysee, A. (Ed.) *Hazardous Metals in Human Toxicology*, Elsevier, Amsterdam, 1984, 22.
5. Harvey, S.C. in Goodman, L.S. & Gilman, A. (Ed.) *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Macmillan, London, 4th ed., 1970, Cap. 46, 958.
6. Thompson, R.H.S. & Whittaker, V.P., *Biochem. J.*, (1947), **41**, 342.
7. Bartrop, D. & Smith, A., *Experientia*, (1972), **28**, 76.
8. Barry, P.S.T., *Brit. J. Ind. Med.*, (1975), **32**, 119.
9. WHO, Environmental Health Criteria 3, Lead, World Health Organization, Geneva, 1977.
10. Kjellström, T., *Environ. Health Perspect.* (1979), **28**, 169.
11. Friberg, L.; Kjellström, T.; Nordberg, G.F., *Cadmium em Friberg, L.; Nordberg, G.F.; Vourek, V., ed., Handbook on the Toxicology of Metals*, Elsevier, North Holland, Amsterdam, 1986.
12. Alberg, B.; Ekman, L.; Falk, R.; Greitz, U.; Persson, G. & Snihs, J.O., *Arch. Environ. Health*, (1969), **19**, 478.
13. Berlin, M.; Nordberg, G.F. & Serenius, *Arch. Environ. Health*, (1969), **18**, 42.
14. Vercurysee, A. em Vercurysee, A. (Ed.) *Hazardous Metals in Human Toxicology*, Elsevier, Amsterdam, 1984.
15. WHO, Environ. Health Criteria 1. Mercury. World Health Organization, Geneva, 85.
16. D'Itri, P.A. & D'Itri, F.M., *Mercury Contamination: A Human Tragedy*. John Wiley & Sons, USA, 1977.
17. Vahter, M.E. em Clarkson, T.W., *Biological Monitoring of Toxic Metals*, Plenum Press, New York, 1988, 303.
18. Bencko, V.; Dvirak, V. & Symon, K., *J. Hyg. Epidemiol.*, (1973), **2**, 165.
19. WHO. Environmental Health Criteria 18. Arsenic. World Health Organization, Geneva, 1981.
20. Tseng, W.P., *Environ. Health Perspect.*, **19**, 109.
21. Rabinowitz, M.B.; Wetherhill, G.M. & Kopple, J.D., *Science*, (1973), **182**, 725.
22. Rabinowitz, M.B.; Wetherhill, G.M. & Kopple, J.D., *Environ. Health Perspect.*, (1974), **7**, 145.
23. Nordberg, G.F.; Kjellström, T. & Nordberg, M. em Friberg, L.; Elinder, C.; Kjellström, T. & Nordberg, G.F. (Eds.), *Cadmium and Health. A Toxicological and Epidemiological Appraisal*, CRC, Boca Raton, Florida, Ch.6.
24. Kjellström, T.; Borg, K. & Lind, B., *Environ. Res.*, (1978), **16**, 248.
25. Miettinen, J.K. em Miller, M.W. & Clarkson, T.W. (Eds.) *Mercury, Mercurials and Mercaptans*, Springfield, C.C. Thomas, **233**, 1973.
26. Swedish Expert Group, Methylmercury in Fish. *A Toxicological-Epidemiological Appraisal of Risks*, Nord. Hyg. Tolshr., Supp. 4, 1971.
27. Mealey, J. Jr.; Bownell, G.L. & Sweet, W.H., *Arch. Neurol. Psychiatr.*, (1959), **81**, 310.
28. Freeman, H.C.; Uthe, J.F.; Fleming, R.B.; Odense, P.H.; Ackman, R.G.; Landry, G. & Musial, C., *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, (1979), **22**, 224.
29. Creelius, E.A., *Environ. Health Perspect.*, (1977), **19**, 147.
30. WHO. Environ. Health Criteria for Manganese. World Health Organization, Geneva, 1981.
31. Nordberg & Strangert, em Vonk, V.B. (Ed.) *Methods for Estimating Risk of Chemical Injury: Human and Non-Hu-*

- man Biota and Ecosystems. John Wiley, New York, 1985.
32. United Nations General Assembly. Report of the Preparatory Committee for the United Nations Conference on the Human Environment on its Third Session. United Nations document A/CONF.48/PC/13, 30 September 1971.
 33. Suess, M.J.; Grefen, K.; Reinisch, D.W. *Ambient Air Pollutants from Industrial Sources*, Elsevier Science Publ. Co. - World Health Organization Regional Office for Europe, 1985, Cap. 10.
 34. Ellis, R.W., *Brit. J. Ind. Med.*, (1966), 23, 263.
 35. Carvalho, F.M.; Tavares, T.M. & Menezes, G.M., *Ciência e Cultura*, (1985), 37, 12.
 36. Price, J.; Baddely, H.; Kenardy, J.A.; Thomas, B.J. & Thomas, B.W., *Brit. J. Radiol.*, (1984), 57, 29.
 37. Somervaille, L.J.; Laird, E.E.; Chettle, D.R.; Scott, M.C., em *Heavy Metals in the Environment*, CEP Consultants, Edinburgh, 1985, 524.
 38. Biggin, H.C.; Chen, N.S.; Ettinger, K.V.; Fremlin, J.H.; Morgan, W.D.; Nowotny, R.; Chamberlain, M.J. & Harvey, T.C., *J. Radioanal. Chem.*, (1974), 19, 207.
 39. McLellan, J.S.; Thomas, B.J.; Fremlin, J.H.; Harvey, T.C., *Phys. Med. Biol.*, (1975), 20, 88.
 40. Ishinishi, N.; Tsuchiya, K.; Vahter, M. & Fowler, B.A. em Friberg, L.; Nordberg, G.F. & Vouk, V.B. *Handbook on the Toxicology of Metals*, Elsevier, Amsterdam, 1986, Cap. 3.
 41. Tavares, T.M.; Peso, M.C. & Souza, S.P. Abstracts of the IV Symposium Latino Americano sobre Oceanografia Biológica, Guaiquil, Equador, 1977.
 42. Carvalho, F.M. Intoxicação por Chumbo e Cádmio entre Pescadores da Região do Rio Subaé e de Guaibim (área controle). Dissertação para Obtenção do Título de Mestre, UFBA, Salvador, Bahia, 107 p.
 43. Carvalho, F.M.; Tavares, T.M.; Linhares, P. & Souza, S.P. *Ciênc. Cult.*, (1983), 35, 360.
 44. Carvalho, F.M. Tavares, T.M.; Linhares, P. & Souza, S.P., *Environ. Res.*, (1984), 33, 300.
 45. Petersen, M.N.M.B. & Tavares, T.M., *Supl. Ciênc. Cult.*, (1981), 34, 519.
 46. Carvalho, F.M. & Tavares, T.M. Estudos dos Efeitos da Poluição Ambiental por Chumbo e Cádmio em uma População Infantil. Relatório Preliminar de Pesquisa, 18p., UFBA, Salvador, Bahia, 1980.
 47. Carvalho, F.M.; Silvany-Neto, A.M.; Tavares, T.M.; Lima, M.E.C. & Waldron, H.A., *PAHO Bulletin*, (1985), 19, 165.
 48. Carvalho, F.M.; Tavares, T.M.; Silvany-Neto, A.M.; Lima, M.E.C. & Alt, F., *Environ. Res.*, (1986), 40, 437.
 49. Carvalho, F.M.; Silvany-Neto, A.M.; Lima, M.E.C.; Melo, A.M.C.; Galvão, A.L. & Tavares, T.M., *Ciênc. Cult.* (1989), 41, 646.
 50. Carvalho, F.M.; Silvany-Neto, A.M.; Melo, A.M.C.; Chaves, M.E.C.; Brandão, A.M. & Tavares, T.M., *Sci. Total Environ.*, (1989), 84, 119.
 51. Tavares, T.M.; Brandão, A.M.; Chaves, M.E.C.; Silvany-Neto, A.M. & Carvalho, F.M., *Intern. J. Environ. Anal. Chem.*, (1989), 36, 221.
 52. Tavares, T.M. Avaliação de Efeitos das Emissões de Cádmio e Chumbo em Santo Amaro, Bahia. Tese de Doutorado, USP, SP, 1990, 273p.
 53. Carvalho, F.M.; Silvany-Neto, A.M.; Lima, M.E.C.; Tavares, T.M.; Azaro, M.G.A. & Quaglia, G.M.C., *Rev. Saúde Pública (S. Paulo)*, (1987), 21, 44.
 54. Carvalho, F.M.; Waldron, H.A.; Tavares, T.M.; Beretta, M.L. & Silvany-Neto, A.M., *Sci. Total Environ.*, (1984), 31, 71.
 55. Silvany-Neto, A., Urbanização e Poluição Industrial. Determinação Social da Intoxicação por Chumbo em Crianças de Santo Amaro, Bahia. Tese de Mestrado, UFBA, 1982, 93p.
 56. Silvany-Neto, A.M.; Carvalho, F.M.; Lima, M. E. & Tavares, T.M., *Ciênc. Cult.*, (1985), 37, 1614.
 57. Silvany-Neto, A.M.; Carvalho, F.M.; Chaves, M.E.C.; Brandão, A.M. & Tavares, T.M., *Sci. Total Environ.*, (1989), 78, 179.
 58. Tavares, T.M.; Peso, M.C. & Cunha, T.M., *Supl. Ciênc. Cult.*, (1979), 31, 434.
 59. Chaves, M.E., Exposição Ambiental à Arsênio em Residentes de Lamarão do Passé: Estudo de Prevalência em Dois Pontos do Tempo (1982-1986). Tese de Mestrado, UFBA, 1990.
 60. Bruckman, P.; Bonitz, P.; Reich, T. & Hass, I., VDI Berichte 838, VDI Verlag, 1990, 467.