

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Lorena Viannay Corrêa

Exposição ao cádmio e polimorfismos nos genes *MMP- 2* e *MMP- 9* em moradores expostos a rejeitos industriais em Volta Redonda, RJ

Rio de Janeiro

2021

Lorena Viannay Corrêa

Exposição ao cádmio e polimorfismos nos genes *MMP- 2* e *MMP- 9* em moradores expostos a rejeitos industriais em Volta Redonda, RJ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Maria de Fátima Ramos Moreira

Coorientadora: Prof^ª. Dra. Jamila Alessandra Perini Machado

Rio de Janeiro

2021

Título do trabalho em inglês: Exposure to cadmium and polymorphisms in the *MMP-2* and *MMP-9* genes in residents exposed to industrial waste in Volta Redonda, RJ.

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde

Biblioteca de Saúde Pública

C824e Corrêa, Lorena Viannay.
Exposição ao cádmio e polimorfismos nos genes MMP- 2 e MMP-
9 em moradores expostos a rejeitos industriais em Volta Redonda, RJ /
Lorena Viannay Corrêa. -- 2021.
99 f. : il. color. ; mapas ; tab.

Orientadora: Maria de Fátima Ramos Moreira.
Coorientadora: Jamila Alessandra Perini Machado.
Dissertação (mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola
Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2021.

1. Cádmio. 2. Metaloproteinases da Matriz. 3. Polimorfismo
Genético. 4. Exposição Ambiental. 5. Resíduos Industriais. I. Título.

CDD – 23.ed. – 615.925662098153

Lorena Viannay Corrêa

Exposição ao cádmio e polimorfismos nos genes *MMP- 2* e *MMP- 9* em moradores expostos a rejeitos industriais em Volta Redonda, RJ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, da Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Toxicologia Ambiental.

Aprovada em: 28 de setembro de 2021

Banca Examinadora

Prof. Dr. Arnaldo Cezar Couto

Fundação Centro Universitário Estadual da Zona Oeste – Unidade de Farmácia

Prof.^a Dra. Rita de Cassia Elias Estrela Marins

Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Jamila Alessandra Perini Machado (Coorientadora)

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Maria de Fátima Ramos Moreira (Orientadora)

Fundação Oswaldo Cruz - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2021

RESUMO

O cádmio (Cd) é um metal tóxico, danoso à saúde humana, presente em áreas urbanas e industriais. Além de ser carcinogênico, causa efeitos tóxicos aos sistemas renal, respiratório e cardiovascular, entre outros. Polimorfismos de um único nucleotídeo (SNP) nos genes *MMP-2* e *MMP-9* já foram associados com a exposição ambiental ao Cd e a presença de hipertensão arterial (HA). O objetivo do estudo foi avaliar a exposição ao Cd e a presença dos SNPs *MMP-2* (rs7201 A>C, rs14070 C>T) e *MMP-9* (rs17576 A>G) em moradores expostos a rejeitos industriais. A amostra foi composta por 242 indivíduos, maiores de 18 anos, residentes em um condomínio em Volta Redonda no Rio de Janeiro. A genotipagem dos SNPs foi realizada pelo sistema TaqMan. O Cd foi determinado em urina (Cd-U) e sangue (Cd-S) por espectrometria de absorção atômica e a correção de Cd-U pela creatinina (Cd-U_c) por espectrofotometria. Foi utilizado o teste de qui-quadrado, obtidas razões de chances (OR) e intervalos de confiança (IC 95%) para avaliar as associações das concentrações de Cd com os SNPs, variáveis demográficas e clínicas. A amostra foi composta principalmente pelo sexo feminino (58%), com média de idade de 50,2±15,1 anos e tempo médio de exposição aos rejeitos industriais de 17±5 anos. Aproximadamente 30% eram tabagistas e 49% etilista. Entre as comorbidades mais frequentes estavam HA (36%), doenças respiratórias (29%), cardiovasculares (23%), renais (10%) e neurológicas (9%). As concentrações médias encontradas foram 0,70±0,2 µg L⁻¹ Cd-S, 0,53±0,5 µg L⁻¹ Cd-U e 0,57±0,6 µg g⁻¹ creatinina para Cd-U_c. A frequência do menor alelo variante (*MMP2* rs7201C, rs14070 T e *MMP-9* rs17576 G) foi de 35%, 34% e 38%, respectivamente. A idade acima dos 62 anos foi associada com concentrações >0,35 µg g⁻¹ creatinina de Cd-U_c (OR=5; 95% IC=1,1-23,3), tabagismo com níveis de Cd-S >0,56 µg L⁻¹ (OR=7,3; 95% IC=1,55-34,2) e Cd-U>0,18 µg L⁻¹ com a presença de doenças neurológicas (OR=6,1; 95% IC=1,4-26,9). O SNP *MMP9* rs17576 (GG+GA) foi associado com altos níveis (>0,66) de Cd-U (OR=4,1; 95% IC=1,8-9,4). O SNP *MMP9* rs17576 (GA) também foi associado com altos níveis de Cd-U (OR=5,32; 95% IC=2,24-12,6) e Cd-U_c (OR=3,66; 95% IC=1,44-9,31). Não foram observadas associações entre as concentrações de Cd e os dois SNPs da *MMP-2*, e os dados clínicos. Este estudo serve como base de dados para futuras aplicações que visem o desenvolvimento de biomarcadores genéticos para exposições ambientais por resíduos industriais.

Palavras-chave: Cádmio. MMP. Polimorfismos genéticos. Exposição Ambiental. Resíduos Industriais.

ABSTRACT

Cadmium (Cd) is a toxic metal, harmful to human health, present in urban and industrial areas. In addition to being carcinogenic, it causes toxic effects on the renal, respiratory and cardiovascular systems, among others. Single nucleotide polymorphisms (SNP) in the *MMP-2* and *MMP-9* genes have been associated with environmental exposure to Cd and the presence of arterial hypertension (AH). The aim of the study was to evaluate Cd exposure and the presence of SNPs *MMP-2* (rs7201 A>C, rs14070 C>T) and *MMP-9* (rs17576 A>G) in residents exposed to industrial waste. The sample consisted of 242 individuals, over 18 years of age, residing in a condominium in Volta Redonda, Rio de Janeiro. Genotyping of SNPs was performed using the TaqMan system. Cd was determined in urine (Cd-U) and blood (Cd-S) by atomic absorption spectrometry and correction of Cd-U by creatinine (Cd-Uc) by spectrophotometry. The chi-square test was used, obtained odds ratios (OR) and confidence intervals (95% CI) to assess the associations of Cd concentrations with SNPs, demographic and clinical variables. The sample consisted mainly of females (58%), with a mean age of 50.2 ± 15.1 years and a mean time of exposure to industrial waste of 17 ± 5 years. Approximately 30% were smokers and 49% were alcoholics. Among the most frequent comorbidities were AH (36%), respiratory (29%), cardiovascular (23%), renal (10%) and neurological (9%). The mean concentrations found were $0.70 \pm 0.2 \mu\text{g L}^{-1}$ Cd-S, $0.53 \pm 0.5 \mu\text{g L}^{-1}$ Cd-U and $0.57 \pm 0.6 \mu\text{g g}^{-1}$ creatinine for Cd-Uc. The frequency of the smallest variant allele (*MMP2* rs7201C, rs14070 T and *MMP-9* rs17576 G) was 35%, 34% and 38%, respectively. Age over 62 years was associated with Cd-Uc creatinine concentrations $>0.35 \mu\text{g g}^{-1}$ creatinine (OR=5; 95% CI=1.1-23.3), smoking with Cd-S levels $>0.56 \mu\text{g L}^{-1}$ (OR=7.3; 95% CI=1.55-34.2) and Cd-U $>0.18 \mu\text{g L}^{-1}$ with the presence of neurological diseases (OR=6 .1; 95% CI=1.4-26.9). The *MMP9* SNP rs17576 (GG+GA) was associated with high levels (>0.66) of Cd-U (OR=4.1; 95% CI=1.8-9.4). The *MMP9* SNP rs17576 (GA) was also associated with high levels of Cd-U (OR=5.32; 95% CI=2.24-12.6) and Cd-Uc (OR=3.66; 95% CI = 1.44-9.31). There were no associations between Cd concentrations and the two *MMP-2* SNPs, and the clinical data. This study serves as a database for future applications aimed at the development of genetic biomarkers for environmental exposures by industrial residues.

Keywords: Cadmium. MMP. Genetic Polymorphisms. Environmental Exposure. Industrial Waste.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1- Ilustração dos papéis representativos das diferentes MMPs em condições patológicas: Doenças venosa crônica, desordens fibróticas, inflamação, doenças hepáticas, doenças pulmonares, doenças neurológicas, osteoartrite, infecção viral, doenças cardiovasculares, cânceres. Figura adaptada de CUI et al., 2017. 33
- Figura 2- Gelatinases com três repetições de fibronectina tipo II no domínio catalítico (Cui et al., 2017). 34
- Figura 3- Cidade de Volta Redonda e municípios vizinhos. Fonte: Google Maps. 40
- Figura 4- Condomínio Volta Grande IV - Volta Redonda/RJ. Áreas: amarela - Condomínio Volta Grande IV; vermelha - área investigada e comprovadamente contaminada; roxa - resíduo no subsolo; laranja - células de resíduos da CSN. Fonte: BRIGIDA, 2014. 42
- Figura 5- Frequência dos três polimorfismos, rs7201, rs14070 e rs17576, subdivididos por seus respectivos alelos. 60

LISTA de TABELAS

Tabela 1- Dados sociodemográficos dos participantes do estudo.	47
Tabela 2- Dados de Cd no sangue e urina nos 242 indivíduos analisados.	48
Tabela 3- Níveis de Cd-S ($\mu\text{g L}^{-1}$), Cd-U ($\mu\text{g L}^{-1}$) e Cd-Uc ($\mu\text{g g}^{-1}$ creatinina) encontrados nos participantes do estudo, categorizados por quartis.	49
Tabela 4- Descrição das doenças autodeclaradas pelos 182 participantes do estudo.	49
Tabela 5- Análise da associação entre a idade, sexo e tabagismo e etilismo e os níveis de Cd no sangue dos 242 participantes do estudo.	51
Tabela 6- Análise da associação entre tabagismo e os níveis de Cd no sangue dos 177 participantes do estudo.	52
Tabela 7- Análise da associação entre a idade, sexo, tabagismo e etilismo e os níveis de Cd na urina dos 242 participantes do estudo.	53
Tabela 8- Análise da associação entre a idade, sexo, tabagismo e etilismo e os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.	54
Tabela 9- Análise da associação entre a idade e os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 175 participantes do estudo.	55
Tabela 10- Análise da associação entre as patologias autorrelatadas e os níveis de Cd-S dos 242 participantes do estudo.	56
Tabela 11- Análise da associação entre as patologias autorrelatadas e os níveis de Cd-U dos 242 participantes do estudo.	57
Tabela 12- Análise da associação entre a presença de doenças neurológicas e os níveis de Cd-U dos 169 participantes do estudo.	58
Tabela 13- Análise de associação entre as patologias autorrelatadas e os níveis de Cd-U corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.	59
Tabela 14- Distribuição da frequência dos genótipos dos polimorfismos investigados dos genes <i>MMP2</i> (rs7201 e rs14070) e <i>MMP9</i> (rs17576) na amostra estudada.	60
Tabela 15- Associação do genótipo <i>MMP2</i> A>C (rs7201) com os níveis de Cd no sangue dos 242 participantes do estudo.	61
Tabela 16- Associação do genótipo <i>MMP2</i> A>C (rs7201) com os níveis de Cd na urina dos 242 participantes do estudo.	62
Tabela 17- Associação do Genótipo <i>MMP2</i> A>C (rs7201) com os níveis de Cd na urina	

corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.	62
Tabela 18- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com os níveis de Cd no sangue dos 242 participantes do estudo.	63
Tabela 19- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com os níveis de Cd na urina dos 242 participantes do estudo.	63
Tabela 20- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.	64
Tabela 21- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd no sangue dos 242 participantes do estudo.	64
Tabela 22- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd na urina dos 242 participantes do estudo.	65
Tabela 23- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd na urina dos 208 participantes do estudo.	66
Tabela 24- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.	67
Tabela 25- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 185 participantes do estudo.	68
Tabela 26- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com hipertensão nos 242 participantes do estudo.	69
Tabela 27- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com hipertensão nos 242 participantes do estudo.	69
Tabela 28- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com hipertensão dos 242 participantes do estudo.	70
Tabela 29- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com doenças cardiovasculares dos 242 participantes do estudo.	70
Tabela 30- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com doenças neurológicas dos 242 participantes do estudo.	71
Tabela 31- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com doenças renais dos 242 participantes do estudo.	71
Tabela 32- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com neoplasias dos 242 participantes do estudo.	72
Tabela 33- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com doenças cardiovasculares dos 242 participantes do estudo.	72

Tabela 34- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com doenças neurológicas dos 242 participantes do estudo.	73
Tabela 35- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com doenças renais dos 242 participantes do estudo.	73
Tabela 36- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com neoplasias dos 242 participantes do estudo.	74
Tabela 37- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com doenças cardiovasculares dos 242 participantes do estudo.	74
Tabela 38- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com doenças neurológicas dos 242 participantes do estudo.	75
Tabela 39- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com doenças renais dos 242 participantes do estudo.	75
Tabela 40- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com neoplasias dos 242 participantes do estudo.	76
Tabela 41- Associação do tempo de exposição com os níveis de Cd-S dos 242 participantes do estudo.	76
Tabela 42- Associação do tempo de exposição com os níveis de Cd-U dos 242 participantes do estudo.	76
Tabela 43- Associação do tempo de exposição com os níveis de Cd-U corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.	77

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Al	Alumínio
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CETESB	Companhia Ambiental do Estado de São Paulo
Cd	Cádmio
CdMt	Cádmio-Metalotioneína
Cd-S	Cádmio no Sangue
Cd-U	Cádmio na Urina
Cd-Uc	Cádmio na Urina corrigido pela creatinina
Cl	Cloro
Cm	centímetro
CSN	Companhia Siderúrgica Nacional
Cu	Cobre
DCV	Doença Cardiovascular
DMO	Densidade mineral óssea
DMT1	Divalent metal transporter 1
DNA	Deoxyribonucleic acid
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ENSP	Escola Nacional de Saúde Pública
F	Fluor
FAO	Food and Agriculture Organization
GAEMA	Grupo de Atualização Especializada em Meio Ambiente

GSH	Glutathiona
HCO ³⁻	Bicabornatos
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de Confiança
IEG	Imediate Early Gene
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
ICdA	International Cadmium Association
IM	Infarto do Miocárdio
IMC	Índice de Massa Corporal
INEA	Instituto Estadual do Ambiental
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IRPTC	The International Register of Potentially Toxic Chemicals
IUPAC	International Union of Pure And Applied Chemistry
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives
Km	quilômetro
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
Kg	kilogramas
L	Litro
LaPesF	Laboratório de Pesquisa de Ciências Farmacêuticas
MB	Monitoramento biológico
MEC	Matriz extracelular
Mg	Magnésio
mg	miligramas

ml	mililitros
MMP-2	Metaloproteinase da Matriz-2
MMP-9	Metaloproteinase da Matriz-9
MPRJ	Ministério Público do Rio de Janeiro
MT	Metalotineínas
N	Número
NADPH	Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate
NAG	N-acetilglucosamina
Ni	Níquel
ng	nanograma
OR	Odds ratio
OMS	Organização Mundial da Saúde
Pb	Chumbo
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
PTH	paratormônio
PVC	Polyvinyl chloride
RAP	Rede Ambiente Participativo
RBP	Retinol Binding Protein
RJ	Rio de Janeiro
ROS	Reactive Oxygen Species
SNP	Single Nucleotide Polymorphism
SO ₄ ²⁻	Sulfato
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase

UBSF	Unidade Básica de Saúde da Família
UEZO	Centro Universitário Estadual da Zona Oeste
USA	United States of America
WHO	World Health Organization
Zn	Zinco
µg	microgramas

SUMÁRIO

1.INTRODUÇÃO	15
2.REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1.CARACTERIZAÇÃO DO Cd	17
2.1.1.Propriedades físico-químicas	17
2.1.2.Ocorrência na natureza.....	17
2.1.3.Uso e aplicações.....	18
2.1.4 Transporte, distribuição e transformação no meio ambiente.....	18
2.1.5.Fontes naturais e antropogênicas de exposição ao cd	20
2.1.6.Riscos de exposição ambiental.....	20
2.1.7.Riscos de exposição ocupacional	20
2.1.8.Riscos de exposição por alimentos, bebidas e hábitos de vida.....	21
2.2.TOXICOLOGIA DO Cd	22
2.2.1.Toxicocinética	22
2.2.2.Toxicodinâmica	24
2.2.3.Efeitos sistêmicos produzidos pelo cd	25
2.3 MONITORAMENTO BIOLÓGICO DA EXPOSIÇÃO.....	29
3.O Cd E A HIPERTENSÃO	31
4.METALOPROTEINASE DE MATRIZ	32
4.1.METALOPROTEINASE DE MATRIZ TIPO 2 E 9: POLIMORFISMOS	34
4.2 SNPs <i>MMP-2</i> e <i>MMP-9</i> E HIPERTENSÃO ARTERIAL: EXPOSIÇÃO AO Cd.....	36
5.JUSTIFICATIVA	38
6.OBJETIVOS	39
6.1.OBJETIVO GERAL.....	39
6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
7.MÉTODOS	40
7.1.TIPO DE ESTUDO	40
7.2.ÁREA DE ESTUDO	40
7.3.HISTÓRICO DO CONDOMÍNIO	41
7.4.AMOSTRA DE ESTUDO.....	42
7.5. COLETA DE DADOS.....	43
7.6. COLETA E CONSERVAÇÃO DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS.....	43
7.7..COLETA DE SANGUE E EXTRAÇÃO DE DNA	44
7.8.GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS	44
7.9.DETERMINAÇÃO DE Cd EM SANGUE E URINA.....	45

7.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	45
7.11. ASPECTOS ÉTICOS.....	46
8. RESULTADOS.....	47
8.1. AMOSTRA DE ESTUDO	47
8.2 BIOMARCADORES DE EXPOSIÇÃO.....	48
9. DISCUSSÃO	78
10. LIMITAÇÕES	83
11. CONCLUSÃO.....	84
REFERÊNCIAS	85
ANEXO.....	95

1.INTRODUÇÃO

A partir da segunda metade do século XX, o desenvolvimento da industrialização acelerou o crescimento econômico, a produção e o consumo, gerando problemas ambientais em diversas cidades do Brasil (BRAGA et al., 2005). O crescente uso de metais na indústria e agricultura libera esses elementos para o meio ambiente, gerando uma contínua preocupação com os efeitos ecológicos e globais na saúde pública (KOCADAL, 2020).

Como consequência do crescimento das atividades industriais, diversas zonas contaminadas por deposição de resíduos provenientes das atividades humanas podem ser encontradas atualmente. (RODRIGUES, 2010). A contaminação ambiental é, por muitas vezes, perigosa e relevante nas áreas de atividades metalúrgicas (ANCONA et al., 2017). Apesar de os efeitos crônicos gerados pela contaminação por metais serem estudados desde o último século, ainda existem muitas lacunas sobre os possíveis efeitos sobre a saúde humana.

Na cidade de Volta Redonda, localizada ao sul do estado do Rio de Janeiro, o desenvolvimento econômico acelerado teve início em 1946, com a abertura da Companhia Siderúrgica Nacional (CSN) (DA COSTA LIMA, 2010). No município, há um passivo ambiental na área do atual condomínio residencial Volta Grande IV, no bairro de Santo Agostinho. De acordo com uma ação civil pública, instaurada na 3ª Vara Civil da Comarca de Volta Redonda, o local era um aterro não licenciado para células de resíduos da CSN (RAP, 2019).

Segundo laudo do Instituto Estadual do Ambiente (2012), diversas substâncias foram encontradas no local do condomínio, dentre elas o cádmio (Cd). O metal é encontrado em níveis baixos na natureza, contudo a ação antrópica tem aumentado seu nível de exposição no ambiente e consequentemente na população. Começou a ser comercializado no início do século XX e, na indústria, tem sido principalmente usado em recobrimento de aço e ferro, estabilizador para plásticos, pigmentos para plásticos e vidros, baterias e ligas metálicas (AZEVEDO & CHASIN, 2003). De acordo com a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2019), o cádmio causa efeitos tóxicos aos sistemas renal, respiratório, cardiovascular e esquelético, entre outros.

Na exposição crônica, o órgão alvo do cádmio são os rins. Como a excreção é muito lenta, sua meia vida em seres humanos é longa, de 10 a 35 anos. Seu acúmulo pode levar a disfunção tubular renal e, consequentemente, aumento da excreção de proteínas de baixo peso molecular. Além disso, a contaminação por cádmio pode levar a distúrbios no metabolismo de cálcio, fósforo e vitamina D (WHO, 2019), entre outros. A Agência Internacional para

Pesquisas em Câncer (IARC) classifica o cádmio e seus compostos como carcinogênico em humanos (grupo I) (WHO, 2019).

O Cd pode se ligar a diferentes proteínas, reduzir o reparo do DNA, induzir a expressão de metalotioneína, importantes na regulação de metais essenciais e na detoxificação de metais tóxicos, ativar a degradação de proteínas, entre outros efeitos (KOCADAL, 2020). As enzimas metaloproteinases de matriz (MMPs) podem interferir nas funções cardiovasculares, devido à remodelação do tecido vascular pela degradação da matriz extracelular (MEC). A exposição ao Cd pode influenciar na ação das MMPs e conseqüentemente em danos cardiovasculares (BELO et al., 2015; SANGARTIT et al., 2014). A fisiologia regular do coração e vasculatura são asseguradas pelo papel diferenciado das MMPs, em um aspecto espacial e temporal, no processo de remodelamento vascular (AZEVEDO et al., 2014; BELO et al., 2015). Os processos patológicos da hipertensão estão associados à expressão das enzimas MMPs, podendo estar associados à presença de polimorfismos genéticos (PALEI et al., 2012a,b; WENCHAO et al., 2015). Polimorfismos da MMP-2 podem afetar a remodelação do VE induzida por hipertensão em pacientes hipertensos (BALISTRERI et al., 2016). Um outro estudo em uma população chinesa, os polimorfismos rs14070 e rs7201 do gene *MMP-2* influenciaram a associação entre o aumento da concentração de Cd na urina e os riscos de hipertensão (WU et al., 2019).

A exposição ambiental ao Cd por longo período pode representar ameaças à saúde pública. Possíveis efeitos da exposição ao Cd podem ser observados no sistema cardiovascular, resultando em doenças como a hipertensão arterial. Esses efeitos podem ser mediados pelas MMPs, uma vez que estão envolvidas na degradação da matriz extracelular (WU, 2019).

Este trabalho contribuiu para a caracterização da influência dos biomarcadores genéticos nas exposições ambientais ao Cd, por meio de avaliação biológica da exposição. Os marcadores de exposição analisados foram sangue total e urina. O uso dos biomarcadores para Cd nas populações expostas ambientalmente representa um importante mecanismo de prevenção e controle dos efeitos adversos produzidos por este elemento. Além disso, a pesquisa pode contribuir com uma resposta para população do condomínio Volta Grande IV, sobre os possíveis efeitos na saúde a partir da contaminação por Cd. Nesse contexto, justifica-se avaliar a exposição ao Cd e os parâmetros toxicodinâmicos, que podem ser modificados pela presença de polimorfismos no gene que codifica a enzima metaloproteinase – 2 (MMP-2) e MMP-9 na população brasileira.

2.REFERENCIAL TEÓRICO

2.1.CARACTERIZAÇÃO DO Cd

2.1.1.PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Classificado pela International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) no grupo 12 da tabela periódica, número atômico 48, peso molecular 112,41, o Cd é um metal brilhante de cor branco azulado, macio, flexível, com propriedades eletropositivas. É insípido e inodoro. (ATSDR, 2012; KOCADAL, 2020). A Agência de Registro de Substâncias Tóxicas e Doenças classificou o Cd com o décimo sétimo mais tóxico (ATSDR, 2017). O Cd pode ser encontrado em algumas formas químicas, na maioria, complexos químicos em função da sua baixa solubilidade, com ligações orgânicas e inorgânicas (por exemplo, Cl^- , SO_4^{2-} , HCO_3^- , F^- , e, aminoácidos, citrato, oxalato, salicilato, respectivamente) (ZHANG, 2019). No meio ambiente, o Cd não passa por reações de redução de oxidação e apenas é encontrado em uma forma de oxidação, Cd^{+2} . Nas águas subterrâneas e superficiais, pode ser encontrado conjugado com outras substâncias orgânicas ou inorgânicas, formando um complexo iônico ou na sua forma isolada como um íon hidratado. De acordo com sua solubilidade, na forma insolúvel ou solúvel, o metal se comporta de diferentes formas no meio aquoso, podendo respectivamente, se depositar e absorver os sedimentos ou migrar na água. Em altas temperaturas, o Cd pode se transformar da forma sólida (partículas) para vapor, permitindo seu transporte atmosférico e, eventual, depósito em águas superficiais e solos (ATSDR, 2012).

2.1.2.OCORRÊNCIA NA NATUREZA

O Cd está presente em toda a crosta terrestre em baixas concentrações, em torno de $0,1\text{mg Kg}^{-1}$. Não existe no estado puro, mas na forma conjugada com outros metais, como o zinco e o cobre. Não se conhece sua relevância para os organismos vivos, contudo sabe-se que a presença natural do Cd não acarreta danos significativos à saúde, justamente por ser encontrado em baixas concentrações (KOCADAL, 2020). Nos minérios, o Cd e o zinco são encontrados juntos, na proporção de 1:100 e 1:1000. Assim, o Cd é sempre um subproduto no beneficiamento do minério de zinco (AZEVEDO & CHASIN, 2003).

Em 2005, a produção de Cd foi estimada em 20.000 toneladas. A extração, fundição e refino de metais não ferrosos, como zinco, chumbo e cobre tem como subproduto o Cd (SARKAR, 2013). Além de ser produzido na indústria como subprodutos de outros processos, o Cd é um subproduto maior na fundição, mineração e refino do zinco quando comparado à produção de chumbo e cobre (HAYAT, 2019).

2.1.3.USO E APLICAÇÕES

As atividades humanas emitem mais Cd para o ambiente do que as atividades naturais. Uma característica do metal é não ser degradado. Logo, se acumula no meio ambiente e na cadeia alimentar. Industrialmente, o Cd é usado na produção de pigmentos, estabilizantes para PVC, baterias, soldas, ligas, fogos de artifício e tintas fluorescentes. Os compostos do Cd em tintas e pigmentos suportam elevadas temperaturas, resultando em substâncias com alta opacidade, cores fortes e boa resistência ao tingimento. Esse elemento também é utilizado em cerâmicas e recobrimento de aço e ferro. Apesar do seu uso de industrial estar sendo restringido em razão da preocupação com o meio ambiente, o uso do metal na produção de baterias tem aumentado nos últimos anos (HAYAT, 2019).

2.1.4 TRANSPORTE, DISTRIBUIÇÃO E TRANSFORMAÇÃO NO MEIO AMBIENTE

O Cd pode ser encontrado nos diversos compartimentos ambientais (ar, água, sedimento e solo) por ter a capacidade de fluir entre fases, através das reações intercambiáveis como adsorção/dessorção, quelação e dissolução/precipitação. O ciclo do metal entre os diferentes compartimentos se inicia na sua extração e produção, seja nas atividades de mineração ou como subproduto da indústria. Em seguida, é transportado para as interfaces da camada superficial do solo, águas superficiais e subterrâneas, e, em seguida, a atmosfera. O Cd permeia por essas camadas. (ZHANG, 2019).

O Cd no ar pode ser proveniente de combustão espontânea de biomassa e erupção vulcânica, resultado de atividades naturais. No entanto, a maioria do Cd atmosférico, originário de atividades antropogênicas, é proveniente de emissões industriais durante o processo de mineração, queima de combustíveis fósseis, fumo de cigarros ou produção industrial (ZHANG, 2019; MASON, 2013).

O Cd na hidrosfera é originário da deposição de Cd atmosférico, da dissolução de Cd sólido, minerais, e do desgaste das rochas em solos, sedimentos e bacias hidrográficas

(MASON, 2013). As principais fontes antropogênicas de exposição ao Cd são o escoamento agrícola e industrial direto nos corpos d'água (ZHANG, 2019).

No meio ambiente, o Cd não passa por reações de redução e oxidação, sendo apenas encontrado na valência +2. Nas águas subterrâneas e superficiais, pode ser encontrado ligado a outras substâncias, orgânicas ou inorgânicas, formando um complexo iônico ou como um íon hidratado. De acordo com sua solubilidade, se comporta de forma diferente no meio aquoso, podendo se depositar nos sedimentos ou migrar na água. Em altas temperaturas, o Cd pode passar para a forma de vapor, permitindo seu transporte atmosférico e, eventual, depósito em águas superficiais e solos (ATSDR, 2012).

O Cd no ar penetra no organismo humano por inalação e pela cadeia alimentar, devido aos animais e vegetais que acumulam Cd, depositado nas águas e no solo (ICdA, 2020).

A quantidade de partículas em suspensão de Cd esperada nas áreas urbanas é de 2 a 15 ng m⁻³, nas indústrias 15 a 150 µg m⁻³ e nas áreas rurais 0,1 a 5 ng m⁻³. (ICdA, 2020).

Os níveis de Cd nos oceanos variam de acordo com a profundidade da água, possivelmente pela concentração de nutrientes. Contudo, os níveis mais elevados foram encontrados nas áreas costeiras. Variações na concentração de 10 ng L⁻¹ a 4000 ng L⁻¹ foram encontradas nas águas doces, águas das chuvas e nas águas superficiais, oscilando de acordo com a forma do Cd determinado, Cd total ou Cd dissolvido e o local da medição (ICdA, 2020). A entrada do Cd em corpos d'água ocorre por meio de vazamento de resíduos contaminados, fertilizantes agrícolas, lodo de esgoto e deposição direta de efluentes industriais (ICdA, 2020). No ambiente aquático, o Cd pode ser absorvido pelo material sedimentado, gerando um reservatório do metal nos sedimentos. Assim, apresenta-se de duas formas, adsorvido em sedimento ou dissolvido na água (ICdA, 2020).

O solo pode ser contaminado por um corpo d'água com valores elevados de Cd, mediante inundações, despejo de sedimentos dragados e irrigações. No solo, o Cd tem pouca mobilidade em relação ao seu deslocamento em água e ar (ICdA, 2020). O acúmulo de Cd no solo, através de atividades antropológicas são em maioria provenientes de lodo de esgoto e adubos, aplicação de fertilizantes fosfatados e águas residuais (CHUNHABUNDIT, 2016).

Outra fonte de exposição é através do tabaco, a planta de tabaco (*Nicotiana tabacum*) acumula Cd naturalmente. Uma hiperacumulação pode levar a grandes concentrações de Cd na folha do tabaco. Assim, geralmente a concentração de Cd nas folhas de tabaco varia entre 1 e 2 µg.g⁻¹ de peso seco, resultando em 0,5-1 µg de Cd por cigarro. O óxido de Cd, gerado durante o fumo do tabaco, é provavelmente depositado localmente no tecido pulmonar ou absorvido na circulação sanguínea sistêmica, ou ambos (GANGULY, 2018).

2.1.5.FONTES NATURAIS E ANTROPOGÊNICAS DE EXPOSIÇÃO AO Cd

A emissão de Cd tem duas origens, as fontes naturais e antropogênicas. As emissões ocorrem para o ar, água e solo. O intercâmbio entre esses meios é importante, pois o Cd no ar tem maior mobilidade do que na água, que, por sua vez, tem maior mobilidade do que no solo (AZEVEDO & CHASIN, 2003)

As principais fontes naturais do Cd podem ser a combustão espontânea de biomassa, erupção vulcânica, desgaste das rochas em solos, sedimentos e bacias hidrográficas, e deposição atmosférica. Por outro lado, a mineração, queima de combustíveis fósseis, tabaco ou produção industrial são fontes comuns devido a ação antrópica (ZHANG, 2019).

2.1.6.RISCOS DE EXPOSIÇÃO AMBIENTAL

Na população em geral não fumante, a principal fonte de exposição é ingestão de alimentos contaminados, podendo também ocorrer pelo uso de medicamentos e suplementos dietéticos (BERNHOFET et al., 2013). O tabagismo aumenta bastante o risco da exposição ao Cd (MEZYNSKA, 2018). Limitar esse tipo de exposição é muito difícil, uma vez que o metal não passa pelo processo de biodegradação (MEZYNSKA, 2018).

O risco de exposição ambiental ao Cd pode ter origem através de fontes antropogênicas, atividades envolvendo mineração, produção, consumo e disposição de produtos contendo Cd, as principais são: produção de pigmentos, baterias de Ni-Cd, estabilizadores PVC (RAHIMZADEH et al., 2017), componentes eletrônicos, baterias, ligas, cosméticos (BERNHOFET et al., 2013; SIGEL et al., 2013).

Outras fontes menos esperadas de exposição é a ocorrência de Cd constituinte naturalmente do material, como canos constituídos de Zn/Cd (BERNHOFET et al., 2013). Emissões industriais nos corpos hídricos e na atmosfera, contaminação pela drenagem das minas, águas dos processos, inundação lagoas e chuvas originárias de áreas de mineração, fertilizantes fosfatados nos solos (ATSDR, 2012).

2.1.7.RISCOS DE EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL

A exposição ocupacional ao Cd em ambiente de trabalho pode ocorrer em diversos setores. A concentração de aerodispersóides no ambiente ocupacional varia com o tipo de indústria e condições de trabalho. Os processos envolvendo temperaturas elevadas geram fumos

do metal, absorvidos com mais eficiência pelos pulmões. A inalação de elevadas concentrações de Cd causa danos aos pulmões, enquanto danos aos rins e pulmonares, inclusive câncer, ocorrerão nas exposições prolongadas (crônicas) de baixos níveis (PINTO BALTHAZAR, 2018).

Em um ambiente de trabalho, níveis entre 2 a 50 ng m⁻³ de Cd no ar são considerados aceitáveis (ICdA, 2020).

Diversas são as atividades que podem proporcionar exposições ocupacionais ao Cd, como, a fundição e refino de metais, como Zn, Pb e Cu podem ter o Cd como subproduto industrial. Também a produção de baterias, ligas e soldas metálicas, corte de diamante, galvanoplastia, corte a laser, metalização, produção e uso de tintas. A produção industrial de diversos artigos leva a exposição dos trabalhadores ao Cd, a produção de pesticidas, plásticos, células solares, estabilizador e a impressão têxtil (ATSDR, 2012).

2.1.8. RISCOS DE EXPOSIÇÃO POR ALIMENTOS, BEBIDAS E HÁBITOS DE VIDA

O fator de transferência das plantas, a mobilidade do solo e a bioconcentração contribuem para a presença do Cd nos alimentos. A entrada do metal na cadeia alimentar é uma ameaça para saúde animal e humana (CHUNHABUNDIT, 2016). Para a população não exposta ocupacionalmente e não fumante, a exposição alimentar é uma fonte primária na exposição ao Cd, correspondendo a 90% das exposições (SONG, 2017). Alimentos como cogumelos, raízes, mariscos, fígado e rins, possuem elevado nível de Cd (CHUNHABUNDIT, 2016). Vegetais e grãos são as principais fontes (SONG, 2017). O nível aceitável de ingestão do Cd é de 25 µg Kg⁻¹ de peso corporal por mês segundo a Organização Internacional de Administração de Alimentos e Medicamentos (FAO) e o Comitê Conjunto de Peritos em Aditivos Alimentares (JECFA). Nos alimentos, elevadas quantidades são encontradas em fígados e rins de animais, seguido por vegetais, como batata, amendoim, feijão, alface, soja, semente de girassol e espinafre e carne de peixes e bovinos. (TAVAKKOLI, 2016).

O ser humano recebe diretamente o Cd liberado na fumaça do cigarro. Um indivíduo fumante possui quantidades de Cd mais elevadas do que um não fumante. Ao fumar um cigarro, em média, 10% do volume de Cd é inalado, sendo que cada cigarro contém entre 0,5 - 2 µg de Cd (TAVAKKOLI, 2016). Uma pesquisa na Polônia investigou a exposição de Cd em cigarros comparados a cigarros eletrônicos. No sangue de usuários de cigarro eletrônico, foi encontrada

a média geométrica de 0,44 µg de Cd, enquanto, em fumantes de cigarro comum, 1,44 µg de Cd (PROKOPOWICZ, 2019).

2.2. TOXICOLOGIA DO Cd

2.2.1. TOXICOCINÉTICA

Absorção

As rotas de exposição por Cd para o ser humano são inalação e ingestão. A possibilidade de difusão do Cd dos pulmões para o sangue depende da espécie química, do tamanho e solubilidade das partículas. O Cd metálico e seus sais são encontrados no ar como material particulado fino em suspensão. Partículas maiores se depositam nas vias aéreas superiores, enquanto que as menores se depositam nos alvéolos. Esse metal pode acumular-se em diferentes regiões do sistema respiratório e digestivo. A absorção pulmonar é maior do que a gastrointestinal. Alguns órgãos alvo são a nasofaringe, traqueia, brônquios e alvéolos, onde pode ocorrer contaminação através das trocas gasosas com o sangue. Também pode ocorrer acúmulo do Cd no esôfago e pode ser absorvido no trato gastrointestinal. Aproximadamente, 10-20% do Cd inalado através do cigarro é absorvido pelos pulmões (MEZYNSKA, 2018).

A dieta e as condições nutricionais são fatores que influenciam a absorção gastrointestinal, uma vez que a deficiência de metais essenciais como zinco, magnésio e cálcio pode aumentar a absorção e acúmulo do metal no organismo (MEZYNSKA, 2018). Em média, 5% do total introduzido no organismo, são absorvidos (SARKAR, 2013).

Embora a absorção dérmica seja lenta, pode se tornar importante quando soluções concentradas do metal permanecem em contato com a pele por várias horas (RANI, 2014).

Transporte e distribuição

O Cd é amplamente distribuído pelo sangue para diversos órgãos, como os rins e o fígado (SARKAR, 2013). Não é conhecida a conversão do Cd por processos metabólicos que levem à oxidação, redução ou alquilação do mesmo. O íon Cd (II) se liga a grupos aniônicos em proteínas (ex. albumina e metalotioneína) e a outras moléculas (ATSDR, 2012). Uma vez absorvido, o Cd se liga às proteínas presentes no plasma e nas membranas eritrocitárias. O metal é transportado principalmente para o fígado, onde os íons Cd²⁺ induzem à síntese da metalotioneína (MT), proteína de baixo peso molecular. Essa proteína está envolvida na

proteção contra radicais livres e efeitos tóxicos de metais, homeostase, danos oxidativos, regulação metabólica, sequestro e controle redox. É importante para a homeostase de metais essenciais e está associada à expressão de MT no processo de liberação do organismo dos efeitos de uma substância tóxica (RAHMAN, 2018; SEKOVANIC, 2020). Ainda no fígado, mais especificamente nos hepatócitos, o Cd forma o complexo CdMT, onde a maior parte fica armazenada. Contudo, uma parte é liberada no sangue e, devido ao baixo peso molecular dessa proteína, o complexo chega aos glomérulos e túbulos renais. No final do processo, os íons Cd^{2+} são retidos nos rins. Ao deixar o fígado, esse complexo é distribuído pelo sangue para vários órgãos do organismo. Fígado, rins, pulmões, coração, timo, glândulas salivares, baço, epidídimo, testículos e próstata são os principais órgãos de acumulação do metal (SARKAR, 2013).

O seu tempo de meia vida no organismo é muito longo, em torno de 1 a 3 décadas no organismo (MEZYNSKA, 2018), entre 6 e 38 anos nos rins, enquanto, no fígado, estima-se que esse tempo esteja entre 4 e 19 anos. (AZEVEDO & CHASIN, 2003).

O Cd tem como característica o acúmulo em organismos vivos. Assim, os níveis do metal aumentam de acordo com a idade. Outro fator diferencial pode ser o gênero. Um estudo demonstrou que os valores de densidade mineral óssea (DMO) podem variar, dependendo da concentração de Cd no sangue (Cd-S). A DMO encontrada foi de $0,67 \pm 0,12 \text{ g cm}^{-2}$ em mulheres e $0,88 \pm 0,08 \text{ g cm}^{-2}$ nos homens, com Cd-S $< 2 \mu\text{g L}^{-1}$, enquanto, para Cd-S $> 5 \mu\text{g L}^{-1}$, foram encontradas DMO iguais a $0,60 \pm 0,14 \text{ g cm}^{-2}$ para mulheres e $0,81 \pm 0,13 \text{ g cm}^{-2}$ para homens (MEZYNSKA, 2018).

Excreção

A maior parte do Cd ingerido ou inalado é excretada pelas fezes sem ser absorvido. O Cd absorvido é eliminado muito lentamente, principalmente pela urina. Por isso, seu tempo de meia vida é muito longo. Contudo, apenas 0,01% do Cd excretado diariamente pelo corpo humano correspondem ao metal consumido na alimentação (SARKAR, 2013).

2.2.2.TOXICODINÂMICA

A toxicidade do Cd se manifesta em diferentes órgãos e tecidos. Entretanto, os rins são os principais órgãos lesionados (BERNHOF, 2013) Nas exposições crônicas, os efeitos tóxicos do metal se manifestam nos túbulos proximais renais, levando a danos celulares com proteinúria, entre outros. A peroxidação devido à depleção da superóxido desmutase e glutathione peroxidase é o principal mecanismo para efeitos cardiotoxicos. O Cd também altera o metabolismo de zinco, cobre, ferro e selênio. O mecanismo de toxicidade se dá pela interferência do complexo Zn-proteína, que controla a transcrição do DNA, levando à apoptose (LI, 2018).

A exposição ao Cd influencia a estabilidade do genoma através de ações específicas, como a restrição de vários sistemas de reparo do DNA, a geração de espécies reativas de oxigênio nas células e a depleção da atividade de antioxidantes celulares (KHANDAR et al., 2019).

O Cd pode se ligar a proteínas e ativar sua regulação, diminuir o reparo de danos ao DNA, induzir à expressão de metalotioneína, heme-oxigenases, glutathione (GSH) transferases, proteínas de choque térmico, reagentes de fase aguda e DNA polimerase b em concentrações mais baixas, regular positivamente citocinas e proto-oncogenes (c-fos, c-jun, e c-myc). Tem diferentes comportamentos na diferenciação, proliferação e apoptose celular, que pode levar à interação com mecanismo do DNA, apoptose e indução de espécies reativas de oxigênio. Além disso, o Cd interage com a mitocôndria em baixas concentrações, gerando inibição da respiração celular e fosforilação oxidativa. A interação do metal pode causar também possíveis depleções cromossômicas e mutações. A metalotioneína, contendo zinco e 33% de cisteína, influencia na sensibilidade ao Cd. As células, contendo metalotioneína, mostram sensibilidade à intoxicação pelo Cd, enquanto outras apresentam resistência. (KHANDAR et al., 2019)

O zinco e o Cd podem ocupar posições similares em determinadas proteínas circulantes, devido a sua semelhança química. O zinco é responsável pela estrutura em enzimas essenciais na defesa antioxidante e no reparo do DNA. Na proteína metalotioneína, o zinco também atua na sua estrutura e função. Assim, o Cd desloca as reservas de zinco da proteína e é sequestrado pela proteína, reduzindo os danos tóxicos do metal. Semelhantemente, o zinco pode na função renal influenciar a nefrotoxicidade do Cd (LIN, 2013, 2014). Esse deslocamento competitivo de zinco pelo Cd em diversas enzimas de reparo de DNA é descrito pela IARC em um mecanismo potencial de co-carcinogenicidade do Cd (RICHTER, 2017).

2.2.3.EFEITOS SISTÊMICOS PRODUZIDOS PELO Cd

O Cd é um metal não essencial e, pela sua natureza persistente, acumula-se nos organismos vivos, gerando desordens patológicas (HAYAT, 2019).

Os efeitos à saúde, causados pelo metal ganhou atenção após os casos da doença Itai-Itai no Japão, que produziu danos ao sistema esquelético e renal, além do quadro de anemia. Posteriormente, efeitos adversos na saúde de trabalhadores industriais foram observados ao redor do mundo. As principais enfermidades ocupacionais relacionadas ao Cd são danos ao trato respiratório, desenvolvimento de câncer de pulmão e próstata, além dos danos renais e esqueléticos (MEZYNSKA, 2017).

Sistema Cardiovascular

Estudos demonstraram que o Cd pode provocar ação aterogênica e aumento de pressão (FAGERBERG et al., 2015). Outras modificações estruturais e funcionais são a modificação da estrutura do endotélio e suas funções, por se acumular nas células endoteliais; aumento da peroxidação de lipídios nas paredes dos vasos sanguíneos, por meio da formação de espécies reativas de oxigênio; aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias e diminuição da produção de óxido nítrico. Além disso, o Cd possui ação cardiotoxica, levando à redução da contratilidade do miocárdio e fluxo coronariano (MEZYNSKA, 2017).

Sistema Respiratório

A inalação do Cd a baixas concentrações e período prolongado, como nas exposições ocupacionais, proporciona decréscimo da função pulmonar e enfisema bem como redução do olfato (MIRKOVIĆ, 2019).

Durante a queima do tabaco, o óxido de Cd provavelmente se deposita nos tecidos do pulmão ou é absorvido pela circulação sanguínea (GANGULY, 2018). Um estudo ocupacional com trabalhadores na Turquia observou uma associação entre a exposição ao Cd e os danos pulmonares, em que o aumento da intensidade e as horas de exposição ocupacional ao Cd são correlacionados a disfunções pulmonares (CETINTEPE, 2019).

Sistema Hematológico

A ingestão e inalação do Cd causam anemia devido à redução da absorção do ferro (GHOOGHANI, 2019).

Em 2019, Chen e colaboradores afirmaram que a exposição ao Cd pode afetar as funções hematológicas e hepáticas nos seres humanos, particularmente, exposições provenientes de lixo eletrônico. Adicionalmente, o mesmo estudo propôs que a carga de glóbulos vermelhos pode aumentar pelos sinais de metais tóxicos no organismo (AL RABIA, 2018). A exposição ao Cd pode comprometer as membranas eritrocitárias nos glóbulos vermelhos, por meio da absorção ativa de Cd por trocas iônicas. Além disso, foi encontrada uma associação entre o Cd e uma redução na quantidade de eritrócitos totais, hemoglobina e hematócrito (MOITRA, 2014).

Por outro lado, um estudo avaliou a exposição ocupacional de radiologistas ao Cd e encontrou um aumento de hemoglobina, neutrófilos e linfócitos no sangue de radiologistas (OABEL, 2013).

Sistema Imunológico

A ação do Cd sobre o sistema imunológico provoca diversas alterações. A inalação provoca supressão da resposta imunológica, citotoxicidade para linfócitos esplênicos e aumento dos linfonodos torácicos, como observados em estudo realizado em animais (XU, 2015).

Os efeitos do Cd foram significativos nos indicadores imunológicos de uma população do Iraque, cujos níveis de IgM, IgG e IgA apresentaram-se reduzidos (RATHI, 2017).

Sistema Esquelético

Após exposição, o Cd pode interagir diretamente com as células ósseas, devido à desmineralização esquelética, que também influencia na produção de colágeno e inibe a C-proteinases procolágenas. As patologias associadas ao sistema esquelético são descalcificação esquelética grave, osteoporose e osteomalácia, principalmente em indivíduos com alimentação deficiente (RAHIMZADEH, 2017, YOUNESS, 2012).

Evidências encontradas em animais e *in vitro* mostraram possíveis pontos de ação do Cd sobre o metabolismo do cálcio e da vitamina D. A exposição ao Cd reduz os níveis de paratormônio (PTH), diminuindo assim a estimulação da adenilciclase pelo PTH. Nos rins, o metal inibe a hidroxilação de 25-OH-D3, e aumenta a excreção urinária de cálcio. Igualmente, diminui a absorção gastrointestinal de cálcio, afetando diretamente a mineralização e o colágeno ósseos. Desta forma, a osteomalácia e osteoporose podem ser definidas como principais efeitos do Cd sobre os ossos (NORDBERG et al., 2007).

A forma mais severa de dano esquelético provocado pelo metal é a doença Itai-Itai, que teve sua primeira ocorrência no Japão (RAHIMZADEH, 2017).

Sistema Renal

A exposição ao Cd pode causar danos às funções renais. Dentre esses, são relatados lesão tubular, proteinúria, perda de cálcio e dano renal (RAHIMZADEH, 2017). Mesmo em baixas doses de exposição, danos renais, bem como disfunção glomerular e tubular podem estar associados à toxicidade do Cd. Há uma relação entre o zinco e o Cd na disfunção renal. O baixo nível de zinco sérico no organismo está associado ao risco de redução da taxa de filtração glomerular estimada. De mesmo modo, a ingestão de zinco é correlacionada com a baixa de Cd no sangue e, conseqüentemente, redução do risco de disfunção glomerular renal (CHEN, 2018).

Sistema Nervoso Central

A entrada de Cd²⁺ no cérebro pode desencadear transtornos cerebrais. Casos de edema cerebral, disfunção celular e peroxidação lipídica estão relacionados à exposição, inclusive em baixas concentrações. Isso ocorre devido à perturbação nos sistemas de defesa antioxidante e, conseqüentemente, o estresse oxidativo gerado a partir do aumento na produção de radicais livres (MALIN, 2018).

Indicativos de efeitos neurotóxicos do Cd associados a alterações bioquímicas da célula e alterações funcionais do sistema nervoso central foram encontrados, sugerindo que os efeitos neurotóxicos podem desempenhar um papel nos efeitos tóxicos sistêmicos da exposição ao Cd, particularmente a exposição em longo prazo (WANG & DU, 2013).

Efeitos Reprodutivos e sobre o Desenvolvimento

Os efeitos neurotóxicos do Cd são bem evidenciados nas fases iniciais de desenvolvimento. Atualmente, há evidências de que o Cd pode atravessar a barreira placentária durante a gestação, dependendo da intensidade e duração da exposição da gestante ao Cd. Além disto, o metal pode acumular-se na placenta e prejudicar a passagem de nutrientes para o feto, comprometendo o seu desenvolvimento (MALIN, 2018).

Em algumas espécies de mamíferos, a exposição ao Cd pode afetar o desenvolvimento e a reprodução. O número, volume e densidade dos espermatozoides podem diminuir como observado em estudos com animais, além de aumentar as formas imaturas. Os efeitos podem se estender para diminuição da libido, fertilidade e dos níveis de testosterona. Em fêmeas, há a inibição do desenvolvimento de oócitos e das funções do ovário (RAHIMZADEH, 2017).

Efeitos Carcinogênicos

A progressão do câncer pode depender da produção e manutenção das células-tronco cancerígenas, e é sabido que os mecanismos epigenéticos participam desse processo. Metais como o Cd podem influenciar nas alterações epigenéticas e, conseqüentemente, na carcinogênese. Embora o Cd não seja um forte carcinogênico genotóxico, os mecanismos epigenéticos podem desempenhar essa ponte para a sua carcinogênese, sendo um mecanismo não genotóxico. (WANG, 2019). Os cânceres de rins, pulmonares e de próstata são relacionados à exposição ao Cd por agências epidemiológicas, como a IARC (RAPISARDA, 2018). Nas células epiteliais da próstata, pode acontecer a autofagia oncogênica, devido ao estresse induzido pelo Cd no retículo endoplasmático (KOLLURU, 2019). Kim e colaboradores encontraram associação entre a ingestão dietética de Cd e o risco de câncer gástrico pelo consumo de arroz e caranguejo (KIM, 2019). O câncer de pulmão é uma conseqüente patologia à exposição prolongada ao Cd (WANG, 2019).

Efeitos Genotóxicos

A partir de pesquisas com trabalhadores expostos ao Cd, população em geral e roedores foram estudados os potenciais efeitos genotóxicos. Apesar de não serem consistentes, os resultados sugerem que o Cd é possivelmente um agente clastogênico, a partir da indução de danos no DNA, micronúcleos, troca cromática irmã, e aberrações cromossômicas (ATSDR, 2012).

O Cd induz à superexpressão de genes de resposta precoce imediata, os IEGs. Essa indução pode ser momentânea, e durar algumas horas, ou permanente, transformando as células pela exposição ao Cd. Além disso, o metal influencia os genes de resposta ao estresse, fatores de transcrição e tradução (SARKAR, 2013).

Um estudo *in vitro* com células sanguíneas humanas demonstrou um aumento nos danos ao DNA, quando os linfócitos foram submetidos a diferentes concentrações de Cd (VERMA, 2019). Em outro estudo *in vivo*, a genotoxicidade do Cd foi observada em células de fibroblastos dérmicos humanos por meio de ensaio cometa. Com o objetivo de testar a ocorrência da quebra de DNA, foi verificada a interação eletrostática do metal com grupos fosfato de DNA. O Cd apresentou potencial genotóxico maior do que níquel (Ni) e alumínio (Al). As forças de interação do fosfato de DNA caminham na mesma direção do poder genotóxico, sendo assim Cd>Ni>Al (BELLIARDO, 2018).

Diferentes testes podem indicar o tipo de dano genético causado pelo metal. Com exceção de ensaios nos micronúcleos, o Cd demonstrou causar danos genéticos em múltiplos níveis no genoma e de instabilidades genéticas, incluindo os níveis supramoleculares e moleculares (KOCADAL, 2020).

2.3 MONITORAMENTO BIOLÓGICO DA EXPOSIÇÃO

O monitoramento biológico (MB) consiste na medida e quantificação de substâncias químicas, ou de seus metabólitos, em tecidos, secreções, excreções, ar expirado ou em quaisquer combinações, conduzidas para avaliar exposições e riscos à saúde, comparadas com referências apropriadas, que são os limites biológicos de exposição. Uma vez que muitos metais permanecem no organismo por um tempo considerável após a exposição, o MB pode fornecer informações sobre exposições ocorridas no passado (PIVETTA et al, 2001).

Os biomarcadores são importantes para a avaliação dos danos à saúde humana, causados pela exposição às diversas substâncias químicas, uma vez que fornecem informações relevantes sobre o nível de exposição a determinado composto químico. Apesar dos biomarcadores de exposição ou dose interna serem específicos, visto que refletem a dose da substância no sítio de ação, aquela armazenada em um ou vários compartimentos, ou ainda a dose recentemente absorvida, nem sempre traduzem todo potencial tóxico dos químicos. Os indicadores de efeito devem ser capazes de demonstrar e quantificar um efeito no órgão crítico (AMORIM, 2003). As substâncias genotóxicas e/ou carcinogênicas podem exercer danos ao material genético mesmos em doses muito baixas, não existindo nível seguro de exposição para as mesmas. Por isso, é crescente a utilização de indicadores de efeito e genotoxicidade, de modo a complementar as informações dos indicadores clássicos de dose interna (WHO, 2001). Os biomarcadores de suscetibilidade podem refletir fatores genéticos ou adquiridos que influenciam na resposta do organismo a uma determinada exposição química. Entre os fatores que influenciam essa suscetibilidade estão variabilidade genética, seleção genética para hipersuscetibilidade, suscetibilidade à toxicidade do metal, modificadores de efeito, tais como aqueles intrínsecos ao indivíduo (idade, sexo) assim como relacionados a outras exposições (AMORIM, 2003).

Os principais biomarcadores de exposição, recente e crônica, ao Cd são sangue e urina, respectivamente (MEZYNSKA, 2017). O Cd é um metal nefrotóxico conhecido, possuindo marcadores de efeito para disfunção renal na urina, como n-acetilglucosaminidase (NAG),

molécula de lesão renal (KIM-1) e ligação ao retinol (RBP) (VALCKE, 2019). Variações genéticas, como os polimorfismos, podem trazer respostas diferentes em determinadas exposições. O gene, DMT1, que atua no transporte de metal no lúmen do intestino, é relacionado com a variação dos níveis de Cd. Os indivíduos com o genótipo DMT1 IVS4.44CC são mais suscetíveis à toxicidade do metal se comparados a indivíduos portadores dos polimorfismos DMT1 IVS4.44AC e DMT1 IVS4.44AA (KAYAALTI, 2015).

3.O Cd E A HIPERTENSÃO

Em 2013, a Pesquisa Nacional da Saúde (PNS) registrou 21,4% dos brasileiros diagnosticados com hipertensão no Brasil. Apesar de ser do conhecimento de que o índice de massa corporal (IMC), o tabagismo, a inatividade física e a dieta contribuem para a hipertensão, cada vez mais evidências indicam que metais como o Cd e metalóides (arsênio, por exemplo) também favorecem à doença (OLIVER-WILLIAMS et al., 2018).

Um estudo (CACIARI, 2013) demonstrou uma possível associação entre a exposição ao Cd e o aumento na prevalência da hipertensão. Contudo, as descobertas têm sido inconsistentes, por limitações em número amostral (GALLAGER, 2010). Evidência de uma relação entre Cd e níveis subsequentes de pressão arterial (PETERS, 2014), assim como uma associação entre o metal e hipertensão foram relatadas. Entretanto, ambas não possuíam temporalidade devido a um desenho transversal (OLIVER-WILLIAMS et al., 2018).

A hipertensão por exposição ao Cd pode ser influenciada por polimorfismos genéticos, isto é, indivíduos expostos igualmente ao Cd podem ter efeitos diferentes (apresentar ou não hipertensão) devido à suscetibilidade genética (SOENARTA et al., 2020). Wu e colaboradores sugeriram que portadores dos polimorfismos rs243865 T e rs243866 A no gene *MMP2* apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de hipertensão quando expostos ao Cd, mesmo em concentrações baixas (WU et al., 2019).

4.METALOPROTEINASE DE MATRIZ

As enzimas metaloproteinases de matriz (MMPs) são um grupo de proteínas enzimáticas, dependentes de zinco, com atividade proteolítica, que diferem entre si estruturalmente e na capacidade em degradar as proteínas da matriz extracelular (MEC). Em geral, as MMPs apresentam uma sequência de pró-peptídeo, um domínio catalítico com zinco, uma região ou peptídeo ligante e um domínio de hemopexina (JACOB-FERREIRA, 2011; ZHOU et al., 2018). As MMPs são responsáveis por manter o equilíbrio entre o processo de síntese e a degradação de proteínas da matriz extracelular, podendo degradar vários substratos de proteínas da MEC, incluindo colágeno e elastina (BRUNER-TRAN et al., 2002; SNOEK-VAN BEURDEN et al., 2005; WANG et al., 2018).

Como desempenham um papel importante na remodelação da MEC, as MMPs são amplamente distribuídas na maioria dos tecidos e tipos celulares, sugerindo a existência de outros papéis biológicos. Dentre os múltiplos tecidos e células que produzem e secretam MMPs, estão incluídos o tecido conjuntivo, células pró-inflamatórias e uteroplacentárias, fibroblastos, osteoblastos, células endoteliais, músculo liso vascular, macrófagos, neutrófilos, linfócitos e leucócitos (CHEN et al., 2010; WANG et al., 2018). Além disso, podem influenciar a função das células endoteliais, bem como a migração, proliferação, sinalização de cálcio e contração das células do músculo liso vascular. Também desempenham um papel na remodelação do tecido vascular durante vários processos biológicos, como angiogênese, embriogênese, morfogênese e reparo de feridas (CUI et al., 2017; WANG et al., 2018).

As MMPs são geralmente classificadas com base em seus substratos específicos para degradação e organização de seus domínios estruturais. São divididas em colagenases, gelatinases, estromelisinases, matrilisinas e as MMPs ligadas a membrana (WANG et al., 2018). As gelatinases incluem a gelatinase A (MMP-2) e a gelatinase B (MMP-9). Alterações em MMPs específicas podem influenciar o remodelamento arterial e levar a vários distúrbios patológicos, como hipertensão, pré-eclâmpsia, aterosclerose, formação de aneurismas, além de dilatação venosa excessiva e doença venosa nos membros inferiores (CUI et al., 2017; WANG et al., 2018).

As MMPs são reguladas por inibidores endógenos de MMP (TIMPs), e a proporção MMP e TIMP geralmente determina a extensão da degradação de proteínas da MEC e da remodelação dos tecidos, sendo um processo fisiológico, contribuindo para a manutenção do equilíbrio metabólico e estrutural da MEC (CUI et al., 2017; WANG et al., 2018). As alterações na homeostasia entre as MMPs e os TIMPs têm sido identificadas em doenças associadas à

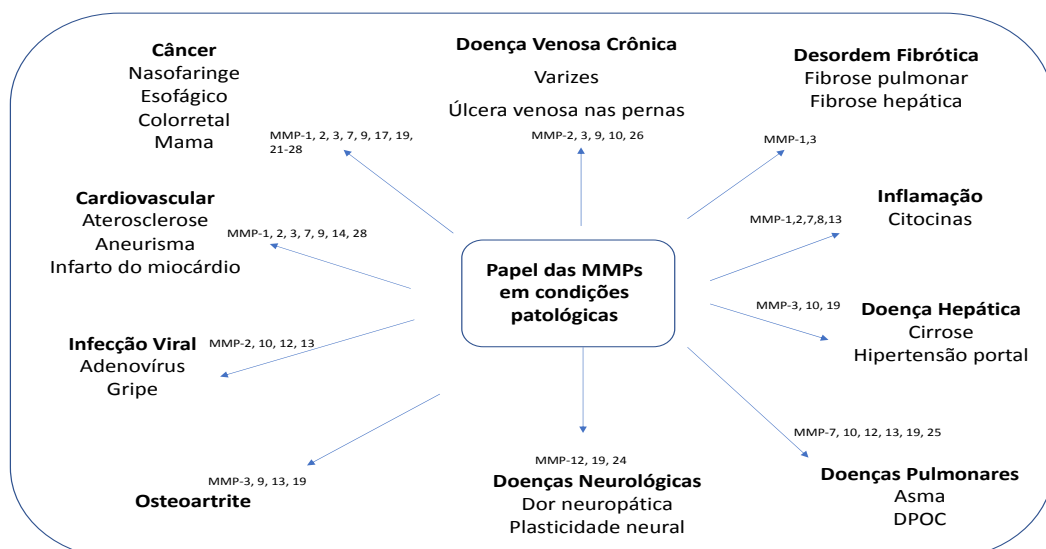
renovação não controlada da MEC, como artrite, câncer, doenças cardiovasculares, nefrites, distúrbios neurológicos e fibroses (FINI et al., 1998; LACCHINI, 2010; CASTRO et al., 2010).

Devido ao seu importante papel fisiológico no funcionamento do organismo, as MMPs podem servir como biomarcadores e possíveis alvos terapêuticos de diferentes doenças (CUI et al., 2017), inclusive de distúrbios vasculares (WANG et al., 2018), conforme ilustrado na Figura 1. Nesse contexto, destaca-se a enzima MMP-2, que está associada a doenças venosas crônicas, como varizes e úlceras venosas de membros inferiores, processos inflamatórios, por meio de citocinas pró-inflamatórias, que promovem a secreção de MMPs, infecção viral, câncer e alterações cardiovasculares, como aterosclerose, aneurisma e infarto do miocárdio (IM) (CUI et al., 2017), e risco de hipertensão (WU et al., 2019).

Já foi descrito que as MMPs atuam na remodelação cardiovascular e têm um papel crucial na fisiologia normal do coração e vasculatura (AZEVEDO et al., 2014; BELO et al., 2015). O aumento da expressão do gene *MMP-2* já foi associado a algumas condições cardiovasculares, como a hipertensão (JACOB-FERREIRA et al., 2011; CASTRO et al., 2010; CERON et al., 2010).

Estudo em animais sugeriu que a exposição ao Cd causa aumento da expressão MMPs, afetando suas atividades (YAN & BOYD, 2007). Além disso, estudos recentes indicaram que as MMPs podem mediar os efeitos cardiovasculares na exposição ao Cd (BELO et al., 2015; SANGARTIT et al., 2014; VALKO et al., 2005; ZITKA et al., 2010).

Figura 1- Ilustração dos papéis representativos das diferentes MMPs em condições patológicas: Doenças venosa crônica, desordens fibróticas, inflamação, doenças hepáticas, doenças pulmonares, doenças neurológicas, osteoartrite, infecção viral, doenças cardiovasculares, cânceres. Figura adaptada de CUI et al., 2017.



4.1.METALOPROTEINASE DE MATRIZ TIPO 2 E 9: POLIMORFISMOS

A metaloproteinase de matriz do tipo 2 (MMP-2), também denominada gelatinase-A ou colagenase tipo IV (CUI et al., 2017), apresenta a capacidade de degradar o colágeno em duas etapas. Primeiro, induzindo uma degradação intersticial fraca do colágeno do tipo colagenase em fragmentos, depois promovendo a gelatinólise, usando o domínio do tipo fibronectina (WOESSNER, 1991; AIMES, 1995; PATTERSON et al., 2001). Além disso, pode funcionar como a colagenase MMP-1, embora de maneira mais fraca (NAGASE et al., 2006). A MMP-2 é estruturalmente semelhante a outras proteinases da família MMP, mas difere pelo fato de ter um domínio de ligação ao colágeno distinto, composto por três repetições em tandem do tipo II da fibronectina no terminal N do domínio catalítico, o que é necessário para ligação à gelatina, assim como a MMP-9, conforme ilustrado na Figura 2 (STEFFENSEN et al., 1995; SHIPLEY et al., 1996).

A MMP-2 é expressa em vários tecidos e células vasculares (CHEN et al., 2010). Os fibroblastos da pele e os leucócitos são as principais fontes de MMP-2 (SAITO et al., 2001), assim como plaquetas (WANG et al., 2018). Estudos já descreveram a presença de MMP-2 nos miócitos cardíacos e colocalização de MMP-2 com troponina I nos miofilamentos cardíacos (CUI et al., 2017). Além disso, a localização da MMP-2 dentro do núcleo poderia desempenhar um papel na degradação da polimerase poli-ADP-ribose e, assim, afetar o reparo do DNA (KWAN et al., 2004). Como a MMP-2 é onipresente em muitas células e tecidos, está envolvida em uma variedade de processos fisiológicos e patológicos, incluindo angiogênese, reparo de tecidos e inflamação (CUI et al., 2017).

Figura 2- Gelatinases com três repetições de fibronectina tipo II no domínio catalítico (Cui et al., 2017).



A metaloproteinase de matriz do tipo 9 (MMP-9), também denominada gelatinase-B ou colagenase tipo IV, atuando como colagenase e gelatinase. Como uma colagenase, a MMP-9 se liga às cadeias $\alpha 2$ do colágeno IV com alta afinidade (CUI et al., 2017). A ativação de *MMP-9* pode levar a degradação do colágeno tipo IV (Siu et al., 2003). As MMP-9 são expressas em várias células vasculares, células endoteliais.

O aumento da expressão e ativação da gelatinase-B foi relatada em uma variedade de condições patológicas, como eventos cardiovasculares fatais. Inclusive, o aumento de MMP-9 circulante foi associado a eventos cardiovasculares agudos e/ou hipertensão em pessoas sem doença cardiovascular (JACOB-FERREIRA et al., 2009). O gene *MMP-9* é associado a com a susceptibilidade das formas degenerativas das doenças degenerativas da válvula mitral, sua gravidade e suas complicações de curto e longo prazo (BALISTRERI et al., 2016). A MMP-9 estão particularmente envolvidas na invasão e metástase do câncer, com aumento da atividade gelatinolítica de MMP-9 em carcinomas, com diferentes intensidades de localização no próprio ninho do tumor (CUI et al., 2017).

As MMP-2 e -9 são as principais envolvidas na degradação proteolítica da MEC e inúmeras proteínas já foram identificadas como substratos das gelatinases, sugerindo que estas enzimas são executoras e reguladoras proteolíticas de vários processos fisiológicos e patológicos, incluindo crescimento e desenvolvimento embrionário, angiogênese, doenças vasculares, inflamação, doenças infecciosas, doenças degenerativas do cérebro e progressão tumoral (CUI et al., 2017).

As enzimas MMP-2 e MMP-9 são codificadas por genes de mesmo nome, *MMP-2* e *MMP-9*, localizados nos cromossomos 16q12.2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4313>) e 20q13.12 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4318>), respectivamente. Até o momento já foram descritos diversos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em ambos os genes, que podem afetar a transcrição e/ou a atividade funcional das proteínas (MARTINS et al., 2021; ZHOU et al., 2018; BALISTRERI et al., 2016; DAGOUASSAT et al., 2012). Os SNPs são uma classe de marcadores genéticos valiosos em testes de associação de suscetibilidade a doenças comuns e geneticamente complexas. São o tipo mais comum de variação genética estável estimada para ocorrer, em média, a cada 1.000 pares de base (PRINCE, 2001).

O SNP rs7201 (A>C) está localizado na região 3'-UTR do gene *MMP-2*, no local de ligação do miR-520g, promovendo diferença de expressão entre os genótipos (AA, AC e CC) (TSAI, 2013; NCBI, 2021). O SNP rs14070 é caracterizado pela troca de citosina por uma timina na posição 1806 (1806C>T) promovendo a troca do aminoácido na posição 602 (Phe602Leu) (NCBI, 2021).

O SNP rs17576 (A>G) do gene *MMP-9* é caracterizado pela troca de adenina por uma guanina na posição 836 (836A>G) promovendo a troca do aminoácido na posição 279 (Gln279Arg) (NCBI, 2021). O SNP *MMP-9* rs17576 ocorre na região de ligação do substrato a enzima e assim diminui a afinidade de ligação do colágeno tipo IV na *MMP-9* (Shipley et al., 1996; LIU et al., 2019). Além disso, esse SNP já foi associado ao infarto do miocárdio e DPOC (Kurzawski et al., 2016).

Os SNPs que influenciam na diferença de expressão do gene *MMP-2* e *MMP-9* estão associados aos processos patológicos da hipertensão (PALEI et al., 2012a,b; WENCHAO et al., 2015; WANG et al., 2020; MOSKALENKO et al., 2020). A *MMP-2* e a *MMP-9* podem participar dos aumentos induzidos pelo cádmio nos níveis da pressão arterial e podem ter um impacto importante em indivíduos expostos a metais, como o Cd, mas ainda não há evidências de que os polimorfismos das MMPs tenham efeitos que modifiquem a hipertensão (WU et al., 2019).

4.2 SNPs *MMP-2* e *MMP-9* E HIPERTENSÃO ARTERIAL: EXPOSIÇÃO AO Cd

As alterações na matriz extracelular são um componente importante no remodelamento celular. A hipertensão arterial é uma das principais causas do remodelamento, podendo desenvolver insuficiência cardíaca. As MMPs e TIMPs têm sido associados a complicações cardiovasculares, em pacientes com aterosclerose e insuficiência cardíaca congestiva, a partir do aumento dos níveis de MMPs e TIMPs circulantes. Esses genes estão também provavelmente envolvidos no remodelamento vascular e cardíaco, no que diz respeito à hipertensão (MARCHESI, 2012).

O aumento das concentrações urinárias de Cd já foi associado positivamente ao risco de hipertensão em um estudo que avaliou 497 casos de hipertensão arterial e 497 controles saudáveis da população chinesa. Foi observado associações do aumento das concentrações de Cd-U ao risco de hipertensão na população, e que essas associações foram modificadas na presença dos SNPs rs14070 e rs7201 do gene *MMP-2*. Diferente do SNP *MMP-2* rs2285053, os indivíduos selvagens para os SNPs *MMP-2* rs14070 e rs7201 apresentavam maior chance de desenvolver hipertensão arterial com níveis de Cd (WU et al., 2019).

O SNP *MMP-9* rs 17576 foi associado ao risco de hiperintensidades da substância branca (FENG et al, 2021) que é uma doença associada ao risco de mortalidade e de AVC isquêmico a longo prazo em pessoas com doença arterial (GHAZNAWI et al, 2021). Contudo não está clara a associação do SNP *MMP-9* rs17576 (A>G) com HA e Cd.

No entanto, o efeito da interação entre a exposição ao Cd e as alterações genéticas no gene *MMP-2* e *MMP-9* no risco de hipertensão arterial permanece desconhecido. Assim, mais estudos são necessários para avaliar a associação entre a exposição ao Cd e o risco de hipertensão na presença de SNPs no gene *MMP-2*.

5.JUSTIFICATIVA

Os habitantes em estudo estão expostos a um passivo ambiental industrial composto por metais, dentre eles o Cd, prejudicial à saúde humana e ambiental. Este metal pode se acumular em diversos órgãos do corpo humano, e gerar danos patológicos e ameaças a saúde pública. Um dos principais alvos da exposição é o sistema vascular, elevando o risco de doenças cardiovasculares (DCVs) (WU, 2019).

As doenças cardiovasculares são responsáveis por 38 milhões de mortes anualmente. Em 2016, a hipertensão arterial foi responsável por 10 milhões de morte em todo o mundo. Nos países de renda média e baixa, 31,5% dos adultos têm pressão alta (KONTIS, 2019). Nos últimos anos, mais de 20% dos brasileiros foram diagnosticados com esse distúrbio, que está sendo considerado um problema de saúde pública relevante (MASSA, 2019).

Os genes MMPs integram uma função importante na matriz extracelular, de modo que as consequências de sua expressão e atividades na estrutura molecular podem acarretam adversidades patológicas, tais como disfunções cardiovasculares, renais e cerebrais. (CUI et al., 2017). O risco de desenvolvimento da hipertensão em conjunto com a exposição ao Cd pode estar associado com polimorfismos que codificam as MMPs (WENCHAO et al., 2015 e WU, 2019).

Os processos pelos quais a contaminação do solo gera riscos para a saúde pública são complexos, envolvendo interações entre sistemas naturais e humanos e entre diversos atores. Uma melhor compreensão dos fatores que contribuem para o desenvolvimento de riscos à saúde permitirá que as comunidades afetadas, bem como gestores locais tomem decisões mais adequadas e principalmente demandem a redução desses riscos. Portanto, são cruciais pesquisas que investiguem situações nas quais essas populações vivem. Embora haja estudos considerando a associação entre o Cd e o desenvolvimento de patologias cardiovasculares, os dados sobre os mecanismos subjacentes a esse distúrbio são escassos. Além disso, os mecanismos envolvidos não são completamente elucidados e foram relatadas inconsistências entre os estudos.

Com o intuito de avaliar o perfil genético dos moradores de um condomínio em Volta Redonda, para tentar identificar possíveis associações consequentes da exposição aos rejeitos industriais na área adjacente, avaliou-se a influência da exposição ao Cd e a presença de polimorfismos genéticos nos genes *MMP-2* e *MMP-9*, e sua associação com patologias e o risco de hipertensão entre moradores do condomínio no município de Volta Redonda no Estado do Rio de Janeiro.

6.OBJETIVOS

6.1.OBJETIVO GERAL

Avaliar a exposição ao Cd e a presença dos polimorfismos dos genes *MMP-2* e *MMP-9* em moradores de um condomínio expostos a rejeitos de siderúrgica no município de Volta Redonda, Estado do Rio de Janeiro.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar as concentrações de Cd em sangue total (Cd-S) e urina (Cd-U);
- Determinar a frequência alélica e genotípica dos polimorfismos dos genes *MMP-2* (rs7201 A>C e rs14070 C>T) e *MMP-9* (rs17576 A>G) na amostra de estudo exposta ao Cd;
- Verificar as associações entre Cd-S e Cd-U e as características clínicas;
- Verificar a associação dos polimorfismos estudados com os biomarcadores de exposição (Cd-S e Cd-U);
- Verificar a associação entre os polimorfismos estudados e a hipertensão arterial.

7.3.HISTÓRICO DO CONDOMÍNIO

O condomínio Volta Grande está localizado no bairro de Santo Agostinho. Entre os anos de 1986 e 1999, a empresa CSN depositou rejeitos industriais em duas células na área adjacente ao terreno onde foi erguido o conjunto habitacional, pertencente a uma empresa responsável pelo armazenamento e beneficiamento da escória de aciaria. Contudo, não havia a regulamentação adequada de licenciamento ambiental e não houve um processo de retirada do material industrial e remediação do local. Em 1999, a CSN doou o terreno para o sindicato dos metalúrgicos, onde foi construído o condomínio Volta Grande IV. Em 2000, foi detectada a contaminação das águas dos poços devido ao vazamento de resíduos perigosos do depósito, como naftaleno, BTEX, chumbo e Cd. Em 2004, foi confirmada a contaminação do solo e das águas subterrâneas acima dos limites de intervenção estabelecidos pela Companhia de Tecnologia de Saneamento Ambiental (CETESB).

Em 2012, o Instituto Estadual do Ambiente (INEA) elaborou um parecer técnico indicando medidas necessárias e condicionantes da licença ambiental. Também em 2012, o Grupo de Atuação Especializada em Meio Ambiente pertencente ao Ministério Público do Estado do Rio de Janeiro (GAEMA-MPRJ, 2012), ajuizou ação civil pública para evitar a exposição dos moradores ao risco decorrente do contato dérmico e da exposição a contaminantes cancerígenos, e evitar a expansão da área contaminada (RAP, 2012).

Figura 4- Condomínio Volta Grande IV - Volta Redonda/RJ. Áreas: amarela - Condomínio Volta Grande IV; vermelha - área investigada e comprovadamente contaminada; roxa - resíduo no subsolo; laranja - células de resíduos da CSN. Fonte: BRIGIDA, 2014.



7.4.AMOSTRA DE ESTUDO

Seleção da amostra

Os voluntários foram selecionados de forma aleatória simples, consistindo em um sorteio realizado juntamente com a população em uma das reuniões. Apenas aquelas pessoas que residiam no Condomínio Volta Grande IV puderam fazer parte da pesquisa. Os indivíduos sorteados, e que não compareceram à reunião, foram abordados, em suas residências, por meio da visita de representantes da Secretaria Municipal de Volta Redonda, que tiravam dúvidas e agendavam a ida desses voluntários, em dias específicos, até a Unidade Básica de Saúde da Família (UBSF) Volta Grande Gothardo Firmino Netto, localizada no bairro Santo Agostinho. Entre os 242 participantes, que compareceram à Unidade Básica, todos concordaram em participar da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, porém nem todos responderam aos questionários (ANEXO). As coletas ocorreram entre abril de 2017 e outubro de 2019. Entretanto, dentre homens e mulheres, foram coletadas amostras de sangue e urina de 229 moradores.

Crêterios de sele o da amostra de estudo

Critério de inclusão:

Residente no Condomínio Volta Grande IV.

Critérios de exclusão:

1. Pessoas com idade inferior a 18 anos;
2. Residir há menos de 6 meses no Condomínio Volta Grande IV;
3. Indivíduos que não possuíam autonomia para responder ao questionário.

7.5. COLETA DE DADOS

Foram aplicados dois questionários aos indivíduos que concordaram em participar do estudo (ANEXO). A anamnese clínica abordou informa es de saúde, presença de doenças, bem como histórico de doença familiar, enquanto o questionário ambiental visou o conhecimento das variáveis socioecon micas, hábitos de vida, dados relacionados às exposi es ambiental e ocupacional assim como sinais e sintomas possíveis de exposi o aos metais.

7.6. COLETA E CONSERVA O DAS AMOSTRAS BIOLÓGICAS

As amostras de sangue e urina foram coletadas, após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e do preenchimento dos questionários.

O sangue total foi coletado através de pun o venosa com agulhas descartáveis e estéreis em tubos a vácuo heparinizados, 6 mL, específicos para a determina o de elementos traço, por técnicos de enfermagem, com experiência comprovada em coleta de sangue, vinculados à Unidade Básica de Saúde da Família (UBSF) Volta Grande Gothardo Firmino Netto.

As amostras de urina foram coletadas em frascos plásticos padronizados e previamente descontaminados, de 50 ml cada. Além disso, os indivíduos foram orientados a seguir algumas instru es, como lavar as mãos antes da coleta, não tocar na parte interna da tampa ou do frasco e fechar o frasco, imediatamente, após a coleta.

Os tubos de sangue e frascos coletores de urina foram etiquetados com número de identificação. Posteriormente, acondicionados em estantes de plásticos, em posição vertical e mantidas em caixas térmicas com gelo (aproximadamente $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$) para transporte ao Laboratório de Toxicologia do CESTEJ, onde permaneceram congeladas até a análise. No Laboratório, antes do congelamento, determinou-se a concentração de creatinina nas amostras de urina por meio do Kit colorimétrico da Doles®, utilizando o método espectrofotométrico com medida direta, pela reação com ácido pícrico em meio alcalino, após desproteinização.

7.7..COLETA DE SANGUE E EXTRAÇÃO DE DNA

Uma alíquota do sangue periférico coletado em tubo contendo EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) foi encaminhada para o laboratório de Pesquisa de Ciências Farmacêuticas – LaPesF (<https://lapesfuezo.wixsite.com/website>) do Centro Universitário da Zona Oeste (UEZO). O DNA foi extraído utilizando o kit de extração de DNA genômico (Genomic DNA Extraction, Real Biotech Corporation), conforme instruções do fabricante.

A seleção dos SNPs nos genes *MMP-2* e *MMP-9* ocorreu de acordo com os seguintes critérios: i) SNPs funcionais que afetam a expressão e/ou função da proteína; ii) frequência alélica de pelo menos 5% na população brasileira; iii) associado anteriormente com a hipertensão arterial ou doenças cardiovasculares.

7.8.GENOTIPAGEM DOS POLIMORFISMOS

A genotipagem dos polimorfismos dos genes *MMP-2* (rs7201 A>C e rs14070 C>T), localizado no cromossomo 16 e *MMP-9* (rs17576 A>G) no cromossomo 20, foi realizada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real no laboratório LaPesF da UEZO. O DNA foi amplificado através de oligonucleotídeos específicos e a identificação dos polimorfismos foi realizada utilizando sondas TaqMan validadas (rs7201: C__3225976_10; rs14070: C__11776087_1_ e rs17576: C__11655953_10) e adquiridas da empresa Applied Biosystems.

A amplificação por PCR foi realizada em reações de 8 μL com 30 ng de DNA modelo, 1 \times TaqMan Universal Master Mix, 1 \times cada primer e ensaio de sonda. A ciclagem térmica foi iniciada com uma primeira etapa de desnaturação de 10 min a 95°C , seguida por 40 ciclos de desnaturação a 92°C por 15 segundos e anelamento a 60°C por 1 min. A frequência e a

distribuição dos genótipos foram derivadas por contagem de genes no 7500 Real-Time System (Applied Biosystems, Foster City, CA, EUA). Desvios do equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) na frequência de polimorfismos foram avaliados pelo teste χ^2 de adequação.

7.9.DETERMINAÇÃO DE Cd EM SANGUE E URINA

Para a determinação da concentração de Cd em sangue e urina, foram utilizados dois espectrômetros de absorção atômica, AAnalyst 800 e 900, equipados com atomizador eletrotérmico transversal, corretor de fundo Zeeman longitudinal, amostrador automático AS-800, tubos de grafite pirolítico “end cap” e lâmpadas de catodo oco Lumina, todos Perkin-Elmer. A exatidão dos resultados foi acompanhada pela análise, em cada série de amostras, dos seguintes materiais de referência: Contox Heavy Metal Blood Control e Contox Metal Serum Control (Kaulson Laboratories, USA); Lyphochek Urine Metals Control (Bio-Rad, USA) e Toxic Metals in Freeze-Dried Urine SRM 2670.

No Laboratório, antes do congelamento, determinou-se a concentração de creatinina nas amostras de urina por meio do Kit colorimétrico da Doles®, utilizando o método espectrofotométrico com medida direta, pela reação com ácido pícrico em meio alcalino, após desproteinização. A excreção da creatinina é relativamente constante durante o dia. A relação entre a ureia e a creatinina sanguínea pode ser útil principalmente porque os níveis de ureia podem variar, uma vez que ela é reabsorvida pelos túbulos renais e a creatinina não. Assim, o cálculo de ureia ajustado pela creatinina é importante para não subestimar ou superestimar os dados (ABENSUR, 2011)

7.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

No tratamento estatístico dos resultados, foi utilizado o software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 17.0 for Windows® (SPSS Inc., Chicago, USA). A análise estatística permitiu avaliar a correlação entre as concentrações de Cd nas amostras biológicas, bem como os polimorfismos pesquisados e o risco de exposição na área estudada.

As variáveis qualitativas e quantitativas como sexo, idade, tempo em que reside na região, hábitos de vida como tabagismo e etilismo, bem como dados laborais (ocupação) foram utilizadas na caracterização da amostra, com média, mediana e desvio padrão calculados. O

teste qui-quadrado de Pearson e o teste Exato de Fisher foram aplicados. Nível de significância igual a 5% ($p=0,05$) e intervalo de confiança de 95% foram considerados.

7.11. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo faz parte do projeto “Impacto causado por resíduos industriais na saúde da população residente em condomínio habitacional de Volta Redonda, RJ” iniciado em 2017, e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, seguindo a Resolução N° 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde. Todas as informações pessoais serão mantidas em sigilo e serão utilizadas apenas pelos investigadores envolvidos no estudo. O projeto atual, para observar a influência de polimorfismos no gene da metaloproteinase de matriz 2 e metaloproteinase de matriz 9 na toxicidade do Cd nos moradores expostos a rejeitos industriais em Volta Redonda, RJ foi aprovado pelo CEP da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (ENSP) (40554820.9.0000.5240) (ANEXO I).

8. RESULTADOS

8.1. AMOSTRA DE ESTUDO

A Tabela 1 apresenta os dados demográficos dos 242 participantes do estudo, que compareceram à Unidade Básica de Saúde da Família (UBSF) Volta Grande Gothardo Firmino Netto, localizada no bairro Santo Agostinho, recrutados em sorteio aleatório simples, no período de abril de 2017 a outubro de 2019.

Tabela 1- Dados sociodemográficos dos participantes do estudo.

Variáveis	Indivíduos N (%)
Sexo^a	
Feminino	140 (57,8)
Masculino	102 (42,2)
Idade^b	
18 a 42	53 (26,3)
43 a 50	49 (24,2)
51 a 61	53 (26,3)
>62	47 (23,2)
Tabagista^c	
Não	125 (69,4)
Sim	14 (7,8)
Ex-tabagista	41 (22,8)
Etilista^d	
Não	93 (51,1)
Sim	83 (45,6)
Ex-etilista	6 (3,3)
Tempo de Residência^e	

<11	48 (25,8)
11 a 17	62 (33,3)
17 a 18	32 (17,2)
>18	44 (23,7)

^a N = 242 (Média = 50,17 ± 15,13 anos); ^b N = 202; ^c N = 180; ^d N = 182; ^e N = 186 (Média = 17 ± 5,38 anos).

A amostra de estudo foi composta principalmente por indivíduos do sexo feminino (57,8%), com idade média 50,2±15,1 anos, entre 18 e 86 anos, sendo a maioria abaixo dos 50 anos (50,5%). A grande maioria não era tabagista (69,4%) e nem etilista (51,1%). O tempo médio de residência no Condomínio foi de 17±5,4 anos, variando entre 6 meses e 22 anos, sendo a maior parte (59,1%) de residentes por até 17 anos.

8.2 BIOMARCADORES DE EXPOSIÇÃO

As concentrações de Cd no sangue (Cd-S), urina (Cd-U), urina ajustada pela creatinina (Cd-Uc) dos 242 indivíduos analisados estão apresentadas na tabela 2.

Tabela 2- Dados de Cd no sangue e urina nos 242 indivíduos analisados.

Biomarcador de Exposição	Média ± DP	Mediana
Cd-S (µg L ⁻¹)	0,70 ± 0,2	0,69
Cd-U (µg L ⁻¹)	0,53 ± 0,53	0,33
Cd-Uc (µg g ⁻¹ creatinina)	0,57 ± 0,62	0,35

Cd-S = Cd no sangue; Cd-U = Cd na urina; Cd-Uc = Cd na urina ajustada pela creatinina.

As concentrações encontradas para Cd-S, Cd-U e Cd-U corrigida pela creatinina foram estratificadas por quartis, e são encontradas na Tabela 3. Para a concentrações de Cd no sangue, a maior parte dos sujeitos da pesquisa apresentou Cd-S entre 0,56 e 0,69 µg L⁻¹ contabilizando 27,6% dos 232 participantes. No caso do Cd na urina sem correção pela creatinina, houve maior frequência no grupo com concentração menor ou igual a 0,18 µg L⁻¹, totalizando 34,7% entre os 216 participantes. Entretanto, após ajuste pela creatinina, os quatro grupos de concentração ficaram muito semelhantes, com a frequência variando de 25,5% para concentrações ≤ 0,2 µg g⁻¹ creatinina até 24,5%, no intervalo entre 0,35 e 0,7 µg g⁻¹ creatinina, inclusive.

Tabela 3- Níveis de Cd-S ($\mu\text{g L}^{-1}$), Cd-U ($\mu\text{g L}^{-1}$) e Cd-Uc ($\mu\text{g g}^{-1}$ creatinina) encontrados nos participantes do estudo, categorizados por quartis.

Variáveis	Indivíduos N (%)
Cd-S^a	
$\leq 0,56$	59 (25,4)
$0,56 < [\text{Cd}] \leq 0,69$	64(27,6)
$0,69 < [\text{Cd}] \leq 0,8$	52(22,4)
$> 0,8$	57 (24,6)
Cd-U^b	
$\leq 0,18$	75 (34,7)
$0,18 < [\text{Cd}] \leq 0,33$	33(15,3)
$0,33 < [\text{Cd}] \leq 0,66$	56 (25,9)
$> 0,66$	52 (24,1)
Cd-Uc^c	
$\leq 0,2$	49 (25,5)
$0,2 < [\text{Cd}] \leq 0,35$	48 (25)
$0,35 < [\text{Cd}] \leq 0,7$	47 (24,5)
$> 0,7$	48 (25)

^a N = 232; ^b N = 216; ^c N = 192.

A anamnese clínica revelou a hipertensão arterial como a doença mais prevalente entre os moradores do Condomínio, com 36,3% dos indivíduos. Em seguida, vieram as doenças respiratórias, acometendo 29,1% dos indivíduos, e 23,1% com doenças cardiovasculares. A Tabela 4 apresenta as principais doenças autodeclaradas.

Tabela 4- Descrição das doenças autodeclaradas pelos 182 participantes do estudo.

Variáveis	Indivíduos N (%)
Hipertensão Arterial	
Não	116 (63,7)
Sim	66 (36,3)
Doenças Cardiovasculares	
Não	140 (76,9)
Sim	42 (23,1)
Doenças Neurológicas	
Não	166 (91,2)
Sim	16 (8,8)
Doenças Respiratórias	
Não	129 (70,9)
Sim	53 (29,1)
Doenças Renais	
Não	163 (89,6)
Sim	19 (10,4)
Neoplasias	
Não	174 (95,6)
Sim	8 (4,4)

A associação entre os biomarcadores de Cd, estratificados por quartis, e as variáveis idade, sexo, fumo, álcool (Tabelas 5, 6, 7, 8 e 9), não foi estatisticamente significativa em sua maioria. Houve significância apenas entre Cd-S e o hábito de fumar ($p = 0,000$) e Cd-Uc com a idade ($p = 0,045$).

Tabela 5- Análise da associação entre a idade, sexo e tabagismo e etilismo e os níveis de Cd no sangue dos 242 participantes do estudo.

Variáveis	Cd-S ≤0,56 1 ^b	0,56< Cd-S ≤0,69	0,69< Cd-S ≤0,8	Cd-S >0,8	P-valor ^a
	N (%)				
Idade (anos)^c					0,052
18 a 42	21 (42)	12 (23,5)	9 (20)	11(21,2)	
43 a 50	15 (30)	9 (17,6)	14 (31,1)	10 (19,2)	
51 a 61	7 (14)	16 (31,4)	13 (28,9)	14 (26,9)	
≥ 62	7 (14)	14 (27,5)	9 (20)	17 (32,7)	
Sexo^d					0,701
Feminino	37 (61,7)	33 (52,4)	30 (60)	36 (61)	
Masculino	23 (38,3)	30 (47,6)	20 (40)	23 (39)	
Tabagista^e					1
Não	35 (94,6)	36 (70,6)	29 (67,4)	24 (52,2)	
Sim + Ex-tabagista	2 (5,4)	15 (29,4)	15 (32,6)	22(47,8)	
Etilista^f					0,640
Não	23(60,5)	22 (41,5)	22 (51,2)	25 (55,6)	
Sim	14 (36,9)	29 (54,7)	20 (46,5)	18 (40)	
Ex-etilista	1 (2,6)	2 (3,8)	1 (2,3)	2 (4,4)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^cInformações obtidas de 198 pacientes. ^dInformações obtidas de 232 pacientes. ^eInformações obtidas de 177 pacientes. ^fInformações obtidas de 179 pacientes.

O grupo Tabagistas (SIM) + Ex-tabagistas (Ex) tiveram associação de risco em todos os grupos de concentrações de Cd-S estudados (Tabela 6).

Tabela 6- Análise da associação entre tabagismo e os níveis de Cd no sangue dos 177 participantes do estudo.

Tabagist a	Cd-S ≤ 0,56 (N = 37)	0,56 < [Cd-S] ≤ 0,69 (N = 51)	OR^b (IC 95 %)	0,69 < [Cd-S] ≤ 0,8 (N = 43)	OR^c (IC 95 %)	Cd-S > 0,8 (N = 46)	OR^d (IC 95 %)
Não	35 (94,6)	36 (70,6)	1 ^a	29 (67,4)	1 ^a	24 (52,2)	1 ^a
Sim + Ex	2 (5,4)	15 (29,4)	7,29 (1,55-34,2)	14 (32,6)	8,44 (1,77-40,2)	22 (47,8)	16,0 (3,44-74,6)

OR = Odds ratio. IC = Intervalo de Confiança 95%. ^aGrupo de Referência. ^bAnálise entre Cd-S ≤ 0,56 e 0,56 < [Cd-S] ≤ 0,69. ^cAnálise de associação entre Cd-S ≤ 0,56 e 0,69 < [Cd-S] ≤ 0,8. ^dAnálise de associação entre Cd-S ≤ 0,56 e Cd-S > 0,8.

Tabela 7- Análise da associação entre a idade, sexo, tabagismo e etilismo e os níveis de Cd na urina dos 242 participantes do estudo.

Variáveis	Cd-U ≤0,18 1 ^b	0,18< Cd-U ≤ 0,33	0,33<Cd-U ≤0,66	Cd-U >0,66	P-valor ^a
	N (%)				
Idade (anos)^c					0,860
18 a 42	15 (24,6)	8 (28,6)	16 (32)	9(18,75)	
43 a 50	18 (29,5)	7 (25)	9 (18)	11 (22,9)	
51 a 61	15 (24,6)	6 (21,4)	13 (26)	13 (27,1)	
≥ 62	13 (21,3)	7 (25)	12 (24)	15(31,25)	
Sexo^d					0,115
Feminino	49 (65,3)	15 (45,5)	34 (60,7)	25 (48,1)	
Masculino	26 (34,7)	18 (54,5)	22 (39,3)	27 (51,9)	
Tabagista^e					0,879
Não	42 (73,7)	16 (66,7)	30 (63,8)	28 (71,8)	
Sim + Ex-tabagista	15 (26,4)	8 (33,3)	17 (36,1)	11 (28,2)	
Etilista^f					0,445
Não	27 (46,6)	11 (45,8)	27 (57,4)	20 (50)	
Sim	30 (51,7)	11 (45,8)	18 (38,3)	20 (50)	
Ex-etilista	1 (1,7)	2 (8,4)	2 (4,3)	0	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^cInformações obtidas de 187 pacientes. ^dInformações obtidas de 216 pacientes. ^eInformações obtidas de 167 pacientes. ^fInformações obtidas de 169 pacientes.

Tabela 8- Análise da associação entre a idade, sexo, tabagismo e etilismo e os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.

Variáveis	Cd-Uc ≤0,2 1 ^b	0,2< Cd- Uc ≤0,35	0,35< Cd-Uc ≤0,7	Cd-Uc >0,7	P-valor ^a
	N (%)				
Idade (anos)^c					0,045
18 a 42	9 (23,1)	15 (32,6)	10 (23,8)	9(18,75)	
43 a 50	12 (30,8)	11 (23,9)	8 (19)	10 (20,8)	
51 a 61	15 (38,4)	8 (17,4)	7 (16,7)	14 (29,1)	
≥ 62	3 (7,7)	12 (26,1)	17 (40,5)	15(31,25)	
Sexo^d					0,999
Feminino	29 (59,2)	28 (58,3)	28 (59,6)	28 (58,3)	
Masculino	20 (40,8)	20 (41,7)	19 (40,4)	20 (41,7)	
Tabagista^e					0,210
Não	32 (82,1)	26 (65)	28 (73,7)	24 (61,5)	
Sim + Ex-tabagista	7 (17,9)	14 (35)	10 (26,3)	15 (38,5)	
Etilista^f					0,467
Não	20 (50)	17 (42,5)	24 (63,2)	21 (52,5)	
Sim	20 (50)	21 (52,5)	13 (34,2)	18 (45)	
Ex-etilista	0 (0)	2 (5)	1 (2,6)	1 (2,5)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^cInformações obtidas de 175 pacientes. ^dInformações obtidas de 192 pacientes. ^eInformações obtidas de 156 pacientes. ^fInformações obtidas de 158 pacientes.

O grupo ≥62 anos teve associação de risco grupos 0,35 a 0,7 e > 0,7 de concentrações de Cd-Uc estudados de OR: 5,1 (IC:1,11-23,3) e OR: 5,0 (IC: 1,06-23,4), respectivamente (Tabela 9).

Tabela 9- Análise da associação entre a idade e os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 175 participantes do estudo.

Idade (anos)	Cd-Uc $\leq 0,2$	$0,2 < [Cd-Uc] \leq 0,35$	OR ^b	$0,35 < [Cd-Uc] \leq 0,7$	OR ^c	Cd-Uc $> 0,7$	OR ^d
	(N = 39)	(N = 46)	(IC 95 %)	(N = 42)	(IC 95 %)	(N = 48)	(IC 95 %)
18 a 42	9 (23,1)	15 (32,6)	1 ^a	10 (23,8)	1 ^a	9 (18,75)	1 ^a
43 a 50	12 (30,8)	11 (23,9)	0,55 (0,17–1,76)	8 (19)	0,60 (0,16–2,13)	10 (20,8)	0,83 (0,23–2,90)
51 a 61	15 (38,4)	8 (17,4)	0,32 (0,09–1,05)	7 (16,7)	0,42 (0,11–1,49)	14 (29,1)	0,93 (0,28–3,02)
≥ 62	3 (7,7)	12 (26,1)	2,4 (0,53–10,8)	17 (40,5)	5,1 (1,11–23,3)	15 (31,25)	5,0 (1,06–23,4)

OR = Odds ratio. IC = Intervalo de Confiança 95%. ^aGrupo de Referência. ^bAnálise entre Cd-Uc $\leq 0,2$ e $0,2 < [Cd-Uc] \leq 0,35$. ^cAnálise de associação entre Cd-Uc $\leq 0,2$ e $0,35 < [Cd-Uc] \leq 0,7$. ^dAnálise de associação entre Cd-Uc $\leq 0,2$ e Cd-Uc $> 0,7$.

Para as variáveis idade, sexo, tabagista e etilista descritas acima foram feitas análises de associação com as concentrações de Cd-S, Cd-U e Cd-Uc, sendo que as concentrações de Cd foram estratificadas por quartis. Não houve resultados significativos, com exceção de tabagista e Cd-S, em que foi encontrado um p-valor menor que 0,0001 (Tabela 5), assim como entre idade e Cd-Uc, com um p-valor de 0,045 (Tabela 8).

Os biomarcadores Cd-S, Cd-U e Cd-Uc, estratificados por quartis, também foram analisados quanto à associação com as cinco doenças auto-declaradas (Tabelas 10, 11, 12 e 13). A única associação encontrada foi entre Cd-U e doenças neurológicas, com $p = 0,019$ (Tabela 11).

Tabela 10- Análise da associação entre as patologias autorrelatadas e os níveis de Cd-S dos 242 participantes do estudo.

Clínica	Cd-S $\leq 0,56$ 1 ^b	0,56 < Cd-S \leq 0,69	0,69 > Cd-S \geq 0,8	Cd-S >0,8	P-valor ^a
Hipertensão Arterial^c					0,723
Não	27 (69,2)	31 (58,5)	27 (62,8)	30 (66,7)	
Sim	12 (30,8)	22 (41,5)	16 (37,2)	15 (33,3)	
Doenças Cardiovasculares^d					0,873
Não	30 (78,9)	40 (75,5)	31 (73,8)	37 (80,4)	
Sim	8 (21,1)	13 (24,5)	11 (26,2)	9 (19,6)	
Doenças Neurológicas^e					0,803
Não	36 (94,7)	47 (88,7)	40 (93)	41 (91,1)	
Sim	2 (5,3)	6 (11,3)	3 (7)	4 (8,9)	
Doenças Renais^f					0,358
Não	34 (89,5)	44 (83)	40 (93)	42 (93,3)	
Sim	4 (10,5)	9 (17)	3 (7)	3 (6,7)	
Neoplasias^g					0,529
Não	37 (97,4)	52 (98,1)	40 (93)	42 (93,3)	
Sim	1 (2,6)	1 (1,9)	3 (7)	3 (6,7)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^cInformações obtidas de 180 pacientes. ^{d, e, f, g}Informações obtidas de 179 pacientes.

Tabela 11- Análise da associação entre as patologias autorrelatadas e os níveis de Cd-U dos 242 participantes do estudo.

Clínica	Cd-U ≤0,18₁^b	0,18< Cd-U ≤0,33	0,33< Cd-U ≤0,66	Cd-U >0,66	P-valor^a
Hipertensão Arterial^c					0,227
Não	40 (69)	13 (52)	33 (70,2)	22 (55)	
Sim	18 (31)	12 (48)	14 (29,8)	18 (45)	
Doenças Cardiovasculares^d					0,569
Não	45 (77,6)	16 (66,7)	39 (81,25)	29 (74,5)	
Sim	13 (22,4)	8 (33,3)	9 (18,75)	10 (25,5)	
Doenças Neurológicas^e					0,019
Não	55 (94,8)	18 (75)	44 (93,6)	39 (97,5)	
Sim	3 (5,2)	6 (25)	3 (6,4)	1 (2,5)	
Doenças Renais^f					0,652
Não	52 (89,7)	23 (95,8)	44 (93,6)	35 (87,5)	
Sim	6 (10,3)	1 (4,2)	3 (6,4)	5 (12,5)	
Neoplasias^g					0,846
Não	56 (96,6)	24 (100)	46 (95,8)	37 (94,9)	
Sim	2 (3,4)	0 (0)	2 (4,2)	2 (5,1)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^cInformações obtidas de 170 pacientes. ^{d, e, f, g}Informações obtidas de 169 pacientes.

O grupo com presença de doenças neurológicas apresentou associação de risco de OR: 6,11 (IC: 1,38-26,96) (Tabela 12).

Tabela 12- Análise da associação entre a presença de doenças neurológicas e os níveis de Cd-U dos 169 participantes do estudo.

Doenças Neurológicas	Cd-U $\leq 0,18$	$0,18 < [\text{Cd-U}] \leq 0,33$	OR ^b	$0,33 < [\text{Cd-U}] \leq 0,66$	OR ^c	Cd-U $> 0,66$	OR ^d
	(N = 58)	(N = 24)	(IC 95 %)	(N = 47)	(IC 95 %)	(N = 40)	(IC 95 %)
Não	55 (94,8)	18 (75)	1 ^a	44 (93,6)	1 ^a	39 (97,5)	1 ^a
Sim	3 (5,2)	6 (25)	6,11 (1,38–26,96)	3 (6,4)	1,25 (0,24–6,5)	1 (2,5)	0,47 (0,04–4,68)

OR = Odds ratio. IC = Intervalo de Confiança 95%. ^aGrupo de Referência. ^bAnálise entre Cd-U $\leq 0,18$ e $0,18 < [\text{Cd-U}] \leq 0,33$. ^cAnálise de associação entre Cd-U $\leq 0,18$ e $0,33 < [\text{Cd-U}] \leq 0,66$. ^dAnálise de associação entre Cd-U $\leq 0,18$ e Cd-U $> 0,66$.

Tabela 13- Análise de associação entre as patologias autorrelatadas e os níveis de Cd-U corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.

Clínica	Cd-Uc ≤0,2 1 ^b	0,2< Cd-Uc ≤0,35	0,35< Cd- Uc ≤0,7	Cd-Uc >0,7	P- valor ^a
Hipertensão Arterial^c					0,626
Não	28 (68,3)	26 (65)	25 (65,8)	22 (55)	
Sim	13 (31,7)	14 (35)	13 (34,2)	18 (45)	
Doenças Cardiovasculares^d					0,667
Não	30 (75)	29 (74,5)	33 (84,6)	30 (75)	
Sim	10 (25)	10 (25,6)	6 (15,4)	10 (25)	
Doenças Neurológicas^e					0,163
Não	38 (95)	37 (92,5)	34 (89,5)	40 (100)	
Sim	2 (5)	3 (7,5)	4 (10,5)	0 (0)	
Doenças Renais^f					0,939
Não	37 (92,5)	37 (92,5)	34 (89,5)	37 (92,5)	
Sim	3 (7,5)	3 (7,5)	4 (10,5)	3 (7,5)	
Neoplasias^g					0,559
Não	40 (100)	37 (94,9)	36 (94,7)	38 (95)	
Sim	0 (0)	2 (5,1)	2 (5,3)	2 (5)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^cInformações obtidas de 159 pacientes. ^{d, e, f}Informações obtidas de 158 pacientes. ^gInformações obtidas de 157 pacientes.

8.3 ANÁLISE GENÉTICA

Entre os 242 participantes do estudo, apenas 232 amostras de sangue ficaram disponíveis para a realização da análise dos polimorfismos *MMP2* (rs7201 e rs14070) e *MMP9* (rs17576).

A taxa de genotipagem efetuada com sucesso dos polimorfismos *MMP2* (rs7201 e rs14070) e *MMP9* (rs17576) foi de 99,1%, 98,7% e 100%, respectivamente. Os três polimorfismos analisados estão em equilíbrio de Hardy–Weinberg (p-valor = 0,65; 0,346 e 0,978, respectivamente). A distribuição da frequência dos alelos e genótipos dos polimorfismos analisados na amostragem estudada se encontram descritos na Figura 5 e Tabela 11. A frequência do menor alelo variante (*MMP2* rs7201C, rs14070 T e *MMP-9* rs17576 G) na amostragem estudada foi de 34,6%, 34,3% e 37,9%, respectivamente.

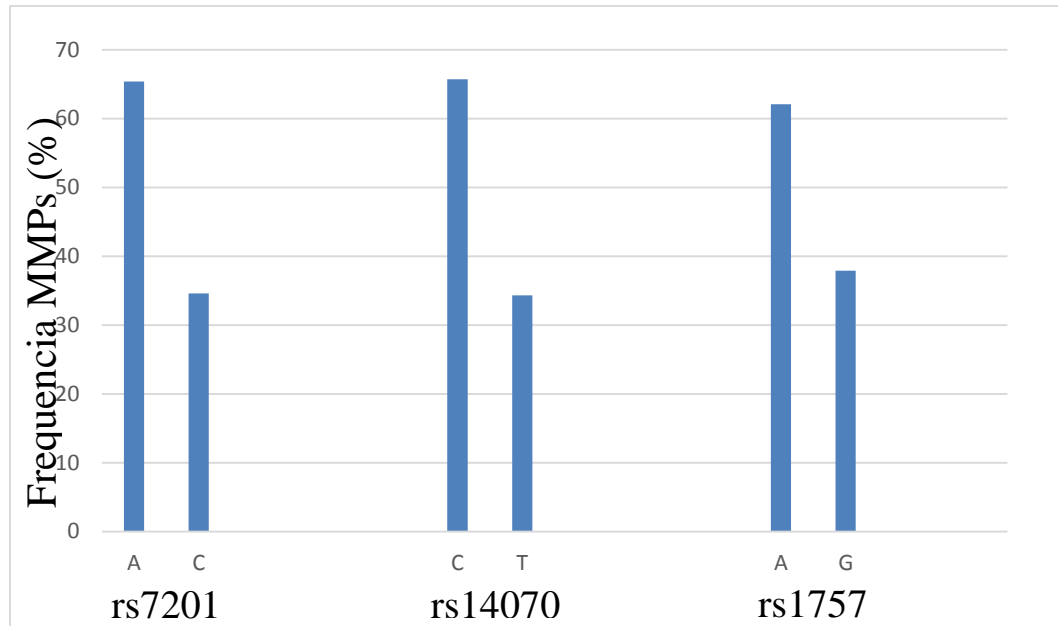


Figura 5- Frequência dos três polimorfismos analisados na amostra de estudo.

Tabela 14- Distribuição da frequência dos genótipos dos polimorfismos investigados dos genes *MMP2* (rs7201 e rs14070) e *MMP9* (rs17576) na amostra estudada.

Polimorfismos	Indivíduos
	(N = 232)
	N (%)
MMP2 A>C (rs7201) ^a	
AA	100 (43,5)
CA	101 (43,9)
CC	29 (12,6)
MMP2 C>T (rs14070) ^b	
CC	99 (43,2)
CT	103 (45,0)
TT	27 (11,8)
MMP9 A>G (rs17576) ^c	
AA	86 (37,1)
GA	116 (50,0)
GG	30 (12,9)

Informações obtidas de: ^a230 pacientes, ^b229 pacientes, ^c232 pacientes.

Considerando os SNPs do gene *MMP-2* rs7201 e rs14070, a frequência dos genótipos variantes (CA+CC e CT+TT) foi de 56,5% e 56,8%, respectivamente, enquanto o SNP *MMP-2* rs17576 (GA+GG) foi de 62,9% (Tabela 11).

8.3.1 Associação dos polimorfismos com Cd

A análise de associação do polimorfismo *MMP-2* rs7201 com as concentrações de Cd no sangue (Tabela 15), na urina (Tabela 16) e na urina corrigido pela creatinina (Tabela 17) não foram estatisticamente significativos.

Tabela 15- Associação do genótipo *MMP2* A>C (rs7201) com os níveis de Cd no sangue dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> Rs7201	Cd-S ≤0,56 1^b	0,56< Cd-S ≤0,69	0,69< Cd-S ≤0,8	Cd-S >0,8	<i>P</i> -valor ^a
	N (%)				0,716
<i>AA</i> ^c	24 (41,4)	31 (49,2)	24 (48)	20 (37)	
<i>CA</i>	26 (44,8)	25 (39,7)	18 (36)	28(51,9)	
<i>CC</i>	8 (13,8)	7 (11,1)	8 (16)	6 (11,1)	0,849
<i>AA + CA</i> ^d	50 (86,2)	56 (88,9)	42 (84)	48 (88,9)	
<i>CC</i>	8 (13,8)	7 (11,1)	8 (16)	6 (11,1)	0,524
<i>AA</i> ^e	24 (41,4)	31 (49,2)	24 (48)	20 (37)	
<i>CA + CC</i>	34 (58,6)	32 (50,8)	26 (52)	34 (63)	0,760
<i>A</i> ^f	74 (63,8)	87 (69)	66 (66)	68 (63)	
<i>C</i>	42 (36,2)	39 (31)	34 (34)	40 (37)	

^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
c, d, e, f) Informações obtidas de 225 pacientes.

Tabela 16- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com os níveis de Cd na urina dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> Rs7201	Cd-U ≤ 0,18 1^b	0,18 < Cd- U ≤ 0,33	0,33 < Cd-U ≤ 0,66	Cd- U > 0,66	P- valor^a
	N (%)				0,912
<i>AA^c</i>	31 (43,1)	13 (43,3)	27 (50)	23 (45,1)	
<i>CA</i>	29 (40,2)	14 (46,7)	21 (38,9)	23 (45,1)	
<i>CC</i>	12 (16,7)	3 (10)	6 (11,1)	5 (9,8)	
<i>AA + CA^d</i>	60 (83,3)	27 (90)	48 (88,9)	46 (90,2)	0,677
<i>CC</i>	12 (16,7)	3 (10)	6 (11,1)	5 (9,8)	
<i>AA^e</i>	31 (43,1)	13 (43,3)	27 (50)	23 (45,1)	0,879
<i>CA + CC</i>	41 (56,9)	17 (56,7)	27 (50)	28 (54,9)	
<i>A^f</i>	91 (63,2)	40 (66,7)	75 (69,4)	69 (67,6)	0,757
<i>C</i>	53 (36,8)	20 (33,3)	33 (30,6)	33 (32,4)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^c, ^d, ^e, ^fInformações obtidas de 207 pacientes.

Tabela 17- Associação do Genótipo MMP2 A>C (rs7201) com os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> Rs7201	Cd-Uc ≤ 0,2 1^b	0,2 < Cd- Uc ≤ 0,35	0,35 < Cd- Uc ≤ 0,7	Cd-Uc > 0,7	P- valor^a
	N (%)				0,659
<i>AA^c</i>	21 (44,7)	22 (50)	20 (44,4)	25 (52,1)	
<i>CA</i>	19 (40,4)	15 (34,1)	22 (48,9)	16 (33,3)	
<i>CC</i>	7 (14,9)	7 (15,9)	3 (6,7)	7 (14,6)	
<i>AA + CA^d</i>	40 (85,1)	37 (84,1)	42 (93,3)	41 (85,4)	0,537
<i>CC</i>	7 (14,9)	7 (15,9)	3 (6,7)	7 (14,6)	
<i>AA^e</i>	21 (44,7)	22 (50)	20 (44,4)	25 (52,1)	0,844
<i>CA + CC</i>	26 (55,3)	22 (50)	25 (55,6)	23 (47,9)	
<i>A^f</i>	61 (64,9)	59 (67)	62 (68,9)	66 (68,75)	0,931
<i>C</i>	33 (35,1)	29 (33)	28 (31,1)	30 (31,25)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^c, ^d, ^e, ^fInformações obtidas de 184 pacientes.

O mesmo foi observado na análise de associação do polimorfismo *MMP-2* rs14070 com as concentrações de Cd no sangue (Tabela 18), na urina (Tabela 19) e na urina corrigido pela creatinina (Tabela 20) não foram estatisticamente significativos.

Tabela 18- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com os níveis de Cd no sangue dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene Rs14070</i>	Cd-S ≤0,56 1^b	0,56< Cd-S ≤0,69	0,69< Cd-S ≤0,8	Cd-S >0,8	P- valor^a
	N (%)				0,587
<i>CC^c</i>	23 (39,7)	30 (48,4)	25 (50)	21(38,9)	
<i>CT</i>	26 (44,8)	27 (43,5)	18 (36)	28(51,8)	
<i>TT</i>	9 (15,5)	5 (8,1)	7 (14)	5 (9,3)	0,527
<i>CC^d</i>	23 (39,7)	30 (48,4)	25 (50)	21(38,9)	
<i>CT + TT</i>	35 (60,3)	32 (51,6)	25 (50)	33(61,1)	0,534
<i>CC+CT^e</i>	49 (84,5)	57 (91,9)	43 (86)	49(90,7)	
<i>TT</i>	9 (15,5)	5 (8,1)	7 (14)	5 (9,3)	0,574
<i>C^f</i>	72 (62,1)	87 (70,2)	68 (68)	70(64,8)	
<i>T</i>	44 (37,9)	37 (29,8)	32 (32)	38(35,2)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^c, ^d, ^e, ^fInformações obtidas de 224 pacientes.

Tabela 19- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com os níveis de Cd na urina dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene Rs14070</i>	Cd-U ≤0,18 1^b	0,18< Cd-U ≤0,33	0,33< Cd- U ≤0,66	Cd- U>0,66	P- valor^a
	N (%)				0,779
<i>CC^c</i>	30 (41,7)	13 (43,3)	27 (50)	23 (46)	
<i>CT</i>	31 (43)	15 (50)	20 (37)	23 (46)	
<i>TT</i>	11 (15,3)	2 (6,7)	7 (13)	4 (8)	0,821
<i>CC^d</i>	30 (41,7)	13 (43,3)	27 (50)	23 (46)	
<i>CT + TT</i>	42 (58,3)	17 (56,7)	27 (50)	27 (54)	0,546
<i>CC+CT^e</i>	61 (84,7)	28 (93,3)	47 (87)	46 (92)	
<i>TT</i>	11 (15,3)	2 (6,7)	7 (13)	4 (8)	0,737
<i>C^f</i>	91 (63,2)	41 (68,3)	74 (68,5)	69 (69)	
<i>T</i>	53 (36,8)	19 (31,7)	34 (31,5)	31 (31)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^c, ^d, ^e, ^fInformações obtidas de 206 pacientes.

Tabela 20- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> <i>Rs14070</i>	Cd-Uc ≤0,2 1 ^b	0,2>Cd-Uc ≥ 0,35	0,35>Cd-Uc ≥ 0,7	Cd-Uc >0,7	P- valor^a
	N (%)				0,670
<i>CC^c</i>	22 (46,8)	21 (47,7)	20 (44,4)	25(53,2)	
<i>CT</i>	19 (40,4)	16 (36,4)	22 (48,9)	15(31,9)	
<i>TT</i>	6 (12,8)	7 (15,9)	3 (6,7)	7 (14,9)	0,858
<i>CC^d</i>	22 (46,8)	21 (47,7)	20 (44,4)	25(53,2)	
<i>CT + TT</i>	25 (53,2)	23 (52,3)	25 (55,6)	22(46,8)	0,551
<i>CC+CT^e</i>	41 (87,2)	37 (84,1)	42 (93,3)	40(85,1)	
<i>TT</i>	6 (12,8)	7 (15,9)	3 (6,7)	7 (14,9)	0,961
<i>C^f</i>	63 (67)	58 (65,9)	62 (68,9)	65(69,1)	
<i>T</i>	31 (33)	30 (34,1)	28 (31,1)	29(30,9)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^{c, d, e, f}Informações obtidas de 183 pacientes.

Em relação ao polimorfismo *MMP-9* rs17576 não foi observada associação com as concentrações de Cd no sangue (Tabela 21). Contudo, considerando as concentrações de Cd na urina (Tabela 22 e 23) e na urina corrigido pela creatinina (Tabela 24 e 25) foi observada associação significativa com o polimorfismo *MMP-9* rs17576.

Tabela 21- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd no sangue dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> <i>rs17576</i>	Cd-S ≤ 0,56 1 ^b	0,56< Cd-S ≤0,69	0,69 < Cd-S ≤0,8	Cd-S > 0,8	P- valor^a
	N (%)				0,190
<i>AA^c</i>	22 (37,9)	30 (47,6)	18 (36)	15 (27,3)	
<i>GA</i>	25 (43,1)	29 (46,1)	26 (52)	32(58,2)	
<i>GG</i>	11 (19)	4 (6,3)	6 (12)	8 (14,5)	0,213
<i>GA + AA^d</i>	47 (81)	59 (93,6)	44 (88)	47 (85,5)	
<i>GG</i>	11 (19)	4 (6,3)	6 (12)	8 (14,5)	0,154
<i>AA^e</i>	22 (37,9)	30 (47,6)	18 (36)	15 (27,3)	
<i>GA+GG</i>	36 (62,1)	33 (52,4)	32 (64)	40 (72,7)	0,123
<i>A^f</i>	69 (59,5)	89 (70,6)	62 (62)	62(56,4)	
<i>G</i>	47 (40,5)	37 (29,4)	38 (38)	48(43,6)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^{c, d, e, f}Informações obtidas de 226 pacientes.

O genótipo GG+GA do SNP rs17576 foi associado negativamente com os menores níveis de Cd-U quando comparado ao genótipo AA (Tabela 22).

Tabela 22- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd na urina dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> rs17576	Cd-U ≤0,18 1 ^b	0,18< Cd-U ≤0,33	0,33< Cd-U ≤0,66	Cd-U >0,66	<i>P</i> -valor ^a
			N (%)		0,005
AA ^c	36 (50)	13 (41,9)	20 (37)	10 (19,6)	
GA	25 (34,7)	13 (41,9)	27 (50)	37 (72,6)	
GG	11 (15,3)	5 (16,2)	7 (13)	4 (7,8)	0,592
AA + GA ^d	61 (84,7)	26 (83,8)	47 (87)	47 (92,2)	
GG	11 (15,3)	5 (16,2)	7 (13)	4 (7,8)	0,008
AA ^e	36 (50)	13 (41,9)	20 (37)	10 (19,6)	
GA+GG	36 (50)	18 (58,1)	34 (63)	41 (80,4)	0,338
A ^f	97 (67,4)	39 (62,9)	67 (62)	57 (55,9)	
G	47 (32,6)	23 (37,1)	41 (38)	45 (44,1)	

^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^{c, d, e, f}Informações obtidas de 208 pacientes.

O Grupo GA e GG+GA apresentou associação com os valores de Cd-U na concentração maior que 0,66 $\mu\text{g g}^{-1}$ (Tabela 23).

Tabela 23- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd na urina dos 208 participantes do estudo.

Gene Rs17576	Cd-U ≤ 0,18 (N = 72)	0,18 < [Cd- U] ≤ 0,33 (N = 31)	OR ^b (CI 95 %)	0,33 < [Cd- U] ≤ 0,66 (N = 54)	OR ^c (CI 95 %)	Cd-U > 0,66 (N = 51)	OR ^d (CI 95 %)
AA	36 (50)	13 (41,9)	1 ^a	20 (37)	1 ^a	10 (19,6)	1 ^a
GA	25 (34,7)	13 (41,9)	1,44 (0,57- 3,62)	27 (50)	1,94 (0,89-4,2)	37 (72,6)	5,32 (2,24-12,6)
GG	11 (15,3)	5 (16,2)	1,25 (0,36- 4,31)	7 (13)	1,14 (0,38- 3,42)	4 (7,8)	1,3 (0,34-5,0)
AA	36 (50)	13 (41,9)	1 ^a	20 (37)	1 ^a	10 (19,6)	1 ^a
GG+GA	36 (50)	18 (58,1)	1,38 (0,59- 3,23)	34 (63)	1,7 (0,82-3,49)	41 (80,4)	4,1 (1,78-9,41)

OR = Odds ratio CI = Intervalo de Confiança 95%. ^aGrupo de Referência. ^bAnálise entre Cd-U ≤ 0,18 e 0,18 < [Cd-U] ≤ 0,33.
^cAnálise de associação entre Cd-U ≤ 0,18 e 0,33 < [Cd-U] ≤ 0,66. ^dAnálise de associação entre Cd-U ≤ 0,18 e Cd-U > 0,66.

Tabela 24- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> rs17576	Cd-Uc ≤ 0,2 1 ^b	0,2 < Cd-Uc ≤ 0,35	0,35 < Cd- Uc ≤ 0,7	Cd-Uc > 0,7	<i>P</i> -valor ^a
			N (%)		0,034
AA ^c	23 (48,9)	19 (42,2)	16 (35,6)	14 (29,2)	
GA	13 (27,7)	23 (51,1)	22 (48,8)	29 (60,4)	
GG	11 (23,4)	3 (6,7)	7 (15,6)	5 (10,4)	
AA + GA ^d	36 (76,6)	42 (93,3)	38 (84,4)	43 (89,6)	0,109
GG	11 (23,4)	3 (6,7)	7 (15,6)	5 (10,4)	
AA ^e	23 (48,9)	19 (42,2)	16 (35,6)	14 (29,2)	0,228
GA + GG	24 (51,1)	26 (57,8)	29 (64,4)	34 (70,8)	
A ^f	59 (62,8)	61 (67,8)	54 (60)	57 (59,4)	0,635
G	35 (37,2)	29 (32,2)	36 (40)	39 (40,6)	

^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^{c, d}
^{e, f}Informações obtidas de 185 pacientes.

O grupo GA apresentou associação de risco nas concentrações de Cd-Uc > 0,7 $\mu\text{g g}^{-1}$ (Tabela 25).

Tabela 25- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com os níveis de Cd na urina corrigida pela creatinina dos 185 participantes do estudo.

Gene Rs17576	Cd-Uc ≤ 0,2 (N =47)	0,2 < [Cd- Uc] ≤ 0,35 (N =45)	OR ^b (IC 95 %)	0,35 < [Cd-Uc] ≤ 0,7 (N =45)	OR ^c (IC 95 %)	Cd-Uc > 0,7 (N =48)	OR ^d (IC 95 %)
AA	23 (48,9)	19 (42,2)	1 ^a	16 (35,6)	1 ^a	14 (29,2)	1 ^a
GA	13 (27,7)	23 (51,1)	2,14 (0,86- 5,33)	22 (48,8)	2,43 (0,95- 6,20)	29 (60,4)	3,66 (1,44-9,31)
GG	11 (23,4)	3 (6,7)	0,33 (0,08- 1,35)	7 (15,6)	0,91 (0,29- 2,86)	5 (10,4)	0,74 (0,21-2,6)

OR = Odds ratio IC = Intervalo de Confiança 95%. ^aGrupo de Referência. ^bAnálise entre Cd-Uc ≤ 0,2 e 0,2 < [Cd-Uc] ≤ 0,35.
^cAnálise de associação entre Cd-Uc ≤ 0,2 e 0,35 < [Cd-Uc] ≤ 0,7. ^dAnálise de associação entre Cd-Uc ≤ 0,2 e Cd-Uc > 0,7.

8.3.1 Associação dos polimorfismos com as doenças auto-relatadas

Não foi observada associação entre a presença dos polimorfismos MMP2 rs7201 (tabela 26), MMP2 rs14070 (tabela 27) e MMP9 rs17576 (tabela 28) com a hipertensão arterial.

Tabela 26- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com hipertensão nos 242 participantes do estudo.

Gene Rs7201	Hipertensão Não 1^b	Hipertensão Sim	P-valor^a
	N (%)		0,710
AA ^c	48 (42,1)	30 (46,1)	
CA	49 (43)	28 (43,1)	
CC	17 (14,9)	7 (10,8)	0,434
AA + CA ^d	97 (85,1)	58 (89,2)	
CC	17 (14,9)	7 (10,8)	0,599
AA ^e	48 (42,1)	30 (46,1)	
CA + CC	66 (57,9)	35 (53,8)	0,434
A ^f	145 (63,6)	88 (67,7)	
C	83 (36,4)	42 (32,3)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^c
^{d, e, f}Informações obtidas de 179 pacientes.

Tabela 27- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com hipertensão nos 242 participantes do estudo.

Gene Rs14070	Hipertensão Não 1^b	Hipertensão Sim	P- valor^a
	N (%)		0,629
CC ^c	49 (43,4)	30 (46,2)	
CT	48 (42,5)	29 (44,6)	
TT	16 (14,1)	6 (9,2)	0,718
CC ^d	49 (43,4)	30 (46,2)	
CT + TT	64 (56,6)	35 (53,8)	0,336
CC+CT ^e	97 (85,8)	59 (90,8)	
TT	16 (14,2)	6 (9,2)	0,459
C ^f	146 (64,6)	89 (68,5)	
T	80 (35,4)	41 (31,5)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência. ^{c, d, e, f}Informações obtidas de 178 pacientes.

Tabela 28- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com hipertensão dos 242 participantes do estudo.

Gene rs17576	Hipertensão Não 1^b	Hipertensão Sim	P-valor^a
	N (%)		0,213
AA ^c	46 (40)	23 (35,4)	
GA	52 (45,2)	37 (56,9)	
GG	17 (14,8)	5 (7,7)	0,163
AA + GA ^d	98 (85,2)	60 (92,3)	
GG	17 (14,8)	5 (7,7)	0,541
AA ^e	46 (40)	23 (35,4)	
GA + GG	69 (60)	42 (64,6)	0,815
A ^f	144 (62,6)	83 (63,8)	
G	86 (37,4)	47 (36,2)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
^{c, d, e, f}Informações obtidas de 180 pacientes.

Também não foi observada associação entre os três polimorfismos, MMP2 rs14070, MMP2 rs7201, MMP9 rs17576 em relação às doenças autorrelatadas: cardiovasculares (tabela 29, 30, 31), neurológicas (tabela 32, 33, 34), renais (tabela 35, 36, 37) e neoplasias (tabela 38, 39, 40).

Tabela 29- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com doenças cardiovasculares dos 242 participantes do estudo.

Gene Rs7201	Doenças Cardiovasculares Não 1^b	Doenças Cardiovasculares Sim	P-valor^a
	N (%)		0,908
AA ^c	60 (43,2)	17 (43,6)	
CA	61 (43,9)	16 (41)	
CC	18 (12,9)	6 (15,4)	0,791
AA + CA ^d	121 (87,1)	33 (84,6)	
CC	18 (12,9)	6 (15,4)	1,000
AA ^e	60 (43,2)	17 (43,6)	
CA + CC	79 (56,8)	22 (56,4)	0,894
A ^f	181 (65,1)	50 (64,1)	
C	97 (34,9)	28 (35,9)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
^{c, d, e, f}Informações obtidas de 178 pacientes.

Tabela 30- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com doenças neurológicas dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> Rs7201	Doenças Neurológicas Não 1 ^b	Doenças Neurológicas Sim	<i>P</i> -valor ^a
	N (%)		0,934
<i>AA</i> ^c	71 (43,8)	6 (37,5)	
<i>CA</i>	69 (42,6)	8 (50)	
<i>CC</i>	22 (13,6)	2 (12,5)	
<i>AA + CA</i> ^d	140 (86,4)	14 (87,5)	1,000
<i>CC</i>	22 (13,6)	2 (12,5)	
<i>AA</i> ^e	71 (43,8)	6 (37,5)	0,793
<i>CA + CC</i>	91 (56,2)	10 (62,5)	
<i>A</i> ^f	211 (65,1)	20 (62,5)	0,846
<i>C</i>	113 (34,9)	12 (37,5)	

^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
c, d, e, f) Informações obtidas de 178 pacientes.

Tabela 31- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com doenças renais dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> Rs7201	Doenças Renais Não 1 ^b	Doenças Renais Sim	<i>P</i> -valor ^a
	N (%)		0,140
<i>AA</i> ^c	69 (43,4)	8 (42,1)	
<i>CA</i>	66 (41,5)	11 (57,9)	
<i>CC</i>	24 (15,1)	0 (0)	
<i>AA + CA</i> ^d	135 (84,9)	19 (100)	0,08
<i>CC</i>	24 (15,1)	0 (0)	
<i>AA</i> ^e	69 (43,4)	8 (42,1)	1,000
<i>CA + CC</i>	90 (56,6)	11 (57,9)	
<i>A</i> ^f	204 (64,2)	27 (71,1)	0,474
<i>C</i>	114 (35,8)	11 (28,9)	

^a*P*-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
c, d, e, f) Informações obtidas de 178 pacientes.

Tabela 32- Associação do genótipo MMP2 A>C (rs7201) com neoplasias dos 242 participantes do estudo.

Gene Rs7201	Neoplasias Não 1^b	Neoplasias Sim	P-valor^a
	N (%)		0,871
AA ^c	73 (42,7)	4 (57,1)	
CA	74 (43,3)	3 (42,9)	
CC	24 (14)	0 (0)	
AA + CA ^d	147 (86)	7 (100)	0,596
CC	24 (14)	0 (0)	
AA ^e	73 (42,7)	4 (57,1)	0,468
CA + CC	98 (57,3)	3 (42,9)	
A ^f	220 (64,3)	11 (78,6)	0,394
C	122 (35,7)	3 (21,4)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
^{c, d, e, f}Informações obtidas de 178 pacientes.

Tabela 33- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com doenças cardiovasculares dos 242 participantes do estudo.

Gene Rs14070	Doenças Cardiovasculares Não 1^b	Doenças Cardiovasculares Sim	P-valor^a
	N (%)		0,819
CC ^c	61(44,2)	17(43,6)	
CT	61(44,2)	16(41)	
TT	16(11,6)	6(15,4)	
CC ^d	61(44,2)	17(43,6)	1,000
CT + TT	77(55,8)	22(56,4)	
CC+CT ^e	122(88,4)	33(84,6)	0,583
TT	16(11,6)	6(15,4)	
C ^f	183(66,3)	50(64,1)	0,787
T	93(33,7)	28(35,9)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
^{c, d, e, f}Informações obtidas de 177 pacientes.

Tabela 34- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com doenças neurológicas dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> Rs14070	Doenças Neurológicas Não 1 ^b	Doenças Neurológicas Sim	P-valor^a
	N (%)		0,933
<i>CC^c</i>	71(44,3)	6(37,5)	
<i>CT</i>	69(43,2)	8(50)	
<i>TT</i>	20(12,5)	2(12,5)	
<i>CC^d</i>	71(44,3)	6(37,5)	0,793
<i>CT + TT</i>	89(55,7)	10(62,5)	
<i>CC+CT^e</i>	140(87,5)	14(87,5)	1,000
<i>TT</i>	20(12,5)	2(12,5)	
<i>C^f</i>	211(65,9)	20(62,5)	0,846
<i>T</i>	109(68,1)	12(37,5)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^{c, d, e, f}Informações obtidas de 176 pacientes.

Tabela 35- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com doenças renais dos 242 participantes do estudo.

<i>Gene</i> Rs14070	Doenças Renais Não 1 ^b	Doenças Renais Sim	P-valor^a
	N (%)		0,555
<i>CC^c</i>	70(44,3)	8(42,1)	
<i>CT</i>	67(42,4)	10(52,6)	
<i>TT</i>	21(13,3)	1(5,3)	
<i>CC^d</i>	70(44,3)	8(42,1)	1,000
<i>CT + TT</i>	88(55,7)	11(57,9)	
<i>CC+CT^e</i>	137(86,7)	18(94,7)	0,475
<i>TT</i>	21(13,3)	1(5,3)	
<i>C^f</i>	207(65,5)	26(68,4)	0,857
<i>T</i>	109(34,5)	12(31,6)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^{c, d, e, f}Informações obtidas de 177 pacientes.

Tabela 36- Associação do genótipo MMP2 C>T (rs14070) com neoplasias dos 242 participantes do estudo.

Gene Rs14070	Neoplasias Não 1^b	Neoplasias Sim	P-valor^a
	N (%)		0,656
<i>CC^c</i>	74(43,5)	4(57,1)	
<i>CT</i>	75(44,1)	2(28,6)	
<i>TT</i>	21(12,4)	1(14,3)	
<i>CC^d</i>	74(43,5)	4(57,1)	0,701
<i>CT + TT</i>	96(56,5)	3(42,9)	
<i>CC+CT^e</i>	149(87,6)	6(85,7)	1,000
<i>TT</i>	21(12,4)	1(14,3)	
<i>C^f</i>	223(65,6)	10(71,4)	0,779
<i>T</i>	117(34,4)	4(28,6)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
^{c, d, e, f}Informações obtidas de 177 pacientes.

Tabela 37- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com doenças cardiovasculares dos 242 participantes do estudo.

Gene rs17576	Doença Cardiovascular Não 1^b	Doença Cardiovascular Sim	P-valor^a
	N (%)		
<i>AA^c</i>	55 (39,6)	14 (35)	0,216
<i>GA</i>	65 (46,7)	24(60)	
<i>GG</i>	19 (13,7)	2 (5)	
<i>AA + GA^d</i>	120 (86,3)	38 (95)	0,169
<i>GG</i>	19 (13,7)	2 (5)	
<i>AA^e</i>	55 (39,6)	14 (35)	0,713
<i>GA + GG</i>	84 (60,4)	26 (65)	
<i>A^f</i>	175 (62,9)	52 (65)	0,793
<i>G</i>	103 (37,9)	28 (35)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
^{c, d, e, f}Informações obtidas de 179 pacientes.

Tabela 38- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com doenças neurológicas dos 242 participantes do estudo.

Gene rs17576	Doença Neurológicas Não 1^b	Doença Neurológicas Sim	P- valor^a
	N (%)		
<i>AA^c</i>	65 (39,9)	4 (25)	0,101
<i>GA</i>	77(47,2)	12(75)	
<i>GG</i>	21 (12,9)	0 (0)	
<i>AA + GA^d</i>	142 (87,1)	16 (100)	0,223
<i>GG</i>	21 (12,9)	0 (0)	
<i>AA^e</i>	65 (39,9)	4 (25)	0,292
<i>GA + GG</i>	98 (60,1)	12 (75)	
<i>A^f</i>	207 (63,5)	20 (62,5)	1,000
<i>G</i>	119 (36,5)	12 (37, 5)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
^{c, d, e, f}Informações obtidas de 179 pacientes.

Tabela 39- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com doenças renais dos 242 participantes do estudo.

Gene rs17576	Doença Renais Não 1^b	Doença Renais Sim	P-valor^a
	N (%)		
<i>AA^c</i>	61(38,1)	8 (42,1)	0,272
<i>GA</i>	78(48,8)	11(57,9)	
<i>GG</i>	21(13,1)	0 (9)	
<i>AA + GA^d</i>	139 (86,9)	19 (100)	0,134
<i>GG</i>	21 (13,1)	0 (0)	
<i>AA^e</i>	61 (38,1)	8 (42,1)	0,805
<i>GA + GG</i>	99 (61,9)	11 (57,9)	
<i>A^f</i>	200 (62,5)	27 (71,1)	0,374
<i>G</i>	120 (37,5)	11 (28,9)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
^{c, d, e, f}Informações obtidas de 179 pacientes.

Tabela 40- Associação do genótipo MMP9 A>G (rs17576) com neoplasias dos 242 participantes do estudo.

Gene rs17576	Neoplasias Não 1^b	Neoplasias Sim	P-valor^a
	N (%)		
AA ^c	67 (39)	2 (28,6)	0,756
GA	85 (49,4)	4 (57,1)	
GG	20 (11,6)	1 (14,3)	
AA + GA ^d	152 (88,4)	6 (85,7)	0,589
GG	20 (11,6)	1 (14,3)	
AA ^e	67 (39)	2 (28,6)	0,708
GA + GG	105 (61)	5 (71,4)	
A ^f	219 (63,7)	8 (57,1)	0,778
G	125 (36,3)	6 (42,9)	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.
^{c, d, e, f}Informações obtidas de 179 pacientes.

As tabelas 41 a 43 mostram a associação do tempo de exposição dos moradores no condomínio e as concentrações de cádmio nas amostras de sangue (Cd-S), urina (Cd-U) e urina corrigida pela creatinina (Cd-Uc). Apesar da ausência de P-valor significativo das associações realizadas é possível observar um aumento das OR brutas nos grupos com maior tempo de exposição. Os grupos com tempo de exposição entre 17 e 18 anos e maior que 18 anos apresentaram OR bruta maior quando comparados aos grupos com menos tempo de exposição em Cd-S. Enquanto no Cd-Uc os grupos entre 17 e 18 anos e maior que 18 anos apresentaram OR bruta maior quando comparado a quantidade de concentração de Cd nos mesmos grupos.

Tabela 41- Associação do tempo de exposição com os níveis de Cd-S dos 242 participantes do estudo.

Tempo de exposição (anos)^c	Cd-S ≤0,56 1^b	0,56 < Cd-S ≤ 0,69	0,69 > Cd-S ≥ 0,8	Cd-S >0,8	P-valor^a
<11	16	7	7	17	0,422
11 > T ≥ 17	20	16	14	11	
17 > T ≥ 18	6	11	7	6	
> 18	7	16	12	9	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^cInformações obtidas de 182 pacientes.

Tabela 42- Associação do tempo de exposição com os níveis de Cd-U dos 242 participantes do estudo.

Tempo de exposição (anos)^c	Cd-U ≤0,18₁^b	0,18 < Cd-U ≤0,33	0,33 < Cd-U ≤0,66	Cd-U >0,66	P-valor^a
					0,551
< 11	12	9	10	10	
11 > T ≥ 17	15	9	15	18	
17 > T ≥ 18	11	7	15	21	
>18	27	8	19	19	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^cInformações obtidas de 225 pacientes.

Tabela 43- Associação do tempo de exposição com os níveis de Cd-U corrigida pela creatinina dos 242 participantes do estudo.

Tempo de exposição (anos)^c	Cd-Uc ≤0,2₁^b	0,2 < Cd-Uc ≤0,35	0,35 < Cd-Uc ≤0,7	Cd-Uc >0,7	P-valor^a
					0,495
< 11	12	14	10	5	
11 > T ≥ 17	12	13	11	18	
17 > T ≥ 18	11	10	13	18	
> 18	15	15	14	21	

^aP-valor calculado pelo teste χ^2 ou exato de Fisher, quando necessário. ^bGrupo de referência.

^cInformações obtidas de 212 pacientes.

9. DISCUSSÃO

O Cd é um metal não essencial, tóxico, carcinogênico, neurotóxico que pode causar danos variáveis para homens e animais (Ninkov, 2015; Sarkar, 2013). Exposição a Cd tem sido estudada para elucidar os biomarcadores relacionados ao metal e a possíveis efeitos no organismo humano (NAKA et al., 2020; WU et al., 2019; KHLIFI, 2013).

Igualmente a outros estudos de avaliação de exposição ao Cd em locais próximos a áreas de resíduos industriais, os participantes foram solicitados a preencher questionários com informações de respectivos endereços, idade, sexo, hábitos tabagistas (tabagista, ex-tabagista, não-tabagista), doenças diagnosticadas com relevância para a função renal (hipertensão e doença renal) (ANCONA et al., 2017; GARNER et al., 2017; BRÅTVEIT, 2011). A média de idade da amostragem, 50 anos, foi próxima a média de 56 anos encontrada em uma população na China investigada quanto à associação entre concentração de Cd e polimorfismos da *MMP* e o risco de hipertensão (WU et al., 2019). A faixa etária dos participantes, 18 a 86 anos, se aproxima com a de um estudo realizado no Canadá, de 20 a 79 anos, em que foi estudada a relação do Cd em sangue e urina com a hipertensão (GARNER et al., 2017). A amostra foi composta principalmente pelo sexo feminino, com 140 mulheres (57,8%), muito próximo dos 58% encontrados em estudo similar na Itália. (ANCONA et al., 2017). Em relação ao tabagismo, a maior porcentagem foi composta por não tabagistas (69,4%), seguido de ex-tabagista (22,8%) e tabagistas (7,8%), como desenho estudo similar já encontrado anteriormente em um grupo exposto ambientalmente na Itália (ANCONA et al., 2017). Quanto ao consumo de álcool, a amostra foi composta principalmente por não etilista, similar ao encontrado em outras populações expostas a Cd (WANG et al., 2020; SWADDIWUDHIPONG et al., 2010). A média do tempo de exposição da amostra é de 17 anos de moradia, um espaço de tempo maior quando comparado com outro estudo realizado na Amazônia brasileira expostos a cádmio (NAKA et al., 2020). Outro estudo na Amazônia brasileira com moradores expostos ambientalmente a chumbo demonstrou um tempo de exposição da população menor ao atual estudo (QUEIROZ et al., 2019).

A exposição ambiental se reflete nas concentrações de Cd no sangue e urina. Dentre os diferentes tipos, a exposição pelos alimentos pode ser muito danosa, chegando a níveis de 11,6 $\mu\text{g g}^{-1}$ creatinina na urina e 8,9 $\mu\text{g L}^{-1}$ no sangue. Os possíveis danos causados pela exposição ao Cd são sugestivos da recuperação do terreno por meio da remediação ou do afastamento da fonte, em casos de exposição a baixos níveis do metal (LIANG, 2012). Não se encontrou associação significativa entre o tempo de residência e as concentrações de Cd, o que também

já foi relatado anteriormente em uma população de residentes expostos ambientalmente na Noruega (BRATVEIT et al., 2011).

A média de $0,57 \mu\text{g Cd g}^{-1}$ creatinina encontrada nas amostras de urina da amostra do condomínio se assemelha àquelas obtidas em populações de áreas contaminadas. Um estudo na Noruega, comparou a concentração de cádmio na urina de duas populações, exposta e não exposta ao Cd. Apesar do solo ser reconhecidamente contaminado pelo metal, a média aritmética para Cd-U igual a $0,47 \mu\text{g g}^{-1}$, relativa às áreas contaminadas, foi estatisticamente semelhante à $0,43 \mu\text{g g}^{-1}$, encontrada para Cd-U da população residente em regiões não poluídas (ANCONA et al., 2017; BRÁTVEIT et al., 2011).

A concentração de Cd na urina em populações da Itália foi de $0,42 \mu\text{g L}^{-1}$ nas áreas industriais e $0,43 \mu\text{g L}^{-1}$ nos demais municípios avaliados, não demonstrando diferença estatística entre os dois resultados alcançados (ANCONA et al., 2016). Uma população adulta exposta a níveis elevados de Cd exibiu concentração na urina igual a $1,30 \pm 1,11 \mu\text{g g}^{-1}$ creatinina, enquanto outra apresentou $0,87 \pm 0,73 \mu\text{g g}^{-1}$ creatinina em baixa exposição, valores significativamente diferentes na comparação dos grupos para crianças e idosos (CHEN et al., 2017). A média para Cd-Uc encontrada em Volta Redonda é inferior a $0,66 \mu\text{g g}^{-1}$ de creatinina, sugerida pela Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) como suficientemente protetora para a população em geral (EFSA, 2009). Contudo, é maior ($0,53 \mu\text{g L}^{-1}$) do que maior em comparação com a população dos EUA ($0,15 \mu\text{g L}^{-1}$) (CDC, 2017). Apesar disso, maiores concentrações de Cd são encontradas nos grupos que residem perto de áreas industriais quando comparados a população em geral (CAMPOS et al., 2021).

Os valores de Cd na urina são utilizados como biomarcador de exposição a longo prazo e refletem a carga corporal presente do metal (SIGEL, 2013). Os valores de Cd-U aumentam de acordo com a idade até se estabilizar aos 60 anos (SUN, 2016; HEALTH-CANADA, 2010). De acordo com o presente estudo, em que a idade acima dos 62 anos foi um fator de risco (~5 vezes) para os indivíduos apresentarem altas concentrações de Cd ($>0,35$).

O Cd no sangue tem meia vida estimada entre 75 e 128 dias (BERNHOF, 2013). Aproximadamente 10% da concentração de Cd encontrado em um cigarro chega aos pulmões no ato de fumar (SARKAR, 2013). O cigarro representa uma das maiores fontes de exposição ao metal para a população em geral. Quando comparados a não fumantes, os fumantes apresentaram níveis de Cd no sangue, de 4 a 5 vezes maior. (RAHIMZADEH et al., 2017). No presente estudo foram encontradas associação de risco do tabagismo com todas as concentrações de Cd estudadas. O Cd pode interferir no efeito do tabagismo na doença arterial periférica (NAVAS-ACIEN et al., 2004). Tabagistas possuem maior quantidade de Cd no

sangue e podem desenvolver doença vascular periférica (DVP). Estudo realizado com a população em geral, pelo Centro Nacional de Estatísticas em Saúde do Estados Unidos, encontrou associação entre DVP e exposição a baixas doses de Cd (SARKAR, 2013). Entre os residentes avaliados do Condomínio, os ex-tabagistas apresentaram um risco 7 vezes maior para Cd do que aqueles que nunca haviam fumado. Como o Cd-S está relacionado a exposição recente é comum encontrar níveis de risco maiores para tabagista do que ex-tabagistas. Em estudo realizado na Tunísia, o achado mais marcante também foi a associação entre níveis de Cd e tabagismo (KHLIFI, 2013), assim como em uma pesquisa desenvolvida no Canadá (GARNER et al., 2017). O biomonitoramento da Tunísia não encontrou diferenças significativas para Cd-S entre homens e mulheres (KHLIFI, 2013), da mesma forma que os resultados de Cd-S não diferiram entre os sexos na avaliação realizada em Volta Redonda.

Uma associação estatisticamente significativa foi encontrada para Cd-U quando comparado com doenças neurológicas. Entretanto, a creatinina urinária é um importante parâmetro para a correção da concentração dos elementos presentes em amostras de urina em diferentes diluições, visto que a creatinina é eliminada em taxas praticamente constantes pela urina. Dessa forma, a creatinina compensa os efeitos do fluxo urinário, como concentração ou diluição da urina, resultantes de uma ingestão farta ou escassa de água, respectivamente. Um estudo analisou as concentrações de um elemento após excreção pela urina. Doses idênticas do analito haviam sido administradas para diferentes indivíduos. O resultado encontrou concentrações menores em urina diluídas quando comparadas à urina concentrada (LIAN, 2015). Dessa forma, a associação estatisticamente significativa entre um valor não ajustado da urina e uma variável dependente pode trazer dados irreais ao estudo. O Cd encontra embasamento na literatura para a associação com doenças neurológicas. Contudo, após ajuste da urina pela creatinina, não houve associação significativa para Cd-Uc e doenças neurológicas.

No caso dos resultados observados no Condomínio, a concentração de Cd na urina já foi associada a doenças neurológicas na literatura atual (BRANCA et al., 2020). Diferentes vias moleculares, o stress oxidativo em especial, são responsáveis por potenciais danos causados pelo Cd em diferentes tecidos e órgãos, inclusive o sistema nervoso central (BRANCA et al., 2020). A barreira hematoencefálica fornece nutrientes e proteção à medula pinhal e ao cérebro. A indução de stress oxidativo pelo Cd gera uma redução das enzimas eliminadoras de radicais livres. Na exposição crônica ao metal, a permeabilidade da barreira hematoencefálica torna-se deficiente pela redução das defesas antioxidantes, proporcionando o acesso de Cd ao cérebro. Os pericitos (PCs) são outra estrutura cerebral afetada pelo stress oxidativo induzido pelo Cd. PCs são células endoteliais importantes para manutenção e homeostasia da barreira

hematoencefálica. Na unidade neurovascular, os PCs atuam em conjunto com outras células na regulação da permeabilidade da barreira hematoencefálica (BRANCA et al., 2020).

Os níveis Cd-U encontrados na amostra de estudo foram semelhantes aos relatados nos Estados Unidos (média: 0,34-0,42 ng mL⁻¹ em adultos) (Kim, 2017) e no Canadá (mediana: 0,24-0,39 µg L⁻¹ em adultos) (Health-Canada, 2010). Entretanto, os valores canadenses são aproximadamente a metade daqueles observados na Coreia do Sul (mediana: 0,66 µg L⁻¹ para homens, 0,73 µg L⁻¹ para mulheres) (Lee et al., 2012). Esses resultados sugerem que a amostragem do Condomínio se encontra exposta acima do limite permitido de Cd, o que vai de encontro com a ausência de associação entre as concentrações do metal nas diferentes matrizes em relação às variáveis sexo, hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e renais, neoplasias.

Vários estudos epidemiológicos indicam que viver perto de uma zona industrial é um fator de risco importante para a exposição a metais como Cd (CAMPOS et al, 2021; ANCONA et al., 2017; CHEN et al., 2017). No entanto, não houve associação entre as patologias autorrelatadas e as concentrações de Cd encontradas na amostra do Condomínio, com exceção de doenças neurológicas que apresentou associação de risco com Cd-U. Igualmente, pesquisas com resultados similares não indicaram exposição elevada ao Cd ou danos renais na área poluída, apesar das emissões industriais de Cd observadas (BRÁTVEIT, 2011), assim como associações entre cádmio urinário, pressão arterial e hipertensão não foram significativas (GARNER et al., 2017).

As MMPs têm um papel decisivo tanto no equilíbrio dinâmico da MEC como na remodelação de tecidos e vasos sanguíneos (ZITKA et al., 2010). As enzimas MMP-2 e MMP-9 são gelatinases que degradam principalmente o colágeno. Alguns polimorfismos desempenham alterações na expressão e atividades das MMPs (WU et al., 2019). Em células transformadas com Cd foi observado um aumento da produção de MMP-2 e MMP-9, o que também interfere no efeito carcinogênico do cádmio (ACHANZAR et al., 2001). No presente estudo não foram encontradas associações dos polimorfismos rs7201 e rs14070 do gene *MMP-2* com as concentrações de Cd em sangue e urina, assim como não houve relação com as doenças autorrelatadas, como a hipertensão. Diferente dos resultados encontrados por Wu e colaboradores, em que foram significativas as chances de aumentar a hipertensão com níveis de cádmio nos tipos selvagens de rs14070 e rs7201, no gene *MMP-2* (WU et al., 2019). Os aumentos dos níveis de pressão arterial induzidos pelo Cd podem ter participação de MMP-2 e MMP-9. No entanto, não há evidências relevantes sobre o efeito de modificação dos polimorfismos de MMPs na hipertensão induzida por cádmio (WU et al., 2019). Na amostra de

estudo de Volta Redonda, não foram encontradas associações entre os *SNPs MMPs* e doenças autorrelatadas. Diferente do que foi observado em ratos expostos ao Cd, em que evidenciou a ligação entre MMP-9 e enfisema pulmonar (DAGOUASSAT et al., 2012).

Considerando o SNP rs17576 A>G do gene *MMP9* foi observada associação de risco de aproximadamente 4 vezes dos genótipos variantes (AG+GG) para as concentrações elevadas (>0,66) de Cd na urina. A associação de MMP-9 com Cd também foi observada em uma população chinesa, em que o metal elevou a expressão de MMP-9, de modo dependente da dose e do tempo em células endoteliais humanas (LIAN et al, 2015). Os efeitos de Cd na MMP-9 foram observados em células monocitóides *in vitro*. As células U-937 cultivadas e tratadas com diferentes concentrações de cloreto de cádmio apresentaram efeitos prejudiciais diretos na viabilidade celular, atividade das MMPs (YAGHOOTI et al., 2012).

10. LIMITAÇÕES

O estudo não analisou associações multifatoriais, que poderiam demonstrar como diferentes fatores influenciam entre si, bem como possíveis confundidores, associados a população em geral. Ajustar urina pela gravidade específica é relatado como menos afetado pela idade, sexo, tamanho corporal e ingestão de carne, e é considerado uma alternativa apropriada ao comparar grupos populacionais com diferenças na excreção de creatinina.

As emissões industriais promovem uma exposição combinada a diferentes tipos de metais potencialmente tóxicos e não apenas um elemento de forma independente, o que pode levar a resultados subestimados, uma vez que foco foi somente no Cd.

O delineamento transversal do estudo não possibilita estabelecer relação de causalidade, pois não há informação sobre as ordens dos eventos.

O estudo não investigou a totalidade da população do condomínio, pela falta de participação integral dos residentes. Há uma possibilidade de viés na amostra de estudo pela motivação dos residentes participantes.

A ausência de grupo de comparação impossibilita a visualização da amplitude de exposição da amostra investigada, comparando-a a indivíduos com características potencialmente semelhantes, como geográficas, geológicas e fatores culturais.

11. CONCLUSÃO

A amostragem reside em uma área com ar e solo contaminados está exposta cronicamente ao cádmio. Entretanto, por se tratar de baixos níveis, a exposição ambiental ainda não se refletiu nas associações com as doenças autorrelatadas, talvez pelo tempo de exposição ser relativamente pequeno para um metal, cujo tempo de meia vida é longo no organismo. O Condomínio tem aproximadamente vinte anos de existência, enquanto a meia vida do cádmio é por volta de 30 anos no organismo, com efeitos evidentes a partir de então.

A ligação de MMP-9 com Cd pode estar relacionada aos efeitos na saúde. Apesar da associação demonstrada entre MMP-9 e cádmio, os resultados não indicam patologias nas associações clínicas analisadas, o que sugere que outros efeitos não estudados podem estar sendo ocasionados pelo Cd.

O risco da exposição ao Cd é maior com a idade, tabagismo, SNP *MMP-9* e doenças neurológicas. Assim, a exposição ao metal é um fator de risco real para a amostra estudada desse condomínio.

Tais resultados demonstram a necessidade de maiores investigações sobre o tema. Os estudos para avaliar os efeitos de uma exposição em uma população são de grande valia para a saúde humana e ambiental de um lugar. Reforça a importância da vigilância em saúde de populações expostas a metais tóxicos.

REFERÊNCIAS

ABENSUR, Hugo. book: Biomarcadores na Nefrologia. **Roche Diagnóstica Brasil Ltda. São Paulo**, 2011.

ACHANZAR, William E. et al. Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cells. **Cancer Research**, v. 61, n. 2, p. 455-458, 2001.

AIMES, R. T.; QUIGLEY, J. P. MMP-2 is an interstitial collagenase. Inhibitor-free enzyme catalyzes the cleavage of collagen fibrils and soluble native type I collagen generating the specific 3/4 and 1/4 length fragments. **J. Biol. Chem.**, v. 270, p. 5872-5876, 1995.

AL RABIA, Mohammed W. et al. The effect of X-rays and toxicity lead/cadmium on hematological and immunological cells. **Bangladesh Journal of Medical Science**, v. 17, n. 2, p. 200-204, 2018.

AMORIM, Leiliane Coelho André. Os biomarcadores e sua aplicação na avaliação da exposição aos agentes químicos ambientais. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 6, p. 158-170, 2003.

ANCONA, Carla et al. A survey on lifestyle and level of biomarkers of environmental exposure in residents in Civitavecchia (Italy). **Annali dell'Istituto superiore di sanita**, v. 52, n. 4, p. 488-494, 2016.

ASHIZAWA, Annette et al. Toxicological profile for cadmium. 2012.

ATSDR. **ATSDR's substance priority list**, 2017.

AZEVEDO, Aline et al. Matrix metalloproteinases are involved in cardiovascular diseases. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 115, n. 4, p. 301-314, 2014.

AZEVEDO, FA de et al. Metais: gerenciamento da toxicidade. **São Paulo: Editora Atheneu**, 2003.

BELLIARDO, Catherine et al. Direct DNA interaction and genotoxic impact of three metals: cadmium, nickel and aluminum. **The Journal of Chemical Thermodynamics**, v. 125, p. 271-277, 2018.

BELO, V. A.; GUIMARÃES, Danielle A.; CASTRO, Michele Mazzaron. Matrix metalloproteinase 2 as a potential mediator of vascular smooth muscle cell migration and chronic vascular remodeling in hypertension. **Journal of vascular research**, v. 52, n. 4, p. 221-231, 2015.

BRAGA, Benedito et al. **Introdução à engenharia ambiental: o desafio do desenvolvimento sustentável**. Pearson Prentice Hall, 2005.

BRANCA, Jacopo JV et al. Cadmium-induced oxidative stress: focus on the central nervous system. **Antioxidants**, v. 9, n. 6, p. 492, 2020.

BRÅTVEIT, Magne et al. Biomarker of chronic cadmium exposure in a population residing in the vicinity of a zinc producing plant. **Science of the total environment**, v. 409, n. 20, p. 4222-4228, 2011.

BRÍGIDA, Irinéa da Gloria Pereira; DA COSTA LIMA, Raphael Jonathas; RUFINO, Alessandra Rodrigues. CONFLITOS AMBIENTAIS URBANOS E A GESTÃO DE ÁREAS CONTAMINADAS: O CASO DO CONDOMÍNIO VOLTA GRANDE IV.

BRUNER-TRAN, Kaylon L. et al. Steroid and cytokine regulation of matrix metalloproteinase expression in endometriosis and the establishment of experimental endometriosis in nude mice. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 10, p. 4782-4791, 2002.

CACIARI, Tiziana et al. Cadmium and hypertension in exposed workers: A meta-analysis. **International journal of occupational medicine and environmental health**, v. 26, n. 3, p. 440-456, 2013.

CAMPOS, Élide de Albuquerque; SILVA, Ilce Ferreira da; WARDEN, Carmen Freire. Exposição a metais em população adulta residente em áreas industriais: revisão sistemática da literatura. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 2253-2270, 2021.

CASTRO, Michele M. et al. Imbalance between matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in hypertensive vascular remodeling. **Matrix Biology**, v. 29, n. 3, p. 194-201, 2010.

CENTERS for Disease Control and Prevention. **Cdc**: Fourth report on human ex-posure to environmental chemicals, 2017. Disponível em: https://www.cdc.gov/exposurereport/pdf/FourthReport_UpdatedTables_Volume1_Jan2017.pdf. Acesso em: 12 jul. 2021.

CETINTEPE, S. P. et al. Relation between lung dysfunction and blood cadmium and lead levels among welders. **Exposure and Health**, v. 11, n. 1, p. 13-19, 2019.

CERON, C. S. et al. Spironolactone and hydrochlorothiazide exert antioxidant effects and reduce vascular matrix metalloproteinase- 2 activity and expression in a model of renovascular hypertension. **British journal of pharmacology**, v. 160, n. 1, p. 77-87, 2010.

CHEN, Chi-Hsin Sally et al. Linking sources to early effects by profiling urine metabolome of residents living near oil refineries and coal-fired power plants. **Environment international**, v. 102, p. 87-96, 2017.

CHEN, Huey-Yi et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 149, n. 2, p. 222-224, 2010.

CHEN, Yanrong et al. Blood lead and cadmium levels associated with hematological and hepatic functions in patients from an e-waste-polluted area. **Chemosphere**, v. 220, p. 531-538, 2019.

CHEN, Xiao et al. The association between renal tubular dysfunction and zinc level in a Chinese population environmentally exposed to cadmium. **Biological trace element research**, v. 186, n. 1, p. 114-121, 2018.

CHUNHABUNDIT, Rodjana. Cadmium exposure and potential health risk from foods in contaminated area, Thailand. **Toxicological research**, v. 32, n. 1, p. 65-72, 2016.

CUI, Ning; HU, Min; KHALIL, Raouf A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 147, p. 1-73, 2017.

DA COSTA LIMA, Raphael Jonathas. A “Reinvenção” de uma Cidade Industrial. 2010.

DAGOUASSAT, Maylis; LANONE, Sophie; BOCZKOWSKI, Jorge. Interaction of matrix metalloproteinases with pulmonary pollutants. **European Respiratory Journal**, v. 39, n. 4, p. 1021-1032, 2012.

DRAWZ, Paul E. et al. Blood pressure measurement: A KDOQI perspective. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 75, n. 3, p. 426-434, 2020.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Meta- analysis of Dose- Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation. **EFSA Journal**, v. 7, n. 3, p. 254r, 2009.

FAGERBERG, Björn et al. Cadmium exposure and atherosclerotic carotid plaques—Results from the Malmö diet and Cancer study. **Environmental research**, v. 136, p. 67-74, 2015.

FATAR, Marc et al. Single-nucleotide polymorphisms of MMP-2 gene in stroke subtypes. **Cerebrovascular Diseases**, v. 26, n. 2, p. 113-119, 2008.

FERNANDES, Lisiane Heinem; MAINIER, Fernando Benedicto. Os riscos da exposição ocupacional ao cádmio. **Sistemas & Gestão**, v. 9, n. 2, p. 194-199, 2014.

FINI, M. Elizabeth; COOK, Jeffery R. Regulation of Matrix Metalloproteinase Gene Expression. **Matrix Metalloproteinases**, p. 299, 1998.

GAEMA - grupo de atuação especializada em meio ambiente. **In.: Ação Civil Pública com pedido de antecipação dos efeitos da tutela**. Rio de Janeiro: Volta Redonda, Jul. 2012.

GALLAGHER, Carolyn M.; MELIKER, Jaymie R. Blood and urine cadmium, blood pressure, and hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Environmental health perspectives**, v. 118, n. 12, p. 1676-1684, 2010.

GANGULY, Koustav et al. Cadmium in tobacco smokers: a neglected link to lung disease?. **European Respiratory Review**, v. 27, n. 147, 2018.

GARNER, Rochelle E.; LEVALLOIS, Patrick. Associations between cadmium levels in blood and urine, blood pressure and hypertension among Canadian adults. **Environmental research**, v. 155, p. 64-72, 2017.

GHOOSHANI, Mahboobeh et al. Association among sources exposure of cadmium in the adult non-smoking general population of Tehran. **Biological trace element research**, v. 191, n. 1, p. 27-33, 2019.

HAYAT, Malik Tahir et al. Environmental hazards of cadmium: past, present, and future. In: **Cadmium Toxicity and Tolerance in Plants**. Academic Press, 2019. p. 163-183.

HLATKY, Mark A. et al. Matrix metalloproteinase circulating levels, genetic polymorphisms, and susceptibility to acute myocardial infarction among patients with coronary artery disease. **American heart journal**, v. 154, n. 6, p. 1043-1051, 2007.

HOMENTCOVSCHI, C. et al. [PP. 10.25] AN UNEXPECTED ETIOLOGY FOR HYPERTENSION IN YOUNG WOMEN. **Journal of Hypertension**, v. 34, 2016.

HUANG, Hao. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances. **Sensors**, v. 18, n. 10, p. 3249, 2018.

ICdA - International Cadmium Association. **Cadmium**. Disponível em: <http://www.cadmium.org>. Acesso em: Mar. 2020.

JACOB-FERREIRA, Anna LB et al. A common matrix metalloproteinase (MMP)-2 polymorphism affects plasma MMP-2 levels in subjects environmentally exposed to mercury. **Science of the total environment**, v. 409, n. 20, p. 4242-4246, 2011.

Ji, L. D. et al. Shared genetic etiology of hypertension and stroke: evidence from bioinformatics analysis of genome-wide association studies. **Journal of human hypertension**, v. 32, n. 1, p. 34-39, 2018.

KAYAALTI, Zeliha; AKYÜZLÜ, Dilek Kaya; SÖYLEMEZOĞLU, Tülin. Evaluation of the effect of divalent metal transporter 1 gene polymorphism on blood iron, lead and cadmium levels. **Environmental research**, v. 137, p. 8-13, 2015.

KHANDAR, Ali Akbar et al. Cadmium (II) complexes of a hydrazone ligand: synthesis, characterization, DNA binding, cyto- and genotoxicity studies. **Polyhedron**, v. 171, p. 237-248, 2019.

KHLIFI, Rim et al. Biomonitoring of cadmium, chromium, nickel and arsenic in general population living near mining and active industrial areas in Southern Tunisia. **Environmental monitoring and assessment**, v. 186, n. 2, p. 761-779, 2014.

KIM, Junghoon et al. Blood and urine cadmium concentrations and walking speed in middle-aged and older US adults. **Environmental Pollution**, v. 232, p. 97-104, 2018.

KIM, Hyejin et al. Association between dietary cadmium intake and early gastric cancer risk in a Korean population: a case-control study. **European journal of nutrition**, v. 58, n. 8, p. 3255-3266, 2019.

KOCADAL, K. et al. Cellular pathologies and genotoxic effects arising secondary to heavy metal exposure: A review. **Human & experimental toxicology**, v. 39, n. 1, p. 3-13, 2020.

- KOLLURU, Venkatesh et al. Induction of endoplasmic reticulum stress might be responsible for defective autophagy in cadmium-induced prostate carcinogenesis. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 373, p. 62-68, 2019.
- KONTIS, Vasilis et al. Three public health interventions could save 94 million lives in 25 years: global impact assessment analysis. **Circulation**, v. 140, n. 9, p. 715-725, 2019.
- KWAN, Jennifer A. et al. Matrix metalloproteinase- 2 (MMP- 2) is present in the nucleus of cardiac myocytes and is capable of cleaving poly (ADP- ribose) polymerase (PARP) in vitro. **The FASEB journal**, v. 18, n. 6, p. 690-692, 2004.
- LACCHINI, Riccardo et al. Matrix metalloproteinase 9 gene haplotypes affect left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. **Clinica chimica acta**, v. 411, n. 23-24, p. 1940-1944, 2010.
- LACCHINI, R. et al. Common matrix metalloproteinase 2 gene haplotypes may modulate left ventricular remodelling in hypertensive patients. **Journal of human hypertension**, v. 26, n. 3, p. 171-177, 2012.
- LI, Chengjian et al. L-Theanine protects H9C2 cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis by enhancing antioxidant capability. **Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research**, v. 24, p. 2109, 2018.
- LIAN, Sen et al. Cadmium induces matrix metalloproteinase-9 expression via ROS-dependent EGFR, NF- κ B, and AP-1 pathways in human endothelial cells. **Toxicology**, v. 338, p. 104-116, 2015.
- LIN, Yu-Sheng et al. Increased risk of cancer mortality associated with cadmium exposures in older Americans with low zinc intake. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 76, n. 1, p. 1-15, 2013.
- LIMA-COSTA, Maria Fernanda; BARRETO, Sandhi Maria. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiologia e serviços de saúde**, v. 12, n. 4, p. 189-201, 2003.
- MALIN, Ashley J.; WRIGHT, Robert O. The developmental neurotoxicity of cadmium. In: **Handbook of Developmental Neurotoxicology**. Academic Press, 2018. p. 407-412.
- MASON, Robert P. **Trace metals in aquatic systems**. John Wiley & Sons, 2013.
- MARCHESEI, Chiara et al. Plasma levels of matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension: a systematic review and meta-analysis. **Journal of hypertension**, v. 30, n. 1, p. 3-16, 2012.
- MASSA, Kaio Henrique Correa; DUARTE, Yeda Aparecida Oliveira; CHIAVEGATTO FILHO, Alexandre Dias Porto. Análise da prevalência de doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos, 2000-2010. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 105-114, 2019.
- MEZYNSKA, Magdalena; BRZOSKA, Malgorzata M. Environmental exposure to cadmium—A risk for health of the general population in industrialized countries and

preventive strategies. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 4, p. 3211-3232, 2018

MIRKOVIĆ, Jasmina M. Jovanović; KOCIĆ, Gordana M.; NIKOLIĆ, Ružica S. EFFECTS OF CADMIUM, AN ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL POLLUTANT, ON LIPID PEROXIDATION IN RAT PANCREATIC TISSUE. **Facta Universitatis, Series: Working and Living Environmental Protection**, p. 167-173, 2019.

MOITRA, Subhabrata; BRASHIER, Bill B.; SAHU, Subhashis. Occupational cadmium exposure- associated oxidative stress and erythrocyte fragility among jewelry workers in India. **American journal of industrial medicine**, v. 57, n. 9, p. 1064-1072, 2014.

MOSKALENKO, Maria Ivanovna et al. Polymorphic locus rs17577 of MMP9 gene is associated with essential hypertension in men. **Medical News of the North Caucasus**, v. 15, n. 1, p. 39-43, 2020.

MURPHY, Daniel; JAMES, Benjamin; HUTCHINSON, David. Could the significantly increased risk of rheumatoid arthritis reported in Italian male steel workers be explained by occupational exposure to cadmium?. **Journal of Occupational Medicine and Toxicology**, v. 11, n. 1, p. 1-2, 2016.

NAGASE, Hideaki; VISSE, Robert; MURPHY, Gillian. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. **Cardiovascular research**, v. 69, n. 3, p. 562-573, 2006.

NCBI - National library of medicine. RS17576. **National Center for Biotechnology Information**, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs17576?vertical_tab=true. Acesso em: Jul. 2021.

NCBI - national library of medicine. RS14070. **National Center for Biotechnology Information**, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs14070>. Acesso em: Jul. 2021.

NCBI -National library of medicine. RS7201. **National Center for Biotechnology Information**, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs7201>. Acesso em: Jul. 2021.

NAKA, Karytta Sousa et al. A comparative study of cadmium levels in blood from exposed populations in an industrial area of the Amazon, Brazil. **Science of the total environment**, v. 698, p. 134309, 2020.

NAVAS-ACIEN, Ana et al. Lead, cadmium, smoking, and increased risk of peripheral arterial disease. **Circulation**, v. 109, n. 25, p. 3196-3201, 2004.

NORDBERG, Gunnar. Handbook on the toxicology of metals. 2007.

OABEL, NielJayson B. et al. Protective Influence of Coffee Bean Crude Extract on Cadmium Chloride-Induced Alterations in Hematological Parameters of Swiss Albino Mice. **The Steth**, v. 7, p. 77-87, 2013.

OLIVER-WILLIAMS, Clare et al. Cadmium body burden, hypertension, and changes in blood pressure over time: results from a prospective cohort study in American Indians. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 12, n. 6, p. 426-437. e9, 2018.

PALEI, Ana CT et al. Effects of Matrix Metalloproteinase (MMP)- 2 Polymorphisms on Responsiveness to Antihypertensive Therapy of Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 111, n. 4, p. 262-267, 2012a.

PALEI, A. C. T. et al. Matrix metalloproteinase-9 polymorphisms affect plasma MMP-9 levels and antihypertensive therapy responsiveness in hypertensive disorders of pregnancy. **The pharmacogenomics journal**, v. 12, n. 6, p. 489-498, 2012b.

PATTERSON, Margaret L. et al. Specific collagenolysis by gelatinase A, MMP-2, is determined by the hemopexin domain and not the fibronectin-like domain. **FEBS letters**, v. 503, n. 2-3, p. 158-162, 2001.

PETERS, Junenette L.; FABIAN, M. Patricia; LEVY, Jonathan I. Combined impact of lead, cadmium, polychlorinated biphenyls and non-chemical risk factors on blood pressure in NHANES. **Environmental research**, v. 132, p. 93-99, 2014.

PINTO BALTHAZAR, Marco Antonio et al. OCCUPATIONAL RISKS, WORKING CONDITIONS AND HEALTH OF WELDERS. **Journal of Nursing UFPE/Revista de Enfermagem UFPE**, v. 12, n. 4, 2018.

PIVETTA, Fatima et al. Monitoramento biológico: conceitos e aplicações em saúde pública. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 17, p. 545-554, 2001.

PRICE, Simon J.; GREAVES, David R.; WATKINS, Hugh. Identification of novel, functional genetic variants in the human matrix metalloproteinase-2 gene: role of Sp1 in allele-specific transcriptional regulation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 10, p. 7549-7558, 2001.

PROKOPOWICZ, Adam et al. Exposure to cadmium and lead in cigarette smokers who switched to electronic cigarettes. **Nicotine and Tobacco Research**, v. 21, n. 9, p. 1198-1205, 2019.

QUEIROZ, Thaís Karolina Lisboa de et al. Human blood lead levels and the first evidence of environmental exposure to industrial pollutants in the Amazon. **International journal of environmental research and public health**, v. 16, n. 17, p. 3047, 2019.

RAHIMZADEH, Mehrdad Rafati et al. Cadmium toxicity and treatment: An update. **Caspian journal of internal medicine**, v. 8, n. 3, p. 135, 2017.

RAHMAN, Mohammad Tariqur; KARIM, Muhammad Manjurul. Metallothionein: a potential link in the regulation of zinc in nutritional immunity. **Biological trace element research**, v. 182, n. 1, p. 1-13, 2018.

RANI, Anju et al. Cellular mechanisms of cadmium-induced toxicity: a review. **International journal of environmental health research**, v. 24, n. 4, p. 378-399, 2014.

RATHI, Munther Hamza et al. STUDY OF THE EFFECT OF LEAD AND CADMIUM ON SOME IMMUNOLOGICAL AND HEMATOLOGICAL ASPECTS FOR SOME RESIDENTS OF BAQUBAH CITY. 2017.

RAPISARDA, Venerando et al. Cadmium exposure and prostate cancer: insights, mechanisms and perspectives. **Front Biosci (Landmark Ed)**, v. 23, p. 1687-1700, 2018.

RAP - Rede ambiente participativo. CSN Volta Grande IV. Outras Indústrias de transformação e serviços de natureza industrial, 2012. **RAP**. Disponível em: <http://rj.rap.gov.br/csn-volta-grande-iv/>. Acesso em: Out. 2019.

RICHTER, Patricia; FAROON, Obaid; PAPPAS, R. Steven. Cadmium and cadmium/zinc ratios and tobacco-related morbidities. **International journal of environmental research and public health**, v. 14, n. 10, p. 1154, 2017.

RODRIGUES, Ana Carolina Dornelas et al. Utilização de *Brachiaria decumbens* na fitoestabilização de solos contaminados por metais pesados provenientes da destruição de munição. 2010.

SABBATINI, Andrea R. et al. Matrix metalloproteinase-2-735C/T polymorphism is associated with resistant hypertension in a specialized outpatient clinic in Brazil. **Gene**, v. 620, p. 23-29, 2017.

SAITO, Satoshi et al. Role of matrix metalloproteinases 1, 2, and 9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in chronic venous insufficiency. **Journal of vascular surgery**, v. 34, n. 5, p. 930-938, 2001.

SANGARTIT, Weerapon et al. Tetrahydrocurcumin protects against cadmium-induced hypertension, raised arterial stiffness and vascular remodeling in mice. **PLoS one**, v. 9, n. 12, p. e114908, 2014

SARKAR, Angshuman; RAVINDRAN, Geethanjali; KRISHNAMURTHY, Vishnuvardhan. A brief review on the effect of cadmium toxicity: from cellular to organ level. **Int J Biotechnol Res**, v. 3, n. 1, p. 17-36, 2013.

SEKOVANIĆ, Ankica; JURASOVIĆ, Jasna; PIASEK, Martina. Metallothionein 2A gene polymorphisms in relation to diseases and trace element levels in humans. **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**, v. 71, n. 1, p. 27, 2020.

SHIPLEY, J. Michael et al. Metalloelastase is required for macrophage-mediated proteolysis and matrix invasion in mice. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 93, n. 9, p. 3942-3946, 1996.

SNOEK-VAN BEURDEN, Patricia AM; VON DEN HOFF, Johannes W. Zymographic techniques for the analysis of matrix metalloproteinases and their inhibitors. **Biotechniques**, v. 38, n. 1, p. 73-83, 2005.

SOENARTA, A. A. et al. **An overview of hypertension and cardiac involvement in Asia: Focus on heart failure**. *The Journal of Clinical Hypertension*, v. 22, n. 3, p. 423-430, 2020.

SONG, Yan et al. Dietary cadmium exposure assessment among the Chinese population. **PLoS One**, v. 12, n. 5, p. e0177978, 2017.

STEFFENSEN, Bjorn; WALLON, U. Margaretha; OVERALL, Christopher M. Extracellular matrix binding properties of recombinant fibronectin type II-like modules of human 72-kDa gelatinase/type IV collagenase: high affinity binding to native type I collagen but not native type IV collagen. **Journal of Biological Chemistry**, v. 270, n. 19, p. 11555-11566, 1995.

SWADDIWUDHIPONG, Witaya et al. Correlations of urinary cadmium with hypertension and diabetes in persons living in cadmium-contaminated villages in northwestern Thailand: A population study. **Environmental research**, v. 110, n. 6, p. 612-616, 2010.

TSAI, Eing-Mei et al. A microRNA-520 mirSNP at the MMP2 gene influences susceptibility to endometriosis in Chinese women. **Journal of human genetics**, v. 58, n. 4, p. 202-209, 2013.

TAVAKKOLI, Leila; KHANJANI, Narges. Environmental and occupational exposure to cadmium in Iran: a systematic review. **Reviews on environmental health**, v. 31, n. 4, p. 457-463, 2016.

VALCKE, Mathieu et al. Biomarkers of cadmium, lead and mercury exposure in relation with early biomarkers of renal dysfunction and diabetes: results from a pilot study among aging Canadians. **Toxicology letters**, v. 312, p. 148-156, 2019.

VALKO, MMHCM; MORRIS, H.; CRONIN, M. T. D. Metals, toxicity and oxidative stress. **Current medicinal chemistry**, v. 12, n. 10, p. 1161-1208, 2005.

VERMA, Neha et al. In vitro studies on ameliorative effects of limonene on cadmium-induced genotoxicity in cultured human peripheral blood lymphocytes. **Applied biochemistry and biotechnology**, v. 187, n. 4, p. 1384-1397, 2019.

WANG, Bo; DU, Yanli. Cadmium and its neurotoxic effects. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2013, 2013

WANG, Da-Hui et al. Environmental exposure to lead and cadmium and hearing loss in Chinese adults: A case-control study. **PloS one**, v. 15, n. 5, p. e0233165, 2020.

WANG, Shuhui et al. Matrix metalloproteinase-9 is a predictive factor for systematic hypertension and heart dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **BioMed research international**, v. 2018, 2018

WANG, Zhishan; YANG, Chengfeng. Metal carcinogen exposure induces cancer stem cell-like property through epigenetic reprogramming: A novel mechanism of metal carcinogenesis. In: **Seminars in cancer biology**. Academic Press, 2019. p. 95-104.

WENCHAO, Y. A. N. G. et al. Association of matrix metalloproteinase-9 gene- 1562C/T polymorphism with essential hypertension: A systematic review and meta-analysis article. **Iranian journal of public health**, v. 44, n. 11, p. 1445, 2015.

WOESSNER JR, J. Frederick. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. **The FASEB Journal**, v. 5, n. 8, p. 2145-2154, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Biomarkers in Risk Assessment: Validity and Validation-Environmental Health Criteria 222**. 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. **Preventing disease through healthy environments: Exposure to cadmium: A major public health concern**. World Health Organization, 2019

WU, Weixiang et al. Polymorphisms in gene MMP-2 modify the association of cadmium exposure with hypertension risk. **Environment international**, v. 124, p. 441-447, 2019.

XU, Fengping; LIU, Shuang; LI, Shu. Effects of selenium and cadmium on changes in the gene expression of immune cytokines in chicken splenic lymphocytes. **Biological trace element research**, v. 165, n. 2, p. 214-221, 2015.

YAGHOOTI, Hamid; FIROOZRAI, Mohsen; KHORRAMIZADEH, Mohammad Reza. Acute cadmium exposure augments MMP-9 secretion and disturbs MMP-9/TIMP-1 balance. **Asian Biomedicine**, v. 6, n. 3, p. 445-451, 2012.

YAN, Chunhong; BOYD, Douglas D. Regulation of matrix metalloproteinase gene expression. **Journal of cellular physiology**, v. 211, n. 1, p. 19-26, 2007.

YARI, Kheirollah et al. The MMP-2-735 C allele is a risk factor for susceptibility to breast cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 15, n. 15, p. 6199-6203, 2014.

YOUNESS, Eman R.; MOHAMMED, Nadia A.; MORSY, Fatma A. Cadmium impact and osteoporosis: mechanism of action. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 22, n. 7, p. 560-567, 2012.

ZHANG, Hao; REYNOLDS, Mindy. Cadmium exposure in living organisms: A short review. **Science of the Total Environment**, v. 678, p. 761-767, 2019.

ZHAO, Xueying et al. Matrix metalloproteinase- 2 polymorphisms and clinical outcome of Chinese patients with nonsmall cell lung cancer treated with first- line, platinum- based chemotherapy. **Cancer**, v. 118, n. 14, p. 3587-3598, 2012.

ZHOU, Hongxing; ZHU, Xuming. Association between matrix-metalloproteinase polymorphisms and prostate cancer risk: a meta-analysis and systematic review. **Cancer management and research**, v. 10, p. 5247, 2018.

ZÍTKA, Ondřej et al. Matrix metalloproteinases. **Current medicinal chemistry**, v. 17, n. 31, p. 3751-3768, 2010.

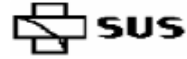
ANEXO



**Prefeitura de
Volta Redonda**

Com o povo. Honestidade e Competência

**SECRETARIA
MUNICIPAL
DE SAÚDE**



**SISTEMA
ÚNICO
DE SAÚDE**

QUESTIONÁRIO CLÍNICO A SER APLICADO EM VOLTA GRANDE IV

Nome da Unidade de Saúde : _____

Nome Completo: _____

Data da Entrevista: ____/____/____

Médico Responsável: _____

Supervisor: _____ [][]

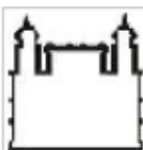
Codificador: _____ [][]

Digitador: _____ [][]

MÓDULO 1: ANAMNESE CLÍNICA	
HISTÓRIA PATOLÓGICA PREGRESSA	
(1) Doenças Cardiovasculares:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(1.1) Qual(is):	_____
(1.2) Quando? Ano:	_____
(2) Doenças Infeciosas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(2.1) Qual(is):	_____
(2.2) Quando? Ano:	_____
(3) Doenças Neurológicas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(3.1) Qual(is):	_____
(3.2) Quando? Ano:	_____
(4) Doenças Respiratórias:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(4.1) Qual(is):	_____
(4.2) Quando? Ano:	_____
(5) Doenças Gastrointestinais:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(5.1) Qual(is):	_____
(5.2) Quando? Ano:	_____
(6) Doenças Hepáticas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(6.1) Qual(is):	_____
(6.2) Quando? Ano:	_____

(7) Doenças Renais:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(7.1) Qual(is):	_____
(7.2) Quando? Ano:	_____
(8) Doenças Hematológicas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(8.1) Qual(is):	_____
(8.2) Quando? Ano:	_____
(9) Doenças Endócrinas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(9.1) Qual(is):	_____
(9.2) Quando? Ano:	_____
(10) Doenças Psíquicas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(10.1) Qual(is):	_____
(10.2) Quando? Ano:	_____
(11) Doenças Osteoarticulares:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(11.1) Qual(is):	_____
(11.2) Quando? Ano:	_____
(12) Doenças Uro/ginecológicas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(12.1) Qual(is):	_____
(12.2) Quando? Ano:	_____
(13) Doenças Otorrinolaringológicas:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(13.1) Qual(is):	_____
(13.2) Quando? Ano:	_____
(14) Doenças da Visão:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(14.1) Qual(is):	_____
(14.2) Quando? Ano:	_____
(15) Doenças da Pele:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(15.1) Qual(is):	_____
(15.2) Quando? Ano:	_____
(16) Neoplasias:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> NS/NR
(16.1) Qual(is):	_____
(16.2) Quando? Ano:	_____
(17) Internações:	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
(17.1) Motivo(s):	_____
(17.2) Quando? Ano:	_____

MÓDULO 2: ESTILOS DE VIDA	
TABAGISMO	
(28) Sr(a) é:	
<input type="checkbox"/> Tabagista <input type="checkbox"/> Ex-tabagista (Passe para a questão 30) <input type="checkbox"/> Nunca fumou (PASSE PARA A QUESTÃO 33)	
(29) Quantos cigarros sr(a) fuma por dia?	
<input type="checkbox"/> menos de 10 <input type="checkbox"/> de 11 a 20 <input type="checkbox"/> 21 a 30 <input type="checkbox"/> mais de 30 (PASSE QUESTÃO 33)	
(30) Há quanto tempo sr(a) parou de fumar:	(31) Durante quanto tempo sr(a) fumou:
_____	_____
(32) Quando sr(a) fumava, quantos cigarros sr(a) fumava, em média, por dia:	
<input type="checkbox"/> menos de 10 <input type="checkbox"/> de 11 a 20 <input type="checkbox"/> 21 a 30 <input type="checkbox"/> mais de 30	
CONSUMO DE ALCOOL	
(33) Sr(a) costuma ingerir bebidas alcoólicas? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não (PASSE PARA 40)	
<input type="checkbox"/> Parei de beber (PASSE PARA QUESTÃO 37) <input type="checkbox"/> Nunca bebi (PASSE PARA QUESTÃO 40)	
(34) Que tipo de bebida alcoólica o sr (a) bebe com maior frequência?	
<input type="checkbox"/> cerveja <input type="checkbox"/> cachaça <input type="checkbox"/> vodka <input type="checkbox"/> vinho <input type="checkbox"/> outras	



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS NO GENE DA METALOPROTEINASE DE MATRIZ 2 NA TOXICIDADE DO CÁDMIO NOS MORADORES EXPOSTOS A REJEITOS INDUSTRIAIS EM VOLTA REDONDA, RJ

Pesquisador: LORENA VIANNAY CORREA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 40554820.9.0000.5240

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.488.770

Apresentação do Projeto:

Este parecer refere-se a análise de resposta às pendências, emitidas pelo CEP/ENSP no parecer número 4.474.513, em 18/12/2020.

Projeto de mestrado do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, de Lorena Viannay Corrêa, orientada pela Dra. Maria de Fátima Ramos Moreira e co-orientada pela Dra. Jamila Alessandra Perini Machado, qualificado em 22/07/2020, financiado pela própria pesquisadora em R\$ 5.509,40.

Resumo: "Este é um estudo do tipo observacional analítico seccional. No estudo seccional a exposição e a condição relacionada à saúde da população estudada são determinadas simultaneamente (LIMA-COSTA,2003)." "A população em estudo está exposta a um passivo ambiental industrial composto por metais, dentre eles o cádmio, prejudicial à saúde humana e ambiental. Este metal pode se acumular em diversos órgãos do corpo humano, e gerar danos patológicos e ameaças a saúde pública. Um dos principais alvos da exposição é o sistema vascular, elevando o risco de doenças cardiovasculares (DCVs) (WU, 2019). As doenças cardiovasculares são responsáveis por 38 milhões de mortes anualmente. Em 2016, a hipertensão arterial foi responsável por 10 milhões de morte em todo o mundo. Nos países de renda média e baixa, 31,5%

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 4.488.770

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	aut_ENSP.pdf	04/01/2021 15:07:08	Jennifer Braathen Salgueiro	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1640378.pdf	24/12/2020 12:02:19		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	formulario_resp_pend_parecer_4474513.pdf	24/12/2020 12:01:51	LORENA VIANNAY CORREA	Aceito
Outros	TCUD_modificado.pdf	24/12/2020 12:00:12	LORENA VIANNAY CORREA	Aceito
Cronograma	Cronograma_modificado.pdf	24/12/2020 11:58:59	LORENA VIANNAY CORREA	Aceito
Folha de Rosto	folharosto.pdf	05/10/2020 15:06:04	LORENA VIANNAY CORREA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	30/09/2020 16:09:56	LORENA VIANNAY CORREA	Aceito
Outros	TAUBDS.pdf	30/09/2020 15:32:41	LORENA VIANNAY CORREA	Aceito
Outros	Formulario.pdf	30/09/2020 15:32:13	LORENA VIANNAY CORREA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 04 de Janeiro de 2021

Assinado por:
Jennifer Braathen Salgueiro
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos **CEP:** 21.041-210
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 **Fax:** (21)2598-2863 **E-mail:** cep@ensp.fiocruz.br