

## \_Utilização de biomonitorização humana para avaliação da exposição a cádmio na população portuguesa

### Use of human biomonitoring to evaluate exposure to cadmium in the Portuguese population

Ana Rita Alberto<sup>1,2</sup>, Inês Coelho<sup>3</sup>, Inês Delgado<sup>3</sup>, Sandra Gueifão<sup>3</sup>, Marta Ventura<sup>3</sup>, Susana Silva<sup>4</sup>, Janja Snoj Tratnik<sup>5</sup>, Eva Govarts<sup>6</sup>, Greet Schoeters<sup>6</sup>, Sónia Namorado<sup>4,7,8</sup>

sonia.namorado@insa.min-saude.pt

(1) Instituto de Soldadura e Qualidade, Oeiras, Portugal

(2) Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

(3) Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

(4) Departamento de Epidemiologia, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal

(5) Department of Environmental Sciences, Jožef Stefan Institute, Eslovénia

(6) VITO Health, Flemish Institute for Technological Research, Bélgica

(7) Centro de Investigação em Saúde Pública. Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

(8) Comprehensive Health Research Center, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

#### \_Resumo

O cádmio é um metal pesado tóxico e carcinogénico, que representa uma ameaça séria para a saúde humana. A população geral pode encontrar-se exposta ao cádmio por diversas vias e o estudo INSEF-ExpoQuim visou caracterizar a exposição da população portuguesa adulta (28-39 anos) a este agente químico através de um estudo transversal. Este estudo incluiu 295 indivíduos, os quais reponderam a um questionário (dados sociodemográficos, de estilos de vida e possíveis vias de exposição) e facultaram uma amostra de urina para quantificação de cádmio por espectrometria de massa com plasma indutivo acoplado (ICP-MS). Observou-se uma média geométrica de 0,092 µg Cd/g creatinina [IC(95%): 0,084-0,101], apresentando as mulheres valores mais elevados (0,103 vs 0,079), bem como os fumadores (0,135 vs 0,081).

#### \_Abstract

Cadmium is a toxic and carcinogenic heavy metal, that presents a serious threat to human health. The general population can be exposed through several pathways and the study INSEF-ExpoQuim aimed to characterise the exposure of the Portuguese adult population (28-29 years) to this chemical agent through the development of a cross-sectional study. This study has included 295 individuals, that have answered to a questionnaire (sociodemographic characteristics, lifestyle and possible exposure sources) and provided a urine sample for the quantification of cadmium by inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). A geometric mean of 0.092 µg Cd/g creatinine [95%CI: 0.084-0.101 µg Cd/g creatinine] was observed, with females (0.103 vs 0.079) and smokers (0.135 vs 0.081) presenting higher values.

#### \_Introdução

A ação humana, bem como os fenómenos naturais, podem conduzir à libertação de substâncias químicas para o ambiente que, ao entrar no corpo humano, quer por absorção, inalação ou ingestão, podem causar efeitos adversos na saúde. Nos últimos anos, tem havido uma crescente preocupação relativamente à contaminação ambiental causada por metais pesados, definidos como elementos metálicos (incluindo metalóides) com uma densidade relativamente elevada em comparação com a água e capazes de induzir toxicidade a baixos níveis de exposição (1,2). Um destes poluentes é o cádmio (Cd), metal pesado tóxico e carcinogénico (3), que representa uma séria ameaça para a saúde humana e cujas concentrações no ar, solo, água, plantas e alimentos aumentaram com o rápido desenvolvimento industrial (por exemplo em resultado de atividades como a mineração, fundição, queima de combustíveis fósseis, incineração de resíduos, aterros sanitários, etc.), levando, consequentemente, a uma maior exposição dos seres humanos e outros organismos a este agente químico (4,5). Ao depositar-se no solo agrícola e na água, o cádmio é absorvido pelas plantas, nomeadamente pelo tabaco (que acumula concentrações superiores às acumuladas pelo solo), soja, arroz e verduras folhosas (6). A população em geral pode, portanto, ser exposta através do consumo de



alimentos ou do consumo de tabaco, bem como através do contacto com produtos de consumo contendo cádmio na sua composição (vernizes, esmaltes, tintas para o cabelo, etc.). Os níveis de cádmio nos alimentos dependem de vários fatores, incluindo o tipo de alimento, as condições de cultivo, as práticas agrícolas, as condições meteorológicas, e a contaminação antropogénica do solo ou sistemas aquáticos (3,7,8). A contaminação da água potável e a exposição direta ao ar contribuem tipicamente para uma reduzida fração da exposição (6).

A biomonitorização humana (BMH) possibilita a determinação da exposição interna total a um produto químico resultante de todas as fontes e vias de exposição (9). A concentração de cádmio no sangue reflete parcialmente a carga corporal acumulada nas semanas e meses anteriores (9), enquanto a concentração de cádmio na urina é considerada por muitos autores como um biomarcador adequado de exposição prolongada ao cádmio e reflete a concentração de cádmio no rim, tendo a urina a vantagem de ser uma amostra cuja recolha é não invasiva (6,9,10). No entanto, a concentração de cádmio na urina depende também da diurese e, portanto, é recomendado o ajuste através dos valores da creatinina ou da gravidade específica da urina (10,11). Os valores propostos para a população não profissionalmente exposta, por entidades reconhecidas, estão na gama de 0,6 – 0,8 µg Cd/g creatinina para não fumadores e 1 µg Cd/g creatinina para fumadores (9-13).

Para a definição de estratégias eficazes a nível europeu e global, é urgente caracterizar a exposição da população a agentes químicos perigosos, presentes no ar que inalamos, nos alimentos que ingerimos e nos produtos que utilizamos. Só conhecendo a situação de cada país, é possível planear estratégias e políticas europeias que respondam às necessidades globais e específicas de cada país. Neste sentido, a Comissão Europeia tem desenvolvido várias iniciativas, através do financiamento de projetos europeus, tais como os projetos COPHES e DEMOCOPHES (Demonstração de um estudo para coordenação e desenvolvimento de biomonitorização humana a uma escala europeia) e, mais recentemente, a Iniciativa Europeia em Biomonitorização Humana (HBM4EU) (9,14,15), um programa europeu con-

junto financiado ao abrigo do programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia. Neste âmbito, foi desenvolvido um estudo com o objetivo de descrever a exposição da população adulta portuguesa, na faixa etária dos 25 aos 39 anos, a vários agentes químicos, incluindo o cádmio, e contribuir para o desenvolvimento de uma plataforma de BMH em Portugal.

### **\_Objetivo**

Este estudo teve como objetivo avaliar a exposição atual a cádmio da população adulta portuguesa (28-39 anos), através da realização de um estudo de biomonitorização humana, utilizando como biomarcador de exposição a concentração de cádmio na urina.

### **\_Material e métodos**

O estudo INSEF-ExpoQuim (Exposição da população portuguesa a químicos ambientais) (15) foi um estudo epidemiológico transversal aninhado no Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF) 2015 (16). Para o estudo INSEF-ExpoQuim foram selecionados 863 indivíduos participantes no INSEF potencialmente elegíveis (residente em Portugal nos 3 anos anteriores à participação no estudo, não estar institucionalizado, ter entre 28 e 39 anos, ter conhecimento de português suficiente para poder responder à entrevista e ter consentido ser contactado para participação em estudos futuros). O trabalho de campo foi desenvolvido entre maio de 2019 e março de 2020. Os indivíduos selecionados receberam uma carta de convite e posteriormente foram contactados por telefone para agendamento da colheita da amostra e da entrevista telefónica. As amostras de primeira urina da manhã foram recolhidas juntamente com dados sociodemográficos e sobre condições de vida e histórico residencial, hábitos/estilo de vida, nutrição, saúde, ocupação e informações específicas abrangendo quase todas as vias de exposição. Os dados foram recolhidos através de entrevista telefónica assistida por computador usando o *software* REDCap – *Research Electronic Data Capture* (17).



O INSEF-ExpoQuim foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, pelas Comissões de Ética para a Saúde das Administrações Regionais de Saúde, pela Comissão de Ética do Hospital da Horta e pela Comissão de Ética para a Saúde do Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira.

A concentração de cádmio nas amostras de urina foi determinada por espectrometria de massa acoplada a plasma indutivo (ICP-MS). O método analítico utilizado demonstrou ter um limite de deteção (LoD) de 0,0075 µg/L e um limite de quantificação (LoQ) de 0,025 µg/L. Nos casos em que as concentrações de cádmio eram inferiores aos limites, foi atribuído um valor correspondente a metade do valor do limite. As concentrações de cádmio foram ajustadas utilizando as concentrações de creatinina.

A análise descritiva das características sociodemográficas dos participantes incluiu o cálculo das frequências absolutas e relativas (percentagens) para as variáveis categóricas. Foi realizada a análise descritiva (N, média geométrica e intervalo de confiança a 95% e valor máximo) das concentrações de cádmio reportadas por volume (µg/L) e ajustadas para a creatinina (µg/g creatinina). A análise foi realizada para o total da amostra e estratificada por sexo, grupo etário, grau de urbanização da área de residência, nível de escolaridade, situação face ao trabalho e consumo de tabaco. As diferenças entre os estratos foram avaliadas através da utilização de testes não paramétricos (Mann-Whitney e Kruskal-Wallis) para as concentrações de cádmio ajustadas para a creatinina. Todas as análises estatísticas foram realizadas no programa informático SPSS considerando um nível de significância de 5%.

## Resultados e discussão

Os participantes no INSEF-ExpoQuim eram maioritariamente do sexo feminino (58,0%), tinham em média 35 anos de idade, 35,9% residiam em áreas rurais e 27,1% em cidades, e a grande maioria encontrava-se empregada (92,8%) (tabela 1). No que respeita ao nível de escolaridade, 43,7% possuíam um nível elevado e 20,0% um nível reduzido,

**Tabela 1:** Caracterização dos participantes no estudo INSEF-ExpoQuim.

Variável	N	%
Sexo		
Masculino	124	42,0
Feminino	171	58,0
Grupo etário		
28-31 anos	70	23,7
32-35 anos	93	31,5
36-39 anos	132	44,7
Grau de urbanização		
Cidade	80	27,1
Vilas ou subúrbios	109	36,9
Área rural	106	35,9
Nível de escolaridade		
Reduzido (ISCED 0-2)	59	20,0
Médio (ISCED 3-4)	107	36,3
Elevado (ISCED ≥ 5)	129	43,7
Situação perante o trabalho		
Empregado	257	92,8
Outra situação	20	7,2
Consumo de tabaco		
Fumou nas 24h anteriores	73	24,7
Não fumou nas 24h anteriores	222	75,3

demonstrando uma maior participação no estudo de indivíduos com um nível de escolaridade mais elevado. Relativamente ao consumo de tabaco 24,7% dos inquiridos referiram ter consumido tabaco nas 24 horas anteriores à colheita da amostra.

Das 295 amostras analisadas, 281 revelaram valores detetáveis de cádmio, com uma média geométrica de 0,106 µg/L e 0,092 µg/g creatinina (tabela 2). Todos os valores de cádmio se encontravam abaixo do valor de referência derivado no âmbito do projeto HBM4EU (HBM-GV=1 µg/g creatinina) (9). Contudo, considerando os valores alerta por faixa etária derivados no âmbito do projeto HBM4EU (0,3 µg/g creatinina para a faixa etária dos 21 aos 30 anos



artigos breves\_ n. 3

de idade e 0,5 µg/g creatinina para a faixa etária dos 31 aos 40 anos de idade), 4 indivíduos (1,4%) apresentaram valores acima dos valores alerta.

De acordo com o apresentado no **gráfico 1**, os resultados obtidos evidenciaram concentrações de cádmio superiores nas mulheres ( $p < 0,001$ ) e no grupo etário dos 36 aos 39 anos ( $p < 0,001$ ), de acordo com resultados de estudos anteriores (18–21). Também em acordo com outros estudos, os indivíduos que referiram ter consumido tabaco nas 24 horas anteriores à colheita da amostra apresentaram níveis de cádmio superiores aos indivíduos que não fumaram ( $p < 0,001$ ) (10,19,22,23). Os valores observados estão

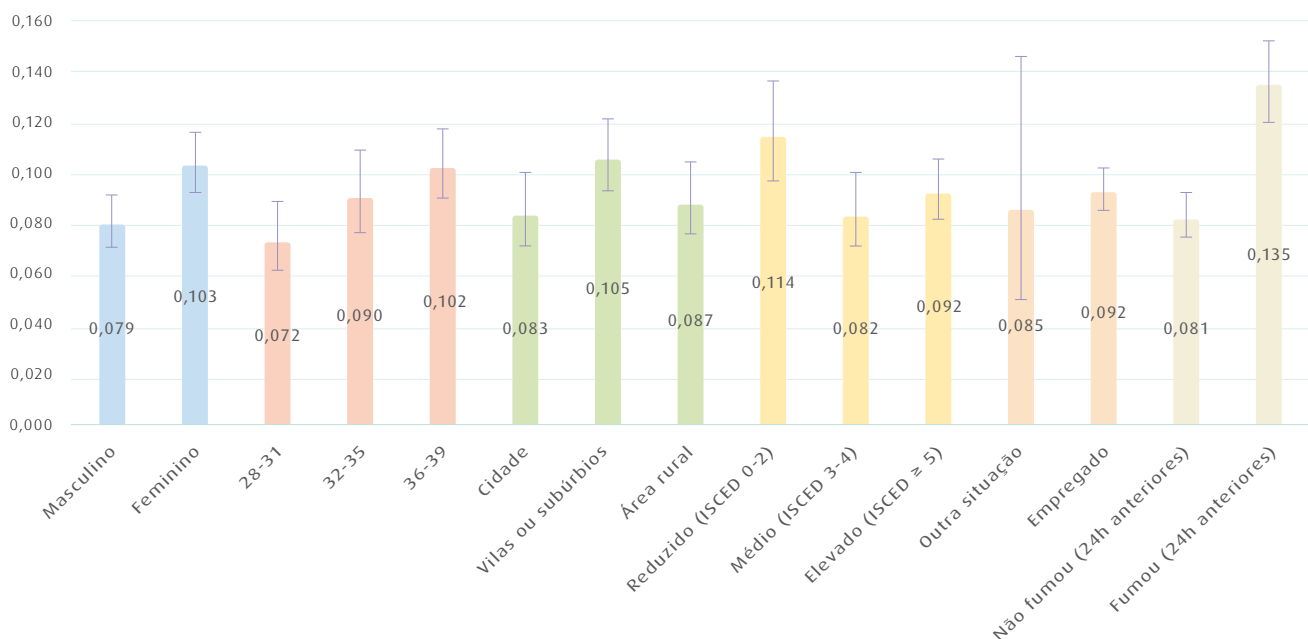
de acordo com os resultados de outros estudos que apresentam dados sobre os níveis de cádmio (11), que referem concentrações (percentil 95) entre 0,6 e 1,2 µg Cd/g de creatinina em não fumadores e entre 0,6 e 1,8 µg Cd/g de creatinina em fumadores. Alguns destes estudos referem a ocorrência de concentrações de cádmio superiores nas mulheres, muito provavelmente devido a uma maior absorção do cádmio e uma menor excreção da creatinina (11). Já no que respeita ao grau de urbanização da área de residência, ao nível de escolaridade e à situação face ao trabalho não se observaram diferenças com significado estatístico.

Tabela 2: ▾ Concentração de cádmio na urina em µg/L e em µg/g de creatinina.

	N	N < LOD	N < LOQ	MG	IC95%	P95	Máx.
Cd na urina (µg/L)	295	12	14	0,106	0,095-0,119	0,402	0,76
Cd na urina (µg/g creatinina)	295	12	14	0,092	0,084-0,101	0,281	0,77

MG: média geométrica; IC95%: intervalo de confiança a 95%; P95: percentil 95; Máx.: máximo.

Gráfico 1: ▾ Médias geométricas das concentrações de cádmio na urina em µg/g de creatinina estratificada por sexo, grupo etário, grau de urbanização da área de residência, nível de escolaridade, situação face ao trabalho e consumo de tabaco.





## Conclusões

Os resultados deste estudo demonstraram que as concentrações de cádmio determinadas para a população portuguesa se encontram abaixo dos valores de referência não indiciando risco para a saúde. Foi possível confirmar também, à semelhança do reportado noutros estudos, níveis de cádmio na urina mais elevados em indivíduos de faixa etária mais avançada, com hábitos tabágicos (consumo de tabaco nas 24 horas anteriores à colheita da amostra) e do sexo feminino.

Face às constantes alterações a que o ser humano está sujeito (alterações nos hábitos alimentares, hábitos de consumo, alterações climáticas, etc.), é importante investir em estudos de biomonitorização humana e continuar esta avaliação de forma a confirmar os resultados obtidos ao longo do tempo.

## Financiamento:

O estudo INSEF-ExpoQuim foi cofinanciado no âmbito do projeto HBM4EU, que recebeu financiamento do programa de investigação e inovação Horizonte 2020 da União Europeia, ao abrigo da convenção de subvenção n.º 733032. O INSEF foi desenvolvido como parte integrante do projeto *Improvement of epidemiological health information to support public health decision and management in Portugal Towards reduced inequalities, improved health, and bilateral cooperation*, tendo beneficiado de um apoio financeiro de 1 500 000 euros concedido pela Islândia, Liechtenstein e Noruega, através das EEA Grants.

## Agradecimento:

Os autores agradecem a todos os participantes no projeto INSEF-ExpoQuim.

## Referências bibliográficas:

- (1) Duffus JH. "Heavy Metals" – A Meaningless Term? Pure Appl Chem. 2002;74(5): 793-807. <http://dx.doi.org/10.1351/pac200274050793>
- (2) Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, et al. Heavy metal toxicity and the environment. Exp Suppl. 2012;101:133-64. [https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6)
- (3) WHO International Agency for Research on Cancer. Arsenic, metals, fibres and dusts: a review of human carcinogens. Lyon: IARC, 2012. pp. 121-41. (IARC Monogr Eval Carcinog Risks To Humans;100 C). <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100C.pdf>
- (4) Wang M, Chen Z, Song W, et al. A review on Cadmium Exposure in the Population and Intervention Strategies Against Cadmium Toxicity. Bull Environ Contam Toxicol. 2021 Jan;106(1):65-74. <https://doi.org/10.1007/s00128-020-03088-1>
- (5) Järup L, Hellström L, Alfvén T, et al. Low level exposure to cadmium and early kidney damage: the OSCAR study. Occup Environ Med. 2000 Oct;57(10):668-72. Erratum in: Occup Environ Med 2002 Jul;59(7):497. <https://doi.org/10.1136/oem.57.10.668>
- (6) Adams SV, Newcomb PA. Cadmium blood and urine concentrations as measures of exposure: NHANES 1999-2010. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2014 Mar-Apr;24(2):163-70. Epub 2013 Sep 4. <https://doi.org/10.1038/jes.2013.55>
- (7) United Nations Environment Programme. Final Review of Scientific Information on Cadmium - Version of December 2010. Nairobi: UNEP, 2010. <https://wedocs.unep.org/20.500.11822/27636>
- (8) European Food Safety Authority. Cadmium in food - Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. EFSA J. 2009;980:1-139. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.980>
- (9) Lamkarkach F, Ougier E, Garnier R, et al. Human biomonitoring initiative (HBM4EU): Human biomonitoring guidance values (HBM-GVs) derived for cadmium and its compounds. Environ Int. 2021 Feb;147:106337. Epub 2020 Dec 30. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106337>
- (10) Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Evaluation of biomarkers and recommendations for biological limit values and biological reference: collective expert appraisal: summary of discussion with conclusions. Paris, ANSES, 2014. <https://www.anses.fr/en/system/files/VLEP2007SA0425RaEn.pdf>
- (11) European Chemicals Agency. Scientific Report for evaluation of limit values for cadmium and its inorganic compounds at the workplace. Helsinki: ECHA, 2020. <https://echa.europa.eu/documents/10162/2c23f940-fff8-59ab-43b1-05aadb30042e>
- (12) Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail. Exposition au cadmium Propositions de valeurs toxicologiques de référence par ingestion, de valeurs sanitaires repères dans les milieux biologiques (sang, urines, ...): rapport d'expertise collective. Paris, ANSES, 2017. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VSR2015SA0140Ra-1.pdf>
- (13) Drexler H, Lämmlein P, Nasterlack M, et al; MAK Commission. Addendum to Cadmium and its inorganic compounds [BAT Value Documentation, 2011]. MAK-Collection Occup Heal Saf. 2016 Apr;1(2):1166-81. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb744043vere1815>
- (14) Gilles L, Govarts E, Rambaud L, et al. HBM4EU combines and harmonises human biomonitoring data across the EU, building on existing capacity - The HBM4EU survey. Int J Hyg Environ Health. 2021 Aug;237:113809. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2021.113809>
- (15) Gilles L, Govarts E, Rodriguez Martin L, et al. Harmonization of Human Biomonitoring Studies in Europe: Characteristics of the HBM4EU-Aligned Studies Participants. Int J Environ Res Public Health. 2022 Jun 1;19(11):6787. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116787>
- (16) Nunes B, Barreto M, Gil AP, et al. The first Portuguese National Health Examination Survey (2015): design, planning and implementation. J Public Health (Oxf). 2019 Sep 30;41(3):511-17. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy150>
- (17) Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al. Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. J Biomed Inform. 2009 Apr;42(2):377-81. Epub 2008 Sep 30. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2008.08.010>



artigos breves\_ n. 3

- (18) Vahter M, Gochfeld M, Casati B, et al. Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology. *Environ Res.* 2007 May;104(1):70-84. Epub 2006 Nov 13. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.10.001>
- (19) Olsson IM, Bensryd I, Lundh T, et al. Cadmium in blood and urine-impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking--association of renal effects. *Environ Health Perspect.* 2002 Dec;110(12):1185-90. <https://doi.org/10.1289/ehp.021101185>
- (20) Vacchi-Suzzi C, Kruse D, Harrington J, et al. Is Urinary Cadmium a Biomarker of Long-term Exposure in Humans? A Review. *Curr Environ Health Rep.* 2016 Dec;3(4):450-458. <https://doi.org/10.1007/s40572-016-0107-y>. Erratum in: *Curr Environ Health Rep.* 2016 Dec;3(4):493-94
- (21) Nisse C, Tagne-Fotso R, Howsam M; Members of Health Examination Centres of the Nord – Pas-de-Calais region network, Richeval C, Labat L, Leroyer A. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008-2010. *Int J Hyg Environ Health.* 2017 Apr;220(2 Pt B):341-63. Epub 2016 Oct 3. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.020>
- (22) Pepić E, Šečić D, Lepara O, et al. Smoking effect on the cadmium and zinc concentration in smokers and nonsmokers. *Glas hem tehnol Bosne Herceg.* 2021;57:17-26. <https://doi.org/10.35666/2232-7266.2021.57.03>
- (23) Richter P, Faroon O, Pappas RS. Cadmium and Cadmium/Zinc Ratios and Tobacco-Related Morbidities. *Int J Environ Res Public Health.* 2017 Sep 29;14(10): 1154. <https://doi.org/10.3390/ijerph14101154>