

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

WELLINGTON TAVARES DE SOUSA JÚNIOR

Avaliação do uso de microamostragem volumétrica absorviva para
determinação de elementos químicos no sangue por ICP-MS

Ribeirão Preto

2020

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Avaliação do uso de microamostragem volumétrica absorviva para
determinação de elementos químicos no sangue por ICP-MS

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Toxicologia da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do
Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Toxicologia

Orientado: Wellington Tavares de Sousa Júnior

Orientador: Prof. Dr. Fernando Barbosa Júnior

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Toxicologia em 05/02/2020. Versão original encontra-se disponível na
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto

2020

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Sousa Júnior, Wellington Tavares de

Avaliação do uso de microamostragem volumétrica absorviva para determinação de elementos químicos no sangue por ICP-MS. Ribeirão Preto, 2020.

83 p. : il. ; 30 cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Toxicologia.

Orientador: Barbosa Júnior, Fernando.

1. VAMS. 2. DBS. 3. ICP-MS. 4. Sangue.

Sousa Júnior WT. **Avaliação do uso de microamostragem volumétrica absorvativa para determinação de elementos químicos no sangue por ICP-MS**. 2020. 83f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

RESUMO

Os elementos químicos desempenham um papel fundamental na saúde humana. Assim, é importante monitorar os níveis destes, a fim de avaliar a exposição da população. O uso de coletas alternativas têm sido proposta para determinação de elementos químicos, como o *Dried Blood Spot* (DBS). As análises quantitativas empregando este sistema apresentam duas limitações: efeito do hematócrito e não-homogeneidade do analito. Diante destas limitações, outras técnicas de coleta foram criadas, como o VAMS (microamostragem volumétrica absorvativa). Este dispositivo consiste em uma ponta branca absorvente ligada a uma haste de plástico, projetada para absorver um volume fixo de amostra, de 10 ou 20 μL . Este sistema supera as desvantagens do DBS e tem sido utilizado na determinação de uma ampla variedade de analitos. Os métodos propostos para análises de elementos químicos com VAMS limitam-se à determinação de poucos analitos e/ou utilizam técnicas analíticas mais complexas e de maior custo. Assim, o presente trabalho objetivou desenvolver e validar uma metodologia com VAMS de 20 μL , para determinação de Li, Be, Mg, Mn, Co, Ni, Zn, Cu, As, Se, Rb, Sr, Cd, Cs, Ba, Hg, Tl, Pb e Bi no sangue total, por meio de espectrometria de massas com plasma indutivamente acoplado (ICP-MS), e estabelecer um protocolo de descontaminação para viabilizar a reutilização do dispositivo. O método apresentou valores adequados de linearidade, limite de detecção e limite de quantificação, bem como valores satisfatórios de recuperação (próximos a 100%) e precisão ($< 10\%$). Dentre os analito estudados, foi encontrado uma contaminação importante de Li e Ni. O volume de sangue absorvido pelo polímero não apresentou diferença estatística ($p > 0,05$) comparado ao relatório de conformidade do fabricante, no entanto, apresentou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) de uma pipeta calibrada. O uso do banho de ultrassom por 30 minutos mostrou-se uma boa opção para processamento do VAMS, por ser eficiente na extração de todos os analitos (recuperações próximas de 100%) e permitir o preparo de um maior número de amostras em um tempo relativamente curto. Os dispositivos foram submetidos a um processo de descontaminação, o que possibilitou a quantificação de Ni e Li, bem como dos demais elementos químicos. O método desenvolvido é uma opção para simplificar os processos de coleta de sangue e de preparo de amostra, sendo uma boa alternativa para estudos de biomonitoramento humano em larga escala em populações vulneráveis, principalmente em países com vasta extensão geográfica e áreas de difícil acesso, como o Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: VAMS, DBS, ICP-MS, Sangue.

Sousa Júnior WT. **Evaluation of volumetric absorptive microsampling for chemical elements determination in blood by ICP-MS.** 2020. 83f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020.

ABSTRACT

The chemical elements play a key role in human health. Thus, it is important to monitor their levels to assess the exposure of the population. Alternative collections have been proposed for the determination of chemical elements, such as Dried Blood Spot (DBS). Quantitative analyses employing DBS has two limitations: hematocrit effect and non homogeneity. Given these limitations, other collection techniques were created, such as VAMS (volumetric absorptive microsampling). This device consists of an absorbent tip attached to a plastic holder designed to absorb a fixed sample volume of 10 or 20 μL . The VAMS system overcomes the disadvantages of DBS and has been used to different analytes. The proposed methods for chemical analysis with VAMS are limited to the determination of few analytes or use a complex and costly analytical techniques. Thus, the present work aimed to develop and validate a methodology using VAMS for the determination of Li, Be, Mg, Mn, Co, Ni, Zn, Cu, As, Se, Rb, Sr, Cd, Cs, Ba, Hg, Tl, Pb and Bi in whole blood by ICP-MS and establish a decontamination protocol to enable a reuse of the device. The method presented adequate values of linearity, limit of detection and limit of quantification, as well as satisfactory values of recovery (close to 100%) and precision ($<10\%$). An important contamination of Li and Ni was found. The volume of blood absorbed by the polymer showed no statistical difference ($p > 0.05$) to the manufacturer's certificate of conformance, however, it showed a statistically significant difference ($p < 0.05$) from a calibrated pipette. The ultrasound bath for 30 minutes proved to be a good option for VAMS processing, with efficient extraction (recoveries close to 100%) and preparation of a larger number of samples in a relatively short time. The VAMS devices were subjected to a decontamination process, which made it possible to quantify Ni and Li, as the other chemical elements. The developed method is an option to simplify blood collection and sample preparation processes, and is a good alternative for large-scale human biomonitoring studies in vulnerable populations, especially in countries with large geographical areas and hard-to-reach areas such as Brazil.

KEYWORDS: VAMS, DBS, ICP-MS, Blood

1. INTRODUÇÃO

1.1. Elementos Químicos

Os elementos químicos são encontrados em todos os organismos vivos e desempenham uma variedade de papéis. Podem ser elementos estruturais, estabilizadores de estruturas biológicas, ativadores ou componentes de sistemas redox, agentes de sinalização celular, etc. (NORDBERG et al., 2014). Nos últimos anos, as funções dos elementos e suas espécies em sistemas biológicos têm sido de crescente interesse, devido ao seus efeitos fisiológicos e propriedades tóxicas (SPERLING; KARST, 2013).

Alguns elementos podem ser considerados essenciais, como zinco, selênio e magnésio. A deficiência destes elementos pode resultar no comprometimento das funções biológicas. Por outro lado, quando em excesso, podem ser tóxicos (NORDBERG et al., 2014). Os elementos podem também ser considerados não essenciais, como aqueles que não possuem uma função biológica bem definida. Alguns destes elementos não essenciais não apresentam uma toxicidade aparente, enquanto outros podem ser tóxicos, mesmo em baixas concentrações, como no caso do arsênio e mercúrio (MARET, 2016).

Os efeitos adversos e a toxicidade dos elementos químicos dependem da concentração, forma química (espécie), da via de exposição, tempo de exposição e susceptibilidade do indivíduo (NORDBERG et al., 2014).

Pode-se notar o destaque mundial dado aos elementos químicos, por meio da *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR), órgão norte-americano responsável pela elaboração da lista de prioridade das substâncias tóxicas, classificando-as com base na frequência ou ocorrência, toxicidade e potencial exposição humana de cada uma (Tabela 1).

Dentre os dez primeiros colocados da referida lista, quatro são elementos químicos, sendo importante ressaltar que as três primeiras colocações são ocupadas por elementos químicos tóxicos, o arsênio, chumbo e mercúrio (EUA, 2017), ressaltando a necessidade de estudos de exposição aos elementos químicos em populações. Nos próximos tópicos serão discutidos com mais

detalhes os aspectos nutricionais e toxicológicos dos elementos estudados no trabalho.

Tabela 1. Lista de prioridade ATSDR 2017

Classificação	Substância
1	arsênio
2	chumbo
3	mercúrio
4	cloreto de vinil
5	bifenilas policloradas
6	benzeno
7	cádmio
8	benzo(a)pireno
9	hidrocarbonetos aromáticos policíclicos
10	benzo(b)fluoranteno

Fonte: EUA, 2017.

1.1.1. Arsênio (As)

O arsênio ocupa a primeira posição da lista de prioridades de substâncias tóxicas (Tabela 1). É classificado quimicamente como um metaloide, ocorrendo na forma orgânica ou inorgânica, podendo se apresentar em dois estados de oxidação: forma trivalente, arsenito (As_2O_3 ; As III) e uma forma pentavalente, arsenato (As_2O_5 ; As V). O arsênio trivalente se apresenta como a forma mais tóxica que a pentavalente, enquanto o arsênio orgânico é considerado de menor toxicidade (RATNAIKE, 2003).

A exposição ao arsênio ocorre por inalação, absorção pela pele e, principalmente, pela ingestão de água ou alimentos contaminados. A principal causa da toxicidade humana por As se dá através da contaminação da água potável por fontes geológicas naturais (RATNAIKE, 2003). Além disto, compostos de arsênio podem entrar na cadeia alimentar vegetal, a partir de produtos agrícolas ou de solo irrigado com água contaminada (TAMAKI; FRANKENBERGER, 1992; RATNAIKE, 2003), como no caso da contaminação do arroz por arsênio (ABEDIN; COTTER-HOWELLS; MEHARG, 2002).

A exposição crônica ao arsênio inorgânico está associada ao desenvolvimento de câncer de pele, bexiga, rins, pulmões e fígado, além de levar a complicações circulatórias e neurológicas (MANDAL; OGRA; SUZUKI, 2001; ABDUL et al., 2015).

1.1.2. Bário (Ba)

O bário apresenta diversos usos. É utilizado na indústria do petróleo, fabricação de tintas, cerâmicas, vidros e pesticidas. As formas insolúveis de Ba são empregados na medicina em exames de raio-x (BOURGEOIS, 2015).

O bário e os sais de bário insolúveis, como o sulfato de bário, não são considerados tóxicos, enquanto os compostos de bário que podem se dissolver na água, incluindo cloreto de bário, carbonato de bário, nitrato de bário, acetato de bário e sulfato de bário, são tóxicos (BOWEN et al., 2010; TAO et al., 2016).

A principal via de exposição em humanos é através da ingestão de alimentos e água contaminada (BOURGEOIS, 2015), porém a intoxicação aguda por bário não é comum (BOWEN et al., 2010; TAO et al., 2016).

Os mecanismos envolvidos na toxicidade do Ba estão relacionados ao controle metabólico dos níveis de potássio. Altos níveis de bário no sangue resultam na diminuição do potássio no sangue (hipocalcemia), que pode causar efeitos adversos cardiovasculares e musculares, como taquicardia, aumento ou diminuição da pressão arterial, fraqueza muscular e paralisia (EUA, 2007).

1.1.3. Berílio (Be)

O Be é um elemento químico amplamente utilizado na indústria, principalmente na forma de liga metálica, composta de cobre e berílio, na produção de equipamentos eletrônicos, aeronaves e naves espaciais (EUA, 2002; ABRITIS; HARBISON, 2015).

A exposição ocupacional ao berílio é justamente a mais preocupante, pois pode causar problemas pulmonares e de pele, e, quando a exposição é crônica, o indivíduo pode vir a desenvolver a Doença Crônica do Berílio, consequência da resposta imune ao elemento químico (TINKLE et al., 2003).

1.1.4. Bismuto (Bi)

O bismuto elementar é um metal macio, pesado, sólido, quebradiço e insolúvel em água. O bismuto existe nos estados trivalente e pentavalente, sendo o primeiro mais estável e abundante. Muitos compostos de bismuto são insolúveis em água e minimamente absorvidos. Devido à baixa toxicidade típica do bismuto e seus compostos, o uso farmacológico é a principal fonte de informações sobre a potencial toxicidade do bismuto (JONMAIRE, 2015).

Os compostos de Bi têm sido utilizados principalmente em problemas gastrointestinais, incluindo azia, indigestão, náusea, dor de estômago e diarreia (GORDON, 1995). Os sais ou complexos de bismuto utilizados são diversos, incluindo compostos como subnitrito de bismuto, subgalato de bismuto, subsalicilato de bismuto, subcarbonato de bismuto e subcitrato de bismuto (BRADLEY; SINGLETON; PO, 1989).

O mecanismo de ação da toxicidade do bismuto não é totalmente compreendida (JONMAIRE, 2015). Os efeitos tóxicos dependem de cada composto de Bi. Dentre os efeitos tóxicos em humanos atribuídos aos compostos de bismuto, estão: nefropatia, encefalopatia, osteoartropatia, gengivite, estomatite, colite e hepatite (SLIKKERVEER; DE WOLFF, 1989).

1.1.5. Cádmio (Cd)

O Cd ocupa a sétima posição da lista de prioridades de substâncias tóxicas (Tabela 1). A exposição ao cádmio pode ocorrer através ingestão de alimentos ou água contaminada. No entanto, o tabagismo é considerado a fonte de exposição humana mais significativa ao cádmio (BERNHOF, 2013).

Os rins, ossos e pulmões são os tecidos mais afetados pela toxicidade crônica do Cd. Os sintomas do trato respiratório ocorrem naqueles expostos ao fumo ou poeira contendo Cd, exibindo características clínicas de bronquite crônica, enfisema e fibrose pulmonar (JOHRI; JACQUILLET; UNWIN, 2010). O rim é considerado o órgão mais afetado pelo Cd, consequência da deposição deste elemento no órgão, podendo ser observado dano glomerular, proteinúria e glicosúria (JOHRI; JACQUILLET; UNWIN, 2010).

1.1.6. Césio (Cs)

A toxicidade do césio depende diretamente do seu isótopo, sendo o ^{137}Cs radioativo. Essa forma possui a capacidade de se dissolver em água e possui meia vida de decaimento de 30 anos (MIRÓ et al., 2012). O elemento químico é utilizado em aparelhos de radiologia e pela indústria nuclear. Acidentes que provocam o contato com o ^{137}Cs , como ocorrido em Goiânia (DA CRUZ et al., 1994) e Fukushima (AWUAL et al., 2014), são as formas mais comuns de exposição a esse elemento químico.

Os efeitos deletérios que envolvem o Cs estão intimamente envolvidos no fato do elemento químico ocupar o lugar do potássio em processos biológicos (MOORE, 1911; MIRÓ et al., 2012). A exposição ao Cs tem sido associada ao desenvolvimento de câncer na tireoide (EBNER; RITTER; NAVRATIL, 2001; SHAHWAN; ERTEN, 2002).

1.1.7. Chumbo (Pb)

O chumbo foi um dos primeiros metais descobertos. Propriedades únicas do chumbo, como maciez, alta maleabilidade, flexibilidade, baixo ponto de fusão e resistência à corrosão resultaram em seu uso generalizado em diferentes indústrias, como a de automóveis, tintas, cerâmicas, plásticos, etc. (FLORA; GUPTA; TIWARI, 2012).

Os seres humanos também podem ser expostos ao Pb através de alimentação, água e poeira doméstica e através de atividades industriais, como reciclagem de metais e indústria de baterias (BARBOSA JR, 2005).

A exposição prolongada ao chumbo tem sido associada a anemia e aumento na pressão arterial, principalmente em pessoas de meia idade e idade avançada. Danos severos ao cérebro e rins, tanto em adultos quanto em crianças, foram relacionados à exposição à altos níveis de chumbo. Além disto, em mulheres grávidas, a alta exposição ao chumbo pode levar ao aborto espontâneo. Distúrbios sanguíneos e danos ao sistema nervoso são as principais ocorrências em toxicidade por chumbo. (WANI; ARA; USMANI, 2015).

1.1.8. Cobalto (Co)

O cobalto é um componente da cianocobalamina, vitamina essencial (vitamina B12) necessária para a produção dos eritrócitos. Assim, a baixa

ingestão de Co pode levar a anemia (BARCELOUX; BARCELOUX,1999a; PAUSTENBACH et al., 2013).

A exposição ocupacional ao Co é importante, dada às suas inúmeras aplicações na indústria como: produção de metais resistentes e produção de cerâmica e corantes. Nas últimas décadas, o uso de próteses metálicas, contendo Co, criou uma nova fonte de exposição a este elemento (SIMONSEN; HARBAK; BENNEKOU, 2012). Produtos cosméticos como lápis de olho, sombra para os olhos e batom podem apresentar Co em sua composição (BOCCA et al., 2014; LEYSSENS et al., 2017).

As pessoas são expostas também a pequenas quantidades de cobalto, inalando ar contaminado ou consumindo água ou alimentos contaminados (LISON, 2014). Existem poucos relatos de casos relacionados à toxicidade aguda de Co após a ingestão oral. No entanto, a exposição oral subcrônica e crônica humana têm sido associadas principalmente a efeitos hematológicos, tireoidianos e efeitos no sistema cardiovascular (PAUSTENBACH et al., 2013).

1.1.9. Cobre (Cu)

O cobre é um micronutriente essencial, necessário em diversos processos metabólicos (FLEMMING; TREVORS, 1989). O Cu funciona como um cofator e é necessário para propriedades estruturais e catalíticas de diversas enzimas envolvidas em uma série de processos biológicos necessários para o crescimento, desenvolvimento e manutenção (GAETKE; CHOW, 2003).

Este elemento está presente nos centros catalíticos de diferentes enzimas redox e, portanto, sua presença é essencial para a função fisiológica normal, como respiração celular, defesa de radicais livres, síntese de pigmento de melanina, biossíntese de tecido conjuntivo e metabolismo celular do ferro (UAUY; OLIVARES; GONZALEZ,1998).

O cobre está presente em diversos alimentos e a ingestão diária inadequada do elemento não é suficiente para provocar a sua deficiência em humanos (HOFFMAN; PHYLIKY; FLEMING,1988). No entanto, a deficiência de Cu pode ocorrer em casos de cirurgias gastrointestinais, má absorção, como na doença celíaca, ou excesso de ferro e zinco (JAISER; WINSTON, 2010). As manifestações clínicas mais frequentes de deficiência de cobre são anemia, neutropenia e anormalidades ósseas (UAUY, R; OLIVARES; GONZALEZ,1998).

Apesar de ser um elemento essencial, em níveis elevados o Cu se torna tóxico (FLEMMING; TREVORS, 1989). Embora sejam estabelecidos quantidades seguras de cobre em alimentos e água potável, a incidência de intoxicação por cobre na população em geral é baixa. Existem relatos ocasionais de intoxicação aguda, em casos de contaminação de bebidas ou de utilização de recipientes contendo cobre, podendo apresentar sintomas como gosto metálico, náusea, diarreia, icterícia, hemoglobinúria, hematúria, anúria e oligúria (CHUTTANI, et al., 1965; BREMNER, 1998).

A intoxicação crônica provavelmente é a mais preocupante, sendo caracterizada por um acúmulo hepático gradual de cobre que resulta eventualmente em danos no fígado, e, em casos extremos, a morte (BREMNER, 1998).

1.1.10. Estrôncio (Sr)

O estrôncio ocorre naturalmente na crosta terrestre como uma mistura de quatro isótopos estáveis (^{88}Sr , ^{86}Sr , ^{87}Sr e ^{84}Sr) (EUA, 2004). É o elemento traço mais abundante da água oceânica, podendo chegar a 8 mg L^{-1} . A água e alimentos como cereais, grãos e comidas do mar são as principais fonte de exposição ao Sr (CABRERA et al., 1999; COHEN-SOLAL, 2002).

O Sr é um metal divalente e pode atuar de forma mimética ao cálcio. Sua essencialidade é controversa, algumas pesquisas sugerem que o Sr pode reduzir fraturas osteoporóticas, no entanto são necessários mais estudos (NIELSEN, 2004).

Não são relatados efeitos nocivos do estrôncio estável em humanos nos níveis normalmente encontrados no ambiente. A única forma química de estrôncio estável que é muito prejudicial pela inalação é o cromato de estrôncio, mas isso se deve ao crômio e não ao próprio estrôncio. Problemas com o crescimento ósseo podem ocorrer em crianças expostas à níveis altos de estrôncio, especialmente se a dieta for pobre em cálcio e proteína (EUA, 2004).

1.1.11. Lítio (Li)

A exposição ao lítio por meio da água potável ocorre em países da América do Sul, como Argentina (CONCHA et al., 2010) e Chile (ZALDIVAR, 1980) com diferentes concentrações do metal. Além desses, países como

Estados Unidos (Estado do Texas), Japão, Inglaterra e Áustria também apresentaram valores altos de Li na água de beber (KABACS et al., 2011; KAPUSTA et al., 2011; BLÜML et al., 2013; SUGAWARA et al., 2013).

O sal de lítio é utilizado no tratamento da bipolaridade, causando a exposição ao Li. O consumo desse elemento pode causar diminuição da produção dos hormônios tireoidianos, o que acarreta em hipotireoidismo e formação de bócio (GRANDJEAN; AUBRY, 2009), e, por isso, a monitorização terapêutica deste elemento químico é importante.

1.1.12. Magnésio (Mg)

O Mg é um elemento químico essencial para a manutenção da homeostasia, atuando em funções fisiológicas do cérebro, coração e músculos esqueléticos (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015). Dezenas de enzima dependem do Mg como cofator ou ativador (EBEL; GÜNTHER, 1980; DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015).

A deficiência de Mg está associada à depressão (SOWA-KUĆMA et al., 2013), além de estar sendo relacionada a sua ausência com a presença de inflamação (NIELSEN, 2018). Foi encontrada uma associação entre a presença de Mg na dieta e a diminuição da ocorrência eventos cardiovasculares, como doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral e mortalidade por doença cardíaca (QU et al., 2013).

Apesar de rara, a hipermagnesemia (excesso de Mg no sangue) pode ser observada. Dentre as consequências estão dor de cabeça, náusea, vômito, podendo causar ainda problemas cardíacos graves, como braquicardia e hipotensão. A forma mais grave pode causar coma e parada cardiorrespiratória (DE BAAIJ; HOENDEROP; BINDELS, 2015). Uma das formas de tratamento do excesso de Mg é a administração de sais de cálcio, devido ao seu antagonismo nos efeitos cardíacos (RUDE, 2009).

1.1.13. Manganês (Mn)

O manganês é um elemento essencial em diversos processos biológicos, como funcionamento do sistema imunológico, crescimento ósseo e do tecido conjuntivo, coagulação do sangue, metabolismo de aminoácidos, lipídios, proteínas e carboidratos (ERIKSON; ASCHNER, 2003; ERIKSON et al., 2005;

ASCHNER, 2007). Além disso, atua como cofator em enzimas antioxidantes presentes no cérebro (HURLEY; KEEN, 1987; ASCHNER, 2007).

Por outro lado, em altas concentrações, o Mn pode ser neurotóxico e está associado ao aparecimento de sintomas parecidos com a doença de parkinson. A exposição a altas concentrações de Mn está associado principalmente ao ambiente ocupacional. Ademais, pode-se observar déficits cognitivos, como comprometimento na memória e redução na capacidade de aprendizado (JOSEPHS, 2005; ASCHNER, 2007).

1.1.14. Mercúrio (Hg)

O mercúrio pode sofrer biomagnificação (acúmulo ao longo da cadeia trófica) e bioacumulação. Isso ocorre devido ao ciclo do mercúrio, onde o elemento químico está em sua forma Hg^{2+} dissolvido na água ou no sedimento de corpos hídricos, podendo ser transformado pela microbiota em Hg^0 , e ser evaporado, ou ser transformado em metilmercúrio. Os peixes ingerem o metilmercúrio por meio da alimentação, e assim ocorre a sua bioacumulação. Ao longo da cadeia alimentar, ocorre a biomagnificação do metilmercúrio (DRISCOLL et al., 1994).

Assim, o ser humano pode entrar em contato com o mercúrio por meio da ingestão de peixes (metilmercúrio), ingestão da água (Hg^{2+} ou metilmercúrio) e inalação do mercúrio elementar (Hg^0) pelo garimpo de ouro ou por atividade vulcânica (DRISCOLL et al., 1994; STEPHEN, 2015).

Os efeitos da intoxicação aguda ao Hg dependem da sua forma, dosagem e via de exposição, contudo todas as suas formas apresentam toxicidade (STEPHEN, 2015). Quando ingerido, pode causar desde vômito com sangue, dor abdominal ou até a morte (SONG; LI, 2007). A inalação do Hg pode causar dor de cabeça, tosse e problemas pulmonares, como fibrose pulmonar (ASANO et al., 2000). Na intoxicação crônica podem ocorrer problemas relacionados aos rins e ao sistema nervoso central (STEPHEN, 2015).

1.1.15. Níquel (Ni)

O níquel é um elemento metálico que está naturalmente presente na crosta terrestre. Devido às suas propriedades físicas e químicas, o níquel e seus compostos são amplamente utilizados na indústria moderna (DENKHAUS;

SALNIKOW, 2002). O níquel é utilizado na produção de aço inoxidável, ligas de níquel e ferro fundido de níquel que são usados em moedas, equipamentos elétricos, ferramentas, máquinas, armamentos, eletrodomésticos e utensílios domésticos (BARCELOUX; BARCELOUX, 1999b).

A essencialidade do Ni ainda não é muito bem elucidada. No entanto, a sua deficiência pode prejudicar a absorção de ferro no intestino. Além disto, baixa ingestão de Ni está associada a diminuição da atividade de enzimas que participam do metabolismo de carboidratos e aminoácidos. Acredita-se também que seja importante para a microbiota intestinal. (DENKHAUS; SALNIKOW, 2002).

A exposição humana ao níquel ocorre principalmente por inalação e ingestão (DENKHAUS; SALNIKOW, 2002). O níquel pode entrar na cadeia alimentar através da absorção pelas plantas e da lixiviação do níquel de equipamentos de processamento e utensílios (BARCELOUX; BARCELOUX, 1999b).

A inalação de pós contendo níquel em ambientes ocupacionais pode resultar em exposições mais altas ao níquel, associadas à toxicidade e carcinogenicidade no trato respiratório. O efeito mais comum do níquel na população em geral é a dermatite de contato após a exposição dérmica (PRUEITT; GOODMAN, 2015).

1.1.16. Rubídio (Rb)

Este elemento é amplamente distribuído em depósitos minerais e pode ser extraído de pedras como lepidolita (FIEVE, 1973). O rubídio é utilizado para aplicações químicas e eletrônicas, além de ser utilizado em fogos de artifício, devido a sua coloração roxa (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2005). Este elemento pode ser obtido na dieta através de alimentos como frutas, vegetais (especialmente aspargos), aves, peixes (NIELSEN, 2003).

Como o rubídio se assemelha ao potássio, ele pode ter um papel semelhante ao mesmo (NIELSEN, 2003). O rubídio pode atuar benéficamente como um substituto do potássio em casos de deficiência (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2005).

No entanto, sua toxicidade também está relacionada a sua ação mimética ao potássio. O mecanismo para a toxicidade do rubídio provavelmente está na

substituição ineficiente do potássio em funções bioquímicas críticas, podendo ser observadas sinais e sintomas de arritmia cardíaca e convulsões generalizada (NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 2005; MELTZER, 1991).

1.1.17. Selênio (Se)

O elemento químico selênio é um nutriente essencial de fundamental importância para a biologia humana (RAYMAN, 2000). A grande importância biológica do selênio está relacionada à sua presença em sítios ativos de diversas enzimas e proteínas (KIELISZEK; BŁAŻEJAK, 2013).

O Se faz parte das chamadas selenoproteínas, as quais são selênio dependentes e contém selenocisteína em seus sítios ativos, possuindo funções enzimáticas importantes no organismo (O'DELL; SUNDE, 1997), como a função antioxidante, desempenhando este papel através de enzimas como a glutatationa peroxidase (GPx) (SPALLHOLZ; BOYLAN; LARSEN, 1990).

A dieta é a principal fonte pela qual os humanos obtêm selênio e, assim, o nível de ingestão deste elemento depende da sua concentração nos alimentos consumidos (VALDIGLESIAS et al., 2010).

A deficiência ao Se, pode ocorrer em áreas onde existem baixas disponibilidades deste elemento no solo. A baixa ingestão de Se, está associada a cardiomiopatias da chamada Doença de Keshan, observada em determinadas áreas da China (YANG et al., 1988; WHO, 1996).

A exposição crônica ao Se é caracterizado principalmente por perda de cabelo e alterações na morfologia das unhas (YANG et al., 1983; WHO, 1996). A toxicidade deste elemento está associada a oxidação de grupos sulfidríla, o que pode resultar no efeito inibitório da biossíntese de proteínas (WHO, 1996).

1.1.18. Tálio (Tl)

O Tl é um elemento não essencial, não desempenhando nenhum papel no metabolismo humano, vegetal ou animal (CVJETKO; CVJETKO; PAVLICA, 2010). Este elemento é amplamente distribuído no ambiente, embora geralmente esteja presente em concentrações muito baixas (GALVÁN-ARZATE; SANTAMARÍA, 1998).

O tálio é obtido como subproduto do processo de refino de ferro, cádmio e zinco. O pó de combustão dessa indústria é processado para recuperar

quantidades comerciais do metal e posteriormente utilizado como catalisador em certas ligas, lentes ópticas, joias, termômetros de baixa temperatura, semicondutores e corantes (GALVÁN-ARZATE; SANTAMARÍA, 1998).

Além disso, os sais de tálio ainda são utilizados como raticidas e inseticidas em alguns países (GALVÁN-ARZATE; SANTAMARÍA, 1998). Embora sejam reconhecidos como tóxicos, os compostos de tálio ainda estão disponíveis em alguns países (LUCKIT et al., 1990; GALVÁN-ARZATE; SANTAMARÍA, 1998).

O mecanismo exato de toxicidade do Tl não é bem estabelecido. O tálio interfere na produção de energia em etapas essenciais da glicólise, do ciclo de Krebs e da fosforilação oxidativa. Efeitos adicionais incluem inibição da Na^+/K^+ -ATPase e ligação a grupos sulfidríla (HOFFMAN, 2003).

Os sintomas da intoxicação por tálio são diversos e inespecíficos sendo que a característica mais proeminente da intoxicação é a perda de cabelo (CVJETKO; CVJETKO; PAVLICA, 2010).

1.1.19. Zinco (Zn)

O Zn é um elemento químico essencial, fundamental para muitos processos biológicos responsáveis pela homeostasia (SANDSTEAD, 1995), sendo cofator ou componente de mais de 200 metaloenzimas (JOHNSON, 2015). A deficiência de Zn pode levar ao retardo de crescimento, hipogonadismo masculino, alterações da pele, falta de apetite, dentre outras complicações ligadas ao sistema imunológico (PRASAD, 1996). Por isso, quando a deficiência de zinco é detectada, recomenda-se a suplementação (WHO, 2003).

A toxicidade aguda ao Zn está associada a ingestão acidental ou proposital de sais de zinco, utilizados na suplementação. Pode ocorrer febre, náusea, vômito, cólicas estomacais e diarreia (WHO, 2003). A toxicidade crônica está relacionada com a suplementação oral prolongada, podendo levar a diminuição da absorção de outros metais, como cobre, magnésio e cádmio, levando a sinais e sintomas da deficiência de cobre e magnésio e diminuindo a absorção do cádmio (elemento tóxico) (JOHNSON, 2015).

1.2. Biomonitoramento Humano

De acordo com o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), o Biomonitoramento Humano (BH) é definido como um método para avaliar a exposição humana às substâncias químicas, através da mensuração da própria substância e/ou metabólitos ou produtos de reação em matrizes biológicas (EUA, 2005).

O uso de indicadores de exposição biológica desenvolveu-se ao longo das últimas décadas, em particular no contexto ocupacional, mas também para avaliar os níveis de poluentes ambientais na população em geral (NISSE et al., 2017). Assim, análises das concentrações dos elementos químicos na urina, sangue ou cabelo têm sido cada vez mais utilizadas, para fins de monitorar a exposição (CORNELIS; NORDBERG, 2014).

Programas de biomonitoramento humano vêm sendo implantados principalmente em países desenvolvidos, como Estados Unidos (*National Health and Nutrition Examination Survey*, NHANES) (EUA, 2014), Canadá (*Canadian Health Measures Survey*, CHMS) (CANADÁ, 2013) e Alemanha (*German Environmental Surveys*, GerES) (BECKER et al., 2007; SCHULZ et al., 2007). Estes programas visam acompanhar a exposição de crianças e adultos através da mensuração de elementos químicos e outras substâncias em amostras biológicas.

Segundo Angerer, Ewers e Wilhelm (2007), para que o biomonitoramento seja efetivo, os materiais biológicos devem ser facilmente acessíveis, em quantidades suficientes, sob condições de rotina e sem desconforto e risco para a saúde do indivíduo.

O momento da coleta, principalmente de sangue, pode ser uma etapa crítica do BH. Como observado por Gouveia e colaboradores (2014), os indivíduos alvos de uma pesquisa podem demonstrar baixa aceitabilidade para doação do material biológico, como o sangue, quando coletado por punção venosa, fato observado principalmente em crianças. Entretanto, para coleta de sangue capilar observa-se uma maior aceitação. Dentre outras dificuldades encontradas, estes mesmos autores destacam as dificuldades logísticas, como o armazenamento e transporte das amostras, sendo este mais um dos desafios que devem ser levados em conta para fins de otimização nos estudos de

biomonitoramento humano, principalmente em países com ampla extensão territorial como o Brasil (GOUVEIA et al., 2014).

Neste sentido, para facilitar as coletas de sangue capilar, encontram-se as técnicas como o DBS e o VAMS, que vêm ganhando destaque como alternativas para simplificar o processo de coleta, transporte e armazenamento das amostras biológicas, principalmente em estudos de grande extensão populacional.

1.3. Dried Blood Spot (DBS)

Um dos sistemas de coleta de sangue capilar mais utilizados até o momento é o *Dried Blood Spot* (DBS) (Figura 1). Este sistema consiste na coleta de pequenas gotas de sangue através de uma picada no dedo ou calcanhar, utilizando um suporte de papel-filtro (MCDADE; WILLIAMS; SNODGRASS, 2007).

Figura 1. Imagens de coleta por *Dried Blood Spot* e procedimento de perfuração do cartão, para determinação do volume amostrado



Fonte: Google imagens

Em 1963, foi proposto pela primeira vez a coleta de gotas de sangue utilizando um papel filtro. O sangue seco no papel (DBS) foi usado como amostra clínica para triagem da fenilcetonúria em recém-nascidos no Reino Unido. Devido às suas vantagens inerentes, este método tem se tornado cada vez mais

popular nos últimos anos, sendo proposto em uma ampla variedade de contextos bioanalíticos (GUTHRIE; SUSI, 1963; ARAMENDÍA et al., 2012).

As principais vantagens do uso do DBS são: o volume de sangue reduzido em comparação com a punção venosa convencional; diminuição do risco potencial de contaminação bacteriana e/ou hemólise, quando comparado com o método tradicional; a coleta de sangue é fácil, minimamente invasiva e mais econômica; e, a depender da substância de análise, as manchas de sangue podem ser conservadas por longos períodos (GRÜNER; STAMBOULI; ROSS, 2015; GUPTA; MAHAJAN, 2018). Além disto, os cartões contendo a amostra, são fáceis de armazenar e transportar e podem ser utilizadas na criação de biobancos (RESANO et al., 2018).

No Brasil, o uso do DBS é empregado no chamado “Teste do Pezinho”, utilizado para a triagem da Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênita, Fibrose Cística e Anemia Falciforme, exigido por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN), criado e implementado pela Portaria do Ministério da Saúde MG/MS n.º 822/01 (BRASIL, 2001), tendo como objetivo detectar e tratar precocemente estas doenças (DA SILVA; LACERDA, 2003).

Ao contrário de muitas situações de diagnóstico clínico, nas quais são necessárias apenas informações qualitativas ou de triagem, as análises quantitativas utilizando este sistema ainda apresentam desafios analíticos (RESANO et al., 2018).

As principais desvantagens utilizando o DBS estão relacionadas ao chamado efeito do hematócrito (porcentagem de volume de células sanguíneas no sangue total) e à não homogeneidade do analito (também chamado de efeito cromatográfico) (SIMÕES, 2016).

O hematócrito determina a viscosidade do sangue e, portanto, afeta a difusão do mesmo no papel filtro, assim, diferenças no hematócrito entre as amostras resultam na amostragem de volumes de sangue inconstantes e, portanto, um viés de ensaio. Para contornar este problema, é utilizado um perfurador, o que possibilita determinar o volume da área perfurada (DENNIFF; SPOONER, 2010; KESEL, 2014; KOK; FILLET, 2018).

No entanto, é relatada a não-homogeneidade dos analitos através da mancha de sangue, devido a uma possível interação do analito e/ou do sangue com o papel filtro, o que também afeta a quantificação dos compostos de

interesse, caso, por meio de um perfurador, somente uma parte da mancha de sangue seja analisada (DENNIFF; SPOONER, 2010; KESEL, 2014; KOK; FILLET, 2018).

Para poder evitar esta influência na distribuição não uniforme dos analitos através do papel, a forma mais simples é a análise da mancha total do DBS, em vez de utilizar apenas uma porção perfurada. Entretanto, ao se analisar a mancha total de sangue, significa que não será possível reanalisar a amostra, a não ser que exista uma segunda mancha que corresponda a uma réplica igual a primeira (LI; TSE, 2010; KESEL et al., 2013; SIMÕES, 2016).

Por outro lado, a análise da totalidade da mancha envolve necessariamente a aplicação de um volume exato de sangue nos cartões, através da utilização de uma pipeta, por exemplo, o que implica que a coleta deve ser realizada preferencialmente em ambiente controlado e por pessoal qualificado (LI; TSE, 2010; KESEL et al., 2013; SIMÕES, 2016).

Além das desvantagens do chamado efeito do hematócrito e da não homogeneidade dos analitos, o uso do DBS para a análise de elementos químicos apresenta um outro desafio, que é a utilização de perfuradores, produzidos de materiais metálicos, os quais eventualmente podem contaminar as amostras para determinados analitos (KOK; FILLET, 2018).

1.4. VAMS (Volumetric Absorptive Microsampling)

Diante das limitações apresentadas frente a utilização do DBS, outros dispositivos de microamostragem foram desenvolvidos, como o VAMS (Figura 2) (*Volumetric Absorptive Microsampling*, em português microamostragem volumétrica absorptiva).

Figura 2. À esquerda, procedimento de coleta com o VAMS e, à direita, dispositivo VAMS em sua embalagem comercial, após a coleta da amostra



Fonte: Neoteryx® (CA, USA).

O VAMS é um dispositivo recém introduzido no mercado e comercializado pela Neoteryx® (CA, USA). O dispositivo consiste em uma ponta branca absorvente ligada a uma haste de plástico. A ponta hidrofílica porosa foi projetada para absorver por capilaridade um volume fixo de amostra, com capacidade de absorção de 10 ou 20 μL de matriz biológica, a depender da apresentação do fabricante (DENNIFF; SPOONER, 2014; SPOONER et al., 2015; KOK; FILLET, 2018).

Uma de suas vantagens com relação ao DBS, está na capacidade de absorver um volume fixo de sangue, independentemente do hematócrito (SPOONER et al., 2015). Além disto, a coleta com o VAMS não apresenta o efeito da não homogeneidade do analito, uma vez que todo o polímero absorvente é utilizado para o processar a amostra, podendo esta também ser considerada uma limitação do dispositivo, pois são necessárias mais de uma coleta para um mesmo indivíduo, caso seja necessário reanalisar a amostra, já que o mesmo só pode ser processado por uma única vez (KOK; FILLET, 2018).

Ademais, o VAMS não necessita do perfurador como no caso do DBS, retirando uma fonte de contaminação importante para análises quantitativas de elementos químicos (KOK; FILLET, 2018).

O VAMS, assim como o DBS, oferece vantagens, como: (a) simplificação da coleta de amostras, (b) coleta minimamente invasiva de sangue capilar através de picada no dedo ou no calcanhar, (c) amostragem de volumes reduzidos de fluidos biológicos, (d) simplificação dos métodos de preparo de amostra, (e) melhor conservação da amostra sob condições ambientais devido

ao efeito estabilizador do DBS e VAMS, (f) redução de espaço e custos de armazenamento e transporte e (g) transporte facilitados das amostras para o laboratório (BOLEA-FERNANDEZ et al., 2016; KIP et al., 2017).

A coleta de sangue pode ser realizada através da picada no dedo. A ponta do VAMS, de 10 ou 20 μL , deve ser encostado no sangue, em um ângulo de 45° , até seu completo preenchimento em poucos segundos. Esta é uma etapa importante, pois deve-se evitar mergulhar toda a ponteira do VAMS no sangue para evitar a amostragem de um volume maior (KOK; FILLET, 2018).

Apesar do VAMS ter sido desenvolvido principalmente para coleta de sangue, alguns autores têm empregado o VAMS para coleta de outras matrizes biológicas. Mercolini e colaboradores (2016) validaram uma metodologia para determinação de catinona e análogos em plasma, urina e saliva. Protti e colaboradores (2018) também obtiveram êxito para determinação de oxicodona e seus principais metabólitos em plasma e urina.

Após a coleta, o dispositivo deve passar pelo processo de secagem, de 2 a 3 horas, conforme a orientação do fabricante, geralmente feito em temperatura ambiente. Por seguinte, os analitos devem ser extraídos para a sua quantificação. Assim, deve ser feita a seleção do solvente. Nos estudos preliminares com VAMS, as soluções extratoras empregadas tem variado desde o uso somente de água, até o uso de solventes orgânicos (KOK; FILLET, 2018).

Após a seleção do solvente, devem ser otimizadas as condições de extração dos analitos. Idealmente, o procedimento de extração deve resultar em uma recuperação máxima e reproduzível dos analitos de interesse, com baixa recuperação de outros compostos, para minimizar os efeitos da matriz. As condições ideais vão depender dos analitos de interesse e da técnica de análise. (KOK; FILLET, 2018).

Apesar de relativamente novo no mercado, o VAMS já é aplicado em diversas áreas de estudo, como em estudos de farmacocinética (LUO et al., 2015), monitoramento terapêutico (MARAHTTA et al., 2016), determinação de drogas ilícitas (PROTTI et al., 2017), metabolômica (CALA; MEESTERS, 2017) e determinação de proteínas (ANDERSEN et al., 2018). Em algumas áreas o uso da técnica ainda tem sido pouco explorada, como no caso da determinação de elementos químicos, possuindo apenas quatro publicações até o presente momento (Tabela 2).

Tabela 2. Estudos prévios utilizando VAMS para a determinação de elementos químicos

Elemento químico	Matriz analisada	Técnica	Referência
Ti, V, Co, Sr e Zr	Sangue total Venoso	ICP-MS/MS	BOLEA-FERNANDEZ et al., 2016
Fe	Sangue total Venoso/Sangue capilar	MC-ICP-MS	ANOSHKINA; COSTAS-RODRÍGUEZ; VANHAECKE, 2017
Be, V, Cr, Mn, Cu, As, Se, Cd, Sb, Tl e Pb.	Sangue total Venoso	hTISIS-ICP-MS	CAÑABATE et al., 2017
Co	Sangue total Venoso	q-ICP-MS	CAPIAU et al., 2019

Fonte: Autor.

A primeira proposta para análise de elementos químicos empregando o VAMS foi elaborada por Bolea-Fernandez e colaboradores (2016). No estudo foi desenvolvida e validada uma metodologia para análise de metais liberados por próteses metálicas no sangue, utilizando um ICP-MS/MS. Os analitos estudados foram: titânio (Ti), vanádio (V), cobalto (Co), estrôncio (Sr) e zircônio (Zr). Nesse sentido, Anoshkina, Costas-Rodríguez e Vanhaecke (2017) propuseram uma metodologia para determinação isotópica do ferro no sangue total por MC-ICP-MS, além de avaliar sua aplicabilidade em análises de sangue capilar.

Uma das desvantagens do uso do VAMS está no pequeno volume disponível para ser analisado por ICP-MS, assim, Cañabate e colaboradores (2017) desenvolveram uma metodologia empregando o chamado Sistema integrado de introdução de amostras com tocha de alta temperatura (hTISIS) por ICP-MS, permitindo assim, a análise de pequenos volumes de sangue e a quantificação de um número maior de elementos químicos.

Mais recentemente Capiou e colaboradores (2019) desenvolveram uma metodologia para determinação de cobalto (Co) liberado por próteses metálicas, utilizando um q-ICP-MS, com objetivo de tornar a técnica menos complexa que a metodologia proposta por Bolea-Fernandez e colaboradores (2016).

6. CONCLUSÃO

No presente trabalho foi desenvolvido e validado um método utilizando o dispositivo VAMS para determinação de Li, Be, Mg, Mn, Co, Ni, Zn, Cu, As, Se, Rb, Sr, Cd, Cs, Ba, Hg, Tl, Pb e Bi em sangue total por ICP-MS, sendo assim, atingidos os objetivos propostos inicialmente. O método desenvolvido é uma opção para simplificar os processos de coleta de sangue e de preparo de amostra, sendo uma boa alternativa para estudos de biomonitoramento humano em larga escala em populações vulneráveis, principalmente em países com vasta extensão geográfica e áreas de difícil acesso, como o Brasil.

O método apresentou valores adequados de linearidade, limite de detecção e quantificação, bem como valores satisfatórios de recuperação e precisão.

Um processo simples de descontaminação dos dispositivos VAMS mostrou a possibilidade de reutilização dos mesmos, fato este que diminuirá os custos totais de análise.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL, K. S. M. et al. Arsenic and human health effects: A review. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 40, n. 3, p. 828-846, 2015.

ABEDIN, M.; COTTER-HOWELLS, J.; MEHARG, A. A. Arsenic uptake and accumulation in rice (*Oryza sativa* L.) irrigated with contaminated water. **Plant and soil**, v. 240, n. 2, p. 311-319, 2002.

ABRITIS, A. J.; HARBISON, R. D. In HARBISON, R. D.; BOURGEOIS, M. M.; JOHNSON, G. T. (Ed.). SECTION II: METALS AND METALLOIDS. 9:

BERYLLIUM. **Hamilton and Hardy's industrial toxicology**, John Wiley & Sons, ed. 6, p. 63-64, 2015.

ANDERSEN, I. K. L. et al. Volumetric absorptive MicroSampling vs. other blood sampling materials in LC–MS-based protein analysis—preliminary investigations. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 156, p. 239-246, 2018.

ANGERER, J.; EWERS, U.; WILHELM, M. Human biomonitoring: state of the art. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 210, n. 3-4, p. 201-228, 2007.

ANOSHKINA, Y.; COSTAS-RODRÍGUEZ, M.; VANHAECKE, F. Iron isotopic analysis of finger-prick and venous blood by multi-collector inductively coupled plasma-mass spectrometry after volumetric absorptive microsampling. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 32, n. 2, p. 314-321, 2017.

ARAMENDÍA, M. et al. Direct trace-elemental analysis of urine samples by laser ablation-inductively coupled plasma mass spectrometry after sample deposition on clinical filter papers. **Analytical chemistry**, v. 84, n. 20, p. 8682-8690, 2012.

ASANO, S. et al. Acute inorganic mercury vapor inhalation poisoning. **Pathology International**, v. 50, n. 3, p. 169-174, 2000.

ASCHNER, M. et al. Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 221, n. 2, p. 131-147, 2007.

AWUAL, M. R. et al. Radioactive cesium removal from nuclear wastewater by novel inorganic and conjugate adsorbents. **Chemical Engineering Journal**, v. 242, p. 127-135, 2014.

BARBOSA JR., F. et al. A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. **Environmental health perspectives**, v. 113, n. 12, p. 1669-1674, 2005.

BARBOSA JR., F. et al. Elevated blood lead levels in a riverside population in the Brazilian Amazon. **Environmental research**, v. 109, n. 5, p. 594-599, 2009.

BARCELOUX (a), D. G.; BARCELOUX, D. Cobalt. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, v. 37, n. 2, p. 201-216, 1999.

BARCELOUX (b), D. G.; BARCELOUX, Donald. Nickel. **Journal of Toxicology: Clinical Toxicology**, v. 37, n. 2, p. 239-258, 1999.

BATISTA, B. L. et al. Reference concentrations for trace elements in urine for the Brazilian population based on q-ICP-MS with a simple dilute-and-shoot procedure. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 8, p. 1406-1413, 2009.

BECKER, K. et al. German Environmental Survey (GerES): human biomonitoring as a tool to identify exposure pathways. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 210, n. 3-4, p. 267-269, 2007.

BERNHOF, R. A. Cadmium toxicity and treatment. **The Scientific World Journal**, v. 2013, 2013.

BLÜML, V. et al. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. **Journal of psychiatric research**, v. 47, n. 3, p. 407-411, 2013.

BOCCA, B et al. Toxic metals contained in cosmetics: a status report. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 68, n. 3, p. 447-467, 2014.

BOLEA-FERNANDEZ, E. et al. Determination of ultra-trace amounts of prosthesis-related metals in whole blood using volumetric absorptive micro-sampling and tandem ICP–Mass spectrometry. **Analytica chimica acta**, v. 941,

p. 1-9, 2016.

BOURGEOIS, M. M. In HARBISON, R. D.; BOURGEOIS, M. M.; JOHNSON, G. T. (Ed.). SECTION II: METALS AND METALLOIDS. 8: BARIUM. **Hamilton and Hardy's industrial toxicology**, John Wiley & Sons, ed. 6, p. 57-62, 2015.

BOWEN, L. N. et al. Elementary, my dear Dr. Allen: the case of barium toxicity and Pa Ping. **Neurology**, v. 74, n. 19, p. 1546-1549, 2010.

BRADLEY, B.; SINGLETON, M.; PO, A. L. W. Bismuth toxicity—a reassessment. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, v. 14, n. 6, p. 423-441, 1989.

BRASIL. Portaria GM/MS n.º 822, de 06 de junho de 2001. **Instituição do Programa Nacional de Triagem Neonatal, no âmbito do Sistema Único de Saúde, para Fenilcetonúria, Hipotireoidismo Congênito, Fibrose Cística e Hemoglobinopatias**. Ministério da Saúde, 2001.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 27, DE 17 DE MAIO DE 2012. **Dispõe sobre os requisitos mínimos para a validação de métodos bioanalíticos empregados em estudos com fins de registro e pós-registro de medicamentos**. Órgão emissor: AVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2012. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/33880/2568070/rdc0027_17_05_2012.pdf/c6edeb56-200d-4482-8a19-99fa11c33fd3. Acesso em 25 de outubro de 2018, às 11h.

BRASIL. IBAMA (Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis). Laudo Técnico Preliminar: Impactos ambientais decorrentes do desastre envolvendo o rompimento da barragem de Fundão, em Mariana, Minas Gerais. 2015. Disponível em: https://www.ibama.gov.br/phocadownload/barragemdefundao/laudos/laudo_tecnico_preliminar_ibama.pdf. Acesso em 22 de novembro de 2018, às 15h.

BREMNER, I. Manifestations of copper excess. **The American journal of clinical nutrition**, v. 67, n. 5, p. 1069-1073, 1998.

CABRERA, W. E. et al. Strontium and bone. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 14, n. 5, p. 661-668, 1999.

CALA, M. P.; MEESTERS, R. J. W. Comparative study on microsampling techniques in metabolic fingerprinting studies applying gas chromatography–MS analysis. **Bioanalysis**, v. 9, n. 17, p. 1329-1340, 2017.

CANADÁ. Health Canada. Second Report on Human Biomonitoring of Environmental Chemicals in Canada: Results of the Canadian Health Measures Survey Cycle 2 (2009-2011). **Health Canada**, Ottawa, Ontario, 2013. Disponível em: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/environmental-contaminants/second-report-human-biomonitoring-environmental-chemicals-canada-health-canada-2013.html>. Acesso em 20 de novembro de 2018, às 13h.

CAÑABATE, Á. et al. Analysis of whole blood by ICP-MS equipped with a high temperature total sample consumption system. **Journal of Analytical Atomic Spectrometry**, v. 32, n. 1, p. 78-87, 2017.

CAPIAU, S. et al. Development, validation and application of an inductively coupled plasma–Mass spectrometry method to determine cobalt in metal-on-metal prosthesis patients using volumetric absorptive microsampling. **Talanta**, 2019.

CARAN, N. C. C. **Avaliação sistemática do uso do Dried Blood Spot para determinação de elementos químicos em sangue capilar visando estudos de biomonitoramento no Brasil**. 2016. Dissertação (Mestrado em Toxicologia) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016. Acesso em 05 de novembro de 2019, às 15 horas.

CHRISTENSEN, J. Human exposure to toxic metals: factors influencing interpretation of biomonitoring results. **Science of the total environment**, v. 166, n. 1-3, p. 89-135, 1995.

CHUTTANI, H. K. et al. Acute copper sulfate poisoning. **The American journal of medicine**, v. 39, n. 5, p. 849-854, 1965.

COHEN-SOLAL, M. Strontium overload and toxicity: impact on renal osteodystrophy. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 17, n. 2, p. 30-34, 2002.

CONCHA, G. et al. High-level exposure to lithium, boron, cesium, and arsenic via drinking water in the Andes of northern Argentina. **Environmental science & technology**, v. 44, n. 17, p. 6875-6880, 2010.

CORNELIS, R.; NORDBERG, M. In NORDBERG, G. F.; FOWLER, B. A.; NORDBERG, M. Chapter 2 General Chemistry, Sampling, Analytical Methods, and Speciation. **Handbook on the Toxicology of Metals, Academic press, Elsevier**, ed. 4, v. 1, p. 11-38, 2014.

CVJETKO, P.; CVJETKO, I.; PAVLICA, M. Thallium toxicity in humans. **Archives of Industrial Hygiene and Toxicology**, v. 61, n. 1, p. 111-119, 2010.

DA CRUZ, A. D. et al. Human micronucleus counts are correlated with age, smoking, and cesium-137 dose in the Goiania (Brazil) radiological accident. **Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects**, v. 313, n. 1, p. 57-68, 1994.

DA SILVA, M. B. G. M.; LACERDA, M. R. "Teste do Pezinho": Por que coletar na alta hospitalar?. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 5, n. 2, 2003.

DE BAAIJ, J. H. F.; HOENDEROP, J. G. J.; BINDELS, R. J. M. Magnesium in man: implications for health and disease. **Physiological reviews**, v. 95, n. 1, p. 1-46, 2015.

DE KESEL, P. M. M.; LAMBERT, W. E.; STOVE, C. P. Does volumetric absorptive microsampling eliminate the hematocrit bias for caffeine and paraxanthine in dried blood samples? A comparative study. **Analytica chimica acta**, v. 881, p. 65-73, 2015.

DENKHAUS, E.; SALNIKOW, K. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 42, n. 1, p. 35-56, 2002.

DENNIFF, P.; SPOONER, N. The effect of hematocrit on assay bias when using DBS samples for the quantitative bioanalysis of drugs. **Bioanalysis**, v. 2, n. 8, p. 1385-1395, 2010.

DENNIFF, P.; SPOONER, N. Volumetric absorptive microsampling: a dried sample collection technique for quantitative bioanalysis. **Analytical chemistry**, v. 86, n. 16, p. 8489-8495, 2014.

DRISCOLL, C. T. et al. The mercury cycle and fish in the Adirondack lakes. **Environmental Science & Technology**, v. 28, n. 3, p. 136-143, 1994.

EBEL, H.; GÜNTHER, T. Magnesium metabolism: a review. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 18, n. 5, p. 257-270, 1980.

EBNER, A. D.; RITTER, J. A.; NAVRATIL, J. D. Adsorption of cesium, strontium, and cobalt ions on magnetite and a magnetite– silica composite. **Industrial & engineering chemistry research**, v. 40, n. 7, p. 1615-1623, 2001.

ESTEBAN, M.; CASTAÑO, A. Non-invasive matrices in human biomonitoring: a review. **Environment international**, v. 35, n. 2, p. 438-449, 2009.

ERIKSON, K. M. et al. Interactions between excessive manganese exposures and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. **Environmental toxicology and pharmacology**, v. 19, n. 3, p. 415-421, 2005.

ERIKSON, K. M.; ASCHNER, M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. **Neurochemistry international**, v. 43, n. 4-5, p. 475-480, 2003.

EUA. Toxicological Profile for Beryllium. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)**, 2002. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp4.pdf>. Acesso em 18 de novembro de 2018, às 15h.

EUA. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR STRONTIUM. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)**, 2004. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp159.pdf>. Acesso em 10 de novembro de 2019, às 22h.

EUA. CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Third National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. National Center for Environmental Health, **Centers for Disease Control and Prevention**, Atlanta, Georgia, USA, 2005. Disponível em: https://www.jhsph.edu/research/centers-and-institutes/center-for-excellence-in-environmental-healthtracking/Third_Report.pdf. Acesso em 20 de novembro de 2018, às 13h.

EUA. TOXICOLOGICAL PROFILE FOR BARIUM AND BARIUM COMPOUNDS. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Public Health Service, **Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)**, 2007. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp24.pdf>. Acesso em 10 de novembro de 2019, às 22h.

EUA. CDC (Centers for Disease Control). About the National Health and Nutrition Examination Survey. National Center for Environmental Health, **Centers for Disease Control and Prevention**, Atlanta, Georgia, USA, 2014. Disponível em: https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/about_nhanes.htm. Acesso em 20 de novembro de 2018, às 15h.

EUA. ATSDR's Substance Priority List. Division of Toxicology and Human Health Sciences, **ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)**, Atlanta, Georgia, USA, 2017. Disponível em: <https://www.atsdr.cdc.gov/spl/index.html#2017spl>. Acesso em 22 de novembro de 2018, às 17h.

FIEVE, R. R. et al. Rubidium: biochemical, behavioral, and metabolic studies in humans. **American Journal of Psychiatry**, v. 130, n. 1, p. 55-61, 1973.

FLEMMING, C. A.; TREVORS, J. T. Copper toxicity and chemistry in the environment: a review. **Water, Air, and Soil Pollution**, v. 44, n. 1-2, p. 143-158, 1989.

FLORA, G.; GUPTA, D.; TIWARI, A. Toxicity of lead: a review with recent updates. **Interdisciplinary toxicology**, v. 5, n. 2, p. 47-58, 2012.

GAETKE, L. M.; CHOW, C. K. Copper toxicity, oxidative stress, and antioxidant nutrients. **Toxicology**, v. 189, n. 1-2, p. 147-163, 2003.

GALVÁN-ARZATE, S.; SANTAMARÍA, A. Thallium toxicity. **Toxicology letters**, v. 99, n. 1, p. 1-13, 1998.

GORDON, M. F. et al. Bismuth subsalicylate toxicity as a cause of prolonged encephalopathy with myoclonus. **Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society**, v. 10, n. 2, p. 220-222, 1995.

GOULLÉ, J. P. et al. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair: Reference values. **Forensic science international**, v. 153, n. 1, p. 39-44, 2005.

GOUVEIA, N. et al. Projeto-piloto do Primeiro Inquérito Nacional de Populações Expostas a Substâncias Químicas, 2008-2009. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 553-558, 2014.

GRANDJEAN, E. M.; AUBRY, J. M. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. **CNS drugs**, v. 23, n. 5, p. 397-418, 2009.

GRÜNER, N.; STAMBOULI, O.; ROSS, R. S. Dried blood spots-preparing and processing for use in immunoassays and in molecular techniques. **JoVE (Journal of Visualized Experiments)**, n. 97, p. e52619, 2015.

GUPTA, K.; MAHAJAN, R. Applications and diagnostic potential of dried blood spots. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 8, n. 1, 2018.

GUTHRIE, R.; SUSI, A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. **Pediatrics**, v. 32, n. 3, p. 338-343, 1963.

HARARI, F. et al. Environmental exposure to lithium during pregnancy and fetal size: a longitudinal study in the Argentinean Andes. **Environment international**, v. 77, p. 48-54, 2015.

HEITLAND, P.; KÖSTER, H. D. Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 20, n. 4, p. 253-262, 2006.

HOFFMAN, H. N.; PHYLIKY, R.; FLEMING, C. R. Zinc-induced copper deficiency. **Gastroenterology**, v. 94, n. 2, p. 508-512, 1988.

HOFFMAN, R. S. Thallium toxicity and the role of Prussian blue in therapy. **Toxicological reviews**, v. 22, n. 1, p. 29-40, 2003.

HURLEY, L. S.; KEEN, C. L. Manganese In **Trace Elements in Human Health and Animal Nutrition**, Academic Press, New York, pp. 185-225, 1987.

JAISER, S. R.; WINSTON, G. P. Copper deficiency myelopathy. **Journal of neurology**, v. 257, n. 6, p. 869-881, 2010.

JOAS, A. et al. Human biomonitoring: Science and policy for a healthy future, April 17–19, 2016, Berlin, Germany. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 220, n. 2, p. 299-304, 2017.

JOHN, H. et al. Procedures for analysis of dried plasma using microsampling devices to detect sulfur mustard-albumin adducts for verification of poisoning. **Analytical chemistry**, v. 88, n. 17, p. 8787-8794, 2016.

JOHNSON, G. T. In HARBISON, R. D.; BOURGEOIS, M. M.; JOHNSON, G. T. (Ed.). SECTION II: METALS AND METALLOIDS. 38: ZINC. **Hamilton and Hardy's industrial toxicology**, John Wiley & Sons, ed. 6, p. 277-281, 2015.

JOHRI, N.; JACQUILLET, G.; UNWIN, R. Heavy metal poisoning: the effects of cadmium on the kidney. **Biometals**, v. 23, n. 5, p. 783-792, 2010.

JONMAIRE, P. In HARBISON, R. D.; BOURGEOIS, M. M.; JOHNSON, G. T. (Ed.). SECTION II: METALS AND METALLOIDS. 10: BISMUTH AND RELATED COMPOUNDS. **Hamilton and Hardy's industrial toxicology**, John Wiley & Sons, ed. 6, p. 57-62, 2015.

JOSEPHS, K. A. et al. Neurologic manifestations in welders with pallidal MRI T1 hyperintensity. **Neurology**, v. 64, n. 12, p. 2033-2039, 2005.

KABACS, N. et al. Lithium in drinking water and suicide rates across the East of England. **The British Journal of Psychiatry**, v. 198, n. 5, p. 406-407, 2011.

KAPUSTA, N. D. et al. Lithium in drinking water and suicide mortality. **The British Journal of Psychiatry**, v. 198, n. 5, p. 346-350, 2011.

KESEL, P. M. M et al. Hemato-critical issues in quantitative analysis of dried blood spots: challenges and solutions. **Bioanalysis**, v. 5, n. 16, p. 2023-2041, 2013.

KESEL, P. M. M. et al. Current strategies for coping with the hematocrit problem in dried blood spot analysis. **Bioanalysis**, v. 6, n. 14, p. 1871-1874, 2014.

KIELISZEK, M; BŁAŻEJAK, S. Selenium: significance, and outlook for supplementation. **Nutrition**, v. 29, n. 5, p. 713-718, 2013.

KIP, A. E. et al. Volumetric absorptive microsampling (VAMS) as an alternative to conventional dried blood spots in the quantification of miltefosine in dried blood samples. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 135, p. 160-166, 2017.

KOK, M. G. M.; FILLET, M. Volumetric absorptive microsampling: current advances and applications. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 147, p. 288-296, 2018.

LEMIRE, M. et al. Elevated levels of selenium in the typical diet of Amazonian riverside populations. **Science of the total environment**, v. 408, n. 19, p. 4076-4084, 2010.

LEYSSENS, L. et al. Cobalt toxicity in humans—A review of the potential sources and systemic health effects. **Toxicology**, v. 387, p. 43-56, 2017.

LI, W.; TSE, F. L.S. Dried blood spot sampling in combination with LC-MS/MS for quantitative analysis of small molecules. **Biomedical Chromatography**, v. 24, n. 1, p. 49-65, 2010.

LIMA, V. F.; MERÇON, F. Metais pesados no ensino de química. **Química nova na escola**, v. 33, n. 4, p. 199-205, 2011.

LISON, D. In NORDBERG, G. F.; FOWLER, B. A.; NORDBERG, M (Ed). Chapter 34 Cobalt. **Handbook on the Toxicology of Metals, Academic press, Elsevier**, ed. 4, v. 1, p. 743-763, 2014.

LOPES, A. A. et al. Blood reference values for metals in a general adult population in southern Brazil. **Environmental research**, v. 177, 2019.

LUCKIT, J. et al. Thrombocytopenia associated with thallium poisoning. **Human & experimental toxicology**, v. 9, n. 1, p. 47-48, 1990.

LUO, Y. et al. Evaluation of two blood microsampling approaches for drug discovery PK studies in rats. **Bioanalysis**, v. 7, n. 18, p. 2345-2359, 2015.

MANDAL, B.; OGRA, Y.; SUZUKI, K. T. Identification of dimethylarsinous and monomethylarsonous acids in human urine of the arsenic-affected areas in West Bengal, India. **Chemical research in toxicology**, v. 14, n. 4, p. 371-378, 2001.

MARAHATTA, A. et al. Stable-Isotope Dilution HPLC–Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry Method for Quantifying Hydroxyurea in Dried Blood Samples. **Clinical chemistry**, v. 62, n. 12, p. 1593-1601, 2016.

MARCHISET-FERLAY, N.; SAVANOVITCH, C.; SAUVANT-ROCHAT, M.P. What is the best biomarker to assess arsenic exposure via drinking water?. **Environment international**, v. 39, n. 1, p. 150-171, 2012.

MARET, W. The metals in the biological periodic system of the elements: concepts and conjectures. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 1, p. 66, 2016.

MCDADE, T. W.; WILLIAMS, S.; SNODGRASS, J. J. What a drop can do: dried blood spots as a minimally invasive method for integrating biomarkers into population-based research. **Demography**, v. 44, n. 4, p. 899-925, 2007.

MELTZER, H. L. A pharmacokinetic analysis of long-term administration of rubidium chloride. **The Journal of Clinical Pharmacology**, v. 31, n. 2, p. 179-184, 1991.

MERCOLINI, L. et al. LC–MS/MS and volumetric absorptive microsampling for quantitative bioanalysis of cathinone analogues in dried urine, plasma and oral fluid samples. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 123, p. 186-194, 2016.

MIRÓ, C. et al. Caesium-137 and Strontium-90 temporal series in the Tagus River: experimental results and a modelling study. **Journal of environmental radioactivity**, v. 113, p. 21-31, 2012.

MOORE, B. In memory of Sidney Ringer [1835-1910]: some account of the fundamental discoveries of the great pioneer of the bio-chemistry of crystalloids in living cells. **Biochemical Journal**, v. 5, n. 6-7, p. i. b3, 1911.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL. OTHERS MINERALS. **Mineral tolerance of animals**. National Academies Press, v.2, p.;434,435, 2005.

NIELSEN, F. H. Trace elements. **Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition**, p. 5820-5828, 2003.

NIELSEN, S. P. The biological role of strontium. **Bone**, v. 35, n. 3, p. 583-588, 2004.

NIELSEN, F. H. Magnesium deficiency and increased inflammation: current perspectives. **Journal of inflammation research**, v. 11, p. 25, 2018.

NISSE, C. et al. Blood and urinary levels of metals and metalloids in the general adult population of Northern France: The IMEPOGE study, 2008–2010. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 220, n. 2, p. 341-363, 2017.

NORDBERG, G. F.; FOWLER, B. A.; NORDBERG, M. Chapter 1 Toxicology of Metals: Overview, Definitions, Concepts, and Trends. **Handbook on the Toxicology of Metals, Academic press, Elsevier**, ed. 4, v. 1, p. 3-14, 2014.

NUNES, J. A. et al. A simple method based on ICP-MS for estimation of background levels of arsenic, cadmium, copper, manganese, nickel, lead, and selenium in blood of the Brazilian population. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 73, n. 13-14, p. 878-887, 2010.

O'DELL, B. L.; SUNDE, R. A. Handbook of nutritionally essential mineral elements. **New York: Marcel Dekker Inc**, p. 493–556, 1997.

PASSOS, C. J. S. et al. Daily mercury intake in fish-eating populations in the Brazilian Amazon. **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, v. 18, n. 1, p. 76, 2008.

PAUSTENBACH, D. J. et al. A review of the health hazards posed by cobalt. **Critical reviews in toxicology**, v. 43, n. 4, p. 316-362, 2013.

PRASAD, A. S. Zinc deficiency in women, infants and children. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 15, n. 2, p. 113-120, 1996.

PROTTI, M. et al. Dried haematic microsamples and LC–MS/MS for the analysis of natural and synthetic cannabinoids. **Journal of Chromatography B**, v. 1044, p. 77-86, 2017.

PROTTI, M. et al. Determination of oxycodone and its major metabolites in haematic and urinary matrices: Comparison of traditional and miniaturised sampling approaches. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 152, p. 204-214, 2018.

PRUEITT, R. L.; GOODMAN, J. E. In HARBISON, R. D.; BOURGEOIS, M. M.; JOHNSON, G. T. SECTION II: METALS AND METALLOIDS. 25: NICKEL. **Hamilton and Hardy's industrial toxicology**, John Wiley & Sons, ed. 6, p. 173-182, 2015.

QU, X. et al. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. **PloS one**, v. 8, n. 3, 2013.

RATNAIKE, R. Acute and chronic arsenic toxicity. **Postgraduate medical journal**, v. 79, n. 933, p. 391-396, 2003.

RAYMAN, M. P. The importance of selenium to human health. **The lancet**, v. 356, n. 9225, p. 233-241, 2000.

RESANO, M. et al. Dried matrix spots and clinical elemental analysis. Current status, difficulties, and opportunities. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 99, p. 75-87, 2018.

RUDE, R. K. Magnesium depletion and hypermagnesemia. **Primer on the metabolic bone diseases and dis-orders of mineral metabolism. Hoboken (NJ): Wiley**, p. 325-8, 2009.

SANDSTEAD, H. H. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. **The American journal of clinical nutrition**, v. 61, n. 3, p. 621-624, 1995.

SCHULZ, C. et al. The German human biomonitoring commission. **International journal of hygiene and environmental health**, v. 210, n. 3-4, p. 373-382, 2007.

SEGURA, F. R. et al. Potential risks of the residue from Samarco's mine dam burst (Bento Rodrigues, Brazil). **Environmental pollution**, v. 218, p. 813-825, 2016.

SHAHWAN, T.; ERTEN, H. N. Thermodynamic parameters of Cs⁺ sorption on natural clays. **Journal of radioanalytical and nuclear chemistry**, v. 253, n. 1, p. 115-120, 2002.

SONG, Y.; LI, A. Massive elemental mercury ingestion. **Clinical toxicology**, v. 45, n. 2, p. 193-193, 2007.

SOWA-KUĆMA, M. et al. Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims. **Journal of affective disorders**, v. 151, n. 3, p. 924-931, 2013.

SPALLHOLZ, J. E.; BOYLAN, L.; LARSEN, H. S. Advances in understanding selenium's role in the immune system. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 587, n. 1, p. 123-139, 1990.

SPERLING, M.; KARST, U. Metallomics: an emerging interdisciplinary Science. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, p. 1789–1790. 2013.

SPOONER, N. et al. A device for dried blood microsampling in quantitative bioanalysis: overcoming the issues associated blood hematocrit. **Bioanalysis**, v. 7, n. 6, p. 653-659, 2015.

SIMÕES, S. M. S. S. DBS – “*Dried Blood Spots*”: estudo sobre a sua aplicação na área da Toxicologia Forense. 2016. **Dissertação Mestrado em Medicina Legal e Ciências Forenses**. Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

SIMONSEN, L. O.; HARBAK, H.; BENNEKOU, P. Cobalt metabolism and toxicology—a brief update. **Science of the Total Environment**, v. 432, p. 210-215, 2012.

SLIKKERVEER, A.; DE WOLFF, F. A. Pharmacokinetics and toxicity of bismuth compounds. **Medical toxicology and adverse drug experience**, v. 4, n. 5, p. 303-323, 1989.

STEPHEN, F. D. In HARBISON, R. D.; BOURGEOIS, M. M.; JOHNSON, G. T. SECTION II: METALS AND METALLOIDS. 23: MERCURY. **Hamilton and Hardy's industrial toxicology**, John Wiley & Sons, ed. 6, p. 159-161, 2015.

SUGAWARA, N. et al. Lithium in tap water and suicide mortality in Japan. **International journal of environmental research and public health**, v. 10, n. 11, p. 6044-6048, 2013.

TAMAKI, S.; FRANKENBERGER, W. T. Environmental biochemistry of arsenic. In: **Reviews of environmental contamination and toxicology**. Springer, New York, NY, p. 79-110, 1992.

TAO, H et al. Inconceivable hypokalemia: a case report of acute severe barium chloride poisoning. **Case reports in medicine**, v. 2016, p. 1-4, 2016.

TINKLE, S. S. et al. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. **Environmental health perspectives**, v. 111, n. 9, p. 1202-1208, 2003.

TRETZEL, L. et al. Dried blood spots (DBS) in doping controls: a complementary matrix for improved in-and out-of-competition sports drug testing strategies. **Analytical Methods**, v. 7, n. 18, p. 7596-7605, 2015.

UAUY, R.; OLIVARES, M.; GONZALEZ, M. Essentiality of copper in humans. **The American journal of clinical nutrition**, v. 67, n. 5, p. 952-959, 1998.

VALDIGLESIAS, V. et al. *In vitro* evaluation of selenium genotoxic, cytotoxic, and protective effects: a review. **Archives of toxicology**, v. 84, n. 5, p. 337-351, 2010.

WANI, A. L.; ARA, A.; USMANI, J. A. Lead toxicity: a review. **Interdisciplinary toxicology**, v. 8, n. 2, p. 55-64, 2015.

WHO. Trace elements in human nutrition and health. **WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO)**, 1996. Disponível em: <https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241561734/en/>. Acesso em 10 de outubro de 2019, às 13h.

WHO. Zinc in Drinking Water: Background Document for Development of WHO Guidelines for Drinking-Water Quality. **World Health Organization (WHO)**, p. 1-10, 2003. Disponível em: https://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/chemicals/zinc.pdf. Acesso em 15 de outubro de 2019, às 20h.

YANG, G. et al. Endemic selenium intoxication of humans in China. **The American journal of clinical nutrition**, v. 37, n. 5, p. 872-881, 1983.

YANG, G. et al. Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement of humans. **World review of nutrition and diet**, v. 55, p. 98-152 1988.

ZALDIVAR, R. High lithium concentrations in drinking water and plasma of exposed subjects. **Archives of toxicology**, v. 46, n. 3, p. 319-320, 1980.