



CHUMBO : CONTROLE BIOLÓGICO DA EXPOSI
ÇÃO OCUPACIONAL

ARQUIVO TECNICO

9201
C823c(RCET)
020295



11082

020295

CHUMBO
CONTROLE BIOLÓGICO DA EXPOSIÇÃO
OCUPACIONAL

Vivienne M.de Oliveira Costa

Diretoria de Tecnologia e Qualidade Ambiental
Superintendência de Tecnologia Ambiental
Gerência de Operações Especiais

CETESB - CIA. DE TECNOLOGIA DE SANEAMENTO AMBIENTAL
BIBLIOTECA
AV. PROF. FREDERICO HERMANN JR., 345 CEP 05489 - PINHEIROS
SÃO PAULO - BRASIL

CETESB - CIA. DE TECNOLOGIA E SANEAMENTO AMBIENTAL
BIBLIOTECA

Trabalho realizado para a disciplina
Diagnóstico Toxicológico de Molésti-
as Profissionais no Curso de Pós-Gra-
duação em Farmácia da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas-USP.

São Paulo - abril/87.

C H U M B O

<u>CONTROLE BIOLÓGICO DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL</u>	pág.
1. INTRODUÇÃO.....	01
2. AVALIAÇÃO DO INDICADOR BIOLÓGICO DA EXPOSIÇÃO	02
2.1 - Determinação de chumbo no sangue	02
2.2 - Determinação de chumbo na urina	03
3. CAUSAS DE VARIAÇÕES NOS RESULTADOS DA ANÁLISE TOXICOLÓGICA	04
3.1 - Introdução	04
3.2 - Fatores endógenos	04
3.2.1 - Idade	04
3.2.2 - Sexo	05
3.2.3 - Raça	06
3.2.4 - Ritmo circadiano	06
3.2.5 - Efeito do volume urinário	07
3.2.6 - Dieta e má-nutrição	08
3.2.7 - Postura durante a colheita	09
3.2.8 - Patologias	09
3.3 - Fatores exógenos	09
3.3.1 - Dieta - influência e contribuição..	09
3.3.2 - Tabagismo	11
3.3.3 - Alcool	12
3.3.4 - Colheita, manipulação e armazenamento das amostras	12
3.3.5 - Variações analíticas	13
4. OUTROS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS, FISIOLÓGICOS E HEMATOLÓGICOS QUE PODEM ESTAR ALTERADOS	13
4.1 - Introdução	13
4.2 - Atividade enzimática da delta- aminolevulinico desidratase (ALAD)	14

	pág.
4.3 - Ácido delta-aminolevulínico na urina (ALA)	15
4.4 - Coproporfirina na urina (COPRO)	15
4.5 - Protoporfirina no eritrócito (PP).....	16
4.6 - Eritrócitos com ponteados basófilos	17
4.7 - Porfobilinogênio (PBG)	18
4.8 - Aumento de ferro sanguíneo - hiperferremia ..	18
4.9 - Glândula tireóide	18
4.10- Hemoglobíno patias	18
4.11- Coagulação sanguínea	19
4.12- Determinação de chumbo no cabelo e dentes ...	20
4.13- Metabolismo de lipídeos e colesterol	20
4.14- Metabolismo de carboidratos	20
4.15- Proteínas séricas	21
4.16- Metabolismo de aminoácidos	21
4.17- Mecanismo imunológico	22
4.18- Mecanismo renal	22
4.19- Hormônios adrenocorticais	23
4.20- Enzimas	23
4.21- Vitaminas	24
4.22- Metabolismo eletrolítico	24
4.23- Membrana eritrocitária	24
4.24- Exame clínico	25
4.25- Chumbo tetraetila	25
5. CONCLUSÃO	25
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27

1 - INTRODUÇÃO

Um dos objetivos da Saúde Ocupacional é o de prevenir o desenvolvimento de doenças ocupacionais.

De todas as técnicas propostas para controle em saúde ocupacional, o próprio homem deve ser considerado como a melhor prova do seu local de trabalho. O controle biológico de trabalhadores expostos desempenha um importante papel, seja detectando precocemente uma exposição excessiva - antes que alterações biológicas "significativas" ocorram - seja pela descoberta de distúrbios biológicos em fase inicial quando ainda são reversíveis ou não tenham causado nenhum prejuízo à saúde. (7)

O controle biológico apresenta uma grande vantagem sobre o controle do ambiente de trabalho, pois leva em consideração a absorção total do agente - vias digestiva, cutânea e respiratória; susceptibilidade individual - predisposição de alguns indivíduos a um aumento nas respostas do organismo como decorrência de alterações no metabolismo; exposição global ao agente - proveniente da exposição a outras fontes que não a ocupacional; e efeitos decorrentes da carga de trabalho.

O controle da exposição e prevenção da intoxicação por chumbo pode ser realizado através de:

- (1) determinação de chumbo no sangue
- (2) excreção de chumbo na urina, espontaneamente ou após a administração de agentes quelantes
- (3) determinação de chumbo em tecidos (dentes, ossos, cabelos, etc)
- (4) atividade da delta-aminolevulínico desidratase
- (5) alterações no metabolismo de porfirinas: ácido delta-aminolevulínico e/ou coproporfirina na urina, protoporfirina nos eritrócitos
- (6) alterações hematológicas como ponteados basófilos e nível de hemoglobina
- (7) exame clínico procurando os primeiros sinais do saturnismo

2 - AVALIAÇÃO DO INDICADOR BIOLÓGICO DA EXPOSIÇÃO

2.1 - *Determinação de chumbo no sangue (5) (10) (13)*

A determinação de chumbo no sangue reflete um equilíbrio dinâmico entre o chumbo absorvido, distribuído e armazenado. Após uma inalação única ocorre um rápido aumento de chumbo no sangue, seguida de uma lenta diminuição.

Durante uma exposição por longo tempo a concentrações mais ou menos constantes, ocorre um equilíbrio entre chumbo absorvido, depositado e eliminado. Este estado de equilíbrio existe normalmente nas populações não expostas ocupacionalmente; na exposição ocupacional não pode ser atingido devido as variações da concentração de chumbo no ambiente de trabalho. Uma exposição ocasional a alta concentração de chumbo no ar, pode elevar o nível de chumbo no sangue por algum tempo sem que isso contribua significativamente para a sua carga total no organismo ou para seus efeitos biológicos.

Assim, a plumbemia é a análise mais específica e o melhor índice da dose, ou seja, da absorção do metal; reflete uma exposição recente. Entretanto, sua concentração no sangue não reflete seu efeito nocivo sobre o organismo.

O teor de chumbo no sangue deve ser expresso em função do volume de eritrócitos, uma vez que este abriga de 90 a 99% do chumbo circulante. Este fato mostra a importância da medida do hematócrito para o cálculo desse teor.

Valores "normais": até 40µg Pb/100ml de sangue

L.T.B.: 60 µg Pb/100ml de sangue

2.2 - Determinação de chumbo na urina (1)(10)(13)

Outro índice que pode ser utilizado é o teor de chumbo na urina, porém, como sua variação é grande, seus valores não representam o grau de absorção. Talvez, com a correção do volume urinário e padronização da coleta, sua determinação e interpretação possam ser mais significativas.

Uma elevada excreção espontânea de chumbo na urina, indica uma alta absorção, pois o rim excreta quantidade elevada de chumbo, somente quando a concentração sanguínea é elevada. Porém, uma taxa "normal" não serve como indicação de exclusão de uma absorção excessiva. Em indivíduos expostos por longos períodos a concentrações relativamente baixas, os valores de plumbinúria estarão sempre dentro dos valores considerados "normais". A excreção urinária é dependente do nível de chumbo no sangue, mas também é influenciada por outros fatores, portanto não se deve concluir sobre o grau de exposição e absorção com relação aos níveis de chumbo encontrados na urina (mesmo em urina de 24 hs).

Para indivíduos que no passado estiveram expostos a altas concentrações de chumbo, pode ser realizado um teste para verificar se há armazenamento elevado de chumbo nos ossos, com base na administração de uma dose padronizada de agentes quelantes como o EDTA Na₂Ca - etilendiaminatetracetato dissódico de cálcio, e análise de chumbo numa amostra de urina de 24 hs.. Após a administração, os indivíduos submetidos à exposição dentro dos limites permitidos, apresentarão de 0,2 a 0,3 mg Pb/urina de 24 hs.. Todavia, se o aumento de chumbo na urina for maior que 0,5mg Pb/urina de 24 hs., fica evidenciada uma exposição excessiva e armazenamento de chumbo pelos ossos.

Uma ressalva deve ser feita para o chumbo orgânico (tetraetila e tetrametila), pois nesse caso o chumbo urinário parece corresponder ao absorvido.

Valores "normais": até 80 $\mu\text{gPb/L}$ de urina

L.T.B.: 150 $\mu\text{gPb/L}$ de urina

110 $\mu\text{gPb/L}$ de urina (para exposição ao chumbo te
traetila)

3 - CAUSAS DE VARIAÇÕES NOS RESULTADOS DA ANÁLISE TOXICOLÓGICA

3.1 - *Introdução*

Quando se procede à análise de um determinado agente químico em várias amostras de um mesmo indivíduo ou em uma amostra de indivíduos diferentes, geralmente observa-se variações entre os resultados. Em ambos os casos, as variações ocorrem devido, principalmente, a um componente analítico e variações durante a coleta, preparação e armazenamento das amostras. No entanto, raça, idade, sexo, fatores ambientais e fisiológicos também podem contribuir para estas variações. Os fatores cinéticos são também uma importante fonte de variação nos laboratórios de controle da saúde ocupacional.

Portanto, é de grande importância o conhecimento do maior número possível de informações relacionadas com as variações a que está sujeito o agente químico a ser analisado, para que estas possam ser minimizadas, e para uma adequada interpretação dos resultados analíticos.

3.2 - *Fatores Endógenos* -

3.2.1 - *Idade*

O chumbo é introduzido no organismo através de duas vias principais: oral e respiratória. Estudos clínicos (9)(13) mostraram que, em crianças, de 40 a 50% aproximadamente, do chumbo ingerido são absorvidos no trato gastrointestinal, enquanto que nos adultos, cerca de 5 a 10%

são absorvidos pela mesma via. A taxa de absorção através da via respiratória, com relação à idade não está claramente definida (9). Embora a porcentagem de retenção do chumbo inalado seja influenciada principalmente pelo tamanho das partículas, dados clínicos supõem que, de maneira geral, de 20 a 40% do chumbo inalado ficará depositado no trato respiratório. No entanto, devido ao metabolismo e a atividade física aumentadas das crianças, estima-se que estas, comparativamente, inalem duas ou três vezes mais chumbo do que os adultos, por unidade de peso.

Para as crianças e adolescentes entre 06 e 17 anos, a quantidade de chumbo no sangue decresce significativamente, com o aumento da idade.

Para os adultos, entre 18 e 74 anos, sem levar em conta outros fatores, exceto que com o avanço da idade, as funções metabólicas podem estar alteradas, não há variações significativas.

3.2.2 - Sexo

Estudos com voluntários e trabalhadores, mostraram que para um mesmo nível de exposição ao chumbo, o acúmulo de porfirinas eritrocitária livre é mais significativa na mulher do que no homem (6). Isto talvez seja influenciado por hormônios sexuais, em particular a progesterona. Tal influência hormonal, está em concordância com a ocorrência de um discreto aumento na excreção de ácido delta-aminolevulínico, também determinado durante a gravidez e associado com discreto aumento de plumbúria. O mecanismo desta interferência hormonal na ação do chumbo absorvido, na biossíntese do heme, necessita de maiores investigações. Mas é possível que os hormônios sexuais interfiram na distribuição de chumbo no sangue, aumentando a proporção de chumbo no plasma filtrável, fato esse, compatível com a observação de uma maior excreção urinária de chumbo na mu

ther do que no homem, para um mesmo nível de chumbo sanguíneo.

Para as pessoas entre 06 e 74 anos, a despeito de outros fatores, o nível de chumbo no sangue é significativamente maior no homem do que nas mulheres.(9)

3.2.3 - Raça

Alguns estudos (9) realizados na população dos Estados Unidos, mostraram que o teor de chumbo sanguíneo, apresentou-se significativamente maior em crianças da raça negra do que nas da raça branca; este fato está provavelmente associado com fatores socioeconômicos.

3.2.4 - Ritmo circadiano

Hã dois mecanismos que podem influenciar o ritmo circadiano na excreção urinária:

- (1) o ritmo dos mecanismos de excreção renal - variações na filtração glomerular e na reabsorção pelos túbulos proximal e distal e ducto coletor;
- (2) ritmos nas concentrações plasmáticas das substâncias ultrafiltráveis, embora a excreção urinária do chumbo pareça estar mais relacionada com sua concentração nos eritrócitos do que no plasma, o que mostra, talvez, um mecanismo de excreção renal mais complexo para esta substância.(1)

As substâncias excretadas na urina e que são tão correlacionadas com a excreção da creatinina, sofrem filtração glomerular em proporção com a excreção da creatinina. Paralelamente, substâncias cuja excreção urinária está correlacionada com a taxa de fluxo urinário sofrem reabsorção pelo túbulo distal e ductor coletores na proporção inversa ao fluxo urinário.(2)

A excreção urinária de chumbo está relacionada tanto com o fluxo urinário quanto com a excreção de creatinina. Portanto, o ritmo circadiano do chumbo é possivelmente consequência da reduzida filtração glomerular e aumentada reabsorção durante a noite (das 23 às 7 hs) e de manhã (das 7 às 12 hs).

Dessa forma, a colheita de urina de trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo, deve ser realizada no final da jornada de trabalho (jornada de 8 às 18hs); e a colheita de sangue deve ser realizada também no final da jornada de trabalho, já que sua presença aumentada no sangue indica uma absorção excessiva recente.

3.2.5 - Efeito do volume urinário

Sabe-se que a concentração urinária de muitas substâncias está inversamente relacionada com o volume urinário. Para minimizar os efeitos do volume urinário na concentração urinária de chumbo, tem-se utilizado as seguintes metodologias:

- (1) determinação da substância numa excreção urinária com tempo determinado (urina de 24 hs);
- (2) ajustar a concentração através da densidade;
- (3) ajustar a concentração em relação a excreção urinária da creatinina;
- (4) ajustar a concentração através da correção do volume urinário.

Estudos realizados pelo Departamento de Higiene e Saúde Pública do Japão (1)(2)(3), determinou que nenhum dos três primeiros métodos citados está livre dos efeitos do volume urinário. Foi então, desenvolvido e introduzido o quarto método, onde através da aplicação de uma equação para correção do volume urinário, elimina-se diretamente os seus efeitos. Nestes estudos, as concentrações urinárias encontradas estavam inversamente relacionadas com

o correspondente volume urinário e foi determinada uma relação linear logarítmica entre o volume urinário e a concentração urinária da substância:

$$\log U = a - b \log V$$

onde:

U = concentração urinária da substância examinada (Pb)

V = volume urinário

b = coeficiente de regressão (específico para cada substância e calculado pela lei dos quadrados mínimos)

A equação foi transformada em:

$$U = U_i \cdot V_i^b$$

onde:

U = representa a concentração ajustada para 1 ml de urina/min

U_i = concentração da substância examinada

V_i = volume urinário observado (ml/min)

Com a introdução dessa equação, não há a necessidade da determinação da creatinina nem da densidade, basta apenas determinar um tempo para a colheita das urinas (inicial e final) para correção do volume urinário.

Experimentalmente pode ser um método excelente, porém impraticável devido a dificuldade da colheita de urina, da maneira proposta, de trabalhadores ocupacionalmente expostos.

3.2.6 - Dieta e mã-nutrição

De maneira geral, as amostras de (sangue e urina) não devem ser colhidas antes de quatro horas após u-

ma refeição.

A dieta como veículo e sua influência na toxicocinética será discutida mais adiante (fatores ambientais).

A má-nutrição, de maneira geral, modifica a resposta normal do organismo a substâncias nocivas, devido a sua interação com os mecanismos de absorção, armazenamento, distribuição, biotransformação e eliminação.

3.2.7 - Postura durante a colheita

É um fator importante na distribuição de água e constituintes sanguíneos no organismo. A posição em pé ou a utilização de torniquete, tende a apresentar uma hemoc concentração relativa. Dessa forma, uma adequada padronização na colheita de sangue, recomenda que o trabalhador permaneça sentado pelo menos 10 min antes e deve-se evitar ou diminuir o tempo de uso de torniquetes. (9)

3.2.8 - Patologias [13]

Alguns fatores como acidose, descalcificação, hormônios da paratireoide favorecem a movimentação de chumbo para a corrente sanguínea.

Pessoas com hemoglobinopatias e alterações eritrocitárias, como anemia falciforme e talassemia, podem ser provavelmente mais sensíveis as ações do chumbo, assim como também aquelas portadoras de hepatopatias e alterações renais.

3.3 - Fatores Exógenos

3.3.1 - Dieta - influência e contribuição

A exposição ao chumbo através da água é menor com-

parativamente com aquelas através de alimentos e ar. A ingestão de chumbo através da água ocorre quando esta é armazenada ou transportada em recipientes de chumbo. A liberação de chumbo aumenta quatro vezes quando o pH da água encontra-se entre 4 e 6 e em menor grau com pH entre 8 e 10 ; aumenta com a temperatura e com a concentração de cálcio diminuída. (13)

A água armazenada em recipientes plásticos também pode conter chumbo.

A água natural subterrânea, em áreas não poluídas, contém pequena quantidade de chumbo.

Para os alimentos é difícil estabelecer uma relação, pois parece que não há acúmulo de chumbo preferencialmente em determinado alimento e a ingestão de alimentos está relacionada com as necessidades calóricas de cada indivíduo. Alimentos enlatados contém maior quantidade de chumbo.

Bebidas alcoólicas, principalmente as ilícitas apresentam elevada quantidade de chumbo.

A vitamina D, relacionada com a absorção de cálcio no trato gastrointestinal, aumenta a absorção de chumbo, na deficiência de cálcio .(5)(13)

A suplementação com o complexo de vitamina B diminui a capacidade de absorção do chumbo pelo organismo e reduz as alterações bioquímicas induzidas pelo chumbo, em ratos jovens. (11)

Outro fator importante é a interrelação entre o chumbo e o metabolismo mineral (5). O bismuto é capaz de deslocar o chumbo dos tecidos armazenados, conseqüentemente, aumentando sua excreção. O cobalto melhora a anemia que é produzida por absorção excessiva de chumbo, isto sugere um antagonismo entre chumbo e cobalto com relação a hematopoiese. O excesso de chumbo modifica a retenção de administração

simultânea de zinco ou cobre, no fígado. Contrariamente, zinco ou cobre são capazes de afetar a cinética normal do chumbo no organismo, evidenciando um antagonismo competitivo entre chumbo e cobre e chumbo e zinco. Como o cobre está ativamente envolvido na eritropoiese, e sua deficiência está associada com anemia, uma provável explicação da interação do chumbo e cobre está baseada sobre seus efeitos antagonísticos ao nível de utilização do ferro pela heme síntese. Há também, alguma evidência de haver efeitos sinérgicos entre chumbo e arsênico.

A associação da absorção do chumbo com o metabolismo do cálcio e fosfato merece atenção. A distribuição do chumbo no esqueleto corresponde a do cálcio. Um excesso de absorção do chumbo resulta numa acumulação preferencial do metal nos ossos, depositado como fosfato de cálcio. A absorção aumentada de fosfato favorece o armazenamento de chumbo nos ossos e a baixa concentração desse íon leva a maior concentração de chumbo no sangue e tecidos moles. Uma absorção maior de cálcio (na ausência de fosfato) tem o mesmo efeito, devido a competição com o chumbo pelo fosfato disponível. Quanto maior for a quantidade de cálcio na dieta menor será a absorção de chumbo; deficiência de cálcio na dieta tende acentuar os sinais tóxicos induzidos pelo chumbo e aumenta sua retenção no organismo.

Uma dieta com deficiência de ferro agrava a intoxicação por chumbo e aumenta a retenção tecidual.

Algumas respostas do organismo, em relação aos metais, numa exposição ocupacional excessiva com e sem sintomas clínicos foram as seguintes: aumento de cobre nas células vermelhas; aumento de cobre e zinco no sangue total; aumento de zinco no soro.

3.3.2 - Tabagismo

O hábito de fumar cigarros, é uma outra fonte

freqüente de exposição ao chumbo, mas que provavelmente contribui muito pouco para a carga total de chumbo no organismo.

Estudos realizados (8)(13), verificaram que a maior parte do chumbo contido no tabaco e papel dos cigarros é significativamente retido pelo filtro, portanto, previnindo sua inalação.

O hábito de fumar pode produzir inibição da delta-aminolevulínico desidratase (8).

3.3.3 - Alcool (4)

Um alcoolismo crônico, com uma cirrose hepática de etiologia diferente, aumenta os teores de chumbo no sangue.

Verifica-se também, um alto teor de chumbo no sangue entre pacientes sadios, mas que tenham o hábito de beber, tendo nas bebidas alcoólicas uma contribuição exógena de chumbo (principalmente vinho e bebidas ilícitas).

O álcool também apresenta uma ação sobre a mobilização do chumbo do tecido hepático e diferença na absorção do metal pelo intestino.

3.3.4 - Colheita, manipulação e armazenamento das amostras

O principal problema durante a colheita, manipulação e armazenamento das amostras (sangue e urina) para análise de chumbo é a contaminação secundária por chumbo. Devem ser tomados cuidados especiais para assegurar que todo o material de colheita, armazenamento e análise estejam livres do metal. Todo o material envolvido, deve, então, ser de vidro borossilicato ou polietileno imersos e lavados com ácido (solução de HCl 2N e NH_4OH 5N) e com água

desmineralizada. (13)

As amostras devem ser armazenadas de tal forma que os teores analíticos permaneçam estáveis.

Foram realizados alguns estudos (12) para determinar a estabilidade do chumbo no sangue. Não foi determinada nenhuma perda de chumbo em amostras armazenadas com EDTA ou Heparina a temperaturas de 22°C, 4°C e -20°C, em tubos de polipropileno ou "vacuntainers" por mais de 10 semanas. Recomenda-se a utilização de tubos "vacuntainers", com Heparina ou EDTA, a 4°C, para trabalhos de rotina. A agulha pode ser inoxidável.

As amostras de urina podem ser armazenadas, de maneira geral, a 4°C e pH entre 3 e 4, em frascos descontaminados de vidro borossilicato ou polietileno - diminuir a absorção nas paredes do frasco, e bastante homogeneizadas antes de se proceder à análise - coprecipitação. Devem ser colhidas após o trabalhador ter tomado banho e trocado de roupa.

Nenhuma colheita deve ser realizada no local de trabalho.

3.3.5 - *Variações analíticas*

As variações analíticas podem ser divididas em duas categorias principais: precisão e exatidão, ou seja, deve-se escolher um método analítico que apresente concordância entre os resultados das análises e pequena variação entre o valor encontrado e o valor real, respectivamente.

4 - OUTROS PARÂMETROS, BIOQUÍMICOS, FISIOLÓGICOS E HEMATOLÓGICOS QUE PODEM ESTAR ALTERADOS

4.1 - *Introdução*

Além dos dois indicadores biológicos (chumbo no sangue e urina) já citados, outros testes podem ser realizados para avaliar a exposição ao chumbo. Com o aumento da absorção de chumbo pelo homem, ocorre o aparecimento de respostas biológicas sob a forma de fenômenos bioquímicos provocados pela ação do chumbo em várias fases do metabolismo.

As alterações bioquímicas mais importantes, são aquelas provocadas pela ação do chumbo ao nível da biossíntese do heme, determinando, principalmente, a inibição da atividade enzimática da delta-aminolevulínico desidratase (ALAD), aumento da excreção urinária do ácido delta-aminolevulínico (ALA) e da coproporfirina (COPRO) e do acúmulo de protoporfirina eritrocitária.

4.2 - Atividade enzimática da delta-aminolevulínico desidratase (ALAD) (5) (10)

É o teste mais sensível da disfunção metabólica provocada pelo chumbo na síntese do heme. É um importante parâmetro biológico na determinação da exposição ao chumbo, apesar de suas limitações.

É a alteração que mais se correlaciona com o chumbo no sangue, porém, a atividade enzimática da ALAD é deprimida ao máximo quando os níveis sanguíneos correspondem a cerca de 50-60 $\mu\text{gPb}/100\text{ml}$. Este fato demonstra que a determinação da ALAD não permite discriminar uma exposição moderada de uma severa. Mas, devido sua alta sensibilidade constitui a primeira alteração bioquímica provocada pela absorção de chumbo, o que tem grande importância em estudos ambientais (estudos epidemiológicos).

Resultados falsos normais são raros, porém, podem ocorrer quando existe deficiência de ferro, macrocitose associada com moléstia hepática provocada pelo álcool e também quando existe hemólise com reticulose.

A inibição da enzima ocorre quando existe exposição, pois, cessada esta, a atividade da ALAD vai sendo lentamente regenerada.

A alteração na atividade da ALAD é um parâmetro quase que específico para o chumbo, permanecendo inalterado em outras condições neurológicas ou hematológicas.

4.3 - Ácido delta-aminolevulínico na urina (ALA) (5) (10)

Como consequência da inibição enzimática da ALAD tem-se o aumento do ácido delta-aminolevulínico no sangue e na urina.

Não é uma alteração tão sensível e específica quanto a ALAD, mas o seu teor na urina começa a sofrer sensível aumento somente quando a concentração de chumbo no sangue é de cerca de 40 $\mu\text{g}/100\text{ml}$, valor em que a ALAD tem seu máximo de inibição.

A mulher é mais susceptível a esta alteração do que o homem, apresentando acúmulo na eliminação do ALA com níveis de 20 a 30 $\mu\text{gPb}/100\text{ml}$ de sangue.

Valores elevados de ALA na urina também podem ser encontrados em anemias de origem hepática, porfirias diversas e gravidez.

Um elevado nível de ALA na urina é um fenômeno persistente, permanecendo alto por longo período de tempo, mesmo após cessada a exposição.

Valores "normais": 2 a 6 mg ALA/L de urina
L.T.B.: 10 a 15 mg ALA/L de urina

4.4 - Coproporfirina na urina (COPRO) (5) (10)

Constitui uma alteração tardia e variável, me

nos sensível que a representada pelo ALA urinário; além disso fornece valores mais elevados significativamente, quando os teores de chumbo no sangue estão acima de 70 $\mu\text{g}/100\text{ml}$. Sua eliminação varia diretamente com a intensidade e duração da exposição e apresenta boa correlação com plumbemia e plumbúria.

As coproporfirinas não são específicas para o saturnismo; entre os fatores limitantes, pois também elevam seus níveis na urina, temos: metais como Hg, Ag, Sb, Bi e Zn; febre reumática; anemia hemolítica e perniciosa; estados febris; poliomielites; cirrose hepática; alcoolemia e cafeinemia elevadas.

Valores "normais": até 100 μg COPRO/L de urina ou 100 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina (6)

L.T.B.: 250 μg COPRO/L de urina ou 250 $\mu\text{g}/\text{g}$ de creatinina (6)

4.5 - *Protoporfirina no eritrócito (PP)* (5)

Constitui um dos primeiros sinais da absorção aumentada de chumbo. É um indicador altamente sensível da resposta metabólica à absorção aumentada de chumbo. É superior a COPRO urinária, em relação à sensibilidade e especificidade.

A PP no sangue, no caso de plumbismo, está estreitamente relacionada com o aumento na excreção urinária de ALA e com a elevada concentração de chumbo no sangue.

É uma alteração persistente, permanecendo por muitos anos mesmo após cessada a exposição, e mesmo que os demais parâmetros bioquímicos tenham se normalizado - o que é de interesse em estudos retrospectivos da exposição.

As mulheres e crianças são mais susceptíveis a essa alteração.

Hoje se sabe que a protoporfirina que se acumula no eritrócito, em resposta à absorção do chumbo, é a zincoprotoporfirina (ZnPP), preferentemente à base livre.

Exceto por sua produção em anemias severas, deficiência de ferro, doenças respiratórias e em algumas intoxicações como pelo cobalto, benzeno e p-fenilenodiamina, sua determinação no sangue é característica da ação do chumbo no organismo.

Valores "normais": de 30 a 60 μg PP/100ml de sangue

L.T.B.: (PP): 300 μg PP/100ml de eritrócitos

(ZnPP): 200 μg ZnPP/100ml de eritrócitos ou 12,15 $\mu\text{g/g}$ de hemoglobina (6)

4.6 - Eritrócitos com ponteados basófilos (5)

A contagem de eritrócitos com ponteados basófilos tem sido utilizada como teste de triagem na absorção aumentada de chumbo.

Não é utilizada como índice biológico da exposição, devido a sua inespecificidade e sua não correlação com os demais parâmetros bioquímicos da exposição.

São também encontrados em discrasias sanguíneas, hemoglobinopatias e icterícia hemolítica.

Pode ter validade como um instrumento auxiliar na detecção de casos com suspeita de intoxicação.

Valor "normal": até 400 células ponteadas/milhão de células normais

4.7 - Porfobilinogênio (PBG) (5)

Não há nenhuma indicação aparente de que a excreção de PBG esteja relacionada com a absorção excessiva de chumbo, porém, geralmente, quanto mais elevado seus níveis, menor é a alteração, diferentemente das outras porfirias.

4.8 - Aumento de ferro sanguíneo-hiperferremia (5)

O chumbo interfere na incorporação do ferro a protoporfirina, para formar o heme, através da inibição da enzima heme sintetase. Como consequência temos o aumento de ferro sanguíneo, inclusões de ferro nos eritrócitos circulantes (siderócitos), anemia hipocrômica e diminuição de hemoglobina. A hiperferremia observada é acompanhada por uma diminuição da capacidade de ligação com β -globulina-transferrina, o que diminui o transporte de ferro para os tecidos.

A eliminação aumentada de ferro urinário também foi observada em pessoas expostas ao chumbo.

A meia vida do eritrócito fica diminuída.

4.9 - Glândula tireóide (5)

Os hormônios da tireóide, ou melhor, o hipertiroidismo, potencializa os efeitos de muitos compostos. O hipertiroidismo aumenta a susceptibilidade ao chumbo.

O chumbo também diminui a capacidade de captação do iodo pela tireóide.

4.10 - Hemoglobinopatias (5)

Em algumas hemoglobinopatias, como a produzi-

da pelo chumbo, há o aparecimento da hemoglobina F-HbF (fetal), um tipo de hemoglobina que deve estar ausente nos adultos. A quantidade de HbF no plumbismo, está correlacionada com o grau da intoxicação, sendo bastante acentuada em anemias avançadas, enquanto que é insignificante em intoxicações leves. A quantidade de HbF está relacionada com a severidade da anormalidade das células vermelhas, provocada pela exposição ao chumbo.

Outros pigmentos heme-anormais, cuja presença está associada com a anemia induzida pelo chumbo são as hemoglobinas HbA₂, HbA₂' e HbA₄. Através da eletroforese, verifica-se que a HbA₂ apresenta uma migração mais lenta que a HbA. Esse tipo de hemoglobina tende a aumentar nos estágios iniciais da intoxicação por chumbo.

4.11 - Coagulação sanguínea

A hipocoagulação é um achado comum na intoxicação experimental por chumbo. A coagulopatia é caracterizada por prolongação na coagulação sanguínea e aumento no tempo de protombina. Essa alteração que ocorre na intoxicação aguda é explicada por uma pronunciada diminuição do fator VII (proconvertina) e diminuição na síntese de protrombina, ou seja, atua na conversão de protrombina em trombina. Também há uma deficiência no fator IX. Já que o fator VII e a protrombina são sintetizados no fígado, as alterações na coagulação estão relacionadas com a insuficiência hepática induzida pelo chumbo.

Uma tromboelastografia mostra a redução de vários fatores tromboplásticos após a intoxicação ocupacional por chumbo, com prolongado tempo de recalcificação e aumento do poder fibrinolítico do sangue.

Uma investigação realizada com mulheres trabalhadoras mostrou haver diminuição no nível de fibrinogênio.

4.12 - Determinação de chumbo no cabelo e dentes (13)

O nível de metal depositado no cabelo e dentes serve como um índice da duração da exposição, refletindo a carga total no organismo. Um elevado nível no cabelo, entre indivíduos ocupacionalmente expostos ao chumbo, está correlacionado com as determinações bioquímicas e clínicas encontradas.

4.13 - Metabolismo de lipídeos e colesterol (5)

A intoxicação por metais pesados, tal como o chumbo, pode levar a distúrbios no metabolismo normal de lipídeos e colesterol, talvez por interagir com enzimas e isoenzimas.

Distúrbios vasculares associados à hipertensão são comuns no plumbismo crônico; a origem dessas reações cardiovasculares permanece insolúvel devido as discrepâncias nos resultados de pesquisas.

4.14 - Metabolismo de carboidratos (5)

A intoxicação por chumbo pode determinar um aumento exagerado de ácido pirúvico no sangue.

Um importante constituinte da degradação de carboidratos em glicoproteínas é representado pelo ácido siálico ou ácido N-acetilneurâmico, o qual supostamente tem importante papel biológico.

Alguns métodos foram descritos para determinar seu nível sérico. Observações feitas em conexão com agentes tóxicos, sugeriram alterações nos seus níveis na intoxicação por chumbo. No plumbismo experimental ocorre um aumento inicial do ácido siálico sérico seguida de um declínio abaixo do valor normal; porém, valores subnormais foram

encontrados em trabalhadores expostos ao chumbo.

4.15 - *Protéínas séricas* (5)

Na exposição ocupacional prolongada verifica-se, geralmente, uma hipoalbuminemia, com um correspondente aumento das α e β -globulinas e um comportamento alterado da γ -globulina.

Alterações proteicas leves podem ocorrer mesmo na ausência de sinais de toxicidade; as alterações são mais pronunciadas com o aumento da severidade dos sintomas clínicos e da duração da exposição.

Parece que essas alterações são causadas pelo potencial hepatotóxico do chumbo.

A síntese e o metabolismo de outras proteínas também podem ser afetados.

4.16 - *Metabolismo de aminoácidos* (5)

Urinas normais contêm aminoácidos na forma livre, excretados apenas em quantidades mínimas.

A aminoacidúria, geralmente hiperexcreção, pode ocorrer em várias condições patológicas, como também devido a absorção excessiva de vários agentes tóxicos, entre eles o chumbo.

A hiperaminoacidúria causada pelo chumbo pode ser explicada pela ocorrência de alteração no mecanismo de transporte (reabsorção) do túbulo renal.

A hiperaminoacidúria generalizada pode ser notada em casos acidentais de intoxicação por chumbo, mas é por outro lado considerada um aspecto muito tardio e in

consciente na exposição ocupacional ao chumbo, ocorrendo a penas quando há uma intensa e prolongada absorção do metal. Em condições tóxicas está relacionada com a excreção de de terminado número e tipo de aminoácido; no caso do chumbo é caracterizada pela excreção da alanina.

Também pode ocorrer variações nos aminoácidos sangüíneos. Em trabalhadores expostos ao chumbo, verifica-se uma redução no nível sangüíneo de metionina, cisteína, alanina, leucina e ácido glutâmico. A extensão da ação está relacionada com a duração da exposição, nível de chumbo no sangue e severidade dos distúrbios hematológicos.

4.17 - Mecanismo imunológico

Há evidências de que o chumbo tenha uma ação nociva sobre os macrófagos pulmonares (inibição da função das organelas), conseqüentemente diminuindo a capacidade de fensiva pulmonar.

A exposição a diversos xenobióticos irá afetar a capacidade orgânica de formar anticorpos, produzindo uma imunodepressão generalizada. Esta é, normalmente, uma con seqüência imediata quando há exposição a altas concentrações dos sais dos metais. Uma queda distinta na resistência imunológica do organismo se desenvolve devido a absorção ex cessiva de silicato de chumbo; a ingestão excessiva de ace tato de chumbo deprime fortemente as respostas imunológicas primárias e secundárias.

4.18 - Mecanismo renal (5)

Um baixo clearance de ácido úrico concomitantemente com um aumento de ácido úrico plasmático ocorrerá ca damente no plumbismo.

O suprimento renal de sangue é controlado por

um sistema vasopressor, relacionado com a presença do hormônio angiotensina no sangue, um polipeptídeo com efeito de aumentar a pressão sanguínea sobre o rim. É formada por um precursor biológico, o angiotensinogênio, através da ação de uma enzima proteolítica - a renina, secretada pelo rim. Verifica-se que lesões vasculares de origem tóxica podem ter um efeito de estimulação do sistema pressor renal. O chumbo possui tal atividade e é capaz de ativar o sistema renina-angiotensina em níveis crônicos e agudos.

A angiotensina promove a secreção de aldosterona, agindo como um hormônio trófico. Portanto, no plumbismo humano há um aumento na aldosterona e ativação da renina.

4.19 - Hormônios adrenocortécais (5)

Numa exposição de longa duração ao chumbo, obtêm-se resultados variáveis em relação à excreção dos hormônios adrenocortécais, pois dependem do estágio da intoxicação. A mais freqüente é a diminuição da eliminação urinária do 17-hidroxicorticóide (metabolito do cortisol) e 17-cetoesteróide (17KS - metabolito de andrôgenos).

4.20 - Enzimas (5)

O chumbo influencia na atividade de muitas enzimas.

Uma dose suficientemente alta de chumbo capaz de causar hemólise, aumenta as frações 1 e 2 da LDH no plasma.

Alterações na LDH eritrocitária expressa uma mudança nas células vermelhas. Uma alta porcentagem das frações 4 e 5 da LDH indica a presença de células jovens (células imaturas). Trabalhadores expostos ocupacionalmen-

te ao chumbo, normalmente, apresentam uma alta incidência de células eritrocitárias imaturas (reticulócitos com ponteados basófilos) no sangue periférico.

Ocorre no plasma um aumento da atividade da fosfatase alcalina (como reflexo de sua ação na medula óssea), de transaminases, aldolase e diminuição da colenestrase (relacionada a hepatotoxicidade do chumbo).

4.21 - Vitaminas (5)

A intoxicação experimental por chumbo resulta numa redução dos valores sanguíneos e urinários de ácido nicotínico ou niacinamida (B_{12}). Doses profiláticas dessa vitamina impede os distúrbios hematológicos induzidos pelo chumbo, o que leva a utilização de vitaminas no plumbismo.

4.22 - Metabolismo eletrolítico (5)

Os principais eletrólitos considerados em condições tóxicas são os cátions Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} e os ânions Cl^- e HCO_3^- .

O rim desempenha um importante papel no equilíbrio de água e eletrólitos. Distúrbios renais provocados pelo chumbo é uma causa importante nas alterações eletrolíticas. Outra condição associada com distúrbios eletrolíticos é a insuficiência adrenocortical.

Devido à ação do chumbo no organismo, de maneira resumida teremos um aumento de K^+ e diminuição de Na^+ no plasma e diminuição de K^+ no eritrócito.

4.23 - Membrana eritrocitária (5)

O chumbo também altera a integridade da membrana eritrocitária. Foi verificado em indivíduos intoxica

dos pelo chumbo uma inibição da ATPase (Na^+ , K^+), ao nível da membrana do eritrócito ocasionando perda de K^+ intracelular e, conseqüentemente, uma diminuição da pressão osmótica (hemólise).

4.24 - Exame clínico

O exame clínico periódico também deve ser realizado, procurando os primeiros sinais do saturnismo como fadiga, fraqueza e a orla gengival de Burton que não é obrigatória em trabalhadores expostos, estando seu aparecimento relacionado à higiene bucal (é formada pela ação do H_2S sobre o chumbo, com formação de PbS).

4.25 - Chumbo tetraetila

Este derivado do chumbo parece não afetar a síntese do heme. Seu mecanismo de ação tóxica ainda está pouco estudado, sendo seu efeito nocivo atribuído ao seu produto de biotransformação, o chumbo trietila. Em animais de laboratório foi comprovada a diminuição da eliminação urinária do ácido 5-hidroxiindol-acético, um intermediário do metabolismo da serotonina. A enzima inibida é a 5-hidroxi-triptamina descarboxilase. A alteração no metabolismo da serotonina provoca uma série de alterações neuropsíquicas.

5 - CONCLUSÃO

Para a avaliação da exposição de trabalhadores ocupacionalmente expostos ao chumbo, qualquer método pode ser utilizado desde que tenha alta especificidade e sensibilidade. Quando se utiliza a determinação de chumbo no sangue ou na urina, as condições de colheita e análise devem ser bem definidas, considerando-se os fatores que podem variar suas concentrações. As determinações de delta-ALA e PROTO eritrocitária, estão livres da contaminação secundária e podem fornecer um melhor aspecto da exposição in

tegral. A atividade da delta-ALAD s̄o tem significado para n̄veis de chumbo sanḡueos abaixo de 60 $\mu\text{g}/100\text{ml}$.

Seja qual for o indicador biol̄gico selecionado, \bar{e} importante o conhecimento de suas limita \bar{c} oes, significado e fatores que possam levar a varia \bar{c} oes, para que se possa ter uma interpreta \bar{c} ao significativa dos resultados.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAKI, S.; AONO, H.; MURATA, K. Adjustment of urinary concentration to urinary volume in relation to erythrocyte and plasma concentrations: an evaluation of urinary heavy metals and organic substances. Arch. environ. Hlth., 41(3): 171-77, 1986.
2. ARAKI, S.; MURATA, K.; YOKOYAMA, K. Circadian rhythms in the urinary excretion of metals and organic substances in "health" men. Arch. environ. Hlth., 33(6): 360-6, 1983.
3. ARAKI, S. Effects of urinary volume on urinary concentrations of lead, S-aminolaevulinic acid, coproporphyrin, creatinine, and total solutes. Brit. J. Ind. med., 37: 50-54, 1980.
4. BORTOLI, A. & col. Relationships between blood lead concentration and aminolevulinic acid dehydratase in alcoholics and workers industrially exposed to lead. Arch. environ. Hlth. . 41(4): 251-60, 1986.
5. DE BRUIN, A. Brochemical Toxicology of environmental agents. Amsterdam, Elsevier Bromedical Press, 1976.

6. LAUWERYS, R.R. Applications of toxicology, In: DOULL, J.; KLASSEN, C.D. & AMDUR, M.O. Casarett and Doull's toxicology The basic science of poisons. New York, Mac Millan Pub. Co., Inc., 1985.p. 902-16.
7. LAUWERYS, R.R. Biological criteria for selected industrial toxic chemicals: a review. Scand. J. Work. environ. Hlth., Helsénk, 1: 139-72, 1975.
8. MUSSALO-RAUHAMAA, H.; SALMELA, S.S. Cigarettes as a source of some trace and heavy metals and pesticides in man.Arch. environ. Hlth., 41(1): 49-54, 1986.
9. NHANES II. National Health and Nutrition Examination Survey. Vital Health Statistics. Blood lead levels for persons ages 6 months - 74 years. Series 11, nº 233, 1984.
10. SALGADO, P.E. Controle e diagnóstico laboratorial da intoxicação pelo chumbo. São Paulo, 1976. (Dissertação de Mestrado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - USP).
11. TANDON, S.K.; FLORA, S.J.S.; SINGH, S. Chelation in metal intoxication XXI: chelation in lead intoxication during

vitamin B complex deficiency. Bull.
environ. cont. toxicol. 37: 317-25, 1986.

12. WANG, S.T.; PETER, F. The stability of
human blood lead in storage. J. anal.
toxicol., 9: 85-8, 1985.

13. WHO. World Health Organization Environmental
health criteria 3. Lead. Geneva, WHO,
1977.

14. WHO. World Health Organization. Quality
control in the occupational toxicology.
Laboratory. Interim, Doc 4, 1985.