

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS TÓXICOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO, DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO CHUMBO

Ademário Galvão Spínola

**Salvador - Bahia
2005**



002945



Fundação Bahiana
para Desenvolvimento
das Ciências



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz



Folha de Aprovação

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS TÓXICOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO, DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO CHUMBO

Ademário Galvão Spínola

Comissão Examinadora

Tese apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública para obtenção do Título de Doutor em Medicina.

Autor:

Ademário Galvão Spínola

Professor orientador:

Dr. Antonio de Souza Andrade Filho

Salvador - Bahia

2005

CPqGM
Biblioteca
Reg.: 2384

Ficha Catalográfica

Ficha Catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da EBMSP/FBDC

S 758 Spínola, Ademário Galvão
Avaliação dos efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso periférico
decorrentes da exposição ocupacional do chumbo [manuscrito] /
por
Ademário Galvão Spinola. – 2005.
138 f.

Datilografado (fotocópia)
Tese (doutorado) – Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
Fundação para Desenvolvimento das Ciências, 2005.
“Orientação: Prof. Dr. Antonio de Souza Andrade Filho.”

1. Neuropatia 2. Sistema nervoso periférico 3. Neurocondução

I. Título

CDU: 616.85



Folha de Aprovação

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS TÓXICOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO, DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO CHUMBO

Ademário Galvão Spínola

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Celso Luiz Santiago Figuerôa, Livre Docente
Titular de técnica Cirúrgica – EBMSF/FBDC

Prof. Dr. Luiz Erlon Araújo Rodrigues, Doutor em
Medicina, Titular de Bioquímica – EBMSF/FBDC

Prof. Dr. Pedro Reginaldo dos Santos Prata, PhD
Ciências Ambientais, Prof. Adjunto ISC – UFBA

Prof. Dr. René Mendes, Doutor em Saúde Pública Prof.
Titular (aposentado) Depto. De Medicina Social – UFMG

Prof. Dr. Wilson Andrade de Carvalho, Doutor em
Toxicologia, Prof. Adjunto – Escola de Farmácia –UFBA

Salvador – Bahia

2005

Aos meus pais, a quem devo a vida.

A minha esposa, Vânia Maria companheira de todos os momentos;

Aos nossos filhos: Gustavo, Luciana e Juliana, que significam a continuidade de nossas vidas.

Aqueles que no trabalho sofrem agravos à saúde.

*Ao professor Diogo Pupo Nogueira (in memoriam)
Grande mestre da saúde ocupacional no Brasil, com quem
Iniciei a minha caminhada nesta área.*

Agradecimentos

- Aos Professores Humberto de Castro Lima, Carlos Alfredo Marcilio de Souza e Bernardo Galvão Castro Filho pelo estímulo e apoio na realização desta tarefa;
- Ao Prof. Antonio de Souza Andrade Filho, que como orientador me deu plena liberdade para que utilizasse todo conhecimento e experiência acumulada na área;
- A Profa. Francesca Maria Socorro de Freitas, que viabilizou o acesso a maioria dos dados de neurofisiologia;
- Ao Prof. Mauricio Cardeal e ao Técnico de Informática Clinger Teodoro de Carvalho pela colaboração na análise dos dados;
- Ao Prof. Pedro Reginaldo dos Santos Prata pelas valiosas sugestões;
- As bibliotecárias Ana Rosa (HSR) e Joelma Loureiro de S. Maia(FBDC), pelo apoio na obtenção e organização da referência bibliográfica.
- A minha querida Luciana, que sempre me socorreu nas dificuldades com a informática, e a doce Juliana que concluindo seu mestrado, começa por onde iniciei a minha carreira docente em 1973.

ÍNDICE

LISTA DE TABELAS.....	3
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	7
RESUMO.....	8
I. INTRODUÇÃO.....	9
I.1 Como ocorreu a exposição ocupacional ao chumbo em Santo Amaro da Purificação - Ba.....	11
I.2 O planejamento e organização de um Programa de Contrôlo Médico para fazer face a exposição ocupacional ao chumbo.	14
II. EFEITOS DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO CHUMBO INORGÂNICO.....	19
II.1 Fontes de exposição ao chumbo inorgânico	19
II.1.1 Exposição não-ocupacional.....	20
II.1.2 Exposição ocupacional.....	25
II.2 Metabolismo do chumbo inorgânico.....	27
II.2.1 Absorção.....	28
II.2.2 Distribuição.....	31
II.2.3 Excreção.....	32
II.3 Efeitos tóxicos e órgãos alvo.....	33
II.3.1 Efeitos hematológicos.....	34
II.3.2 Efeitos neurológicos	35
II.3.3 Efeitos renais.....	36
II.3.4 Efeitos sobre o aparelho digestivo.....	37
II.3.5 Outros efeitos	37
II.3.6 As relações de Dose-Efeito (D-E) e Dose-Resposta(D-R).....	38
II.4 Interação entre o chumbo e outros metais	40

II.5	Os nervos periféricos e sua neurofisiologia.....	45
II.5.1	Transmissão neuromuscular	47
II.5.2	Neurocondução	48
II.5.3	A determinação da velocidade da neurocondução.....	49
II.6	Efeitos tóxicos do chumbo no sistema nervoso periférico.	50
II.6.1	A natureza da lesão neurológica na intoxicação pelo chumbo, as alterações histológicas e fisiopatológicas.	51
II.6.2	Os estudos neurofisiológicos e clínicos	57
III.	OBJETIVOS	81
IV.	MATERIAIS E MÉTODOS	83
IV.1	Fontes de Dados	84
IV.2	Coleta e Análise dos Dados	85
V.	RESULTADOS	87
VI.	DISCUSSÃO.....	100
VII.	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	118
SUMMARY.....		121
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS		122
ANEXOS		135

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Diagnósticos Eletroneuromiográficos obtidos nos 92 ex-empregados, que se submeteram a este procedimento, entre 1999 e 2000, Santo Amaro da Purificação-Bahia, dez 2000..... 88
- Tabela 2.** Distribuição por faixas etária dos 92 ex-empregados da metalurgia de chumbo (1975 a 1993) Santo Amaro da Purificação -Ba, dez. 2000 88
- Tabela 3.** Distribuição do tempo (em anos) que cada membro do grupo trabalhou naquela metalurgia. (1975 a 1993) Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. -2000..... 88
- Tabela 4.** Distribuição do grupo por setores de trabalho da metalurgia. (1975 a 1993) Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 89
- Tabela 5.** Distribuição do hábito de fumar no grupo estudado, (1975 a 1993) Santo Amaro da Purificação-Ba,dez. 2000 89
- Tabela 6.** Distribuição da média dos parâmetros laboratoriais do grupo, quando ocorreu o encerramento das atividades daquela metalurgia. (dez. 1993) Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 90
- Tabela 7.** Distribuição do níveis de concentração do chumbo no sangue (Pb-S), entre os membros do grupo. (dez 1993) Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000 90

- Tabela 8.** Distribuição do valores acumulados de chumbo no sangue (Pb-S/ac) ao longo do período de (1975 a 1993) exposição de cada trabalhador. Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000 91
- Tabela 9.** Distribuição dos níveis de concentração do ALA-U nos membros da serie,1993 e o acumulado (1975 a 1993). Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 92
- Tabela 10.** Distribuição das concentrações de hemoglobina na série estudada (1975 a 1993), Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000..... 92
- Tabela 11.** Distribuição das concentrações de uréia no sangue da série estudada (1975 a 1993), Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 92
- Tabela 12.** Distribuição dos valores médios das variáveis toxicológicas (Pb-S e ALA-U) da serie estudada(1975 a 1993), segundo os setores da metalurgia, Sto.Amaro da Purificação-Ba,dez.2000 93
- Tabela 13.** Ocorrência de manifestações clínicas relacionadas ao SNP, detectados nos exames periódicos de saúde, entre 1975 e 1993, Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 94
- Tabela 14.** Ocorrência de afastamento do trabalho com emissão de CAT na vigência de quadro clínico e laboratorial de intoxicação crônica pelo chumbo (1975 a 1993), Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000..... 94
- Tabela 15.** Ocorrência de afastamento do trabalho com emissão de CAT, em decorrência da exposição excessiva ao Pb (1975 a 19 93) Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000..... 95

- Tabela 16.** Distribuição das médias do Pb-S acumulado de acordo com a frequência das manifestações clínicas do SNP dos componentes da serie estudada (1975 a 1993), Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000..... 95
- Tabela 17.** Distribuição das médias do Pb-S acumulado, de acordo com os afastamentos com CAT decorrentes da intoxicação crônica pelo chumbo, nos componentes da série estudada (1975 a 1993),Sto.Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 96
- Tabela 18.** Distribuição dos valores médios das variáveis neurofisiológicas analisadas. Sto.Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 96
- Tabela 19.** Comparação das velocidades de condução da série, com valores de referência. Sto Amaro da Purificação-Ba,dez 2000. 97
- Tabela 20.** Comparação das médias das velocidades de condução entre os membros da serie (1999/2000), e grupos não exposto e exposto do mesmo cenário em 1981.Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000..... 97
- Tabela 21.** Correlação do Pb-S com parâmetros(ALA-U e Hb) que refletem o efeito toxicológico do Chumbo, nos membros da série, na interrupção da exposição (Dez.1993) Sto.Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 98
- Tabela 22.** Correlação do Pb-S acumulado com ALA-U acumulado, nos membros da serie, (1975 a 1993), Sto. Amaro da Purificação-Ba dez. 2000 98

Tabela 23. Correlação entre as concentrações do Pb-S (Dez 1993) e as variáveis neurofisiológicas mensuradas entre 1999 e 2000. Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 99

Tabela 24. Correlação entre as concentrações do Pb-S acumulado (1975 a 1993) e as variáveis neurofisiológicas mensuradas entre 1999 e 2000. Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000. 99

Tabela 25. Correlação entre o tempo de exposição, (1975 a 1993) e as variáveis neurofisiológicas e toxicológicas Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000 99

Lista de Siglas e Abreviaturas

µg/dL	micro-grama por decilitro
µmol/L	micro-mol/ litro
ALA	Ácido delta – aminolevulínico
ALA-U	Ácido delta – aminilevulínico na Urina
CAT	Comunicação de Acidente do Trabalho
DP	Desvio Padrão
ENMG	Eletro-neuromiografia
GABA	Ácido gama-amino-butírico
Hb	Hemoglobina
IBPM	Índice biológico máximo permitido
INSS	Instituto Nacional de Seguridade Social
LD	Latência distal
LTB	Limite de tolerância biológico
m/s	metros por segundo
mg/dL	miligrama por decilitro
MTb	Ministério do Trabalho
NR	Norma regulamentadora
Pb-S	Chumbo no Sangue
SNP	Sistema Nervoso Periférico
STC	Síndrome do Túnel do Carpo
VMCM	Velocidade máxima de condução motora
VMCS	Velocidade máxima de condução sensitiva

Resumo

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS TÓXICOS SOBRE O SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO, DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO CHUMBO

INTRODUÇÃO: Após descrever a interação do homem com meio ambiente, em particular nas atividades laborativas, se destaca a extração e o processamento dos minérios de chumbo como importante fonte de exposição ocupacional a este metal, que gerou no passado grandes casuísticas de intoxicação. Em seguida é feito um relato de como ocorreu a exposição ocupacional ao chumbo em Santo Amaro da Purificação na Bahia, e uma revisão da toxicologia deste metal, identificando-se a necessidade de se trabalhar com indicadores, parâmetros, que melhor reflitam os efeitos cumulativos, como os que ocorrem no sistema nervoso periférico. **OBJETIVOS:** Analisar e discutir as alterações do sistema nervoso periférico pós exposição ocupacional, em um grupo de ex-empregados de uma metalurgia primária de chumbo; e identificar marcadores que melhor reflitam os efeitos da bioacumulação deste metal. **MATERIAIS E MÉTODOS:** A partir de dados secundários, foi construída uma serie de casos, na qual se analisou o passado clínico e toxicológico, e a relação com os achados neurofisiológicos. **RESULTADOS E CONCLUSÕES:** Os dados analisados, demonstraram a ocorrência, de um leque de neuropatias periféricas em todo o grupo, mas as alterações da condução motora em membros superiores, que tem sido melhor relacionadas aos efeitos tóxicos do chumbo, não foram tão consistentes. Ficou comprovado ser a media acumulada do chumbo no sangue um marcador biológico mais fidedigno, para avaliações de efeitos de longo prazo como as alterações sobre o sistema nervoso periférico.

Palavras-chave: Sistema nervoso periférico, neurocondução, efeito tóxico do chumbo, biomarcadores, neuropatia periférica, média acumulada de chumbo no sangue.

INTRODUÇÃO

Uma das mais intensa e contínua intervenção humana em a natureza foi e continua sendo a extração de minérios, na busca incessante dos metais preciosos (ouro, prata), e outros de grande valor tecnológico como: chumbo, cobre, manganês, ferro, níquel etc.; processo este visceralmente ligado à riqueza, ao poder, que fez surgir e submergir impérios. E foi no contexto da mineração, seguida da extração de metais, que a intoxicação pelo chumbo ocupou lugar de destaque entre os trabalhadores de muitos países e regiões do mundo, tendo a Inglaterra já em 1899, tornado este agravo de notificação compulsória, como cita Landrigan (1990). A exposição ao chumbo e seus compostos inorgânicos perpassou o tempo, e continua sendo, embora com um outro perfil, um importante fator de risco ocupacional e ambiental, para os trabalhadores e a população em geral.

Um dos mais importantes aspectos da contaminação ambiental pelo chumbo decorreu da progressiva dispersão deste metal para distâncias cada vez mais longínquas, tendo certamente o crescimento da indústria automobilística e a adição de compostos orgânicos do chumbo à gasolina, contribuído de modo decisivo para este desastre ecológico.

Se por um lado as formas mais graves da intoxicação por este metal foram se tornando mais raras, o número de pessoas expostas aumentou progressivamente tanto do ponto de vista ocupacional como ambiental, chegando a se constituir em algumas regiões e países, um problema de saúde pública, surgindo, assim, a necessidade de se estabelecer formas de controle, ou até mesmo de eliminação do risco.

Uma das alternativas de controle tem sido o desenvolvimento de pesquisas na busca de níveis mais seguros de exposição, tanto ambiental como ocupacional. Mais recentemente, como assinala Paoliello e Chasin (2001) a pesquisa nesta área tem estado voltada para a identificação de sinais precoces de comprometimento da saúde, ou até mesmo de níveis de concentração de chumbo no meio ambiente ou biológico, que não represente risco da ocorrência de danos para os seres vivos, em especial para a espécie humana.

Nesta direção, muitas investigações têm sido realizadas, estudando as mudanças que ocorrem nos parâmetros bioquímicos entre grupo de trabalhadores com níveis diferentes de exposição, na busca de sinais

precoces de comprometimento da saúde. A partir de 1970, alguns pesquisadores passaram a estudar com mais afinco as mudanças que ocorrem no sistema nervoso periférico e nos testes neuro-comportamentais de trabalhadores expostos ao chumbo inorgânico, cujos resultados estimulou uma discussão mais ampla quanto aos mecanismos pelos quais o chumbo lesa o sistema nervoso, e em especial, o periférico, e em que níveis de chumbo no sangue pode se assegurar não ocorrer alterações de parâmetros como a velocidade condução nos nervos periféricos.

Embora vários estudos tenham sido feitos nessa área, ainda existem muito pontos que precisam ser esclarecidos, tanto do ponto de vista clínico como epidemiológico. No campo específico da neuro-toxicologia são poucas as contribuições que discutem a interação entre metais e os efeitos nesta situação sobre o SNP, que pode ocorrer durante a exposição ocupacional, como é o caso das metalurgias primárias de chumbo, como também existe pouca ou nenhuma informação sobre a evolução dos efeitos, após a exposição ocupacional.

I.1 Como ocorreu a exposição ocupacional ao chumbo em Santo Amaro da Purificação - Ba.

Quando se abordam os aspectos relacionadas à contaminação ambiental por metais, uma questão que está estreitamente vinculada ao tema são as atividades de extração e fundição de minérios, ou seja, é a partir da retirada destes elementos do solo ou sub-solo (mineração), que se

inicia, todo um processo que tem como um dos subprodutos a dispersão dos metais nos ambientes geral e de trabalho.

No caso do chumbo, a Bahia, que até a década de sessenta, tinha um perfil mais agrícola, mantido desde a colônia, como um grande produtor e exportador dos derivados da cana de açúcar (ciclo da cana), do cacau e outros produtos, tornou-se se palco, exatamente nas ricas terras do recôncavo (Santo Amaro da Purificação) de um dos mais intensos processo de impacto ambiental resultante da implantação de uma metalurgia de chumbo (1960) , nos arredores da lendária terra dos engenhos, berço de estadistas, literatos, poetas e cientistas, nos dizeres de Paim (1974).

Mas foi para salvar a decadência do ciclo da cana que, certamente, os governantes da época ofereceram, com todas as benesses do Estado, as condições, para que, às margens do rio Subaé, fosse processado o minério de chumbo vindo da mina de Boquirá, há pouco descoberto por um pároco, lá nos recônditos da chapada diamantina.

O que consideramos irracional, foi o fato deste minério estocado pela natureza há tão longa distância (mais ou menos 600Km), ter sido durante décadas, transportado para Santo Amaro, como a matéria-prima a ser industrializada, processo este, que longe de soerguer a economia da região, gerou um problema ambiental que jamais será eliminado. E de Santo Amaro, entre 1960 e 1993, saíram milhares de toneladas de lingotes de chumbo, para abastecer as fábricas de baterias, de pigmentos e de tantos

outros produtos, em geral situadas no eixo Rio - São Paulo, ou no exterior, só ficando para a economia local, o triste e irremovível legado ambiental que saiu das chaminés da metalurgia, ou se acumulou em montanhas negras (a escória), em meio ao verde de uma relva também impregnada pelo chumbo. Ou seja, o que restou foi mesmo um pesado dano à saúde ambiental e da população.

Melhor seria que o minério tivesse sido processado na sua origem, ou levado para os locais onde seus derivados seriam utilizados como insumos de outros processos industriais. E assim não teríamos por decisão dos então governantes e as atividades daquela empresa, tornado o rio Subaé um caudal de resíduos de metais pesados, que terminou se acumulando na foz daquele rio e nas adjacências da Baía de Todos os Santos, e em todo seu ecossistema, conforme revelaram os estudos de Tavares (1990)

Em 1975, lá estava aquela velha fábrica, com trabalhadores expostos aos aerodispersóides de metais como: chumbo, arsênio, cádmio, zinco, e tantos outros, a depender da composição do minério que, por sua vez, dependia da procedência, se nacional (Boquira-Ba.) ou importado (Peru, Bolívia). Fazia dois anos que o Governo brasileiro, havia tornado obrigatório, a existência dos Serviços Especializados em Segurança e Medicina do Trabalho, em empresas como esta. Até então ali funcionava um Serviço Médico tradicional, onde em um pequeno consultório, o médico assistia aos empregados, passando vitaminas para os que se queixavam de fraqueza, anti-ácido para as freqüentes dispepsias, sem ter ele, qualquer idéia da forte

ligação que tinha aquelas manifestações com a exposição ocupacional ao chumbo. Também na entrada da fábrica, ocorria a distribuição diária do leite, como se o mesmo fosse um "antídoto" do chumbo. Era fácil perceber quanta pseudo-proteção se praticava, numa das fases mais críticas do processo industrial, quando muito pouco se fazia em termos ambiental e de vigilância da saúde dos trabalhadores. Foi neste cenário que se realizou o primeiro estudo epidemiológico, quando Mendes (1974) caracterizou e descreveu os efeitos da exposição ocupacional ao chumbo naquela metalurgia e na mineração Boquira.

I.2 O planejamento e organização de um Programa de Contrôlo Médico para fazer face a exposição ocupacional ao chumbo.

Em 1975 fui contratado como médico do trabalho da Sociedade Paulista de Metais, para montar na metalurgia de Santo Amaro um programa de controle médico direcionado para a exposição ocupacional ao chumbo. Estava assim deante de um desafio, onde teria que testar o conhecimento até então adquirido nas áreas da Saúde Pública e Medicina do Trabalho. E o primeiro passo foi conhecer o processo industrial daquela industria, tendo para isto realizado durante os dois primeiros meses da minha atividade profissional, inúmeras visitas aos locais de trabalho, várias discussões com a gerência de produção, até conhecer quais eram os insumos, produtos e subprodutos daquele processo de fundição de minérios de chumbo.

Concomitante a esta fase, pesquisei o conhecimento científico existente, busquei a experiência dos meus mestres da Medicina do Trabalho em São Paulo, sobretudo os professores Diogo Pupo Nogueira e Bernardo Bedrikow. Mas não podia ficar apenas na observação, se fazia necessário intervir naquela situação o mais rápido possível. O contato clínico com os trabalhadores mostrava uma quantidade expressiva de manifestações clínicas, com casos freqüentes de cólica saturninica, percebendo-se que se tratava de um quadro severo de intoxicações de natureza ocupacional.

A ausência de qualquer registro sistematizado de dados, a precariedade do espaço físico, onde o então clínico exercia suas atividades, saltava aos olhos de qualquer simples observador. Estava evidente que ali se tinha que começar do zero. Teria que se iniciar a montagem de toda uma estrutura e um programa, capaz de fazer face aquela situação. Inexistia qualquer tipo de informação médica que permitisse um levantamento das manifestações clínicas mais frequentes, a ficha de acompanhamento clínico era a mais rudimentar possível, sem qualquer registro de morbidade, muito menos os de natureza tóxica. Mas bastou convocar para uma revisão médica os empregados que estavam no auxílio doença (INSS), para se constatar diversos casos de intoxicação crônica pelo chumbo, dentre os quais um quadro típico de paralisia do radial. A situação era de tal modo preocupante, que não se podia perder mais tempo, face à intensidade da exposição dos trabalhadores a diversos poluentes, mormente o chumbo.

Afora os aspectos relacionados a área da vigilância médica, era fácil constatar a precariedade da higiene sanitária e ocupacional, além de situações no mínimo curiosas, como era a distribuição de leite para os empregados no início das jornadas de trabalho, como medida prevenção dos efeitos tóxicos do chumbo. A maioria dos trabalhadores, sobretudo os que moravam nas proximidades da fábrica, retornavam para suas casas, usando as vestimentas do trabalho. Ficava cada vez mais evidente que o programa de saúde ocupacional não podia deixar de lidar com estes e outros aspectos, sendo a conscientização dos trabalhadores face aos fatores de riscos ocupacionais, o denominador de todas as ações, além da necessidade de um olhar epidemiológico para além dos muros daquela indústria, pois já percebia-se ser impossível separar a contaminação ocupacional da ambiental.

Foi a partir deste cenário, que se montou um programa de saúde ocupacional que teve como objetivos:

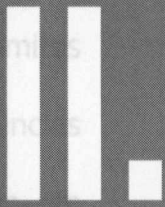
- Identificar e caracterizar os principais grupos de fatores de riscos ocupacionais daquela metalurgia;
- Definir e organizar todo um sistema de registro de dados referente a saúde de cada empregado, inclusive dos terceirizados;
- Definir e montar um programa de monitoramento biológico, inicialmente direcionado para a exposição ocupacional ao chumbo e cádmio;

- Buscar uma articulação com outros setores da fábrica, para resolver problemas da higiene geral e ocupacional;
- Desenvolver ações gerais de prevenção e promoção da saúde dos trabalhadores.

Para viabilizar este conjunto de ações, seria necessário uma infraestrutura básica, que foi viabilizada a curto prazo pela Diretoria da empresa, quando autorizou a adaptação da casa que durante muito tempo funcionou como a residência do gerente da fábrica, para ali se instalar o serviço de saúde ocupacional. Este serviço além do recomendado pelas normas técnicas, absorveu um componente importante para dar sustentabilidade ao programa de monitoramento biológico, que foi o laboratório de toxicologia ocupacional, certamente o primeiro no nível regional e talvez do país, montado no interior de uma indústria. Além dos equipamentos e insumos para as análises específicas, a empresa contratou uma farmacêutica-bioquímica, treinada nos laboratórios de toxicologia ocupacional do SESI-São Paulo, e da Faculdade de Saúde Pública da USP, nas técnicas para dosagem dos parâmetros, naquela época, utilizados no monitoramento das alterações bioquímicas decorrentes da ação tóxica do chumbo, sendo a mais importante a dosagem do ácido delta-aminolevulínico na urina. Aqui vale ressaltar que neste laboratório nunca se realizou dosagem de chumbo no sangue, e sim apenas as coletas(com todos os cuidados para evitar contaminação) a partir de 1980, quando este importante indicador de exposição, foi introduzido no programa de monitoramento

biológico daquela metalurgia. Até os idos de 1985, as amostras para as dosagens de chumbo sangue, eram encaminhadas para o laboratório de toxicologia ocupacional da Faculdade de Saúde Pública da USP, e daí por diante para o laboratório do Hospital São Rafael, o primeiro a disponibilizar esta técnica em Salvador-Ba.

Cerca de um a dois anos após a implantação do programa (1976/77) começava surgir os resultados esperados, os casos de cólica do chumbo começaram a diminuir, chegando praticamente desaparecerem, sinalizando um possível controle das situações clínicas mais graves. A experiência até então acumulada, estimulou a necessidade de aprofundar o conhecimento na área da toxicologia ocupacional, tendo para isto realizado um mestrado em medicina ocupacional no Instituto de Saúde Ocupacional da Universidade de Londres. Dando continuidade a este treinamento, entre 1981/82 conduzi na população da fábrica um estudo transversal na área da neurofisiologia, com o objetivo de avaliar as alterações sub-clínicas em nível do sistema nervoso periférico, sendo este o primeiro estudo em trabalhadores de uma metalurgia primária chumbo no Brasil, com uma diferença fundamental dos estudos que vinham sendo publicados na Europa e países Nórdicos, onde os grupos pesquisados eram empregados de fábricas de bateria ou metalurgias secundárias, o que significa um perfil diferente de exposição aos metais pesados.



EFEITOS DECORRENTES DA EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL AO CHUMBO INORGÂNICO

II.1 Fontes de exposição ao chumbo inorgânico

Como já foi destacada na introdução, a manipulação do chumbo sempre esteve ligada a diversos momentos da história da humanidade. Conforme salientado por Waldron & Stofen (1974), os minérios de chumbo foram originalmente manipulados pelo homem como fonte valiosa de obtenção da prata. A partir daí o seu uso foi sempre crescente, atingido o auge com a indústria automobilística, tendo assim a atividade antropogênica, tido um importante papel na propagação desse metal no ecossistema global, estando, como observou Hall (1979), presente nas amostras retiradas no norte da Groenlândia, onde as concentrações deste metal era vinte vezes mais alta em 1965 do que em 1750. Nesta linha, muitas outras pesquisas têm sido realizadas e, mesmos em áreas muito remotas da atividade humana, encontrou-se concentração em solos da ordem de 15mg/kg. O que

demonstra ser hoje praticamente impossível não estar exposto a esse metal. O importante é saber se a exposição está ou não dentro dos limites (concentração de chumbo no sangue) estabelecidos. Em 1991 as agências reguladoras CDC/WHO apud Paoliello & Chasin(2001), haviam fixado em 10ug/dL para crianças, limite este que na década de 1980 era de 25ug/dL. Daí a necessidade dos programas de monitoramento, sobretudo para as populações que vivem em áreas onde a contaminação ambiental pelo chumbo é conhecida, como foi e continua sendo o caso de Santo Amaro da Purificação-Ba. Assim sendo, é importante se caracterizar as fontes de exposição a este metal, que habitualmente costuma-se agrupá-las em duas grandes categorias: as de natureza ocupacional e não ocupacional.

II.1.1 Exposição não-ocupacional

Estas fontes de exposição estão estreitamente relacionadas com a contaminação do meio ambiente pelo chumbo, que por sua vez, está intimamente relacionada à produção e uso deste metal. Os dados compilados por Waldron & Stofen (1974), mostram que a produção de chumbo fundido aumentou progressivamente de 1750 a 1950, principalmente no Hemisfério Norte, tendo a revolução industrial como um todo e, principalmente, o rápido crescimento da indústria automobilística, desempenhado um papel importante nesse contexto. Dados publicados pela WHO (1977), mostram uma situação inversa, em que, a partir de 1975, a produção e o consumo de chumbo em alguns países industrializados vem se reduzindo. Os dados apresentados por Waldron & Stofen (1974), mostram que na década de 1980

o consumo anual no mundo era de 4.000.000 toneladas, o que é inferior ao consumo que ocorreu em 1975, que foi de 4.154.000 toneladas WHO (1977), e em 2000 este quantitativo já estava na faixa de 2,936 milhões de toneladas, conforme recente revisão de Paoliello e Chasin (2001).

É a indústria de baterias para veículos auto-motores a maior consumidora de chumbo metálico, cerca de 71%, seguido pela produção de pigmentos, que assumem, aproximadamente 12% do total nos países industrializados.

Do ponto de vista ecológico, a adição dos compostos orgânicos do chumbo, como agentes antidetonantes na gasolina, modificou completamente o padrão de contaminação ambiental por este metal, que até então tinha como principal fonte as chaminés das indústrias, que processavam os minérios ou o próprio metal. Surgia assim a mais disseminadora de todas as fontes, os veículos automotores, que pelas próprias características tornaram-se muita mais perigosas para o meio ambiente, chegando a ser responsável por mais de 90% de todo chumbo em suspensão no ar conforme descrito por Waldron & Stofen (1974). O impacto desta nova forma de contaminação foi tão intensa, que não demorou para surgir uma forte pressão social no sentido de se reduzir, ou até mesmo eliminar o uso de compostos alquilado de chumbo na gasolina. E já em 1975 começou a se observar o declínio na produção destes compostos, mas a proibição na maior parte dos países produtores e exportadores, só veio a ocorrer na década de 1990, por exemplo os EUA o fizeram em 1996, mas

que foi suficiente para reduzir em 75% as concentrações de chumbo no sangue da população americana, conforme cita Paoliello & Chasin(2001). Ainda assim persistiu uma forte pressão econômica para se manter a produção de compostos de chumbo orgânico, uma vez que países como o Reino Unido, três quartos da produção anual (40.000 toneladas ano) era para exportação, Waldron & Stofen (1974) ou seja, os ingleses como outros povos chamados desenvolvidos, mais uma vez em prol do seu crescimento econômico, contribuíram de modo um tanto irresponsável para a dispersão deste metal na crosta terrestre.

Do ponto de vista de risco à saúde humana, os meios mais importantes de veiculação da contaminação pelo chumbo são: ar, solo, água e alimentos. Entretanto, esta divisão é meramente artificial, uma vez que todos estes compartimentos estão integrados ao ecossistema.

Mas é certamente pelo ar que a maior quantidade de chumbo emitido vai para o meio ambiente. Portanto, a atmosfera é um vetor muito importante para este poluente, o que tem sido demonstrado em muitos estudos que mediram as concentrações de chumbo no ar, mesmo em regiões bem distantes da civilização.

Foram feitas muitas pesquisas, inclusive um grande programa de monitoramento contínuo em 27 cidades européias de 1971 a 1972. Nesta pesquisa, descobriu-se que a concentração de chumbo no ar aumenta das áreas rurais para as urbanas, sendo mais alta em locais com movimento de

tráfego pesado como, por exemplo, auto-estradas, WHO (1977). Landrigan (1990) e Djuric (1971), encontraram níveis elevados de chumbo no ar nos arredores de fundições de chumbo. Outro aspecto a ser considerado ao lidar com a contaminação do ar é a distribuição e o diâmetro aerodinâmico das partículas, uma vez que estes são fatores importantes no mecanismo de depósito no trato respiratório.

Em relação à contaminação do solo, deve-se fazer uma distinção entre o chumbo encontrado naturalmente na crosta terrestre e a contaminação provocada pelo homem. Níveis elevados de chumbo no solo foram encontrados próximo das auto-estradas, minas e fundições, onde foram relatadas concentrações de até 10.000 ppm, Huff (1975).

Na água existe uma ampla faixa de variação de concentrações de chumbo, certamente pela própria natureza deste compartimento, que já alberga boa parte dos contaminantes que passaram pelo ar. A água do mar em geral apresenta concentrações inferiores às da água doce. Nos lagos e rios as concentrações têm variado entre 1 e 10 µg/L estando aí incluído a contaminação, provocada pela atividade humana, WHO (1977). Na hidrosfera, a solubilidade dos compostos de chumbo desempenha um papel muito importante no modo pelo qual o metal é transportado, incorporado e transferido às outras fases do ecossistema. A precipitação pluviométrica constitui-se num mecanismo de limpeza muito importante da atmosfera, pois é dessa forma que boa parte do chumbo em suspensão no ar, é transportado para outros compartimentos do ecossistema. O tempo de permanência do

chumbo na atmosfera, é assim afetado pelas chuvas, e varia de dois a trinta e três dias, conforme mencionado por Waldron & Stofen (1974). Portanto, a captação de água pluvial dos telhados das casas para uso doméstico em áreas onde a contaminação atmosférica é elevada, pode representar mais uma via de contaminação por este metal, para as populações que vivem nessas áreas, embora o seu significado quando comparado a outras fontes como, por exemplo, ar e alimentos, é pequeno, WHO (1970).

A próxima etapa na cadeia ambiental, passando pelo solo e pela água, é a incorporação de chumbo pelas plantas e animais. Os alimentos contêm quantidades de chumbo que variam de acordo com diversos fatores, desde o processamento até o preparo em casa. A contaminação dos alimentos pelo chumbo é a principal fonte de exposição para a população, conforme mencionado por Waldron & Stofen(1974), sendo que a quantidade de chumbo nos alimentos apresenta uma grande variação.

Analisando a situação como um todo, a exposição da população geral ao chumbo tornou-se um grande problema, quando não uma questão de saúde pública, em muitos países, regiões, como foi o caso de Santo Amaro da Purificação, quando Carvalho et al.,(1987) através de um estudo de prevalência de 555 crianças diagnosticou a situação, e demonstrou ser a distância dos domicílios em relação a metalurgia, a variável mais fortemente associada às concentrações sanguíneas de chumbo e cádmio. Hoje aquela área é uma das mais estudadas, onde o pesquisador supracitado, mantém há mais de vinte anos trabalhos nesta linha de investigação.

II.1.2 Exposição ocupacional

De um ponto de vista mais abrangente, ao se avaliar esta fonte deve-se levar em conta sempre a exposição que ocorre através do ambiente geral, dos hábitos, alimentos dentre outros, que em muitos casos pode ser uma fração importante da dose acumulada no organismo. Este aspecto torna-se ainda mais importante, quando aqueles que estão sujeitos à exposição ocupacional moram próximo das áreas industriais ou em centros urbanos muito densos.

Porém, as exposições mais intensas e prolongadas ocorrem nos ambientes de trabalho nos quais o chumbo é manipulado. Apesar das melhorias na higiene ocupacional e na vigilância médica, ainda existem grupos de trabalhadores, para os quais, há muito a ser feito em termos de eliminação da exposição excessiva. Por exemplo, Hernberg & Zenz (1975) fazem referência a um estudo feito em 1970 pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos, abrangendo, praticamente, 17.000 fábricas e um milhão e meio de trabalhadores, que revelou mais da metade da referida população, tivera algum contato com o chumbo e seus compostos. Outro levantamento mais exato foi feito por Tola S; Hernberg S; Vesanto R.(1976) na Finlândia, no qual eles tentaram definir a população exposta ao chumbo inorgânico no período de 1970 a 1973, avaliando 2.202 trabalhadores de 30 tipos de atividades diferentes.

Uma outra forma de estudar a população exposta ao chumbo é agrupar as atividades industriais cujos processos são semelhantes, conforme

proposto por Hernberg & Zenz (1975), na qual a maioria das fontes de exposição ocupacional a chumbo inorgânico são dispostas em três subgrupos principais de acordo com o grau de risco, a saber: atividades de baixo, moderado e alto risco ocupacional.

Entretanto, convém enfatizar que em qualquer nível ou risco não existe uma condição estática, ou seja, em uma mesma planta industrial a intensidade e duração da exposição pode variar de um setor para outro. Muitas outras mudanças ou fatores também afetam o nível médio de risco como, por exemplo:

- ❑ Composição da matéria prima - diferentes tipos de minério geram padrões diversos de poluentes ambientais;
- ❑ O processo industrial por si próprio - variações no mesmo também podem alterar a composição dos níveis de poluentes;
- ❑ Mudanças nas técnicas de controle ambiental;
- ❑ Os padrões de higiene geral;
- ❑ O uso adequado ou não dos equipamentos de proteção individual.

No grupo das atividades de risco ocupacional elevado encontram-se os trabalhadores das fundições primárias e secundárias de chumbo. Apesar dos dois tipos de processo de obtenção do chumbo metálico usarem a fusão e o refino como etapas básicas, eles variam em função da matéria prima, que é minério de chumbo na fundição primária e sucata de chumbo na

fundição secundária, condição esta suficiente para gerar diferenças nos tipos de poluentes, destacando-se sobretudo nas metalurgias primárias a chance de exposição múltipla, fato este comum nos ambientes de trabalho, mas que no caso da exposição ocupacional ao chumbo assume peculiaridades próprias, qual seja a possibilidade da interação no meio biológico de metais e ametais, absorvidos concomitantemente, a exemplo do: arsênio, cádmio, cobre, mercúrio, zinco, antimônio, entre outros. Além disto, é comum detectar-se nestes processos, a presença de outros fatores de risco ocupacional como: a sobrecarga térmica gerada nas fases pré-fusão e fusão do minério, ruído excessivo, poeiras e vapores, esforço físico intenso com sérios problemas de postura, movimentos repetitivos etc., todos agindo simultaneamente. Já nas fundições secundárias de chumbo, sendo a matéria prima sucatas deste metal, praticamente não ocorre a presença de outros metais, como também não acontece nas fábricas de baterias, plantas de pigmentos etc.

II.2 Metabolismo do chumbo inorgânico

O chumbo, além de ser o mais antigo metal manipulado pelo homem, é também o mais pesquisado no campo da toxicologia, principalmente na investigação de seus efeitos metabólicos e patológicos. Os parágrafos seguintes apresentam a revisão resumida dos aspectos principais relacionados com a absorção, distribuição e excreção de chumbo inorgânico:

II.2.1 Absorção

A passagem do chumbo do ambiente externo para dentro do corpo humano pode ocorrer por diferentes vias, mas as mais importantes são: o aparelho respiratório e o gastrintestinal. A absorção de chumbo pode ser afetada por muitos fatores, alguns relacionados ao agente e ao meio ambiente e outros ao hospedeiro, por exemplo, a concentração do agente, duração da exposição, estado físico e químico no qual o metal é encontrado, idade, tipo de trabalho e hábitos do trabalhador.

Do ponto de vista ocupacional, o principal mecanismo pelo qual o chumbo que se encontra em suspensão na atmosfera dos locais, chega a corrente sanguínea, é sendo absorvido pela via respiratória. Esta absorção representa um processo bastante complexo, que como descreveu Hernberg & Zenz (1975) envolve pelo menos três etapas básicas, quais sejam:

- Deposição
- Depuração mucociliar e,
- Depuração alveolar.

O depósito dos aerodispersóides de chumbo no trato respiratório assim como de outros materiais particulados, sabe-se que depende fundamentalmente das seguintes características:

- Tamanho de partícula;
- Composição química e sua solubilidade;

- ❑ Concentração ambiental e tempo de exposição; e
- ❑ Função pulmonar do trabalhador.

Todos estes fatores agem de forma dinâmica e contínua para determinar a quantidade de chumbo absorvida pelos pulmões. Muitas tentativas sobremodo em nível experimental, tem sido feitas para determinar as taxas de deposição e absorção. Um modelo bem conhecido foi o desenvolvido pelo Grupo tarefa em dinâmica pulmonar do ICRP mencionado pela WHO (1977), o qual estimou uma taxa de deposição de 35% do chumbo em suspensão na atmosfera nos pulmões, principalmente nos alvéolos e bronquíolos terminais. Desta quantidade depositada somente 40-50% é retida nos pulmões e atravessam a barreira alvéolo-capilar, conforme mencionado por Waldron (1980).

A absorção pelo trato gastrointestinal tem um papel secundário no cômputo do chumbo total que penetra na corrente sangüínea durante a exposição ocupacional. Entretanto, isto pode ser modificado naqueles grupos de trabalhadores que tem o hábito de se alimentar nos locais de trabalho, como observou-se na metalurgia de Santo Amaro, até quando foi criado as condições básicas(implantação de um refeitório) e, se fez um trabalho de conscientização os trabalhadores, ou quando as condições de higiene geral são precárias, começando pelo hábito de lavar as mãos antes das refeições.

Quando a principal fonte de exposição está relacionada a alimentos, bebidas ou hábitos estranhos como a geofagia, a absorção pela via aparelho

digestiva pode tornar-se o maior contribuinte da dose total que ingressa no organismo. A absorção por esta via depende também de uma série de fatores, e estima-se uma taxa média de 10%, conforme relatado por Rabinovitz et al., (1973). Entre os fatores que afetam a taxa de absorção, os componentes da dieta são muito importantes, sendo os mais significativos o cálcio e o ferro, Waldron(1980). Outro fator importante é a idade, que tem uma relação inversa com a taxa de absorção, sendo mais alta nos mais jovens, daí a grande preocupação do ponto de vista da saúde pública, com as crianças, sobretudo as de idade mais tenra, em áreas com contaminação por este metal, agravando-se quando existe componentes diretos de contaminação intradomiciliar, por exemplo roupas trazidas pelos pais, após as jornadas de trabalho. Esta foi mais uma situação que ocorreu na metalurgia de Santo Amaro da Purificação, e que foi eliminada com a implantação de uma pequena lavanderia na entrada da fábrica, resultante de uma recomendação da área da saúde ocupacional. Ou seja com mais este serviço, que parece não ter relação direta com o problema do chumbo, e está no âmbito da higiene geral, eliminou-se um importante aporte não só dos aerodispersóides do chumbo, mas de todos os outros metais, que impregnados naquelas vestimentas sempre escuras, apelidadas de macacão, eram transportados de modo quase imperceptível pelos próprios trabalhadores para o interior de suas casas, muitas vezes chegando à casa do vizinho, de novo em um processo lento, gradual, mas sobretudo perverso, pois iria atingir os mais indefesos, as crianças, que ao começarem engatinhar, estavam aumentando a exposição a muitos metais tóxicos, mas cuja toxicidade era

muita mais grave para elas próprias, que vieram ao mundo certamente para cumprirem outros ditames, que não serem violentadas em decorrência de um desenvolvimento na pior das hipóteses irresponsável.

II.2.2 Distribuição

Após atravessar as membranas alveolares ou gastrointestinais, o chumbo absorvido chega à corrente sanguínea ligando-se à superfície dos glóbulos vermelhos. Buscando-se conhecer este mecanismo diversas pesquisas têm sido realizadas, estando estabelecido que pelo menos de 90 a 96% de todo o chumbo circulante encontra-se retido pelos eritrócitos. A outra fração está ligada às proteínas do plasma e uma pequena quantidade pode ser encontrada na forma ionizada livre, Hernberg (1975), Waldron & Stofen (1974). A fração no plasma parece ser muito importante do ponto de vista toxicológico, mas conhece-se pouco sobre sua relação com os efeitos tóxicos.

Do sangue, o chumbo é distribuído através do plasma para diversos órgãos e tecidos, em função do gradiente de concentração e sua afinidade por determinados tecidos, como: ósseo, hematopoiético, nervoso e renal. Devido à relação metabólica entre o chumbo e cálcio existem vários locais de interação, sendo um dos mais importantes o tecido ósseo, onde 94% de toda a dose absorvida é acumulada de forma estável, conforme Hernberg (1975) e em crianças o percentual deste acúmulo é menor(73%).A meia-vida deste metal neste compartimento é longa, estando estimada em aproximadamente 27 anos, podendo ser esta uma fonte endógena, mobilizável em diferentes momentos da dinâmica metabólica de cada

indivíduo, merecendo um destaque especial os períodos de lactação e gestação, quando a plumbemia no cordão umbilical chega a ser de 85-90% da concentração do sangue materno, indicando o risco que isto representa para o feto e para a própria mãe, Paoliello & Chasin(2001).

II.2.3 Excreção

O chumbo é excretado por diversas vias, sendo, contudo, a mais importante delas, a que acontece através dos rins pela filtração glomerular. Outra via excretora é pelo aparelho digestivo, através da eliminação ativa pela bile, ou por perda passiva, que representa a maior fração não-absorvida de chumbo. Conforme salientado por Rabinowitz et al., (1973), outras rotas como por exemplo suor, esfoliação da pele, cabelo, unhas e leite são menos significativa, mas ocorrem. No caso eliminação de chumbo pelo leite torna-se mais significativa, quando as mães com níveis excessivos de exposição estão amamentando, conforme relatado por Waldron & Stofen (1974), gerando para recém-nascidos que já receberam na vida intra-uterina um aporte significativo deste metal, um acréscimo de dose que certamente poderá por em risco todo o desenvolvimento, sobretudo psicomotor de crianças nascidas e criadas em áreas com contaminação pelo chumbo. A excreção de chumbo é um processo relativamente lento que pode ser acelerado usando-se agentes quelantes.

É muito difícil calcular a meia-vida biológica de chumbo no organismo, mas é sabido que no ser humano a eliminação de metade da dose acumulada , requer no mínimo 10 anos, WHO (1977).

II.3 Efeitos tóxicos e órgãos alvo

O mecanismo principal pelo qual o chumbo e outros metais pesados acarretam efeitos patológicos no organismo é através da inibição enzimática. O local em que ocorre a principal interação química é nas ligações como: -SH, -OH, -H₂PO₃ e -NH₂, sendo o mais importante do ponto de vista de efeitos do chumbo o grupo sulfidril. Devido à grande variedade de compostos na matéria viva com estas ligações, deve-se esperar uma ampla faixa de respostas em função da ação inibidora, como também a variação do acesso dos metais aos vários compartimentos biológicos de acordo com a estrutura química. O resultado é uma sensibilidade intrínseca diferente que as várias enzimas exibem, Waldron & Stofen(1974), como por exemplo nos efeitos do chumbo na síntese do heme, onde somente algumas enzimas são inibidas. Apesar da ação sistêmica, os efeitos tóxicos do chumbo normalmente estão relacionados com alguns aparelhos, sistemas ou tecidos específicos, dentre os quais os mais importantes são:

- Sangue;
- Sistema nervoso;
- Renal;
- Aparelho digestivo
- Outros efeitos.

- Outros efeitos.

II.3.1 Efeitos hematológicos

A anemia é uma das manifestações hematológicas mais importantes da intoxicação pelo chumbo, sendo reconhecida há muito tempo como parte integrante do quadro clínico dessa doença. Sabe-se que pelo menos dois mecanismos básicos são responsáveis pelas anormalidades hematológicas; um é a inibição enzimática durante a síntese de hemoglobina e o outro é a redução da vida média dos eritrócitos circulantes. Conforme enfatizado por Hernberg (1975) e Waldron (1980), cada um desses efeitos varia conforme a intensidade e duração da exposição. Os efeitos na síntese do heme foram amplamente estudados, de forma que tem-se conhecimento das etapas principais pela qual o chumbo afeta a atividade enzimática. Waldron & Stofen (1974) mostrou que as enzimas mais sensíveis são a porfobilinogênio sintetase(EC 4.2.1.24) e ferroquelatase(EC 4.99.1.1.). Devido a inibição dessas enzimas, ocorrem muitas mudanças no meio biológico, como as indicadas abaixo:

- Diminuição da atividade da porfobilinogênio sintetase;
- aumento da concentração do ALA no plasma;
- aumento da concentração das coproporfirinas nas células vermelhas;
- aumento da concentração de protoporfirina nos eritrócitos;
- aumento de concentração de ferro sérico;

- ❑ diminuição da concentração de hemoglobina.

Todos estes efeitos podem ser detectados durante a exposição ao chumbo inorgânico, guardando os mesmos uma boa correlação com a concentração de chumbo no sangue, razão pela qual maioria deles é muito utilizado na medicina ocupacional como parte dos programas de monitoramento biológico, sendo os mais comuns a determinação da atividade da porfobilinogênio sintetase, a dosagem do ácido δ -aminolevulínico, e da zinco-protoporfirina. Para este ultimo Lamola & Yamane (1974) desenvolveram, um método baseado na hematofluorimetria, muito útil para tiragem, quando se faz necessário avaliar os efeitos do chumbo em grandes grupos populacionais.

II.3.2 Efeitos neurológicos

Os efeitos de chumbo inorgânico no sistema nervoso podem ser classificados em dois grandes grupos, os relacionados com:

- ❑ Sistema nervoso central; e
- ❑ Sistema nervoso periférico.

Diversos distúrbios metabólicos na atividade cerebral tem sido apontados, como a interferência no transporte do ácido glutâmico, com a conseqüente diminuição da concentração do mesmo, Silbergeld & Lamon (1980). Mais recentemente, Toscano & Guilarte(2005) fazem uma ampla revisão do assunto, focando os efeitos nas sinapses glutamatérgicas, demonstrando ser o receptor do aminoácido do tipo excitatório, o N-metil-D-

aspartato(NMDAR), um alvo direto dos íons deste metal, causando distúrbios na plasticidade sináptica, com consequência nos mecanismos de memória e aprendizado.

A síndrome clássica de paralisia de chumbo, que foi muito usual no passado entre os casos mais graves de intoxicação por este metal, sempre indicou a tendência do chumbo inorgânico de afetar principalmente as fibras motoras dos nervos periféricos. Uma revisão mais detalhada dos mecanismos prováveis e as lesões principais serão explicadas em maiores detalhes nos capítulos seguintes.

Em relação ao sistema nervoso central, deve ser enfatizado a maior sensibilidade das crianças em idade mais tenra, aos efeitos de chumbo inorgânico, que podem causar inclusive quadros de situação clínica extrema, como as encefalopatias. Por outro lado, têm surgido evidências de alterações neuro-comportamentais em níveis mais baixos de plumbemia, conforme relatado por Waldron & Stofen (1974).

II.3.3 Efeitos renais

Exposição prolongada e intensa ao chumbo inorgânico pode levar à nefropatia crônica, o que foi relativamente comum no passado. A lesão principal é a fibrose intersticial com atrofia glomerular e alterações vasculares nas pequenas artérias e arteríolas, conforme descrito por Waldron(1980). Uma outra descoberta nos estágios iniciais de exposição ao chumbo é a presença de corpos de inclusão intranuclear nas células do túbulo renal,

conforme ilustrado por Goyer(1970). Ele sugeriu que estes corpos de inclusão têm efeito protetor, pelo qual o chumbo é fixado de forma relativamente não difusível dentro da célula.

Outra lesão relacionada à exposição de chumbo é principalmente de natureza tubular, com uma consequente aminoacidiúria, glicosúria e fosfatúria. Esta lesão é mais comum em crianças, mas também pode ser encontrada em adultos durante a exposição ocupacional, conforme relatado por Goyer (1970).

II.3.4 Efeitos sobre o aparelho digestivo

Durante a exposição ocupacional ao chumbo inorgânico os sinais e sintomas gastrointestinais representam um importante papel nas manifestações clínicas, assumindo maior gravidade, quando ocorrem cólica abdominal, classicamente conhecida como “cólica do chumbo” e obstipação intestinal. Na fase inicial da exposição ocupacional ao chumbo, alguns sintomas digestivos, como por exemplo perda de apetite, dispepsia, dor abdominal difusa, etc, representam as manifestações clínicas predominantes dos trabalhadores.

II.3.5 Outros efeitos

Vários autores, como Waldron & Stofen (1974), e Hernberg (1976), têm relatado outros efeitos patológicos do chumbo inorgânico, como por exemplo:

- hipertensão arterial;

- comprometimento da função da tireóide;
- comprometimento da função das supra-renais e pituitária;
- comprometimento da função reprodutiva;
- mudanças mitóticas em linfócitos.

II.3.6 As relações de Dose-Efeito (D-E) e Dose-Resposta(D-R)

Na medida em que se tem usado a abordagem epidemiológica, na avaliação dos efeitos tóxicos de chumbo, um dos aspectos que tem sido discutido, são as alterações precoces, como as do sistema nervoso periférico, em trabalhadores com níveis de chumbo no sangue abaixo dos limites de tolerância. E os estudos de dose-efeito e dose-resposta têm sido importante nestas avaliações.

Embora não seja o objetivo discutir detalhadamente este campo, considerou-se válido enfatizar alguns pontos. Hernberg (1976), afirmou o primeiro deles, considerado básico, segundo o qual o conceito farmacológico de dose-resposta não se aplica imediatamente à abordagem de saúde ambiental, uma vez que a dose exata não é facilmente mensurável. Conseqüentemente, foram propostos outros termos, como por exemplo exposição, ou a exposição eficaz para definir a quantidade de metal tóxico absorvido pelo corpo humano por unidade de tempo durante período determinado, Hernberg (1976). Apesar da complexidade relacionada com o significado da plumbemia, tem sido aceito que esta é que melhor expressa a dose interna, que por sua vez guarda uma boa

correlação com a exposição ambiental, Zielhuis (1975). Entretanto, convém se ter em mente que esta é apenas uma medida indireta da dose interna, vez que nesta aferição não é mensurado as concentrações deste metal em diversos tecidos, como o de maior deposição, como o ósseo. Por outro lado, conforme assinala Hernberg (1976), as medições de chumbo no sangue são extremamente vulneráveis a diversos tipos de erros, que vão desde a técnica da coleta ao método analítico, daí porque se deve ter muito cuidado na interpretação dos resultados, sobretudo quando são utilizados nos estudos de dose-efeito e dose-resposta.

Um outro aspecto que requer bastante cuidado ao lidar com a literatura de toxicologia ocupacional são os termos "efeito" e "resposta", algumas vezes usados com o mesmo significado, mas que são mais específicos, quando se faz referências a dose-efeito (D-E) e a dose-resposta (D-R). O primeiro significa a relação entre a dose, conforme estimado pelos níveis de plumbemia, e a gradação de um efeito específico em indivíduos; enquanto o segundo refere-se a relação entre a dose e o percentual de uma população ou grupo ocupacional, com um efeito específico. Muitos estudos de dose-efeito e dose-resposta têm sido relatados, principalmente relacionados aos efeitos hematológicos e neurológicos, a partir dos quais os níveis não detectáveis de efeito tem sido definido. Para os efeitos na velocidade de condução dos nervos periféricos, ou a neuropatia sub-clínica de chumbo, o nível de efeito não detectável situa-se na faixa entre 40-50 µg/dL de Pb-S (1,93 -2,41 µmol/L) WHO (1977).

O que também foi confirmado no Segundo Simpósio Internacional de Níveis Permissíveis de Exposição Ocupacional a Chumbo inorgânico, conforme relatado por Zielhuis (1977), quanto a redução na velocidade de condução dos nervos periféricos, pode ocorrer em grupos de trabalhadores com plumbemias abaixo de 50 ug/dL (2,41 umol/L).

II.4 Interação entre o chumbo e outros metais

No campo da toxicologia dos metais a interação representa um aspecto muito importante a ser considerado, uma vez que eles podem, no meio biológico competir por um mesmo sítio de ação. Em consequência disto, a exposição simultânea a diversos metais, pode ser de grande importância na avaliação dos efeitos em certos grupos ocupacionais, como por exemplo na fundição e refino industrial de minérios metálicos, onde é comum ocorrer esta situação. "The Task Group on Metal Interaction" (1978), que estudou a interação de metais, ao avaliar as relações de dose-resposta de um metal específico, salientou que a exposição múltipla deve ser sempre levada em conta, pois a ação conjunta de metais pode afetar a concentração ou o efeito crítico do metal que está sendo estudado.

Como uma grande variedade de reações físico-químicas entre os metais ocorre, antes, durante e após o processo de absorção pelo organismo humano, a interação pode ser afetada por muitos fatores ainda não bem elucidados. A interação mais evidente entre os metais tem sido observada nos estudos experimentais, onde isto fica evidenciado quando existem altas concentrações de metais nos tecidos. WHO (1975). Conforme enfatizado por

Magos & Webb (1978) o termo "interação" não pode ser limitado à possibilidade dos dois compostos interagirem quimicamente, mas tem um significado mais amplo, relacionado ao efeito causado por uma substância sobre a outra. Entre os tipos possíveis de interação no organismo distinguem-se duas principais: as "não-interativas" e as "interativas".

Nos ambientes de trabalho de uma fundição primária de chumbo, o zinco é encontrado juntamente com o chumbo bem como outros metais, como por exemplo cádmio, antimônio e arsênio, cujas concentrações variam de acordo com:

- ❑ a composição de minério de chumbo;
- ❑ tipo de processo industrial;
- ❑ a qualidade do programa de controle ambiental, conforme demonstrado por Cassady (1980).

O trabalho de Petering (1978), mostra bem que alguns elementos como ferro, zinco e cobre afetam não somente o metabolismo, mas também a toxicidade de metais como, chumbo e cádmio. Por exemplo, a insuficiência dietética ou a deficiência dos elementos podem aumentar os efeitos tóxicos de chumbo e cádmio. Por outro lado, um excesso na ingestão dietética dos elementos essenciais pode ter papel protetor. Este efeito protetor foi demonstrado em muitos experimentos com zinco em relação a alguns efeitos tóxicos do cádmio, conforme demonstrado por Goyer (1970). Em relação ao chumbo inorgânico também foi apresentada evidência de que o zinco pode

interferir com o metabolismo e toxicidade do chumbo. Os experimentos "in vitro" e com animais mostram que a inibição da porfobilinogênio sintetase pelo chumbo pode ser revertida pelo zinco. Desta forma Meredith (1974) trabalhando com chumbo, zinco e alumínio, descobriram que o zinco e alumínio juntos reativam aquela enzima. Border et al.,(1976), também demonstraram a habilidade de recuperação desta sintetase pelo zinco, em todos os níveis de pH, e que o grau de ativação aumentava com a elevação das concentrações exógenas deste elemento. No mesmo estudo, este efeito antagônico do zinco foi demonstrado numa situação mais fisiológica.

Estes achados foram posteriormente confirmadas por Abdula et al., (1979), embora o mesmo não tenha sido confirmado em relação ao alumínio. Em um experimento com vários metais Thompsom et al., (1977) e Tomokuni (1979) demonstraram que outros metais, tais como: cobre, estanho, mercúrio e prata inibem a atividade da porfobilinogênio-sintetase, sendo que o zinco é o único que tem um papel ativador. Ambos os mecanismos (inibição e ativação enzimática) foram evitados quando proteínas plasmáticas foram acrescentada à mistura. Conforme ilustrado por Sakai et al., (1982) a ação inibidora de estanho sobre a atividade desta enzima é semelhante à do chumbo. Usando sangue venoso de trabalhadores expostos e não expostos ao chumbo, Sakai et al., (1982) demonstraram "in vitro" outros aspectos tais como: o zinco é ligado à fração proteica da sintetase, e não a fração da hemoglobina, e foi o único que recuperou totalmente a inibição causada pelo chumbo.

Um estudo em trabalhadores que tinham uma exposição concomitante ao chumbo e zinco, foi realizado por Dutkiewicz et. al., (1979), que mediram as concentrações do ácido delta-aminolevulínico na urina (ALA-U), que é um parâmetro diretamente afetado pela inibição enzimática, condição esta, aqui demonstrado ser passível de reversão pelo zinco. Os resultados demonstraram que nesta condição o aumento do ALA-U foi menor do que na exposição isolada ao chumbo.

Subseqüentemente, Meredith & Moore (1980), numa tentativa de confirmar a evidência experimental dos efeitos de zinco nesta atividade enzimática, realizaram um estudo mais completo constituído de três grupos: um com exposição ocupacional ao zinco, outro com exposição mista a zinco e chumbo e um grupo controle. O efeito do zinco foi claramente demonstrado, sem contudo invalidar o uso da medição da atividade enzimática, como um bom parâmetro no monitoramento da exposição ao chumbo.

Como um exemplo de metal não-cumulativo, o zinco é relativamente pouco tóxico. Do ponto de vista da medicina ocupacional, os efeitos do zinco estão mais relacionados a chamada "febre dos fumos metálicos", que ocorre quando há exposição a névoas deste metal. Nos grupos ocupacionais com exposição mista a chumbo e zinco, a concentração média de zinco no soro foi de 190,7 µg/dL no grupo estudado por Dutkiewicz et al., (1979) e 129,0 ug/dL no grupo pesquisado por Meredith & Moore (1980). Nas pessoas expostas somente ao chumbo, a concentração de zinco encontrada, foi de 108 ± 29 µg/dL no sangue.

Conforme já destacado anteriormente (revisão das fontes de exposição) na avaliação dos efeitos do chumbo sobre sistema nervoso periférico é importante levar em consideração os possíveis efeitos da exposição concomitante a outros metais, condição esta muito comum nos processos de fundição de minérios. Assim, sabe-se ser o arsênio um metal sempre presente nos minérios de chumbo, em concentrações diferentes a depender da origem do minério, e que o mesmo também afeta o sistema nervoso periférico, causando, principalmente, alterações na condução sensitiva dos nervos periféricos. Este é um aspecto em que a maioria dos estudos sobre os efeitos de chumbo no sistema nervoso periférico não tem levado em consideração, a exceção do trabalho realizada por Baloh et al., (1979), que avaliou as concentrações de arsênio no sangue e no cabelo, concomitante aos parâmetros de avaliação da absorção e dos efeitos do chumbo.

A concentração de arsênio nas amostras (cabelo e sangue) foi significativamente mais alta no grupo de trabalhadores expostos ao chumbo do que entre os controles. Além disso, os níveis de arsênio no sangue apresentavam correlação com a plumbemia e a velocidade de condução das fibras lentas do nervo ulnar. Tende estes autores ressaltado que havia um certo grau de evidência, de que a redução da velocidade de condução do nervo ulnar era mais intensa, quando se analisava sinergicamente os efeitos do chumbo e arsênio, do que em cada um isoladamente, ficando assim demonstrado neste trabalho, a necessidade

de se valorizar, a questão da exposição concomitante aos metais pesados e seus efeitos sinérgicos, ou antagônicos.

A metalurgia de Santo Amaro da Purificação–Ba., pode ser considerado um exemplo típico de exposição múltipla a metais pesados, onde certamente o zinco e arsênio contido nos minérios, desempenharam na composição dos efeitos tóxicos do chumbo na população trabalhadora um papel importante.

II.5 Os nervos periféricos e sua neurofisiologia

Os nervos periféricos, em geral, além do tecido de sustentação, são formados de fibras motoras, sensitivas e autonômicas. A maioria das fibras é revestida por uma bainha de mielina, interrompida em intervalos pelos nós de Ranvier. As fibras autonômicas e um pequeno número de fibras sensitivas não são mielinizadas. Todas as fibras mielinizadas, ou não, são revestidas pelas células Schwann.

Tem sido proposto várias classificações para estas fibras, por exemplo a de Guyton (1998), que dividiu as mesmas em: tipos A, B e C. As fibras do tipo A posteriormente foram divididas em fibras alfa, beta, gama e delta. As fibras motoras agrupam-se em dois tipos principais: as fibras longas ou rápidas, e as fibras curtas ou lentas.

A unidade motora do nervo periférico possui os seguintes componentes, conforme descrito por Waldron & Stofen(1974):

- ❑ a célula do corno anterior e seu axônio;
- ❑ a junção neuromuscular;
- ❑ todas as fibras musculares inervadas; e
- ❑ a propagação do impulso nervoso.

Os fluídos, dentro e fora das células, são soluções eletrolíticas formadas por ânions e cátions, os quais por transporte ativo, geram um desequilíbrio iônico com subsequente potencial de membrana. Portanto, a membrana da fibra nervosa, semelhante às outras, tem um potencial de repouso resultante da distribuição desigual de íons. Uma diminuição neste potencial causa o fenômeno da despolarização, que é o potencial de ação. Isto depende essencialmente da ATPase-sódio/potássio(EC3.6.1.37) dependente e da permeabilidade da membrana. A mais simples explicação para o fenômeno da despolarização, é que o mesmo resulta de uma mudança localizada da permeabilidade.

O impulso nervoso é, há muito tempo, reconhecido como um fenômeno elétrico. Quando a fibra do nervo é estimulada, ocorre toda uma seqüência de eventos em série, começando pelo aumento da permeabilidade da membrana da fibra ao sódio, e um potencial de ação se propaga em cada direção a uma velocidade constante e de forma inalterada. Todos estes acontecimentos constituem o impulso nervoso que semelhante a uma onda, é uma função do tempo e da distância.

Na fibra nervosa o processo de mielinização representa uma melhoria funcional que aumenta a velocidade de condução sem a necessária ampliação do diâmetro. Nas fibras mielinizadas, os potenciais de ação e repouso são gerados exclusivamente nos nós de Ranvier, causando um processo de propagação intermitente entre nós, conhecido como condução saltatória, Guyton (1998).

II.5.1 Transmissão neuromuscular

Roberts & Wilson (1972) referem-se ao mecanismo de transmissão neuromuscular das fibras motoras, como sendo mediado por substância química, e que tem sido firmemente confirmado por muitos pesquisadores. Três aspectos principais estão envolvidos neste processo:

o primeiro é a liberação de acetilcolina já produzida e armazenada.

É a fase pré-sináptica;

o segundo, a fase pós-sináptica, é a interação da acetilcolina com um receptor colinérgico nicotínico na membrana do músculo;

e por último a ação química da acetilcolina que dá início ao processo de despolarização, seguido pela fase de contração do músculo.

Todo este processo começa com a chegada de um potencial de ação nas terminações nervosas. A transmissão neuromuscular pode ser bloqueada nos locais pré e pós-sinápticos, existindo muitas substâncias que

podem provocar esse efeito. Depois dessa ação, a acetilcolina precisa ser desativada, o que é normalmente feito pela colinesterase. Quando esta enzima é inibida pelas substâncias anticolinesterásicas(EC 3.1.1.7), a ação do neuro-transmissor torna-se mais prolongada, causando fenômeno de despolarização maior que o normal.

Wennberg (1994), em uma revisão dos efeitos neurotóxicos de alguns metais pesados, demonstrou como o chumbo afeta a transmissão nervosa, alterando a concentração de noradrenalina e dopamina na placa mioneural, e a ação da feniletanolamina-N-metil transferase(EC 2.1.1.28).

II.5.2 Neurocondução

A velocidade de condução nos nervos periféricos é dependente de alguns fatores como: grau de mielinização, comprimento da fibra, sendo o diâmetro o mais importante deles. Pode se afirmar que velocidade de condução é quase que diretamente proporcional ao diâmetro da fibra. Como os nervos são compostos de fibras diferentes, também conduzem os impulsos nervosos em velocidades diferentes. Além destes fatores intrínsecos, existem outros que são extrínsecos, como, por exemplo, idade e temperatura da pele, e que também afetam a velocidade de condução dos nervos. Conforme enfatizado por Nielsen (1973) a idade é certamente a fonte mais importante de variação em pessoas normais e Seppalainen (1975) refere que a velocidade de condução motora reduz-se em aproximadamente 1m/segundo para cada 10 anos de vida na faixa etária dos 20 aos 60 anos.

Muitos outros pesquisadores como Nielsen (1973), estudaram esta variável como fator de interferência na condução nervosa.

Outro fator extrínseco é a temperatura do nervo, que faz com que a velocidade de condução diminua na medida em que se reduz a temperatura do membro. Em situações onde existe a possibilidade de ocorrer temperaturas ambientais baixas, este fator deve ser mantido sob controle, e uma forma simples é medir a temperatura da pele no local do estímulo elétrico. Buchtal & Behse (1979) mostraram que a velocidade de condução nas fibras sensitivas do nervo mediano diminui 2m/s para cada grau centígrado de diminuição na temperatura cutânea, próximo ao nervo. Portanto, na prática é importante garantir que os membros estejam aquecidos antes de começar o exame eletroneuromiográfico. A combinação dos fatores intrínsecos e extrínsecos resulta numa variação de velocidade de condução do nervo, que a depender de sua localização anatômica, será maior nos seguimentos proximais do que nos distais.

II.5.3 A determinação da velocidade da neurocondução

Esta técnica vem sendo progressivamente incorporada na avaliação dos distúrbios dos nervos periféricos. Os equipamentos e as técnicas utilizadas têm evoluído bastante. Como procedimento quantitativo, as medições de velocidade de condução têm o mérito de não depender da cooperação do paciente e nem da impressão subjetiva do observador. Entretanto, há muitas fontes possíveis de erro, como aspectos de natureza fisiológica, fatores relacionados com fontes de interferência, bem como a

precisão das medições de distância entre pontos de estímulo e tempo de condução. De acordo com Buchthal & Behse (1979) o erro causado por imprecisões de temperatura, distância e tempo de condução chega a ser de 5 a 6% de cada determinação.

II.6 Efeitos tóxicos do chumbo no sistema nervoso periférico

Desde a revolução industrial a exposição ocupacional à substâncias neurotóxicas tem aumentado entre os trabalhadores de muitos países. Dentre os de natureza ocupacional, os mais importantes são: metais pesados, inseticidas e solventes. Muito embora nas últimas décadas a intensidade de exposição a muitos produtos químicos no local de trabalho vem diminuindo, sabe-se por outro lado que vem ocorrendo um aumento progressivo da população exposta a estes agentes, mesmo em níveis mais baixos, além do problema da múltipla exposição que tem se tornado um outro aspecto importante a ser observado.

A exposição ocupacional a fatores de riscos químicos assume um padrão característico, que depende do estágio do desenvolvimento industrial de um país ou região. Por exemplo, segundo Seppalainen (1975) na Finlândia, as doenças ocupacionais relacionadas com a neurotoxicidade formam o terceiro maior grupo. Em alguns países em desenvolvimento, ou mesmo em alguns países desenvolvidos com padrões industriais diferentes, como por exemplo a predominância de atividade de mineração, a doença ocupacional dos pulmões é provavelmente mais predominante do que as do sistema nervoso periférico.

Entre as síndromes neurológicas de natureza ocupacional, a neuropatia é uma das mais comuns, conforme mostrado por Le Quesne (1979). Por outro lado, o conhecimento de que o chumbo inorgânico afeta os nervos periféricos é muito antigo, datando da época em que a queda do punho, classicamente conhecido como "wrist drop" era uma manifestação neurológica comum associada a intoxicação por este metal. Entretanto, essa síndrome pertence ao passado e pode se dizer que a exposição ocupacional ao chumbo passou para um novo estágio epidemiológico, no qual o tamanho da população exposta aumentou, mas a intensidade da exposição como um todo vem diminuindo nos ambientes de trabalho onde tradicionalmente se manipula este metal. Daí porque a abordagem epidemiológica, e a investigação subclínica destes grupos de trabalhadores expostos ao chumbo passaram a receber uma maior ênfase, na busca de alterações que possam ocorrer na vigência dos chamados limites de tolerância biológica.

II.6.1 A natureza da lesão neurológica na intoxicação pelo chumbo, as alterações histológicas e fisiopatológicas.

Apesar de todo o conhecimento e da experiência clínica acumulada sobre intoxicação por este metal, um aspecto que ainda permanece em aberto, são os mecanismos pelos quais ocorrem os efeitos tóxicos no sistema nervoso. O processo de desmielinização segmentar em cobaias experimentalmente intoxicadas pelo chumbo foi demonstrado já há algum tempo, sendo o aspecto histopatológico descrito como alterações degenerativas e regenerativas na bainha de mielina, começando nos nós de

Ranvier. Um outro aspecto que tem sido descrito é o fato dos axônios permanecerem praticamente inalterados apesar da lesão existente na bainha de mielina. Mas também tem sido demonstrado a concomitância de dismielinização segmental e degeneração axonal Waldron & Stofen(1974).

Com o advento da microscopia eletrônica as lesões histológicas puderam ser melhor caracterizadas, tendo sido demonstrado que o grau de envolvimento axonal na neuropatia de chumbo está relacionado com a severidade da lesão, provavelmente como consequência da intensidade e duração da exposição, conforme afirmam Waldron & Stofen(1974). Estes mesmo autores também referem-se a uma redução acentuada da quantidade das fibras de diâmetro grande sem qualquer diminuição no número de fibras de pequeno diâmetro.

Devido aos efeitos variados do chumbo em espécies diferentes, Hopkins (1970) realizou experimentos com espécies filogeneticamente mais próximas do homem. Neste estudo um grupo de babuínos adultos recebeu altas doses de composto de chumbo e foi acompanhado durante um ano inteiro. Apesar das altas doses dadas aos animais, não foram observadas mudanças significativas do ponto de vista clínico, neurofisiológico e histológico nos nervos periféricos.

Também, conforme sugerido por Repko et al.,(1978), a lesão inicial na neuropatia de chumbo pode estar relacionada às células de apoio do sistema nervoso. Em suas pesquisas, as células capsulares no gânglio da raiz

dorsal mostraram muitas alterações, o que reflete o comprometimento nos seus metabolismos causando degeneração. Entretanto, estes resultados não foram confirmados até o presente.

Existem poucos dados que lidam com os aspectos histopatológicos em grupos de seres humanos expostos ao chumbo. Entretanto, em um estudo que avaliou um grupo de 20 trabalhadores, Buchtal & Behse (1979) que incluiu a biópsia de nervo como um dos procedimentos, realizado em oito trabalhadores expostos ao chumbo e em dois pacientes com quadro clínico de saturnismo. Os achados histológicos foram discordantes com as alterações até então observadas nos estudos experimentais. Ou seja, nos dois pacientes com quadro clínico de neuropatia observou-se uma perda acentuada das fibras longas, mas sem desmielinização, e no grupo de expostos, sem manifestações clínicas, as alterações histológicas foram irrelevantes.

Apesar da variação na técnica, os dados histopatológicos disponíveis mostram que na maioria das espécies, é mais freqüente a desmielinização segmentar do que a degeneração axonal, decorrente do efeito neurotóxico de chumbo, e algumas vezes mais consistente com os achados neurofisiológicos. Entretanto, conforme enfatizado por Seppalainen & Hernberg (1972) as duas lesões (desmielinização segmentar e degeneração axonal) podem coexistir, e ainda assim serem compatível com as alterações da velocidade de condução. Por outro lado, conforme ressaltado por Thomas (1971), a maioria das neuropatias envolve as

combinações de degeneração axonal e a desmielinização em proporções variadas, uma vez que estas estruturas histológicas (axônios e as células Schwann) têm inter-relações funcionais muito próximas.

Subjacente a esta discussão sobre a natureza da lesão, existe um outro lado importante da questão que está relacionado com o mecanismo e que pode explicar as mudanças causadas pelo chumbo inorgânico no sistema nervoso periférico. Foram seguidas duas linhas principais: uma que lida com a ação direta do chumbo e a outra com os efeitos indiretos de alguns heme-precusores devido à inibição enzimática causada pelo chumbo na síntese da hemoglobina.

Conforme mencionado por Waldron & Stofen(1974), tem-se conhecimento de que os íons de metais pesados afetam diretamente os nervos periféricos, bloqueando a excitabilidade e a condução do impulso (o único metal do grupo testado que não causou este efeito foi o zinco). Este efeito é considerado irreversível uma vez que não teve êxito a tentativa de restaurar a função do nervo, lavando-o com uma solução de Ringer. Foram realizados muitos outros experimentos para apontar as mudanças na transmissão neuromuscular causadas por chumbo inorgânico. Assim foi descoberto que íons de chumbo, em concentração de 5-40 $\mu\text{mol/L}$ bloquearam a transmissão ganglionar no nível pré- sináptico, reduzindo a produção de acetilcolina. Entretanto, este efeito foi revertido, quando foram acrescentados íons de cálcio na concentração de 10 $\mu\text{mol/L}$. Estes pesquisadores ainda demonstraram que na concentração de íons de chumbo

usada, a condução nervosa parecia não ter sido afetada, apesar do estudo anterior ter evidenciado a transmissão pré-sináptica como o principal sítio de ação de íons de chumbo.

Manalis & Cooper (1973), em outro experimento, detectaram efeitos nos locais tanto pré e pós-sinápticos na transmissão neuromuscular, sendo que os pré-sinápticos eram bem mais sensíveis. Eles também explicaram o bloqueio da liberação de acetilcolina como interferência dos íons de chumbo, com o influxo de íons de cálcio nos terminais pré-sinápticos durante o processo de despolarização pelo potencial de ação do nervo.

Devido à complexidade dos mecanismos envolvidos na transmissão neuromuscular os resultados de outros estudos normalmente levantam novas questões. Por exemplo, Kolton & Yaari (1982), considerando a hipótese de que o íon chumbo pode afetar o mecanismo regulatório do cálcio, realizaram um experimento onde os resultados apresentaram algumas evidências nesta direção; ou seja os íons deste metal inibem alguns mecanismos intracelulares de regulação do cálcio, aumentando a concentração do mesmo nas terminações nervosas, elevando assim, a chamada transmissão espontânea. Apesar de toda esta evidência, ainda existem algumas dúvidas se o local principal do efeito é no músculo ou no nervo. Para elucidar estas questões Silbergeld et al., (1974) fizeram um experimento, trabalhando com o nervo isolado do músculo. Seus resultados confirmaram que os efeitos de chumbo ionizado, são confinados aos locais da placa mio-neural, sugerindo uma

interferência em ambos os mecanismos; a liberação de acetilcolina e a absorção de colina, processos estes que se sabe serem cálcio-dependentes.

Embora os efeitos do chumbo na transmissão neuromuscular já tenham sido bastante estudados, ainda não se chegou a uma explicação plausível para o mecanismo básico da lesão histopatológica. Buscando elucidar esta questão, Low & Dyck (1977) trabalhando com um modelo experimental, demonstraram que a dismielinização segmentar é causada por aumento na pressão do fluido endoneural, e Windebank et al., (1980) demonstraram experimentalmente, que o chumbo se acumula no espaço endoneural, e que as altas concentrações endoneurais são responsáveis pelo edema local, e a dismielinização segmentar.

Caminhando em uma outra direção, um dos fatos mais importantes que reativou a discussão sobre os efeitos indiretos ou secundários na patogênese da neuropatia de chumbo, foi a similaridade existente entre o quadro clínico da intoxicação pelo chumbo e a porfiria intermitente aguda. Os resultados de neurocondução encontrados por Mustajoki & Seppalainen (1975) em um grupo de pacientes com porfiria hepática hereditária, também apontam para uma similaridade de mecanismos entre estas patologias. Num experimento com ratos, McGillion (1973) foi capaz de produzir alterações comportamentais nos animais após de injeções intraperitoneais de ácido delta aminolevulínico (ALA). Silbergeld (1979) trabalhando com um modelo experimental bem estruturado, demonstrou vários aspectos importantes, como por exemplo:

Os ratos expostos ao chumbo mostraram uma diminuição da função neuronal relacionada com o ácido gama-aminobutírico (GABA);

O chumbo não afetou qualquer parâmetro da função GABAérgica "in vitro";

O ALA "in vitro" diminuiu a absorção sinaptosomal do GABA;

O ALA comprovou ser capaz de atravessar a barreira hematoencefálica.

A partir destes resultados, os autores concluíram que o ácido delta-aminolevulínico, poderia ser considerado neurotóxico, provavelmente relacionado com a função GABAérgica e, também mostraram que o ALA em altas concentrações pode inibir a liberação de acetilcolina das junções neuromusculares.

II.6.2 Os estudos neurofisiológicos e clínicos

A maioria dos estudos experimentais realizados para avaliar a ação tóxica do chumbo no sistema nervoso periférico, evidenciaram como principal efeito, a ocorrência de uma neuropatia subclínica (assim entendida como as alterações histológicas e funcionais nos nervos periféricos, na ausência de manifestações clínicas), Waldron & Stofen(1974). Entre as décadas de 1960 e 80 foram publicados muitos trabalhos, nesta área da neurotoxicologia.

No final da década de 60, os casos de intoxicação pelo chumbo ainda eram freqüentes nos hospitais gerais, assim Catton (1970), conduziu

uma investigação, em que um grupo de trabalhadores expostos ao chumbo foi cuidadosamente examinado numa fábrica onde havia sido diagnosticado um caso de saturnismo. O grupo exposto foi comparado do ponto de vista clínico e neurofisiológico a um grupo de referência e, apesar da severidade da exposição ao chumbo a que o grupo estava submetido (13 dos 20 trabalhadores examinados tinham níveis de chumbo no sangue acima de 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa na velocidade máxima de condução motora do nervo popliteo lateral ou no potencial de ação do músculo envolvido, quando comparado ao grupo controle. Os dois grupos não apresentavam sintomas ou sinais relacionados com o sistema nervoso periférico. Embora houvesse uma falta de associação entre os achados neurofisiológicos e os níveis de chumbo no sangue, quando o autor calculou a proporção das amplitudes dos potenciais de ação, esta foi menor que no grupo de referência.

Por exemplo, Ceccarelli (1981) pesquisou a velocidade de condução dos nervos ciático, ulnar, radial e popliteo num grupo de vinte pacientes intoxicados pelo chumbo, mas que não apresentavam distúrbios neurológicos clínicos. Os resultados foram comparados os valores de referência da normalidade encontrados na literatura, tendo a análise dos dados demonstrado existir uma redução estatisticamente significativa da condução nervosa no grupo pesquisado. Neste estudo, também, foi encontrada uma correlação entre a diminuição da velocidade de condução do nervo ulnar e o aumento de protoporfirina eritrocitária livre.

Na prática clínica se sabe que os sintomas e sinais tornam-se mais detectáveis, nos últimos estágios das doenças, característica esta também comum nas patologias ocupacionais, existindo assim, fases onde a expressão clínica pode não existir, mesmo estando em curso uma intoxicação crônica, como no caso do chumbo, onde as manifestações neurológicas, sobretudo do SNP podem estar ausente, configurando-se a fase subclínica da neuropatia plúmbica.

Foi levando em consideração este aspecto e a necessidade de melhorar a sensibilidade dos métodos neurofisiológicos na detecção precoce de lesões nos nervos periféricos, que Seppalainen & Hernberg (1972) realizaram um estudo, em um grupo de 39 trabalhadores expostos ao chumbo e um grupo controle. A exposição ocupacional do grupo foi considerada intensa, assim é que após a avaliação clínica e bioquímica, 31 deles (79,4%) foram classificados como portadores da forma clínica da intoxicação por este metal, enquanto os 8 restantes foram tidos como estando na fase de absorção excessiva.

Os autores tiveram muito cuidado com dois aspectos principais. O primeiro foi assegurar a inexistência nos grupos de patologias capazes de afetar o sistema nervoso periférico, bem como confirmar a ausência de sintomas e sinais neurológicos. Foi aplicada a técnica específica para avaliar a velocidade de condução das fibras mais lentas, atribuindo-se um valor a cada alteração neurofisiológica detectada, classificando-se os resultados clínicos e bioquímicos em grupos diferentes. Não foi encontrada associação

entre os resultados neurofisiológicos, as manifestações clínicas e muitos parâmetros bioquímicos. Entretanto, quando foram comparados os valores das médias da condução nervosa, entre os grupos expostos e não-expostos, foi encontrada diferença estatística altamente significativa. Apesar da redução da condução motora e sensitiva em todos os nervos examinados, ficou evidente que a velocidade de condução das fibras lentas do nervo ulnar e a latência distal motora do nervo mediano, foram do ponto de vista estatístico mais eficazes em diferenciar expostos e não-expostos, o que permitiu os autores concluir quanto a possibilidade da ocorrência de um dano específico causado pelo chumbo.

Como ainda continuava discutindo-se o sítio principal dos efeitos de chumbo no sistema nervoso periférico, Campbell et al.,(1970) adotaram uma abordagem diferente do tema, analisando um grupo de pacientes com diagnóstico de lesão de neurônio motor, comparando-os com um grupo de controle, sendo ambos entrevistados quanto à história de exposição a chumbo inorgânico. Não ficou evidenciado excesso de carga corpórea de chumbo nos portadores daquela patologia.

Ainda analisando pacientes com intoxicação por chumbo, Vasilescu (1983), examinou um grupo de 50 indivíduos que não apresentava sinais de neuropatia, mas outros sintomas clínicos de saturnismo e elevados níveis de plumbemia. Do ponto de vista neurofisiológico, foi realizada as avaliações eletroneuromiográfica dos nervos e músculos correspondentes, que se sabe serem os mais afetados durante exposição ocupacional ao chumbo

inorgânico. Como já se observara em outras pesquisas, também neste estudo não se constatou uma correlação estaticamente significativa entre os níveis de chumbo no sangue e a redução da velocidade de condução dos nervos periféricos. Entretanto, quando foram comparados os valores médios das velocidades de condução motora do grupo exposto com os do grupo de controle, as diferenças nos nervos mediano, ulnar e peroneal, não foram significativas, a exceção do nervo radial. O que pareceu ao autor existir uma certa seletividade por este último nervo. Vasilescu (1983) também salientou que a exposição ocupacional prolongada, mesmo a baixos níveis de contaminação, poderia ser uma causa provável de neuropatia do chumbo, podendo até estar desconectada das principais alterações clínicas e bioquímicas, sendo somente detectável pelas avaliações eletroneuromiográficas.

Uma outra pesquisa realizada por Mostafa et al.,(1972), em um grupo de trabalhadores egípcios que lidavam com chumbo, e que eram assistidos em uma unidade de saúde. Neste grupo foram avaliados vinte pacientes através de exames clínicos, bioquímicos e neurofisiológicos, apesar da descrição completa dos principais resultados os mesmos não foram conclusivos, sobretudo pela ausência de um grupo referência. Entretanto, mesmo com todas essas limitações, não foi encontrado qualquer correlação entre os níveis de chumbo no sangue e as alterações neurofisiológicas. Sendo os dados de condução normais e, 8 dos 20 pacientes (40%) tendo apresentado alterações eletromiográficas, os autores sugeriram tratar-se de

um processo de denervação. Em dois pacientes examinados por Schlenska et al.,(1975), a polineuropatia foi principalmente sensitiva, e apesar das anormalidades no eletromiograma foram observadas poucas alterações microscópicas na biopsia do nervo sural.

Com o objetivo de mudar a abordagem até então mais clínica e neurológica, Seppalainen et al., (1975) desenvolveram um estudo em um grupo de 26 trabalhadores em uma fábrica de baterias, utilizando um método relativamente novo qual seja, buscando qualquer evidência de lesão de nervos periféricos, em trabalhadores cujos níveis de chumbo no sangue estejam dentro dos limites considerados seguros. A técnica usada anteriormente por Seppalainen & Hernberg (1972), considerada altamente sensível para detectar mudanças nas funções dos nervos periféricos num estágio bem inicial, foi uma ferramenta importante para este estudo. Assim sendo, para atender ao objetivo principal da pesquisa no grupo considerado exposto, o critério básico foi que nenhum dos trabalhadores tivesse apresentado em qualquer momento da exposição ocupacional níveis de plumbemia acima de 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (3,38 $\mu\text{mol}/\text{L}$).

Naquela época, o limite de tolerância biológica vigente era 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (3,86 $\mu\text{mol}/\text{L}$). O grupo referência foi construído pareando-se com os componentes do grupo exposto por idade e sexo, o que permitiu uma análise mais cuidadosa das variáveis bioquímicas e neurofisiológicas. Os resultados mostraram ter sido a velocidade de condução motora nos nervos ulnar e mediano mais lenta nos trabalhadores expostos ao chumbo. Entretanto, a

redução mais significativa foi observada na velocidade de condução das fibras mais lentas do nervo ulnar. Achado este, já constatado em estudo anterior, confirmando a maior sensibilidade desta técnica para a detecção precoce das alterações subclínicas decorrentes da exposição ocupacional ao chumbo.

Ainda neste estudo foram encontrados dados de eletromiografia compatíveis com a lesão neurogênica periférica. Não foi encontrada correlação estatisticamente significativa entre as concentrações de chumbo no sangue e as variáveis neurofisiológicas, como também não foi encontrada relação entre a velocidade de condução nas fibras mais lentas e a duração de exposição ao chumbo. Depois de uma discussão detalhada, os autores chegaram a uma importante conclusão, qual seja a ocorrência de alterações neurofisiológicas sugestivas de lesão nervosa, em trabalhadores cujos níveis de chumbo no sangue sempre estiveram abaixo do limite considerado seguro 70 µg/dL (3,38 µmol/L)..

Pilat (1975), avaliou um grupo de 160 trabalhadores com intensa exposição ao chumbo. Apesar dos seus dados serem essencialmente descritivos, o autor destaca o elevado percentual (46,9%) de alterações eletrofisiológicas encontradas, chegando a ser mais freqüentes do que a anemia.

Um outro estudo realizado por Takuechi et al., (1975) mostrou uma associação estatisticamente significativa entre alterações clínicas e

neurofisiológicas bem como a redução da velocidade de condução nos nervos mediano e tibial no grupo de trabalhadores expostos ao chumbo, quando comparado ao grupo controle pareado por idade. Entretanto, não se encontrou qualquer associação entre os parâmetros neurofisiológicos a duração de exposição ao chumbo, e a plumbúria. Em um estudo com limitações do ponto de vista metodológico, Ceccarelli (1981) examinou 12 trabalhadores de uma fundição primária de chumbo e encontrou a velocidade máxima de condução motora reduzida em 9 (75%) deles, e latência distal motora prolongada em 8 casos (66%) sendo estatisticamente não significante os achados eletroneuromiográficos. Nuzaco et al., (1981) realizaram uma pesquisa em um grupo de 96 trabalhadores do chumbo, medindo algumas variáveis bioquímicas e eletroneuromiográficas. Todos os indivíduos foram classificados como normais ou anormais de acordo com cada parâmetro bioquímico, e a eletroneuromiografia, seguindo-se a classificação de falso positivo e falso negativo. Não tendo sido encontrada relação qualquer entre os dois grupos de parâmetros. Mitran (1978), encontrou outro resultado negativo do estudo de relação de dose-efeito entre a velocidade de condução motora e os parâmetros bioquímicos (Pb-S e ALA-U), apesar da diminuição de velocidade de condução motora em trabalhadores do chumbo, quando comparados ao grupo controle. Nóbrega et al.,(1985) sugeriram que a exposição excessiva ao chumbo(concentrações no sangue acima de 70ug/dL), pode levar à predisposição dos trabalhadores a síndrome do túnel do carpo. Também nos seus resultados, além das principais alterações encontradas nos nervos medianos, outros

nervos mostraram anormalidades, como também foram encontradas mudanças eletromiográficas.

Apesar de uma clara tendência dos resultados obtidos até então mostrarem, em geral, a redução da velocidade de condução nos nervos periféricos, principalmente dos membros superiores, não foi consistentemente demonstrada uma relação direta entre os indicadores biológicos de exposição ao chumbo e as alterações neurofisiológicas. Araki et al., (1976), fizeram um levantamento em um grupo de 36 trabalhadores sem manifestações clínicas de intoxicação por este metal, determinando a concentração do chumbo no sangue e na urina, e a atividade da porfobilinogênio sintetase, como indicadores de absorção de chumbo e um grupo de parâmetros neurofisiológicos nos membros superiores e inferiores. Eles encontraram uma correlação, não só bastante elevada, mas também estatisticamente significativa, entre os indicadores de absorção do chumbo e a velocidade de condução motora, principalmente no nervo mediano. Tendo sido possível demonstrar uma relação de dose-efeito em níveis de chumbo no sangue abaixo de 26 ug/dl (1,25 μ mol/L). Um estudo semelhante foi realizado por Abbritti et al., (1977) que se diferenciou do de Araki et al., (1980) no tocante à forma pela qual foi escolhido o grupo de trabalhadores os quais apresentavam níveis elevados de plumbemia, em que 48,3% deles tinham Pb-S acima de 80 μ g/dL. O que chamou atenção dos pesquisadores foi a ausência de correlação entre os marcadores biológicos e neurofisiológicos, tendo predominado as anormalidades eletromiográficas.

Catton (1970), Seppalainen & Hernberg (1972) e Abbritti et al., (1977), encontraram resultados, indicando uma característica presente em todas estas pesquisas, qual seja o comprometimento da função dos nervos periféricos entre grupos de trabalhadores expostos ao chumbo que não apresentavam sinais e sintomas neurológicos.

Na medida em que o uso do método epidemiológico estava se tornando cada vez mais freqüente entre os pesquisadores no campo da saúde ocupacional, Lilis et al., (1977) estudaram a prevalência das manifestações clínicas em um grupo de trabalhadores de uma fundição secundária de chumbo, realizando uma avaliação mais abrangente, abordando vários aspectos, incluindo a neurofisiológica. Tendo sido encontrados em 77% do grupo níveis de chumbo no sangue igual ou maior que $60 \mu\text{g/dL}$ ($2,89 \mu\text{mol/L}$) e uma alta freqüência de sintomas clínicos. Apesar do elevado percentual (46%) de trabalhadores com redução da velocidade da condução motora do nervo radial, não foi encontrada correlação entre as concentrações do chumbo no sangue e a neurocondução, e uma explicação apresentada pelos autores seria a diferença na duração da exposição, ocorrendo uma diminuição na velocidade de condução dos trabalhadores com menor tempo de trabalho.

Um outro grande estudo foi realizado por Repko et al., (1978), que avaliaram a função neuro- comportamental em um grupo de 140 trabalhadores, dos quais 85 estavam expostos ao chumbo inorgânico, numa fábrica de baterias. Neste estudo, o coeficiente de correlação entre os

parâmetros bioquímicos e neurofisiológicos foi muito pequeno, sendo estatisticamente significativa somente para a velocidade de condução no nervo ulnar.

A técnica proposta por Seppalainen & Hernberg (1972), qual seja a medição da velocidade de condução das fibras curtas, foi também utilizada pelos autores e, apesar da sensibilidade preconizada no diagnóstico precoce das alterações neurofisiológicas, não foi encontrada diferença entre o grupo exposto e o controle. Também não se observou correlação entre o parâmetro bioquímico utilizado para medir a absorção (Pb-S) e os que aferem os efeitos (Hb, ALA-U). Entretanto, houve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, ao testar-se a velocidade média de condução motora nos nervos mediano e ulnar. Neste estudo, foi selecionado o grupo exposto, baseando-se nos níveis de chumbo sangue abaixo de 80 ug/dl (3,86 umol/L) durante os últimos cinco anos, sendo a plumbemia média para todo o grupo de 46µg/dl (2,2 µmol/L), tendo estes autores encontrado redução na velocidade de condução dos nervos periféricos na faixa de cinco a nove metros por segundo. Os achados de Seppalainen et al., (1975) Araki et al., (1976) e Repko et al., (1978) que apontaram para uma nova fase dos estudos dos efeitos do chumbo no sistema nervoso periférico, qual seja a confirmação de alterações neurofisiológicas em trabalhadores cujos níveis de plumbemia estavam dentro dos limites considerados biologicamente seguros, na época (70 µg/dl (3,38 µmo/L)).

Seppalainen (1979) dando continuidade a esta linha de pesquisa, decidiu investigar se nos trabalhadores em que a concentração de chumbo no sangue é mantida dentro do limite de tolerância, não ocorre lesão do sistema nervoso periférico. Para tanto, selecionou-se um grupo de 78 trabalhadores de uma indústria de acumuladores, tomando-se como base o monitoramento biológico anterior de cada trabalhador. Um grupo referência de 34 trabalhadores foi organizado de tal modo que diferia do exposto, apenas, quanto a esta condição. Nenhum dos dois grupos apresentavam qualquer doença relacionada ao sistema nervoso periférico, e nem histórico de doença ocupacional anterior a outros agentes neurotóxicos.

Os autores tiveram acesso aos dados de monitoramento do chumbo no sangue dos 10 anos anteriores e, analisaram não somente as plumbemias atuais, mas também a máxima ocorrida no período. Quanto à avaliação neurofisiológica foi aferido a condução dos nervos mediano, ulnar, peroneal profundo e tibial posterior. Além das velocidades máximas de condução sensitiva e motora, também foi obtida velocidade de condução das fibras lentas. A análise dos resultados mostrou que naqueles trabalhadores expostos, cuja concentração de chumbo no sangue nunca havia excedido aos 70 $\mu\text{g/dL}$ (3,38 $\mu\text{mol/L}$), quando comparados com o grupo referência, encontrou-se diferenças estatisticamente significantes para diversos parâmetros neurofisiológicos, como por exemplo: a latência distal motora, velocidade de condução sensitiva do nervo mediano, a velocidade de condução das fibras lentas do ulnar e a motora do nervo tibial. A latência

motora distal do nervo mediano foi significativamente mais baixa entre os trabalhadores cujo nível máximo da plumbemia estava entre 50 e 59 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Dividindo-se o grupo exposto de acordo com diferentes níveis de chumbo no sangue e comparando com o grupo de referência, foram encontradas velocidades de condução significativamente reduzidas em alguns nervos mesmo nos níveis máximos de Pb-S entre 50 a 59 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Da mesma forma, quando foi correlacionado as variáveis neurofisiológicas com os principais indicadores de dose (Pb-S, valor máximo do Pb-S, ou média ponderada do Pb-S) foi obtida correlação estatisticamente significativa para todos os parâmetros neurofisiológicos com exceção dos nervos surais e peroneais profundo, o que permitiu aos autores afirmarem existir uma relação de dose-efeito e de dose - resposta, que ficou melhor evidenciada, quando se observou que a frequência das alterações neurofisiológicas aumentava com a elevação dos nos níveis máximos da plumbemia. Um outro aspecto salientado neste estudo foi a alta sensibilidade da latência distal motora no nervo mediano e a velocidade de condução das fibras mais lentas no nervo ulnar ao aumento do chumbo no sangue. Num levantamento realizado por Kazibutowska et al., (1979), embora tenham encontrado uma diferença estatística altamente significativa entre os grupos exposto e referência, para as variáveis bioquímicas e neurofisiológicas, não foi observada uma correlação com significado estatístico, bem como os autores não conseguiram mostrar uma relação de dose-resposta.

Paulev et al.,(1979), buscando confirmar a redução na velocidade de condução dos nervos periféricos em trabalhadores expostos ao chumbo, mas assintomáticos, decidiram avaliar, apenas, a velocidade de condução motora do nervo ulnar em um grupo de 32 empregados que trabalhavam em uma usina de moagem de uma mina de chumbo e zinco e 14 pessoas não expostas. Neste trabalho não foi evidenciado diferença estatisticamente significativa entre os grupos expostos e de referência.

Apesar de serem as alterações da neurocondução, durante a exposição ocupacional, uma evidência bastante sólida, alguns pesquisadores, como por exemplo Buchthal & Behse (1979), Baloh et al., (1979) encontraram alguns resultados negativos ou inconsistentes em relação ao efeito do chumbo no sistema nervoso periférico.

Seppalainen & Hernberg (1980) realizaram um outro estudo em um grupo de 78 trabalhadores de duas fábricas de baterias, tendo os resultados preliminares mostrado uma redução na velocidades da condução nervosa nos membros superiores e inferiores nos expostos ao chumbo, quando comparado aos controles, sendo também confirmada a correlação entre as concentrações de chumbo no sangue e a maioria das alterações neurofisiológicas. Numa fase posterior deste estudo, os autores enfatizaram a forte correlação encontrada entre a latência distal, a condução motora e sensitiva do nervo mediano e a plumbemia. Novamente, uma relação de dose-efeito e dose-resposta entre as concentrações de chumbo no sangue e a neurocondução estava fortemente sustentada por estes resultados.

Um outro estudo foi realizado por Bordo et al., (1982), que incluiu 62 trabalhadores de uma fundição secundária de chumbo, que foram selecionados tomando-se como critério os níveis deste elemento no sangue abaixo de 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (2,41 $\mu\text{mol}/\text{L}$) nos dois últimos anos de exposição, e duração da exposição de mais de 10 anos. Um grupo referência foi formado por 27 trabalhadores não expostos do ponto de vista ocupacional. Foram realizadas as avaliações neurofisiológicas e bioquímicas dos dois grupos, e os resultados mostraram as velocidades de condução motora e sensitiva mais lentas principalmente no nervo mediano, como também a latência distal motora no nervo peroneal, quando comparado com o grupo controle. Entretanto, o aumento da latência motora distal no nervo mediano não diferiu estatisticamente, e a divisão do grupo exposto em três subgrupos em função da duração da exposição, não mostrou diferenças significativas dos parâmetros neurofisiológicos. Por outro lado, quando comparados aos controles, mesmo em níveis de plumbemia abaixo de 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (2,41 $\mu\text{mol}/\text{L}$) e duração de exposição inferior a dois anos, permanecia a diferença estatisticamente significativa.

Conforme pode ser visto, os resultados desta pesquisa como um todo, comprovaram dois aspectos principais já demonstrados por outros autores: as mudanças neurofisiológicas realmente acontecem em trabalhadores expostos ao chumbo, mesmo quando não estão presentes os sinais ou sintomas de neuropatia periférica, e com níveis de plumbemia abaixo de 50 $\mu\text{g}/\text{dL}$. Cordeiro & Lima-Filho(1995) após uma revisão de

trabalhos publicados a partir de 1975, demonstram a existência de evidências consistentes que apontam alterações da condução nervosa periférica e de outras funções neurológicas em trabalhadores com plumbemias abaixo dos limites estabelecidos pela legislação brasileira, que é de 60ug/dL (NR-7/MTb). Logo em seguida estes mesmos autores (1996) conduziram um estudo transversal cujos resultados confirmaram os dados da literatura, indicando a necessidade da revisão em nosso País, dos limites de tolerância biológica para o chumbo.

Bordo et al., (1982) demonstraram que as alterações neurológicas tornaram-se mais graves, em função do aumento da duração da exposição, já havendo contudo distúrbio da condução motora nos estágios iniciais da exposição, sinalizando para a possibilidade de um padrão dinâmico das mudanças neurofisiológicas durante a exposição ocupacional ao chumbo inorgânico.

Apesar dos muitos resultados já publicados neste campo, pode ser facilmente observado a existência ainda de algumas inconsistências, como por exemplo o local das lesões indicado por alguns achados neurofisiológicas no neurônio motor superior ou inferior, a relação dose- efeito e dose-resposta presentes em alguns estudos mais ausentes em outros, as fibras sensitivas ora afetadas ora não, o comprometimento ou não dos membros inferiores. Muitos argumentos são apontadas para explicar todas estas variações, e Ashby (1980) chamou a atenção de alguns, como por exemplo:

- o tipo de nervo examinado;

- ❑ a escolha do teste;
- ❑ o desenho do estudo;
- ❑ a natureza da exposição ocupacional ao chumbo (única ou múltipla).

A necessidade de se responder a estas inconsistências é que tem despertado a atenção de muitos pesquisadores, alguns chegando a realizar procedimentos mais invasivo, como a biopsia de nervo, realizada por Buchthal & Behse (1979), em um grupo de 20 trabalhadores expostos ao chumbo. Assim, além dos principais testes bioquímicos e neurofisiológicos, o exame histológico dos nervos periféricos também foi incluído como indicador mais sensível de uma possível neuropatia.

Neste estudo todo o grupo exposto apresentava níveis de chumbo no sangue superior a 70 $\mu\text{g/dL}$ (3,38 $\mu\text{mol/L}$) no ano anterior, e que no momento do estudo variou entre 50 a 144 $\mu\text{g/dL}$ (2,41 $\mu\text{mol/L}$ -a 6,95 $\mu\text{mol/L}$); ainda foi incluído no grupo dois empregados que estavam em plena atividade laborativa, mas que apresentavam quadro clínico de neuropatia periférica. Do ponto de vista metodológico foi excluído qualquer indivíduo que tivesse história de alcoolismo ou doença neurológica progressiva, tendo os autores utilizado dados neurofisiológicos de estudos anteriores como controle, pareando por idade. A análise dos resultados mostrou uma redução estatisticamente significativa no grupo exposto dos parâmetros testados. Entretanto, quando os resultados foram comparados individualmente com a faixa de normalidade, o único parâmetro alterado foi a latência distal motora no nervo peroneal profundo, porém mesmo esta anormalidade foi atribuída à

compressão local do referido nervo, provavelmente causada pelos sapatos de segurança normalmente usados pelos trabalhadores, e que devem comprimir a região dorsal dos pés. Foi também detectada alguma alteração eletromiográfica, mas não houve correlação estatisticamente significativa entre as velocidades de condução e as concentrações de chumbo no sangue. As alterações histológicas foram discretas, não havendo qualquer correlação com os achados eletrofisiológicos.

Estes autores ressaltaram o fato de os seus resultados diferirem de muitos estudos anteriores no que diz respeito à neuropatia subclínica, como também não houve relação de dose-efeito ou dose-resposta entre as plumbemias e os dados histológicos e eletrofisiológicos, o que significou uma possível dissociação temporal entre a exposição ao chumbo inorgânico e às alterações neurofisiológicas. Finalmente, estes autores sugeriram existir uma diferença entre as alterações neurofisiológicas encontradas nos trabalhadores expostos ao chumbo e a neuropatia plúmbica, chegando a discordarem do termo "neuropatia subclínica" para denominar as alterações apenas neurofisiológicas.

Buscando esclarecer esta variação de resultados, Ashby (1980) realizou um estudo em um grupo de 94 trabalhadores expostos ao chumbo, e controles, pareados por idade. Uma condição comum aos dois grupos era a ausência de sinais e sintomas relacionado ao sistema nervoso periférico. A análise dos resultados mostrou que no grupo exposto, a velocidade máxima de condução motora estava estatisticamente reduzida em todos os nervos

testados. Entretanto, não foi encontrada correlação, estatisticamente significativa, entre os principais parâmetros bioquímicos e a neurocondução, sendo que a única exceção foi a descoberta inesperada de uma correlação positiva entre a concentração de chumbo no sangue e a velocidade máxima de condução no nervo ulnar. Como também não foi encontrado correlação com quaisquer variáveis bioquímicas e a idade.

Ao analisar os dados, o autor decidiu selecionar os trabalhadores com menos de dois anos de exposição a chumbo e compará-los com os controles agrupados, segundo a faixa etária. Segundo este procedimento, a lentidão na velocidade de condução foi estatisticamente significativa na maioria dos nervos examinados. Nessa discussão Ashby (1980) sugeriu a presença de neuropatia residual devido a altos níveis de exposição ao chumbo, mesmo antes do início dos exames. Concluiu também, que a lesão do nervo pode ocorrer nos primeiros dois anos de exposição e em níveis de chumbo no sangue abaixo de 80ug/dL (3.9umol/L).

Embora se tenha avançado bastante na avaliação dos efeitos do chumbo no sistema nervoso periférico, ainda existem algumas lacunas do conhecimento, como, por exemplo, o fato dos estudos até então terem sido incapazes de lidarem com o padrão dinâmico, resultante dos efeitos biológicos do chumbo nos principais órgãos ou sistemas alvo. Assim, seria necessário que os pesquisadores utilizassem preferencialmente estudos longitudinais como sugeriu Hogstedt (1983), para assim se poder melhor avaliar os efeitos adversos para a saúde dos grupos expostos do ponto de

vista ocupacional. Neste sentido Baloh et al., (1979) já haviam dado um passo a frente, quando decidiram avaliar os efeitos sub-clínicos da absorção ao chumbo, utilizando um estudo de acompanhamento de três anos de um grupo de trabalhadores de uma fundição secundária de chumbo e de um grupo controle. De um total de 136 trabalhadores expostos foram selecionados 69 cuja plumbemia progressiva sempre esteve na faixa entre 60-80 ug/dL. Foi realizado um conjunto de exames bastante abrangente, incluindo uma criteriosa avaliação neurológica, além dos estudos bioquímicos e neurofisiológicos. Os resultados desta primeira fase mostraram entre outros dados, não ter sido observado diferença estatisticamente significativa entre os expostos e os controles, no que tange à velocidade de condução nervosa, entretanto estes parâmetros neurofisiológicos tinham uma boa correlação estatística com os níveis de chumbo no sangue. Os outros parâmetros bioquímicos, como, por exemplo, a porfobilinogênio sintetase estava correlacionado somente com a velocidade de condução das fibras lentas do nervo ulnar. Não foi observado correlação entre outros parâmetros resultante de bloqueio enzimático e a velocidade de condução dos nervos examinados. Tendo estes autores estabelecido, neste estágio do estudo, ter sido inviável demonstrar qualquer evidência de diminuição na velocidade de condução nos nervos periféricos daquele grupo de trabalhadores, com concentrações consistentemente baixas de chumbo no sangue.

No estudo de Spivey et al., (1979) apesar dos níveis elevados de chumbo no sangue, foram observadas poucas alterações nos testes

neurofisiológicos. E a única diferença estatisticamente significativa entre os trabalhadores expostos e os controles foi a velocidade de condução das fibras rápidas no nervo ulnar. Estes resultados foram de alguma forma semelhantes aos de Lilis et al., (1977), Buchthal & Behse (1979), Paulev et al., (1979) mas estavam em desacordo com os achados de Seppalainen et al., (1975) e Repko et al., (1978). Tendo aqueles autores salientado não se esperar redução significativa na velocidade de condução nos nervos periféricos em trabalhadores de chumbo cujos níveis de chumbo no sangue sejam inferiores a $80\mu\text{g/dL}$ ($3,9\ \mu\text{mol/L}$), podendo isto significar não ser a condução nervosa um bom indicador de alteração precoce dos efeitos do chumbo no sistema nervoso periférico, conforme salientado por muitos pesquisadores.

No estudo realizado por Seppalainen & Hernberg (1980), apesar dos problemas metodológicos ocorridos, devido a perda de um número expressivo dos componentes do grupo exposto, após o primeiro ano de reavaliação, eles conseguiram obter alguns resultados com os remanescentes do referido grupo. Assim, no primeiro ano de reavaliação, observou-se um aumento substancial nos níveis de chumbo e da zincoprotoporfirina no sangue de trabalhadores, que se mostraram estáveis na reavaliação do segundo ano.

Entre os controles, os resultados permaneceram estáveis. Analisando os dados da neurocondução, pode-se observar uma tendência de diminuição da velocidade de condução motora e sensitiva nos membros

superiores no grupo exposto, mas, agrupando-se os resultados, não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle. A redução na velocidade de condução motora e o prolongamento da latência distal no nervo mediano foi maior na metade superior do grupo exposto (tomando o ponto de divisão como a plumbemia média) do que na metade inferior.

Conforme ressaltado por estes autores, a natureza dos efeitos de chumbo inorgânico no sistema periférico nervoso é mais fortemente apoiada pelos estudos do seguimento, muito embora a relação de exposição-resposta possa ser bem estabelecida pelos estudos de transversais.

Uma outra forma de analisar os efeitos de chumbo sobre a neurocondução do sistema nervoso periférico foi desenvolvida por Araki et al., (1980) que decidiram estudar um grupo de trabalhadores com diagnóstico de intoxicação ocupacional pelo chumbo, mas que estariam sendo submetidos a uma mudança rápida e intensa dos níveis de chumbo no sangue, decorrente de uma terapia de quelação. Neste estudo, foi observado que as variações na concentração do chumbo no sangue estavam significativamente correlacionadas com as alterações na velocidade de condução motora no nervo mediano. Buchthal & Behse (1979), após fazer a quelação de um grupo de cinco pacientes observou que o tempo de recuperação da neurocondução foi de aproximadamente um mês, sugerindo ser o mecanismo da redução da velocidade de condução no nervo periférico, mais de natureza fisiopatológica do que histológica. Resultados nesta mesma

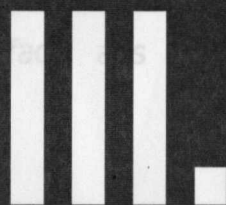
direção foram encontrados por Nóbrega et al.,(1985), que acompanharam um grupo de 15 trabalhadores da metalurgia de chumbo na Bahia.

Partindo-se do conhecimento de que o chumbo inorgânico é por natureza um metal bioacumulável, e que seus efeitos tóxicos devem se somar ao longo do tempo de exposição; a partir da década de 90, começaram a surgir trabalhos científicos como os publicados por Howard et al., (1991) e Chia et al., (1996) demonstrando que a ação tóxica do chumbo, sobretudo as alterações do Sistema Nervoso Periférico estão melhor correlacionados não com as plumbemias pontuais, mas, sim, com as concentrações acumuladas do chumbo sanguíneo. Por outro lado, inexistente na literatura científica no caso da exposição ocupacional ao chumbo em metalurgias primárias, dados mais consistentes sobre as alterações do sistema nervoso periférico pós-exposição, condição esta que motivou a montagem de um estudo capaz de resgatar no tempo a substantiva experiência do programa de vigilância médica desenvolvido, na então metalurgia de chumbo de Santo Amaro da Purificação – Ba, e responder algumas questões como:

- 1- Que alterações neurofisiológicas podem ser observadas no sistema nervoso periférico, de um grupo com significativo passado de exposição ocupacional em uma metalurgia primária de chumbo?
2. Será possível identificar alterações específicas de neurocondução atribuíveis ao chumbo?

3. Qual o perfil registrado no grupo, das manifestações clínicas relacionadas ao sistema nervoso periférico?
4. Que biomarcador reflete melhor os efeitos cumulativos do chumbo?
5. Qual o grau de correlação existente entre as variáveis neurofisiológicas e o passado toxicológico decorrente da exposição ocupacional ao chumbo?

3. descrever as alterações clínicas progressivas relacionadas ao Sistema Nervoso Periférico e parâmetros toxicológicos e neurofisiológicos;



OBJETIVOS

Foi com a finalidade de produzir uma contribuição nesta área, e responder as questões formuladas acima, que se delineou o presente estudo, que tem como objetivos:

1. analisar e discutir o perfil das alterações neurofisiológicas em um grupo de ex-empregados de uma metalurgia primária de chumbo, destacando a fase de pós-exposição ocupacional; e a ocorrência ou não, de mudanças da neurocondução atribuíveis ao chumbo;
2. descrever os achados neurofisiológicos e sua relação progressiva com os parâmetros toxicológicos, buscando identificar um indicador biológico que melhor reflita a ação cumulativa do chumbo inorgânico no meio biológico;

3. descrever as alterações clínicas progressas possivelmente relacionadas ao Sistema Nervoso Periférico, face aos parâmetros toxicológicos e neurofisiológicos;

IV.

MATERIAIS E MÉTODOS

Dentre as avaliações médicas de (natureza pericial) a que foram submetidos um grupo dos ex-empregados da então metalurgia de chumbo de Santo Amaro da Purificação – Ba., no período entre 1999 e 2000, propõe-se a partir de dados obtidos nas avaliações neurofisiológicas (ENMG), definir o que denominou-se de "CASO", investigando-se o passado clínico e toxicológico relacionados ao sistema nervoso periférico de cada CASO, buscando-se estabelecer no tempo as possíveis correlações entre as alterações da neuro-condução e a ação cumulativa do chumbo inorgânico no meio biológico. Para, de um lado, dar conta desta proposta, e, do outro trabalhar com as fontes de dados disponíveis, foi construído um desenho com o formato de SÉRIE DE CASOS.

Definição de CASO: Assim considerado todo ex-empregado daquela metalurgia de chumbo, que entre 1999 e 2000 tenha se submetido a um

exame eletroneuromiográfico, e cujo resultado tenha revelado algum tipo de alteração neurofisiológica.

Dos 92 indivíduos que se submeteram a este procedimento, todos apresentaram algum tipo de achado eletroneuromiográfico, cujos principais diagnósticos encontram-se descritos na tabela 1.

A partir desta informação, foi construída a "SÉRIE DE CASOS" sendo todos os indivíduos do sexo masculino, não portadores de patologias com repercussão sobre o sistema nervoso periférico (SNP), ou uso de drogas sabidamente neurotóxicas, até a época do último exame médico (demissional), quando ocorreu o fechamento daquela fábrica.

A partir dos registros e achados neurofisiológicos, buscou-se, retroativamente, através de um instrumento padronizado de coleta de dados (Anexo I) informações toxicológicas relacionadas tanto ao momento da interrupção da exposição, como do passado ocupacional, bem como alguns dados de morbidade relacionados ao sistema nervoso periférico de cada ex-empregado.

IV.1 Fontes de Dados

Na área da neurofisiologia utilizou-se as mensurações das latências distais e velocidades de condução, motora e sensitiva dos nervos mediano e ulnar registradas nas eletroneuromiografias, a que foram submetidos aqueles ex-empregados. A outra importante fonte foi o prontuário médico de cada ex-empregado, valioso instrumento do Programa de Vigilância Médica

implantado no Serviço de Saúde Ocupacional daquela empresa em 1975, contendo dados dos exames médicos admissionais, periódicos e demissionais, com registros dos exames clínicos, laboratoriais e toxicológicos. Como naquela indústria, o autor realizou dois estudos transversais (1980 e 1982), onde se analisou variáveis bioquímicas, hematológicas e neurofisiológicas, nos grupos exposto ao chumbo e referente, será utilizado os valores médios dos parâmetros mensurados, sobretudo os da neurocondução, como termo de comparação com os dados obtidos na presente avaliação.

IV.2 Coleta e Análise dos Dados

A partir das fontes de registro citadas acima, foi elaborado uma ficha de coleta de dados (Anexo -I), sendo utilizada uma para cada ex-empregado, para onde será transcrito quatro grupos de dados, como a seguir:

- I. Identificação e características de cada trabalhador, que incluem; Iniciais do trabalhador, número de ordem, idade, setor de trabalho, tempo de trabalho e hábito de fumar.
- II. Morbidade, que inclui; manifestações clínicas relacionadas ao SNP durante a exposição ocupacional ao chumbo, afastamento por doença do trabalho relacionada a intoxicação pelo chumbo e afastamento com CAT por exposição excessiva ao chumbo.

- III. Exames laboratoriais que incluem: Pb-S, ALA-U, Hb e Uréia, além do cálculo das médias acumuladas do Pb-S e ALA-U.
- IV. Dados neurofisiológicos que incluem; as velocidades máximas de condução motora e sensitiva dos nervos mediano e ulnar, e a latência distal do nervo mediano, todos do membro superior dominante.

Como já destacado anteriormente, os grupos de variáveis I, II e III foram obtidos, a partir dos registros dos prontuários e o IV nas eletroneuromiografias realizados entre 1999 e 2000. Após o preenchimento de cada ficha, os dados foram digitados em um programa de análise de dados (Epinfo), através do qual se fez uma primeira consolidação dos dados. A seguir se processou as análises estatísticas mais voltadas para a área de correlação , utilizando o pacote estatístico Stata (2002), buscando-se com os parâmetros utilizados para aferir tanto a exposição (dose interna) como os efeitos, e como estão correlacionados entre si.

Para cada variável foi necessário a definição prévia de critérios, os quais estão expresso no livro de códigos (Anexo II)

RESULTADOS

Ao se analisar a estrutura etária do grupo que compôs esta série, observa-se que a grande maioria do grupo (88,8%) estava na faixa etária entre 30 e 55 anos, sendo a média de idade de 47,03 anos (tabela 2). Dado este que, quando comparado ao tempo em que aquelas pessoas trabalharam na fábrica (tabela 3), evidencia tratar-se de um grupo cuja maioria (71,8%) trabalhou entre 6 e 20 anos. Ainda sobre a ocupação, a maioria do grupo 72,8% trabalhou nos setores da produção, representados pelas categorias 3, 4 e 5 da tabela 4, e que significa a área da fábrica onde a exposição ocupacional ao chumbo e outros metais era mais intensa. Face a importância do hábito de fumar nas questões relacionadas a exposição ocupacional, na tabela 5, observa-se que metade do grupo, 50,0% tinha este hábito.

Tabela 1. Diagnósticos Eletro-neuromiográficos obtidos nos 92 ex-empregados, que se submeteram a este procedimento, entre 1999 e 2000, Santo Amaro da Purificação-Bahia, dez 2000

Achado da ENMG		Nº	%
1	Neuropatia Mista	24	26,08
2	Polineuropatia com predominância sensitiva	14	15,22
3	Mononeuropatia + STC	12	13,04
4	Polineuropatia Mista	11	11,96
5	Polineuropatia + STC	11	11,96
6	Mononeuropatia Bilateral	10	10,86
7	Neuropatia Mista + Radiculopatia	05	5,44
8	STC + Radiculopatia	05	5,44
TOTAL		92	100%

Tabela 2. Distribuição por faixas etária dos 92 ex-empregados da metalurgia de chumbo (1975 a 1993) Santo Amaro da Purificação -Ba, dez. 2000

Faixa etária (Anos completos)	Número	%	\bar{X}	DP
30 – 45	38	41,4	-----	
46 – 55	44	47,8	-----	
56 – 60	05	5,4	-----	
Mais de 61	05	5,4	-----	
Total	92	100,0	47,03	8,06

Tabela 3. Distribuição do tempo (em anos) que cada membro do grupo trabalhou naquela metalurgia. (1975 a 1993) Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. -2000.

Períodos em anos	Número	%	\bar{X}	DP
01 a 05	22	23,9	-----	
06 a 10	18	19,6	-----	
11 a 20	48	52,2	-----	
21 ou mais	4	4,3	-----	
Total	92	100,0	11.48	5.92

Tabela 4. Distribuição do grupo por setores de trabalho da metalurgia. (1975 a 1993) Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Setores	Número	%
1. Serviços Gerais	05	5,4
2. Manutenção	20	21,7
3. Sinterização	15	16,4
4. Carga do forno	13	14,1
5. Forno e refinaria	39	42,4
Total	92	100,0

Tabela 5. Distribuição do hábito de fumar no grupo estudado, (1975 a 1993) Santo Amaro da Purificação-Ba,dez. 2000

Hábito de fumar	Número	%
Sim	46	50,0
Não	44	47,8
Sem informação	02	2,2
Total	92	100,0

Quando ocorreu a interrupção da exposição ocupacional em dezembro de 1993, a análise de alguns parâmetros (Pb-S, ALA-U, Hb e Uréia) utilizados no programa de monitoramento biológico da exposição ocupacional ao chumbo, estão expressos na tabela 6, cujos valor médio da plumbemia, 43,30 ug/dL de sangue, reflete como seria esperado a situação da exposição naquele período, praticamente não muito intensa, que corresponde a fase de desativação do processo produtivo daquela indústria. Os três outros parâmetros mais utilizados na avaliação dos efeitos tóxicos, também não apresentavam valores muito discrepantes em relação aos valores de referência.

Contudo, ao se analisar não valor médio, mas, sim, o número de empregados que naquele momento estavam ultrapassando o índice biológico máximo permitido (IBMP) vigente na atual legislação brasileira (Anexo II da NR-7, Portaria 3214 do MTb) (1978), que é de 60ug/dL para o Pb-S, constata-se nos dados da tabela 7 que 17 (18,5%) trabalhadores estavam nesta situação. Analisando-se não o que estabelece a norma legal no nosso país, mas, sim, o que atualmente é recomendado por organismos internacionais como a WHO (1996) como limite de tolerância biológico (LTB) para exposição ocupacional, que é de 40ug/dL de Pb-S, observa-se na mesma tabela, que 55,4% (soma dos itens 2 e 3) daqueles trabalhadores ultrapassaram este referencial.

Tabela 6. Distribuição da média dos parâmetros laboratoriais do grupo, quando ocorreu o encerramento das atividades daquela metalurgia. (dez. 1993) Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Parâmetros	\bar{X}	DP	Valores: Min./Max.
Pb-S (ug/d L)	43,30	17,47	10,0/87,0
ALA-U (mg/g creatinina)	5,49	3,98	0,50/22,40
Hb (g/dL)	14,61	1,06	10,20/16,40
Uréia (mg/dL)	31,25	9,40	12,10/57,0

Tabela 7. Distribuição do níveis de concentração do chumbo no sangue (Pb-S), entre os membros do grupo. (dez 1993) Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000

Níveis de Concentração de Pb-S(ug/dL)	Número	%
1. $\leq 40,0$	41	44,6
2. 40,01 a 60,00	34	36,9
3 $\geq 60,01$	17	18,5
Total	92	100
\bar{X}	43,30	
DP	17,47	

Por outro lado, a análise desta mesma variável em uma outra perspectiva, qual seja dos valores médios acumulados de chumbo no sangue de cada ex-empregado, constata-se na tabela 8 serem os valores médios do PbS bem mais elevados 53,10 ug/dL, quando comparados ao momento da interrupção de exposição. Situação esta que demonstra ser o percentual de empregados que ultrapassou a norma legal vigente bem maior 31,4%, e de 82,7% se for considerado a recomendação internacional. Enquanto que em relação ao ALA-U, como pode ser observado na tabela 9, somente 10 (11%) empregados apresentavam valores acima do LTB vigente no Brasil, que é de 10 mg/g de creatinina na urina, valor este que se torna mais que o dobro, 21 (23,6%), quando se analisa os valores médios acumulados ao longo da exposição ocupacional daqueles trabalhadores.

Tabela 8. Distribuição do valores acumulados de chumbo no sangue (Pb-S/ac) ao longo do período de (1975 a 1993) exposição de cada trabalhador. Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000

Níveis de Concentração de Pb-S/ac	Número	%
1. $\leq 40,0$	16	17,3
2. 40,01 a 60,00	47	51,3
3 $\geq 60,01$	29	31,4
Total	92	100
\bar{X}	53,10	
DP	13,74	

Tabela 9. Distribuição dos níveis de concentração do ALA-U nos membros da série, 1993 e o acumulado (1975 a 1993). Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Níveis de Conc. do ALA-U em mg/g creat	1993		Acumulado	
	Nº	%	Nº	%
1. $\leq 4,50$	45	48,10	25	28,10
2. 4,51 – 10	37	40,90	46	48,30
3. $\geq 10,0$	10	11,0	21	23,60
Total	92	100,0	92	100,0
\bar{X}	5,49		7,97	
DP	3,98		7,64	

Em relação a hemoglobina e uréia, que apesar da inespecificidade em relação aos efeitos tóxicos do chumbo, o número de empregados que estava abaixo, ou acima do valor de referência foi respectivamente 2 (2,2%) e 12 (13,5%), como pode ser observado nas tabelas 10 e 11.

Tabela 10. Distribuição das concentrações de hemoglobina na série estudada (1975 a 1993), Santo Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Níveis de Conc. do Hb (gr/dL)	Número	%	\bar{X}	DP
1. Hb $\leq 12,0$	2	2,2		
2. Hb $\geq 12,1$	90	97,8		
Total	92	100,0	14,6	1,06

Tabela 11. Distribuição das concentrações de uréia no sangue da série estudada (1975 a 1993), Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Níveis de Conc. de uréia no sangue (mg/dL)	Número	%	\bar{X}	DP
1. $\leq 40,00$	80	89,0		
2. $\geq 40,01$	12	11,0		
Total	92	100,0	31,25	9,40

Analisando-se a distribuição das médias dos parâmetros toxicológicos (Pb-S e ALA-U) pelos setores da então metalurgia, tabela 12, observou-se serem as mesmas bem maiores na chamada área de produção qual seja a sinterização, carga do forno e refinaria.

Tabela 12. Distribuição dos valores médios das variáveis toxicológicas (Pb-S e ALA-U) da serie estudada(1975 a 1993), segundo os setores da metalurgia, Sto.Amaro da Purificação-Ba,dez.2000

Setores	Pb-S		ALA-U	
	\bar{X}	DP	\bar{X}	DP
1. Serviços Gerais	23,40	9,77	3,36	2,33
2. Manutenção	34,00	18,68	4,70	2,59
3. Sinterização	50,90	16,16	6,54	4,38
4. Carga do forno	45,90	18,50	7,80	6,73
5. Forno e refinaria	46,80	14,40	5,00	3,04

A revisão das manifestações clínicas relacionadas ao sistema nervoso periférico, registradas durante os exames periódicos de saúde está expressa na tabela 13, onde se observa que apenas 22 (23,9%) daqueles ex-empregados não apresentaram tais manifestações, sendo a maior freqüência (44,6%) da presença discreta de queixas referentes ao SNP, enquanto que as freqüências moderadas e intensas foram respectivamente de 22,8% e 8,7%.

Outro fato que confirma a ocorrência de manifestações neurológicas, corroborando os dados da tabela 13, são os registros da tabela 14, onde se constata que ao longo da permanência de cada empregado na fábrica, ocorreu o afastamento de 31 (33,3%) trabalhadores que

apresentavam quadro clínico sugestivo de intoxicação crônica pelo chumbo. Quando se considerou, apenas, o parâmetro toxicológico que, segundo a legislação brasileira (norma regulamentadora – 7 do MTE) (1978) categoriza o grau de exposição ao chumbo inorgânico, observa-se na tabela 15, que dos 92 empregados 67 (72,8%) foram, em algum momento da vida laborativa naquela indústria, afastados com emissão de CAT em decorrência de exposição excessiva ao chumbo, ou seja, apresentavam uma plumbemia maior que 60ug/dL de sangue.

Tabela 13. Ocorrência de manifestações clínicas relacionadas ao SNP, detectados nos exames periódicos de saúde, entre 1975 e 1993, Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Ocorrência das manifestações clínicas	Número	%
Ausência	22	23,9
Presença discreta	41	44,6
Presença moderada	21	22,8
Presença freqüente	08	8,7
Total	92	100

Tabela 14. Ocorrência de afastamento do trabalho com emissão de CAT na vigência de quadro clínico e laboratorial de intoxicação crônica pelo chumbo (1975 a 1993), Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Afastamentos com CAT	Número	%
Sim	31	33,7
Não	61	66,3
Total	92	100

Tabela 15. Ocorrência de afastamento do trabalho com emissão de CAT, em decorrência da exposição excessiva ao Pb (1975 a 19 93) Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Afastamentos com CAT	Número	%
Sim	67	72,8
Não	25	27,2
Total	92	100

A intensidade da exposição ocupacional em geral guarda uma boa correlação com os efeitos no meio biológico, e na tabela 16, observa-se que as médias do chumbo acumulado foram maiores naqueles empregados com maior freqüência de manifestações clínicas, o mesmo tendo ocorrido nos casos dos afastamentos por intoxicação crônica pelo chumbo, conforme expresso na tabela 17.

Tabela 16. Distribuição das médias do Pb-S acumulado de acordo com a freqüência das manifestações clínicas do SNP dos componentes da serie estudada (1975 a 1993), Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Manifestações clínicas	Número	Pb-S acumulado	
		\bar{X}	SD
Ausente	22	43,22	14,07
Discreta	41	54,66	12,09
Moderada	21	55,53	9,72
Freqüente	08	65,89	10,63
Total	92	53,10	13,74

Tabela 17. Distribuição das médias do Pb-S acumulado, de acordo com os afastamentos com CAT decorrentes da intoxicação crônica pelo chumbo, nos componentes da série estudada (1975 a 1993), Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Afastamento com CAT	Número	Pb-S acumulado	
		\bar{X}	SD
Ausente	25	37,36	9,17
Presente	67	58,97	10,06
Total	92	53,10	13,74

Analisando-se as variáveis neurofisiológicas, pode se constatar na tabela de 18, as médias dos principais parâmetros que foram utilizados na aferição do efeito tóxico do chumbo no sistema nervoso periférico daquele grupo de ex-empregados que constituiu a série objeto deste estudo.

Tabela 18. Distribuição dos valores médios das variáveis neurofisiológicas analisadas. Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Variáveis neurofisiológicas	\bar{X}	DP	V. Min./Max.
LD-M (mil/s)	3,66	0,54	2,60/5,16
VMCM-M (m/s)	55,24	5,20	41,0/71,00
VMCS-M (m/s)	53,12	6,80	38,0/68,00
VMCM-U (m/s)	54,73	6,21	40,0/68,00
VMCS-U (m/s)	54,26	8,25	37,0/69,0

Na tabela 19, as médias das variáveis neurofisiológica mensuradas, são comparadas com valores de referência da literatura, e os utilizados pelo serviço onde foram realizadas as eletroneuromiografias do grupo. Enquanto que na tabela 20 a comparação se faz com as médias dos grupos referente e exposto, do estudo realizado nesta mesma metalurgia em 1981.

Tabela 19. Comparação das velocidades de condução da série, com valores de referência. Sto Amaro da Purificação-Ba, dez 2000.

Parâmetros neurofisiológicos	Fontes de Referência		
	Serie Estudada	Lenman(1975)	Serviços de Neurofisiologia
VMCM – M (m//s)	55,24	57,00	50,00
VMCS – M (m/s)	53,12	51,00	50,00
VMCM – U (m/s)	54,73	59,20	50,00
VMCS – U (m/s)	54,26	49,20	50,00

Tabela 20. Comparação das médias das velocidades de condução entre os membros da serie (1999/2000), e grupos não exposto e exposto do mesmo cenário em 1981. Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Parâmetros neurofisiológicos	MÉDIAS		
	99/00	Não expos/81	Expostos/81
LD (mil/s)	3,66	3,30	3,80
VMCM – M (m/s)	55,24	60,10	59,60
VMCS – M (m/s)	53,12	59,90	57,10
VMCM – U (m/s)	54,73	60,0	59,70
VMCS – U (m/s)	54,26	55,40	52,60

Uma outra abordagem dos dados foi a análise que habitualmente se faz, do grau de correlação entre o parâmetro que se utiliza para avaliar a exposição ao chumbo (Pb-S) e os indicadores de seus efeitos (ALA-U e Hb) no meio biológico. Assim, na tabela 21, onde se analisa um dado momento da exposição ocupacional (quando ocorreu os exames médicos demissionais) pode ser observada uma correlação positiva ($r' = 0.40$) entre o Pb-S e o ALA-U, sendo a mesma estatisticamente significativa ($p < 0.001$), enquanto que em relação à hemoglobina esta correlação além de ser negativa, foi pequena, não sendo pois significativa do ponto de vista estatístico. A consistência desta

primeira correlação tornou-se ainda mais sólida, quando se correlacionou as variáveis acumuladas de cada ex-empregado, o que representa não um momento, mas sim uma série, que variou de empregado para empregado, numa perspectiva de seguimento, tendo o valor de r' aumentado para 0.63, tabela 22, e para a hemoglobina manteve-se praticamente inalterado.

Tabela 21. Correlação do Pb-S com parâmetros(ALA-U e Hb) que refletem o efeito toxicológico do Chumbo, nos membros da série, na interrupção da exposição (Dez.1993) Sto.Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Correlação do Pb-S com:	ALA-U	Hb
r	0,4004	0,1609
p	< 0,001	< 0,1254

Tabela 22. Correlação do Pb-S acumulado com ALA-U acumulado, nos membros da serie, (1975 a 1993), Sto. Amaro da Purificação-Ba dez. 2000

Pb-S acumulado	ALA-U ac	Hb
r	0,6330	0,1609
p	< 0,001	< 0,1254

Esta mesma abordagem se utilizou correlacionando o indicador de exposição e as variáveis neurofisiológicas, constatando-se ser o perfil das correlações muito pequeno quando se considerou o período de 1993, tabela 23, havendo significância estatística apenas para a latência distal (LD) do nervo mediano, tendo este grau de correlação não só aumentado para esta variável, bem como para a velocidade máxima da condução motora (VMCM), quando se utiliza como parâmetro de exposição o chumbo acumulado de cada trabalhador, conforme os dados da tabela 24.

Tabela 23. Correlação entre as concentrações do Pb-S (Dez 1993) e as variáveis neurofisiológicas mensuradas entre 1999 e 2000. Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Correlação do Pb-S com	Nervo Mediano			Nervo Ulnar	
	LD	VMCM	VMCS	VMCM	VMCS
r	0,4925	- 0,2355	- 0,3159	- 0,3423	- 0,3633
p	< 0,001	< 0,0247	< 0,0023	< 0,009	< 0,004

Tabela 24. Correlação entre as concentrações do Pb-S acumulado (1975 a 1993) e as variáveis neurofisiológicas mensuradas entre 1999 e 2000. Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000.

Correlação do Pb-Sac com	Nervo Mediano			Nervo Ulnar	
	LD	VMCM	VMCS	VMCM	VMCS
r	0,6212	- 0,4083	- 0,2403	- 0,3104	- 0,1591
p	< 0,001	< 0,001	< 0,0218	< 0,0027	< 0,1319

Uma outra correlação que ficou bastante evidente foi o tempo de trabalho de cada ex-empregado na metalurgia com os parâmetros utilizados para aferir, tanto a exposição, como os efeitos do chumbo no nível bioquímico e neurofisiológico, como pode ser observado na tabela 25

Tabela 25. Correlação entre o tempo de exposição, (1975 a 1993) e as variáveis neurofisiológicas e toxicológicas Sto. Amaro da Purificação-Ba, dez. 2000

Tempo de exposição	Nervo Mediano				
	LD	VMCM	VMCS	Pb-Sac	ALA-Uac
r	0,4445	-0,3704	-0,2355	0,5181	0,3125
p	<0,0001	<0,0003	<0,0246	<0,0001	<0,0029

VI.

Discussão

O estudo analisou os dados de um grupo de trabalhadores do sexo masculino com uma média de idade de 47,03 anos e que trabalhou na fábrica em média 11,48 anos, ou seja, trata-se de uma série de ex-empregados de uma metalurgia de chumbo, com um tempo de exposição longo, e cujos anos de vida significam, além dos riscos inerentes ao ambiente em que viviam, um acréscimo aos mesmos decorrente do trabalho que realizaram naquela indústria. A absoluta predominância do sexo masculino neste grupo reflete uma característica das atividades insalubres não só no Brasil, mas também em diversos países, onde a legislação faz restrições ao ingresso de mulheres em ambientes com fatores de risco para a saúde, sobretudo as condições que representam risco para a concepção. A exposição ocupacional ao chumbo, tem sido considerada como potencialmente danosa ao processo reprodutivo, Landrigan (1975), o que pode gerar uma redução da prole. Na metalurgia de Santo Amaro da

Purificação, analisando-se o registro do número de filhos, no prontuário de cada empregado, a média de filhos entre os ex-empregados que tinham vida conjugal era em torno de cinco por casal, Spínola (1975) estando dentro média geral para o país na época (1970 a 1993) em que aquelas pessoas trabalharam na referida fábrica, não se confirmando um esperado efeito sobre o tamanho da prole, sem considerar os chamados filhos extraconjugais, situação relativamente freqüente entre aqueles trabalhadores.

Quando se compara os dados relacionados às variáveis, idade e tempo de exposição, se observa na literatura grupos de trabalhadores mais jovens e com menor tempo de exposição ao chumbo, como os resultados obtidos por Sakai et al.,(1982) e Lilis et. al., (1977),devendo se destacar que ambos os estudos se referem a fábricas de baterias de chumbo. Um estudo cuja faixa etária foi muito próximo do grupo em tela, foi o realizado por Baloh et al., (1979) cuja média de idade foi de 47.4 anos, e com níveis médios de plumbemia bastante elevados (67,4 ug/dL), quando se compara com os valores do presente estudo (43,30ug/dL e 53,10ug/dL a média acumulada) significando uma exposição ocupacional muito intensa, mas podendo ainda assim ser a idade um importante um fator de confundimento como afirma Seppalaunen (1975).

Em relação ao tempo de exposição, variável de extrema importância no que diz respeito aos efeitos sobre a saúde, mais da metade do grupo trabalhou entre 11 e 20 anos, significando uma exposição

prolongada, gerando uma maior chance de ocorrer efeitos adversos sobre a saúde dos trabalhadores, reforçada pelo tipo de processo industrial, qual seja a fundição de minérios de chumbo, atividade esta onde tem sido registrado as maiores casuísticas de intoxicação de natureza ocupacional por este metal, como ocorreu também na metalurgia de Santo Amaro da Purificação-Ba.

Quando se analisa a exposição ocupacional ao interior de uma indústria, sabe-se que esta condição sofre variações importantes ao longo do processo produtivo, em função de diversos parâmetros já mencionados na revisão, merecendo destaque a espaço físico, onde pode ocorrer uma ou diversas etapas da linha de produção, caracterizando um setor, área ou departamento, como no em caso do estudo, onde a grande maioria dos empregados trabalharam na produção composta por diversos setores, como a sinterização, a carga do forno e a refinaria, onde as médias de plumbemias sempre foram mais elevadas (tabela 12). Na literatura revisada são raros os trabalhos que se referem a este aspecto, Lilis et al., (1977), descreveram uma diferença entre duas plantas industriais em que ambas processavam sucatas de baterias, na década de 1970 no estado de New Jersey/EUA. O que nos chamou atenção neste trabalho foram os níveis de exposição ocupacional ao chumbo muito próximos dos registrados nesta metalurgia na mesma época 1970/80, aqui na Bahia.

O hábito de fumar por si só já é um importante fator de risco do ponto de vista epidemiológico para diversas patologias. No cenário da

exposição ocupacional, esta condição assume papel muito peculiar quando se trata da contaminação dos locais de trabalho pelos metais pesados , em particular o chumbo inorgânico. No presente estudo estava registrado nos prontuários que metade da série estudada tinha este hábito, o que significa mais um fator de intensificação da exposição, por uma peculiaridade muito especial, que só ocorre nos que fumam no local de trabalho, qual seja a transformação de material particulado que se deposita ao longo do cigarro ou similar, em fumos metálicos cujo perfil de absorção é muito mais significativo do que as poeiras, aumentando, assim, a quantidade de chumbo inorgânico que penetra no meio biológico de cada trabalhador.

Como já ficou evidenciado, naquela metalurgia de chumbo, o processo de fundição do minério, era por natureza extremamente poluente, gerando concentrações ambientais de material particulado em suspensão, bastante elevados, com teores de chumbo que variavam entre 40 e 60%, devendo se destacar a presença de outros metais como: arsênio, cádmio, antimônio, zinco dentre outros, refletindo a composição do minério que estava sendo tratado. Do ponto de vista toxicológico, sabe-se ser a fração respirável do material em suspensão no ar atmosférico, a que realmente tem importância na gênese do risco para a saúde dos trabalhadores.

Na série estudada, os parâmetros utilizados para aferir a exposição, sempre apresentou valores médios elevados, como os observados por Spinola (1986) em 1980/82, que foram de 61,80 e 65,30 ug/L respectivamente , tendo se reduzido para 43,30 ug/dL em 1993, quando já

estava em curso o processo de desativação da empresa, com menor produção de chumbo metálico, logo menor exposição ocupacional ao chumbo inorgânico.

Como um dos focos deste estudo foi melhor compreender a bioacumulação do chumbo e seus efeitos sobre o SNP, buscou-se a alternativa de analisar não as concentrações sanguíneas de chumbo mensuradas em um determinado momento, como tem sido feito em inúmeros estudos do tipo "cross-sectional", mas, sim, um valor médio acumulado, que como se observa na tabela no.8, para o mesmo grupo a média acumulada foi de 53,10 ug/dL, uma diferença importante para mais, quando se compara com aquele valor pontual de 1993, por sua vez menor que o de 1982. Nesta direção Seppalainen & Hernberg (1980) pesquisadores, que certamente, mais estudaram a neuropatia subclínica do chumbo, ao conduzirem um estudo de seguimento de um grupo exposto ao chumbo, foram os primeiros a propor a mensuração da média acumulada das plumbemias de cada trabalhador como um parâmetro mais próximo da dose bioacumulada. Contudo, a pesquisa limitou-se a um "follow-up" de apenas dois anos, ficando o período de tempo curto para melhor se analisar este parâmetro.

Mas, foi somente a partir da década de 1990, que começa a surgir na literatura, trabalhos como os de Balbus-Kornfeld et al.,(1995) e Chia et al.,(1996) onde estes autores perceberam que para avaliar efeitos de longo prazo, como as alterações neuro-comportamentais, e as neurofisiológicas, havia a necessidade de se construir um indicador capaz de refletir melhor a

dose acumulada. Neste sentido Balbus-Kornfeld et al., (1995) realizou uma extensa revisão, elencando outras alternativas como: a exposição acumulada, calculada a partir das concentrações ambientais e a duração da exposição; ou a quantidade de chumbo acumulada em tecidos como o ósseo, utilizando-se a mensuração através do raio X de fluorescência; uma outra medida indireta seria através dos testes de mobilização do metal bioacumulado, utilizando-se a quelação; por fim, estes autores concluíram que o mais factível seria utilizar as plumbemias de cada empregado considerando a duração da exposição de cada um, calculando-se uma média ponderada pelo fator tempo.

O que levou os autores supracitados, e Chia et al., (1996), a buscarem uma abordagem, capaz de melhor refletir o processo da bioacumulação, foi a observação na literatura das divergências existentes entre concentrações de chumbo no sangue e alterações neurofisiológicas. Por exemplo, Seppalainen & Hernberg, (1980) no seu clássico estudo da neuropatia subclínica do chumbo, encontraram redução da velocidade da condução motora em um grupo de trabalhadores expostos ao chumbo, mas cujas plumbemias nunca haviam ultrapassado o limite de 70 ug/dL. Em um outro estudo, Seppalainen et al., (1975) demonstrou a redução da velocidade de condução do nervo ulnar em trabalhadores com níveis de chumbo no sangue abaixo de 50 ug/dL.

Estes resultados da autora supracitada diferem de outros estudos, como o de Baloh et al., (1979), no qual apesar de plumbemias elevadas (média

de 61,3 ug/dL), e Catton (1970) não foram evidenciadas alterações dos parâmetros neurofisiológicos, achados estes também observados por Spinola, (1986) em que também, apesar de um quadro de exposição excessiva ao chumbo, observou apenas um prolongamento da latência distal do nervo mediano, não diferindo as velocidades de condução do grupo referente.

Todos estes estudos sempre trabalharam com as concentrações pontuais de chumbo no sangue, sabidamente ser um indicador de exposição recente, como afirma categoricamente Landrigan (1990), criando uma limitação importante, quando se busca correlacionar este dado com parâmetros cuja alteração decorre de uma ação contínua, onde o fator tempo desempenha um papel fundamental. Daí porque decidimos como o fizeram Chia et al., (1996), trabalhar com um parâmetro que melhor expressasse a "dose" acumulada, para assim buscar correlações mais consistentes com os parâmetros que se utilizam para mensurar efeitos sobre o organismo humano.

Uma correlação clássica nos estudos sobre o chumbo, é a que se calcula entre os parâmetros utilizados para aferir a exposição e efeitos, e dentre estes a dosagem do ácido delta-aminilevulínico na urina (ALA-U), é um dos que melhor representa a ação tóxica do chumbo no nível molecular, gerando um bloqueio enzimático, que como foi citado na introdução, resulta no acúmulo do ALA no meio biológico e a conseqüente excreção urinária, o que permite utilizá-lo com um indicador de efeito de fácil mensuração. Pela disponibilidade das séries históricas deste parâmetro, para cada ex-empregado, também calculou-se as médias acumuladas, que também mostraram valores maiores que aqueles

resultantes da medida em um determinado momento. Na literatura não foram encontradas referências a esta abordagem, mas pareceu ser importante pelas características que a utilização deste indicador biológico de efeito se reveste, em situações onde existem as exposições simultâneas ao chumbo e zinco, como ocorreu na metalurgia de Santo Amaro, que durante um longo período tratou minério procedente de Boquira-Ba., que tinha como uma de suas propriedades ser rico em zinco.

Como este metal atua no meio biológico não inibindo, mas sim estimulando a enzima porfobilinogênio sintetase, como demonstraram os trabalhos de Petering, (1978) e Meredith (1974) tendo como conseqüência na exposição concomitante com o chumbo, uma redução na excreção do ALA-U, como também evidenciou Dutkiewicz et al.,(1979).

No caso da metalurgia de Santo Amaro da Purificação, quando analisávamos as series toxicológicas, nos chamava atenção, os valores baixos do ALA-U, face às plumbemias elevadas, como foram os valores encontrados por Menezes Filho et al., (2004), gerando coeficientes de correlação às vezes sem significância estatística, como observado por Spinola,(1975 e 1978).Dados estes que apontam para uma possível ação antagônica de outro elemento, como é o caso demonstrado em relação ao zinco.

Contudo quando se analisa os valores acumulados, tanto as médias, como as correlações se elevam, conforme expresso nas tabelas 9 e 22, e que pode ser explicado pela somação do efeito tóxico.

Em outros estudos como de Lilis et al., (1977) mesmo utilizando as avaliações pontuais, as correlações das plumbemias com o ALA-U, alcançaram valores mais altos, $r = .68$, provavelmente refletindo uma exposição predominantemente ao chumbo, como é o caso das indústrias de baterias, ou das metalurgias secundárias.

Os dados acima apontam para uma resposta do meio biológico diversa, quando a natureza da exposição ocupacional é diferente, sendo uma possível explicação para o processo toxicológico ocorrido na metalurgia de Santo Amaro da Purificação. E que deve ser levado em consideração, quando se discute os efeitos neurotóxicos do chumbo, uma vez que existe evidências de ter o ácido delta-aminolevulínico algum efeito nesta área, como demonstraram Silbergeld & Lamon, (1980).

Um outro marcador biológico muito utilizado na avaliação sobremodo tardia dos efeitos tóxicos do chumbo é a concentração sanguínea de hemoglobina, que quando mensurada ao final da exposição de cada ex-empregado desta série, em apenas 2 casos (2,2%) tabela 10, o valor estava abaixo do limite de referência, e a correlação com as plumbemias pontuais e acumuladas (tabelas 22 e 23), não foram estatisticamente significantes, podendo, assim, serem explicadas por outras causas de etiologias diversas, indo desde as parasitoses intestinais, as doenças hematológicas, aos sangramentos digestivos, etc., o que reflete a inespecificidade deste parâmetro, mas que foi largamente utilizada nos programas de

monitoramento biológico desenvolvidos por Mathot (1973), em uma metalurgia primária de chumbo no norte da França.

Trabalhando com as média acumulada de chumbo no sangue, ficou evidenciado ser um parâmetro mais consistente, quando se busca analisar os efeitos tóxicos do chumbo de médio e longo prazo, estando aqui inclusas as manifestações clínicas relacionadas aos vários aparelhos e sistemas, com destaque para o SNP.

Apesar de se tratar de dados secundários, os mesmos resultaram de registros contínuos e padronizados, que permitem uma visão de seguimento de eventos mórbidos com ou sem expressão clínica, obtidos na rotina dos exames médicos (periódicos e consultas). Assim, demonstrou-se que aqueles ex-empregados quando questionados durante os exames periódicos sobre a ocorrência de manifestações clínicas relacionadas ao SNP, (como fraqueza, dores, câimbras e dormência em membros superiores) a grande maioria, (76%) da série estudada (tabela 13), informou positivamente, condição esta não observada em muitos estudos, como os de Catton (1970), Abbritti et al., (1977), que se caracterizaram pela ausência de sinais e sintomas neurológicos, apesar da exposição excessiva ao chumbo e a presença de alterações neurofisiológicas.

Vale ressaltar que no presente estudo os dados clínicos sempre resultaram de perguntas dirigidas durante os exames periódicos de saúde, raramente sendo uma queixa clínica. Ainda analisando pelo ângulo das

manifestações clínicas, e buscando uma correlação com a plumbemia acumulada, ficou evidenciado que a frequência daquelas manifestações aumentava na medida em que as medias acumuladas das plumbemias também o faziam como expresso na tabela 16, demonstrando-se mais uma vez ser este um parâmetro que melhor expressa a relação dose-efeito.

Ainda no âmbito da clínica, uma condição prevista na legislação previdenciária, obriga a empresa a emitir uma comunicação de acidente de trabalho (CAT), na vigência de quadro clínico compatível com a intoxicação crônica pelo chumbo. Analisando esta informação contida no prontuário médico, observou-se que dos 92 ex-empregados 31 (33,7%) deles em algum momento de sua trajetória na fábrica, fora encaminhado ao SAT em decorrência da condição acima, o que representa um percentual elevado, refletindo uma exposição excessiva comum nas décadas 60 e 70, sobre modo em processos industriais que envolviam a fusão de minérios ou sucatas que continham chumbo, como também observou Lilis et al., (1977) ao examinar os trabalhadores de duas metalurgias, encontrou manifestações clínicas que variou entre 46% e 60% do grupo, representando uma situação bastante crítica do ponto de vista de conseqüências de médio e longo prazo para a saúde daqueles empregados. Este estudo foi conduzido por pesquisadores da Escola de Medicina da "City University of New York", publicado em 1977, demonstrando-se que naquele país EUA, na década de 1970 era comum situações como a descrita acima e próximo do que ocorria no mesmo período no Brasil. Como se observou nos resultados a média do

Pb-S acumulado foi bastante superior, quando comparada com o grupo que não foi afastado com a CAT, estando em concordância com o que seria esperado do ponto de vista toxicológico.

Quando se analisou não o afastamento em função de manifestações clínicas, mas sim a emissão de CAT, quando as plumbemias ultrapassavam o IBMP fixado pela norma regulamentadora (NR-7) do Ministério do Trabalho (1978) que era de 60ug/dL e permanece até os dias atuais, o percentual chegou a 72,8% daqueles ex-empregados, significando que somente um número reduzido não atingiu concentrações sanguíneas de chumbo indicativas de exposição excessiva a este metal. Situação também muito parecida, como a evidenciada por Lilis et al., (1977), no qual aquele percentual chegou a 76%.

A ação tóxica do chumbo sobre o sistema nervoso periférico tornou-se evidente desde os primórdios das grandes casuísticas de intoxicações crônicas por este metal. As manifestações sobre o SNP variavam dentro de um leque de formas clínicas que iam desde a sensação de fraqueza dos membros superiores e inferiores até os quadros graves de paralisia do nervo radial, descrito nos compêndios da patologia do trabalho como a síndrome do "wrist drop" representando, assim, o topo do "iceberg" das alterações do Sistema Nervoso Periférico, decorrente da exposição ocupacional ao chumbo.

Em 1975, ao se proceder uma reavaliação médica dos empregados da metalurgia de chumbo de Santo Amaro, que se encontravam afastados

por motivo de doença, e recebendo benefício previdenciário (INSS), constatou-se que um daqueles pacientes, que humildemente adentrou ao consultório, nos cumprimentou com sua mão esquerda, apesar de ser destro, não tinha força na mão direita, a perdera há algum tempo. Fazia parte do grupo de empregados que começara a trabalhar naquela metalurgia desde o início do funcionamento da mesma, nos idos de 1960. Isto foi em 1975, aquele dedicado trabalhador estava afastado há mais ou menos dois anos, ou seja, houvera trabalhado cerca de 12 a 13 anos, em uma dos locais da fábrica (carga do forno), e período mais crítico em termos da exposição ocupacional ao chumbo. Fase em que, o controle ambiental inexistia, e a vigilância médica carecia de qualquer embasamento científico, onde as receitas de vitaminas e outros paliativos, era a rotina do velho clínico que ali militava, com um enorme e bondoso coração, mas incapaz de perceber que, o que penetrava no organismo dos trabalhadores agredia vários órgãos e sistemas, inclusive o SNP, onde queixar-se de fraqueza nas pernas, ou não conseguir chegar na fábrica de bicicleta, não era falta de vitaminas e, sim, provavelmente as manifestações da neuropatia tóxica do chumbo.

E ali estava a expressão absurda de um dano irreparável tanto do ponto de vista médico, como social, mas certamente prevenível, se tivessem sido praticadas uma higiene e medicina do trabalho de boa qualidade. E agravando ainda mais a situação daquele trabalhador, quando surgiu aquela paralisia o mesmo fora encaminhado a perícia médica do antigo INPS, tendo sido enquadrado no auxílio-doença e encaminhado para um especialista

credenciado da perícia médica, onde o mesmo permaneceu sendo medicado e fazendo fisioterapia até aquele momento em que foi reavaliado. De fato, ali constatava-se, o que acontecia com um grande contingente de segurados no nosso País, que quando vítimas dos infortúnios do trabalho, ao buscarem os direitos que lhes são assegurados por lei, deparam-se, de um lado com as falhas da formação médica, e do outro com um modelo previdenciário eivado de incompetências, onde um caso típico de doença profissional, estava não no auxílio acidente e, sim, no auxílio doença, ou seja, tratado como doença não ocupacional, porque o profissional que o examinou só avaliou a lesão, e certamente não fez a pergunta, que aliás a maioria dos médicos não o fazem: "Qual a sua ocupação; o que o senhor ou a senhora faz? Há quanto tempo? Como e onde?" E aí fica a neuropatia, como tantas outras patologias, sem nexos, fazendo terapias, exames e tomografias, que de nada adiantam, pois nada disto tem cura, quem adoece primeiro é o ambiente, que se fosse limpo como a natureza, ninguém adoeceria. Este estudo revela um outro dado extremamente importante, que foi o elevado percentual de manifestações que poderíamos chamar de subclínicas, relacionadas ao sistema nervoso periférico, presente em pessoas em plena atividade laborativa, só detectável, quando se direciona à investigação clínica. Demonstrando-se, assim, a necessidade de na vigência exposição ocupacional ao chumbo ser realizadas avaliações clínicas mais criteriosas, ou buscar-se recursos que permitam a investigação abaixo do horizonte clínico, como é o caso da utilização das técnicas de eletroneuromiografia.

A partir do momento em que se começou a utilizar a neurofisiologia como recurso para buscar alterações precoces do SNP, nos trabalhadores expostos ao chumbo, com os estudos pioneiros de Seppalainen (1975), o conhecimento do perfil das mudanças eletroneuromiográficas tornaram-se mais evidentes. Neste trabalho, ao se obter os dados de neurocondução dos nervos (mediano e ulnar do braço dominante) já demonstrado serem os mais afetados durante a exposição ocupacional ao chumbo, cujas medias expressas na tabela 18, se comparado com valores de referencia(tabela 19) para velocidade de condução em membros superiores, sobretudo os utilizados pelos serviços de neurofisiologia onde foram realizados os exames, que é de 50m/s, todas as médias estão acima deste limite, denotando que como grupo não se observou redução da neurocondução dos nervos avaliados, ou seja, a alteração neurofisiológica atribuída especificamente ao chumbo não foi observada, situação esta já demonstrada por Spínola (1986), quando realizou um estudo transversal nesta mesma metalurgia, e também corroborado por diversos autores como Buchthal & Behse (1979), Baloh et al., (1979).

Contudo, quando se compara com as médias do grupo referente e expostos estudados por Spínola (1986) em 1981 naquela mesma metalurgia (tabela-21), observa-se um significativa redução daqueles parâmetros, ficando evidente ter ocorrido mudanças no padrão neurofisiológico, que deve ser interpretado de modo cuidadoso, pois além da ação neurotóxica do chumbo, uma variável de confundimento importante no caso em apreço é a

idade, vez que no estudo de 1981/82 a média de idade do grupo exposto fora 37,6 anos, enquanto neste grupo é de 47.03, o que demonstra ser este grupo em média 10 anos mais velho. Como enfatizado por Seppalainen & Toivakka (1970) a velocidade de condução nos nervos periféricos se reduz de 1 m/segundo para cada 10 anos de idade, podendo a redução da velocidade de condução observada ser atribuída em parte ao processo natural de envelhecimento do grupo. Se por outro lado for analisado pelo ângulo dos valores individuais, e tomando a velocidade de neurocondução de 50m/s como parâmetro da normalidade, encontrou-se em 16 exames (ENMG) para o nervo mediano e 9 para o ulnar, ou seja 14,72% e 8,28% respectivamente abaixo desses limites, significando a existência no grupo em apreço de pessoas apresentando essa alteração, que tem sido demonstrado poder atribuir-se a ação neurotóxica do chumbo.

Ainda analisando o perfil das eletroneuromiografias dos 92 empregados, e cotejando as conclusões de cada exame, observa-se na tabela 01, um grande leque de diagnósticos neurofisiológicos, com uma forte predominância das neuropatias e polineuropatias mistas, cujo percentual chega a um pouco mais de 50%, demonstrando a forte multicausalidade tóxica e não tóxica, mas certamente com uma intensa predominância da natureza ocupacional. Um outro aspecto a ser observado é que em todo o grupo foi detectado uma ou mais alteração neurofisiológica, o que de fato tornou cada membro da série um "caso".

Sendo esta serie, uma boa representação daqueles trabalhadores, que foram submetidos as exposições mais longas e de maior intensidade, embora em todos se detectou uma ou mais alteração neurofisiológica, em nenhum deles foi observado a forma mais grave de neuropatia do chumbo, qual seja a paralisia do radial. Mas existe danos neurológicos, e certamente co-morbidades também relacionadas a exposição ocupacional progressa, e que estar a demandar uma atenção diferenciada a saúde de todo aquele contingente de ex-empregados, conforme expresso no relatório da consultoria (Ambios Engenharia e Processos, 2003) contratada pelo Ministério da Saúde, que destaca: "A certeza de que estamos diante de uma população exposta ao risco de dano à saúde, com a ocorrência de diferentes padrões de adoecimento, sendo recomendado um acompanhamento específico, e diferenciado". Mas como afirmam os consultores: "nada de efetivo foi proposto muito menos realizado, evidentemente até aquela época.

Ainda analisando as avaliações neurofisiológicas de cerca de sete anos pós exposição ocupacional as alterações da neurocondução atribuídas à ação específica do chumbo inorgânico mais uma vez não foram tão consistentes como tem sido evidenciado por outros pesquisadores como: Catton (1970), Seppalainen & Hernberg (1972) e Abbritti et al., (1977), mas não diferindo de modo substancial dos resultados obtidos por Spinola (1986), e cuja explicação reside no fato de no caso em tela, a exposição ocupacional dos trabalhadores se dava de modo concomitante a vários metais como: chumbo, zinco, arsênio, antimônio dentre outros, gerando certamente uma

mudança do padrão neurotóxico , característico da exposição ocupacional nas metalurgias primárias, onde como já demonstrado anteriormente ocorre a contaminação do ambiente de trabalho por diversos metais pesados, decorrente da composição do minério tratado e do processo industrial, e da falta ou precariedade do controle ambiental.

Uma outra evidência pode ser constatada ao se analisar as tabelas 22 e 23, onde demonstra-se que a variável chumbo no sangue (Pb-S) guarda uma correlação com os diversos parâmetros neurofisiológicos, não sendo a mesma estatisticamente significativa, apenas, para a velocidade da condução motora do nervo mediano (VMCM), padrão este que muda quando a correlação foi feita não com o Pb-S pontual, mas sim com a média acumulada deste indicador biológico da exposição , que também tornou a força da correlação mais consistente. Este, sem dúvida, é um dado que demonstra que a avaliação de efeitos de longo prazo, como a ação neurotóxica do chumbo no sistema nervoso periférico, é feita de modo mais científico quando se utiliza não as medidas pontuais , mas sim com as acumuladas onde a variável tempo de exposição tem um papel importante, como demonstraram Chia et al., (1996), e que na tabela 24, demonstra-se o grau de correlação desta variável com os diversos indicadores tanto de exposição como de efeito, ficando evidente o papel que desempenha a duração da exposição no desenvolvimento dos efeitos na saúde dos trabalhadores..

VII.

Conclusões e Recomendações

1. A avaliação eletroneuromiográfica pós exposição ocupacional ao chumbo revelou alterações neurofisiológicas em todos os indivíduos examinados, confirmando-se serem as neuropatias periféricas, um importante grupo de danos a ser investigado, e prevenido em trabalhadores expostos a este metal;
2. O perfil das alterações neurofisiológicas encontrado foi bastante variável tendo sido observado uma predominância das alterações neurofisiológicas de natureza mista (motora e sensitiva);
3. As alterações da neurocondução atribuídas a ação específica do chumbo, não foram tão evidentes como sugerem alguns pesquisadores. Contudo quando se faz uma análise

individual, comparando com os valores de referência da normalidade, observa-se um percentual elevado de pessoas com redução da velocidade máxima da condução motora do nervo mediano.

4. o perfil das alterações eletroneuromiográficas observadas, sugere a concomitância da exposição ocupacional a mais de um agente neurotóxico, além de outros fatores, como os ergonômicos, e possivelmente outras co-morbidades;
5. A maioria dos ex-empregados desta série (72,8%), foram afastados do trabalho em decorrência da exposição excessiva ao chumbo, o que gerou um número elevado de casos de intoxicação, com uma alta frequência de manifestações sub-clínicas relacionadas ao sistema nervoso periférico.
6. Estas manifestações sub-clínicas, incluindo as alterações neurofisiológicas, guardam uma boa correlação com os indicadores utilizados no monitoramento biológico da exposição ocupacional ao chumbo, e com o tempo de exposição;
7. Ficou evidente que a média acumulada do chumbo no sangue, guarda uma melhor correlação com parâmetros

clínicos e neurofisiológicos, do que as dosagens pontuais deste indicador de exposição.

8. Assim recomenda-se que na avaliação de trabalhadores expostos ao chumbo inorgânico, na impossibilidade de se utilizar marcadores mais específicos para aferir a bioacumulação deste metal, se utilize as médias acumuladas das plumbemias como um recurso de fácil obtenção, na vigência de dados de seguimento;
9. Na exposição ocupacional ao chumbo, a avaliação neurofisiológica, é um recurso importante no diagnóstico das alterações subclínicas do sistema nervoso periférico;
10. É indispensável que seja assegurado aos ex-empregados daquela então metalurgia de Santo Amaro da Purificação, um programa de atenção à saúde com ênfase nos possíveis efeitos decorrentes da ação tóxica do chumbo e de outros metais.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS
SUMMARY

EVALUATION OF TOXIC EFFECTS ON THE PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM, AS A CONSEQUENCE OF THE OCCUPATIONAL EXPOSURE TO LEAD

- Under the framework of the interactions between man and the environment, particularly at work, the author describes the occupational lead exposure during the ore smelting process based on the case of the former smelter plant at Santo Amaro – Bahia – Brazil. In the past, many cases of intoxication among the work force occurred, specially of neurotoxicity, better identified by the introduction of the electromyography in the seventies of the XX century. The author highlights the lack of follow up studies and the need to identify straight biomarkers which could operate as proxy indicators of past cumulative lead exposure, particularly that could be developed from individual health records. This study is based upon a case series of 92 former workers selected by the existence of follow up electromyography between 1999 and 2000 (by them the exposure has ended). It has been possible to extract from the health records the past clinical and toxicological history of each worker included in the studied series. It has been demonstrated that the cumulative media of blood lead levels measured over time during the exposure period, can be used as a proxy biomarker indirect indicator of past exposure to assess long term neurotoxicity effects. A range of periferic neuropathies where observed, however the relationship with the electromyographic effects was lower than expected, possibly due to an interaction effect with other pollutant metals to which the workers were simultaneously exposed.

Key-words: 1. Peripheral neuvous system; 2. neuroconduction velocity; 3. lead toxic effects; 4. biomakers; 5. lead in blood; 6. neuropaty

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbritti G, Perticoni GF, Colageli C, Curradi F, Cianchetti C, Siracusa A, Piombo e neuropatia studio eletromiografico di 118 soggetti con diversa entità di assorbimento e di intossicazione da piombo. Med. Lav 1977; 6: 413-31.
2. Abdula M, Svensson S, Haeger-Aronsen B. Antagonistic effect of zinc and aluminium on lead inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase. Arch. Environ. Health 1979; 34: 464-69.
3. Ambios Engenharia e Processos Ltda. Avaliação de Risco à Saúde Humana por Metais Pesados em Santo Amaro da Purificação, Bahia. 2003, 1-268p.
4. Araki S, Honma T, Yanagihara S, Ushio K. Relationships between lead absorption and peripheral nerve conduction velocities in lead workers. Scand J Work Environ Health 1976; 2(4): 225-31.

5. Araki S, Honma T, Yanagihara S, Ushio K. Recovery of slowed nerve conduction velocity in lead exposed workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1980; 46(2): 151-57.
6. Ashby JA. A neurological and biochemical study of early lead poisoning. *Brit. J. Ind. Med* 1980; 37 (2):133-40.
7. Balbus-Kornfeld J M, Walter S, Bolla K I, Schwartz B S. Cumulative exposure to inorganic lead and neurobehavioural test performance in adults: an epidemiological review. *Occup Environ Med* 1995; 52:2-12.
8. Baloh RW, Spivey GH, Brown CP, Campion DS, Valentine JL, Browdy BL, Subclinical effects of chronic increased lead absorption; a prospective study. Results of baseline neurologic testing. *J Occup Med.* 1979; 21 (7): 490-6.
9. Behse F, Buchthal F. Sensory action potentials and biopsy of the sural nerve of patients with neuropathy. *Brain*1978; 22: 773-84.
10. Border EA, Cantrell AC, Kilroe-Smith TA. The in vitro effect of zinc on the inhibition of human delta-aminolevulinic acid dehydratase by lead. *Br. J. Ind. Med* 1976; 33: 85.
11. Bordo B, Massetto N, Musicco M, Filippini G, Boeri R. Electrophysiologic changes in workers with " low" blood lead levels. *Am J Ind Med.* 1982 ;3 (1):23-32.
12. Brasil. Ministério do Trabalho. Portaria nº 3214, de 08 de junho de 1978. Disposições sobre Segurança e Medicina do trabalho, 1978.
13. Buchthal F, Behse F. Electrophysiology and nerve biopsy in men exposed to lead. *Brit. Jour. Ind. Med* 1979; 26: 135-47.

14. Campbell AM, Williams ER, Barltrop D. Motor neurone disease and exposure to lead. *J Neurol Neurosurg Psych.* 1970 Dec; 33 (6):877-85.
15. Carvalho F M , Silvany Neto A M, Lima M E C, Tavares T M, Azaro M G A, Quaglia G M C. Chumbo e cádmio no sangue e estado nutricional de crianças, Bahia, Brasil. *Rev. Saúde Pública* 1987 Fev; 21 (1):44-50
16. Cassady M E. State of art: historical perspective of smelting. *Amer. J. Ind. Med* 1980; 1: 265-82.
17. Catton M J. Subclinical neuropathy in lead workers. *Brit. Med. Journal* 1970; 2: 80-2.
18. Ceccarelli S. Le neuropatie periferiche nei processi di fusione del piombo. *Riv. Med. Lav. IG. Ind.* 1981 ; 1 (1): 49-56.
19. Chia SE, Chia HP, Ong CN, Jeyaratnam J. Cumulative blood levels and nerve conduction parameters. *Occup. Med* 1996 ; 46(1) : 59-64.
20. Cordeiro R , Lima-Filho E C . A Inadequação dos Valores dos Limites de Tolerância Biológica para a Prevenção da Intoxicação Profissional pelo Chumbo no Brasil. *Cad. Saúde Públ.*1995 abr/jun 11 (2):177-186.
21. CordeiroR , Lima-Filho E C, Salgado P E T. Distúrbios neurológicos em trabalhadores com baixo níveis de chumbo no sangue. I: neuropatia periférica. *Rev. Saúde Pública* 1996; 30(3): 248-255.
22. Djuric D. Environmental contamination by lead from a mine and smelter. A preliminary report. *Arch. Environ. Health* 1971; 23: 275-9.

23. Dutkiewicz B. The effect of mixed exposure to lead and zinc on ALA level in urine. *Intern. Arc. Occ. and Environ. Health* 1979; 42: 341-8.
24. Goyer R A. Lead toxicity: A problem in environmental pathology. *Am. J. Pathol* 1971; 64: 167.
25. Goyer R A. Lead and protein content of isolated inclusions bodies from kidneys of lead poisoned rats. *Lab. Invest* 1970; 22: 245-51.
26. Guyton A C. *Textbook of medical physiology*. Philadelphia and London, 6ed. W.B.: Saunders Company; 1998. p. 104 - 119.
27. Haeger-Aronsen B, Schutz A. Antagonist effect in vivo of zinc on inhibition of delta-aminolevulinic acid dehydratase by lead. *Arch. Environ. Health* 1976; 31 (4): 215-20.
28. Hall S K. Le plomb dans l'environnement. In: *La pollution par le plomb et ses dérivés*, Paris, La Doc. Française 1979. p. 22.
29. Halsted J, Smith J C. Plasma zinc in health and disease. *Lancet* 1970; 1: 322-24.
30. Hernberg S. Biochemical subclinical and clinical responses to lead and their relation to different exposure levels, as indicated by the concentration of lead in blood. In: *NORDBERG, G.F. (Ed) Effects and dose response relationships of toxic metals*. Amsterdam: Elsevier Scientific; 1976. p. 405-15.
31. Hernberg S, Zenz C. *Occupational Medicine Principles and practical applications*. Chicago: Year Book Publis. 1975. p.715-69.
32. Hogstedt C. Neuropsychological test results and symptoms among workers with well-defined long-term exposure to lead. *Brit. J. Ind. Med.* 1983; 40: 99-105.

33. Hopkins A. Experimental lead poisoning in the baboon. *Brit. J. Industr. Med* 1970; 10: 130-40.
34. Howard H, Lewis P, Goldman R. Effect of repeated occupational exposure to lead, cessation of exposure, and chelation on levels of lead bone. *Am. J. Indust. Med.* 1991; 20:723-735.
35. Huff L C. Abnormal copper, zinc and lead content of soil near metalliferous veins. *Econ. Geog.* 1975; 47.
36. Kazibutowska Z, Mierzwa P, Mierzwa E. Biochemical and electrophysiological studies in subjects with occupational exposure to lead poisoning. *Neurol Neurochir Pol.* 1979 Mar/Apr;13(2):155-62.
37. Kolton L, Yaari Y. Sites of action of lead on spontaneous transmitter release from motor nerve terminals. *Israel J. of Med. Sci.* 1982; 18: 165-70.
38. Lagos J C. Current concepts in diagnosis: Electromyograph in the diagnosis of neuromuscular disease. *Southern Medical Journal* 1973; 66 (7): 823-29.
39. Lamola A A, Yamane T. Zinc protoporphyrin in the erythrocytes of patients with lead intoxication and iron deficiency anemia. *Science* 1974; 186: 936-38.
40. Landrigan, P.J. Epidemic lead absorption near an ore smelter; The role of particulate lead. *New Engl. J. Med* 1975; 292: 123-9.
41. Landrigan P J. Current issues in the epidemiology and toxicology of occupational exposure to lead. *Environ. Health Perspective* 1990; 89: 61 – 66.

42. Lenman J AR. The measurement of nerve conduction velocity, in: Clinical electromyography. London: Acad. Press; 1975.
43. Le Quesne P M. Neurological disorders due to toxic occupational hazards. Practitioner 1979; 233 (1333): 40-7.
44. Lilis R, Fischbein A, Eisinger J, Blumberg W.E, Diamon S, Anderson H. A. Rice Carol R, Steven K. Selikof J. I. Prevalence of lead disease among secondary lead smelter workers and biological indicators of lead exposure. Environ. Res. 1977; 14: 255-85.
45. Low P A, Dyck P J. Increased endoneurial pressure in experimental lead neuropathy. Nature 1977; 269 (5677): 427-28.
46. Machado S L, Ribeiro LD, Kiperstok A, Botelho MAB, Carvalho MF. Diagnóstico da contaminação por metais pesados em Santo Amaro da Purificação, Bahia. Engenharia Sanitária e ambiental. 2004; 9 (2) 140-155.
47. Magos L, Webb M. Theoretical and practical considerations on the problem of metal-metal interaction. Environ. Health Perspec. 1978; 25: 151-4.
48. Manalis R S, Cooper G I. Pre-synaptic and post-synaptic effects of lead at the frog neuromuscular junction. Nature 1973; 243: 354-55.
49. Mathot J. Biologie appliquée a la Medecine du Travail. Estimation biologique du saturnisme. Arch. Mal. Proff. Med. Trav. Secur. Soc. 1973; 34 (9):538 -50.
50. McGillion, F B. The effect of delta-aminolevulinic acid on the spontaneous activity of mice. Scot. Med. J 1973;18: 133.

51. Mendes R. Efeitos da exposição profissional ao chumbo em trabalhadores de duas regiões do Estado da Bahia. *Rev. Brás. de Saúde Ocupacional* 1974; 2 (8): 37 –45.
52. Meneses Filho J A, Carvalho W A, Spinola A G, Avaliação da exposição ocupacional ao chumbo em uma metalúrgica. Um estudo transversal. *Rev. Brasil. de Saúde Ocup.* 2004; 28: (105 - 106), 63-72.
53. Meredith P A. The effect of aluminium, lead and zinc on delta-aminolevulinic acid dehydratase. *Biochem. Soc. Trans* 1974; 2: 1243-5.
54. Meredith PA, Moore MR. The in vivo effects of zinc on erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1980; 45: 163-8.
55. Mikheev MI, Lowry LK. WHO global project on biological monitoring of chemical exposure at the workplace. *Int Arch Occup Environ Health.* 1996;68(6):387-8.
56. Milburn M. An investigation of lead workers for subclinical effects of lead using three performande tests. *Ann. Occup. Hyg* 1976; 19 (3-4): 239-49.
57. Mitran E. Effects of acceptable levels of lead absorption of human performance in relation to biochemical and neurophysiological changes. [Thesis] University of London;1978, 1-180 p.
58. Mostafa M,Elsewefy AZ, Hamid TA. Clinical, biochemical and electromyograph study in Egyptian lead workers. *Med. Lavoro, Milano* 1972; 63 (3-4): 10-16.
59. Mustajoki P, Seppalainen A M. Neuropathy in latent hereditary hepatic porphyria. *Brit. Med. Jour.* 1975; 2: 310-31.

60. Nielsen V K. Sensory and motor nerve conduction in the median nerve in normal subjects. *Acta. Med. Scand* 1973; 194: 435-43.
61. Nóbrega JAM , Spínola A G, Juliano Y. Lima J G C. Estudo eletroneuromiográfico em um grupo de trabalhadores expostos ao chumbo. *Rev. Bras. Neurol* 1985; 21 (4): 125 - 127.
62. Nóbrega JAM, Spínola A G. Novo N.F. Ação dos gangliosídeos da cortex cerebral na neuropatia plúmbica: Estudo eletroneuromiográfico. *Rev. Brasileira de Medicina* 1983; 39 (12/1) : 35 - 40.
63. Nuzzaco A, L'Abbate N, Soleo L, Misciagna G, Ferrannini E. Rapporti tra alterazioni elettromiografiche ed indicatori biologici dell'esposizione a piombo. *Riv Med Lav Ig Ind* 1981;V :13-19.
64. Paim Z. Isto é Santo Amaro. Salvador: Artes Gráficas. 1974, 13 - 100 p.
65. Paoliello M M B, Chasin A A M. Ecotoxicologia do chumbo e seus compostos. *Caderno de Referência Ambiental* 2001; 3:144.
66. Paulev P E, Cry C, Dossing M. Motor nerve conduction velocity in asymptomatic lead workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1979; 43 (1): 37-43.
67. Petering M.G. Some observations on the interaction of zinc, copper and iron metabolism in lead and cadmium toxicity. *Environ. Health Perspec* 1978; 25: 141-5.
68. Pilat L. Eletromyographic studies in workers exposed to lead. *Igiene*, 1975, 2: 93-6.

69. Rabinowitz MB, Wetherill GW, Kopple JD. Lead metabolism in the normal human: stable isotope studies. *Science* 1973; 16; 182(113): 725-7.
70. Repko JD, Jones PD, Garcia LS, Corum CR. The effects of inorganic lead on behavioral and neurologic function. US. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). 1978; 78-128.
71. Roberts D V, Wilson A. Physiology of neuromuscular transmission, in: *Electromyography in diagnosis and treatment*, London: Acad. Press 1972, 25 -32.
72. Sakai T, Yanagihara S, Kunugi Y, Ushio K. Sakai T. Mechanisms of ALA-D inhibition by lead of its restoration by zinc and dithiothreitol. *Br J Ind Med*. 1983 Feb;40(1):61-6.
73. Sakai T, Yanagihara S, Kunugi Y, Ushio K. Relationships between distribution of lead in erythrocytes in vivo and in vitro and inhibition of ALA-D. *Brit. J. Ind. Med* 1982; 39(4): 382-7.
74. Schlenska G.K., Hökendorf H. and Spalke G. Evidence of eletromyogrphic findings in early diagnosis of lead polyneuropathy. *Electroencephalograf Clin. Neurophysiol*. 39;5:534,1975
75. Seppalainen A M. Applications of neurophysiological methods in occupational medicine. a review. *Scand. J. Work Environ. Health* 1975; 1: 1-14.
76. Seppalainen AM, Hernberg S. Sensitive technique for detecting subclinical lead neuropathy. *Brit. J. Industr. Med* 1972; 29 (4): 443-9.

77. Seppalainen AM, Tola S, Hernberg S, Kock B. Subclinical neuropathy at "safe" levels of lead exposure. *Arch. Environ. Health* 1975; 30(4): 180-3.
78. Seppalainen A M, Relationship between blood lead levels and nerve conduction velocities. *Neurotoxicology* 1979; 1: 313-32.
79. Seppalainen A M, Hernberg S. Subclinical leadneuropathy. *Amer. J. Ind. Med* 1980; 1(3-4): 413-20.
80. Seppalainen A M, Toivakka E I. Effect of age and sex on median nerve conduction in normal adults. *Scand. J. Clin. Lab. Invest* 1970; 25 (Suppl. 13): 87.
81. Silbergeld EK, Fales JT, Goldberg AM Evidenence for a junctional effect of lead on neuromuscular function. *Nature* 1974; 247(435): 49-50.
82. Silbergeld E K. Neurotoxic mechanisms in porphyria and lead intoxication: possible role of delta-aminolevulinic acid. *Clin. Res* 1979; 27: 307.
83. Silbergeld E K, Lamon J M. Role of altered synthesis in lead neurotoxicity. *J.O.M* 1980; 22 (10): 680-4.
84. Spencer P S, Schaumburg M M. Distal axonopathy: one common type of neurotoxic lesion. *Environ. Health Perspec* 1978; 26: 97-105.
85. Spínola AG. Variáveis epidemiológicas no controle do Saturnismo. [tese] Universidade Federal da Bahia, depto. de Medicina Preventiva; 1975.
86. Spínola A G. The Biological evaluation of occupational inorganic lead exposure. [dissertation] submitted at the TUC Inst. Of

- Occupational Health, LSHTM, for the MSc. degree, Universidade de Londres.;1978, 1-95p.
87. Spínola A G. Nerve Conduction velocity Studies on lead workers. [Thesis} for the Mphil degree, LSHTM, Universidade de Londres.; 1986,1-211p.
 88. Spivey GH, Brown CP, Baloh RW, Campion DS, Valentine JL, Massey FJ Jr, et al. Subclinical effects of chronic increased lead absorption, a prospective study I. Study design and analysis of symptoms. *J Occup Med.* 1979 Jun; 21 (6):423-9.
 89. Stata Corporation. Stata statistical software, version 7. College Station, TX: StataCorp LP, 2002.
 90. Takeuchi H, Takahashi M, Hara I, Hashimoto K, Suenaka T, Genba H. An electrophysiological study on peripheral nerve injuries of workers handling lead. *Jap. J. Ind. Health* 1975; 17: 467-74.
 91. Tavares, T M. Avaliação de efeitos das emissões de cádmio e chumbo em Santo Amaro da Purificação – Bahia. Tese de Doutorado, Instituto de Química, USP; 1990.
 92. The Task Group on Metal Interaction: Factors influencing metabolism and toxicity of metals: A consensus report. *Environ. Health Persp* 1978; 25: 3-41.
 93. Thomas P K. The morphological basis for alterations in nerve conduction in peripheral neuropathy. *Proc. Roy. Soc Med* 1971;64: 13-16.
 94. Pilat L. Electromyographic studies in workers exposed to lead. *Igiene* 1975; 24 (2): 93-6.

95. Thomasino JA, Zuroweste E, Brooks SM, Petering HG, Lerner SI, Finelli VN. Lead, zinc, and erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase: relationships in lead toxicity. *Arch Environ Health*. 1977 Nov-Dec;32(6):244-7.
96. Thompson J, Jones DD, Beasley WH. The effect of metal ions on the activity of delta-aminolevulinic acid dehydratase. *Br J Ind Med*. 1977 Feb; 34 (1) :32-6.
97. Tola S, Hernberg S, Vesanto R. Occupational lead exposure in Finland. VI Final report *Scand. J. Work. Environ. & Health* 1976; 2 : 115-27.
98. Tomokuni K. The in vitro effect of metal ions on the activity of erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase. *Jap. J. Ind. Health* 1979; 121: 240-5.
99. Toscano CD, Guilarte TR. Lead neurotoxicity: From exposure to molecular effects. *Brain Research Reviews*. 2005; 49: 529-554.
100. Vasilescu C. Motor nerve conduction velocity and electromyogram on chronic lead poisoning. *Rev. Roum. Neurol* 1983; 10 (3): 221-6.
101. Waldron H A, Stofen D. Subclinical lead poisoning. London Academic Press 1974,1-224p.
102. Waldron H ,Lead. In: WALDRON, M.A. (Ed) *metals in the environment*. London: Academic Press; 1980. (cap.6): p155-198.
103. Wennberg A. Neurotoxic effects of selected metals. *Scand J Work Environ Health*. 1994; 20: 65-71

104. Windebank AJ, McCall JT, Hunder HG, Dyck PJ. The endoneurial content of lead related to the onset and severity of segmental demyelination. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1980 Nov;39(6): 692-9.
105. WHO study group. Early detection of health impairment in occupational exposure to health hazards. Report of a WHO study group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1975;(571):1-79
106. World Health Organization. Environmental Health Criteria for 3 Lead Geneva; 1977,11-160p.
107. Zielhuis R L. Dose-response relationships for inorganic lead. I - Biochemical and haematological response. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1975; 35: 1-18.
108. Zielhuis R L. Second international workshop permissible levels for occupational exposure to inorganic lead. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1977; 39: 59-72.

Anexos

Anexo 1 - Ficha para coleta de dados (fcd)

FICHA PARA COLETA (fcd) DE DADOS :

I. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERÍSTICAS DE CADA EX-EMPREGADO

1. Iniciais: _____ N° Ord. :

2. Idade:

3. Setor de Trabalho:

4. Tempo de Trabalho:

5. Hábito de fumar :

II. MORBIDADE:

6. Presença e manifestações clínicas relacionadas ao SNP, durante a exposição ocupacional ao Pb :

7. Afastamento por doença do trabalho relacionada a intoxicação pelo Pb (CAT):

8. Afastamento com CAT. Por exposição excessiva ao Pb:

III. DADOS TOXICOLÓGICOS (1993):

9. PbS:

10. ALA-U:

11. Hb :

12. Ur :

13. \bar{X} ac. PbS:

14. \bar{X} ac. ALAU:

IV. DADOS NEUROFISIOLÓGICOS : 99/00.

NERVO MEDIANO
15. LD :
16.VCM:
17. VCS :
NERVO ULNAR
18. VCM:
19. VCS:

Anexo 2 - Livro de Códigos da fcd

Livro de Códigos da fcd

1. Anotar as iniciais de cada trabalhador/Prontuário Médico (PM);
2. A partir da data de nascimento registrada no PM, calcular a idade em anos completos, tomando como referência o mês de dezembro/2000;
3. Atribuir a cada setor da fábrica um número-código:
 - (1) Portaria, Almoxarifado, Laboratório
 - (2) Manutenção (mecânicos, pedreiros, serventes, soldadores, serviços gerais, eletricitas, pintores).
 - (3) Sinterização
 - (4) C. Forno
 - (5) Refinaria + Forno
4. Tempo de trabalho em anos completos. A partir da data de admissão registrada no PM, calcular o número de anos trabalhados até o fechamento da fábrica em dez/1993;
5. A partir do PM, identificar para cada empregado presença do hábito de fumar= (1) e Ausência do Hábito de fumar= (2);
6. Revendo na ficha azul do PM (EPS) os dados do Controle Médico da Exposição ao Pb, considerar:
 - (0) – Ausência de manifestações clínicas relacionadas ao SNP (MC-SNP), quando não existir registro de: cansaço fácil, dores e ou dormência em MMII, alteração dos reflexos superficiais e câimbras, em nenhum dos EPS a que foi submetido o trabalhador.
 - (1) – Presença discreta das MC-SNP, quando existir registro em anos alternados.
 - (2) - Presença moderada dos MC-SNP, quando existir registro em EPS alternados.
 - (3) - Presença intensa das MC-SNP, quando existir registro contínuo nos EPS.
7.
 - (0) – Ausência de CAT, em decorrência de manifestações clínicas de intoxicação crônica pelo Pb (MC-IC Pb)*
 - (1) – Emissão pela empresa de uma ou mais CAT na vigência das MC-IC Pb.
8.
 - (0) - Ausência de CAT, em decorrência dos parâmetros toxicológicos (PbS e ALA-U) terem ultrapassado o IBMP (NR 7 - vigente).
 - (1) - Emissão pela empresa de uma ou mais CAT na vigência de alteração dos parâmetros toxicológicos (PbS e ALA-U).

As variáveis de 9 a 12, referem-se as dosagens realizadas em dez/93, quando ocorreu o encerramento das atividades da metalurgia e consequente demissão dos empregados.

9. Dosagem de chumbo no sangue (PbS) expresso em ug/dl.
10. Dosagem do ácido delta-aminolevulínico na urina – ALA-U expresso em mg/gr de creatinina.
11. Dosagem da hemoglobina – Hb expresso em gr/dl.
12. Dosagem da uréia no sangue – Ur expresso em mg/dl.

As variáveis 13 e 14 representam a média acumulada (\bar{X}_{ac}) para todos os valores de PbS e ALA-U registrado na ficha toxicológica de cada empregado durante o período que trabalhou na metalurgia.

13. Média acumulada do PbS (\bar{X}_{ac} PbS) expresso em ug/dl.
14. Média acumulada do ALA-U (\bar{X}_{ac} ALA-U) expresso em mg/gr cret.

As variáveis de 15 a 19 correspondem as medições neurofisiológicas (ENMG), obtidas a partir das eletroneuromiografias que foram submetidos os ex-empregados da metalurgia, entre o final de 1999 e o ano 2000.

15. Latência Distal (LD) do nervo mediano expressa em milisegundos (mseg).
16. Velocidade máxima da Condução Motora (VMCM) do nervo mediano expressa em metros por seg. (m/seg).
17. Velocidade máxima da Condução Sensitiva (VMCS) do nervo mediano expressa em metros por seg. (m/seg).
18. Velocidade máxima da Condução Motora (VMCM) do nervo ulnar expressa em metros por seg. (m/seg).
19. Velocidade máxima da Condução Sensitiva (VMCS) do nervo ulnar expressa em metros por seg. (m/seg).