

## Avaliação da exposição ocupacional ao chumbo em 1992 e monitorização biológica da comunidade do entorno da antiga fundição em 2011. O que mudou em quase 20 anos

José A. Menezes-Filho<sup>1</sup>

Vanesca Luana Silva<sup>2</sup>

### **Monitorização biológica da exposição ocupacional nos trabalhadores da extinta Plumbum em 1992**

Nesta sessão apresentamos uma reformatação dos dados de avaliação da exposição ocupacional de todos os trabalhadores ativos da antiga fundição primária que fora realizada em 1992 e publicada em 2004 na Revista Brasileira de Saúde Ocupacional (Menezes-Filho, JA, Spínola, AG e Carvalho, WA, 2004).

#### **Apresentação do problema**

Os processos de fundição e refinaria são provavelmente, entre todas as modalidades de exposição ocupacional, as que apresentam maior risco de exposição ao metal, provavelmente porque envolvem operações nas quais o chumbo fundido e as ligas são aquecidas a temperaturas elevadas com desprendimento de vapores de chumbo (WHO, 1979; Gerhardsson, 1992 e Gover, 1991).

No ambiente laboral a absorção do chumbo resulta principalmente da inalação de pequenas partículas de tamanho respirável ou dos fumos do metal. Secundariamente, pode ocorrer absorção da ingestão de alimentos contaminados, água e por hábitos de trabalho, como o de fumar e por contaminação dérmica e do vestuário (WHO, 1979 e Gerhardsson, 1992).

Diversos estudos epidemiológicos e toxicológicos têm sido realizados recentemente em populações com exposição ocupacional ao chumbo com o objetivo de desenvolver marcadores biológicos de toxicidade subclínica adequados para aplicação em programas de saúde ocupacional, particularmente para baixos níveis de exposição (Landrigan *et al.*, 1999; Gerhardsson, 1992 e Landrigan, 1989). Os Indicadores Biológicos de Exposição (IBE) mais comumente empregados e recomendados para monitorização biológica da exposição ocupacional ao chumbo do sangue (Pb-S), zinco protoporfirina (ZnPP) e ácido d-aminolevulínico (ALA-U). Outros indicadores com ácido d-aminolevulínico desidratase (ALA-D) e a coproporfirina urinária (CP-U), não são comumente empregados em saúde ocupacional, principalmente por apresentarem

---

<sup>1</sup> Professor Doutor de Toxicologia, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal da Bahia.

<sup>2</sup> Bolsista de iniciação científica, Laboratório de Toxicologia, Faculdade de Farmácia – Universidade Federal da Bahia.

pouca especificidade (Correy & Galvão, 1985; Goyer, 1991; Cramer & Selender, 1965 e Moore *et al.*, 1980).

O nosso objetivo foi avaliar o nível de exposição ao chumbo na fundição primária na época em que ainda operava em 1993. Essa avaliação da exposição ocupacional se deu através da monitorização biológica dos trabalhadores ativos, através da determinação dos indicadores biológicos de exposição e efeito do chumbo, a fim de estabelecer um mapeamento das áreas de risco da planta industrial.

### **Caracterização dos grupos ocupacionais e metodologias**

Foram investigados cento e noventa e cinco trabalhadores adultos do sexo masculino da refinaria primária de chumbo em Santo Amaro, Bahia, Brasil no ano de 1993. De acordo com o fluxograma do processo de produção da planta industrial e de organização e distribuição de cargos e função da empresa, os trabalhadores foram distribuídos nos seguintes grupos de atividade laboral: sinterização (n = 23), fusão (n = 41), refinaria (n = 49), laboratório (n = 8), serviços gerais (n = 17), manutenção (n = 26) e administração (n = 31). Os grupos de sinterização, fusão e refinaria exerciam suas atividades laborais nos respectivos setores industriais, os indivíduos do grupo de serviços gerais, com atividade de limpeza; e os da manutenção com atividade de manutenção dentro da planta. O pessoal do laboratório participava da execução, coleta e determinação analítica das amostras destinadas ao controle de qualidade de produção e da monitorização ambiental nos programa de higiene industrial da empresa. O grupo controle foi constituído de 65 indivíduos pareados por sexo, idade, raça, hábitos alimentares, tabagismo e alcoolismo com o grupo de trabalhadores exposto na planta industrial, diferindo apenas quanto ao aspecto de não se referirem a exposição atual ou no passado aos compostos de chumbo.

Este foi um estudo de corte transversal incluindo os grupos exposto e controle nos quais foram realizadas as determinações de chumbo no sangue (Pb-S) por espectrometria de absorção atômica em forno de grafite, ácido d-aminolevulínico na urina (ALA-U) por espectrofotometria, zinco protoporfirina (ZnPP) por fluorescência direta e hemoglobina (Hb) no sangue total por analisador automatizado.

O sangue foi coletado por punção venosa em veia cubital, através do sistema a vácuo, em dois tubos de vidro com EDTA livre de resíduo de chumbo. O tubo de sangue destinado a determinação do chumbo foi armazenado em geladeira a até o momento da análise e o tubo coletado para a determinação de Hb foi imediatamente processado. A urina foi coletada em coletores de polietileno descontaminado com ácido nítrico a 2% em água pura Tipo I (Sistema Milli-RX45 acoplado a um Milli-Q, Millipore).

Nesta oportunidade todas as análises toxicológicas foram realizadas no Laboratório de Toxicologia do Hospital São Rafael da Fundação Monte Tabor, em Salvador, Bahia. A concentração de chumbo no sangue foi determinada em duplicata por espectroscopia de absorção atômica, usando o método eletrotérmico de digestão da amostra em forno de grafite, segundo o método de Fernandez modificado (Pruszkowasaka *et al.*,

1983), utilizando o equipamento Perkin Elmer 5000 equipado com forno de grafite P.E. HGA 500. A dosagem do ALA-U foi realizada pelo método espectrofotométrico (Tomokumi & Ogata, 1992), usando o espectrofotômetro Perkin Elmer, Lambda I. O resultado foi corrigido pelo valor da creatinina urinária, que foi dosada pelo método cinético de Jaffé no analisador bioquímico Mega (Merck Diagnósticos). A determinação da ZnPP foi executada por fluorimetria direta em sangue total, utilizando-se o hematofluorômetro Protofluor-Z (Helena Laboratories). A hemoglobina foi determinada imediatamente após a coleta do sangue, usando-se o sistema automatizado STKS (Colter®).

O controle de qualidade analítica para a determinação do Pb-S foi realizado usando o sangue controle fornecido pela Bio-Rad®, Liphochek Nível I e II, Além do controle externo de qualidade do Programa de Intercalibração de Controle de Qualidade do Instituto Nacional de Seguridad y Higiene del Trabajo (Espanha). O controle de qualidade das determinações bioquímicas foi realizado através do programa de Controle Externo de Qualidade da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e SEGULAB (Itália).

Após a estratificação por grupos de atividade, as médias aritméticas de cada grupo foram comparadas através do teste não paramétrico de Wilcoxon para médias não pareadas, análise de variância one-way (ANOVA) e análise de correlação, utilizando-se programa estatístico Einfo 6.0.

## Resultados e DisCu-Ssão

Os valores médios, mais desvio padrão (DP) e intervalo mínimo e máximo das determinações de Pb-S, ALA-U, ZnPP e Hb do grupo controle e dos grupos trabalhadores da metalúrgica de acordo com a função estão resumidos na Tabela 1.

Tabela 1 - Valores indicadores biológicos de efeito e exposição nos grupos expostos e controle.

Grupos Avaliados	Pb-S	ALA-U Mg/g creat.	ZnPP Pg/dl	Hb g/dl
<b>Grupo Controle</b> N=65	5,4 ± 3,1 (1,4 - 16,6)	1,9 ± 0,9 (0,5 - 6,3)	16,5 ± 7,0 (8,5 - 59)	14,0 ± 1,3 (0,7 - 17,4)
<b>Administração</b> n = 31	13,1 ± 8,4* (1,4 - 34,8)	4,6 ± 3,0 (1,2 - 17,4)	21 ± 28 (5,5 - 125)	14,4 ± 1,5 (11,6 - 16,9)
<b>Ser. Gerais</b> n = 17	25,1 ± 9,1* (11,7 - 46,3)	6,0 ± 3,8 (2,5 - 18,3)	25,5 ± 20 (9 - 80)	15,0 ± 0,8 (13,5 - 16,1)
<b>Manutenção</b> n = 26	28,5 ± 9,8* (10,7 - 42,6)	6,9 ± 8,4* (1,4 - 42,1)	33 ± 38 (10,5 - 150)	14,8 ± 0,9 (13,2 - 16,1)
<b>Laboratório</b> n = 8	23,1 ± 7,6* (11,0 - 56,5)	4,3 ± 1,0 (3,3 - 6,6)	25,5 ± 17 (10 - 63,5)	15,6 ± 0,4 (14,8 - 16,1)
<b>Sinterização</b> n = 23	36,7 ± 9,8* (5,6 - 55,4)	11,9 ± 9,3* (2,54 - 32,55)	87,5 ± 107* (14,5 - 458)	15,0 ± 0,9 (13,9 - 17,0)
<b>Fusão</b> n = 41	37,9 ± 8,5* (24,8 - 55,0)	11,1 ± 6,9* (2,4 - 30,9)	65,5 ± 45,5* (11,5 - 150)	14,4 ± 1,2 (11,9 - 16,9)
<b>Refinaria</b> n = 49	36,0 ± 9,1* (11,0 - 56,5)	10,3 ± 9,5* (1,2 - 47,0)	65,5 ± 61,5* (11 - 307)	15,1 ± 0,9 (12,9 - 16,8)

Comparando-se os valores de Pb-S do grupo controle ( $5,4 \pm 3,9 \mu\text{g/dL}$ ) com o grupo de indivíduos de área administrativa ( $13,1 \pm 8,4 \mu\text{g/dL}$ ), constatou-se uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre eles, demonstrando que embora os trabalhadores administrativos não exerçam atividade na área de produção da planta, possuíam uma fonte adicional de exposição, oriunda provavelmente, da contaminação ambiental da metalúrgica. Não foi observado diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os indicadores de efeito (ALA, ZnPP e Hb) deste grupo quando comparado com o grupo controle. Diferença ainda mais significativa ( $p < 0,0001$ ) foi constatada comparando-se o Pb-S do grupo dos trabalhadores de Serviços Gerais ( $25,1 \pm 9,1 \mu\text{g/dL}$ ), da Manutenção ( $28,5 \pm 9,8 \mu\text{g/dL}$ ), do Laboratório ( $23,1 \pm 7,6 \mu\text{g/dL}$ ) e da Sinterização ( $36,7 \pm 9,8 \mu\text{g/dL}$ ). Entretanto não foi observado diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre o Pb-S dos grupos de Refinaria, Fusão e Sinterização, sugerindo níveis semelhante de exposição, bem como os grupos de Laboratório, Manutenção e Serviços Gerais. Em relação ao ALA-U, que é o biomarcador de efeito, foi constatada uma diferença altamente significativa ( $p < 0,0001$ ) quando comparada a média do grupo controle ( $1,9 \pm 0,9 \text{ mg/g creat.}$ ) com as médias dos grupos da Manutenção ( $6,9 \pm 3,8 \text{ mg/g creat.}$ ), Sinterização ( $11,9 \pm 9,3 \text{ mg/g creat.}$ ), Fusão ( $11,9 \pm 6,9 \text{ mg/g creat.}$ ) e Refinaria ( $10,3 \pm 9,5 \text{ mg/g creat.}$ ), não sendo, porém, observada diferença estatística entre as médias deste grupo de trabalhadores. Considerando a ZnPP, outro marcador de efeito da ação do chumbo na síntese do grupamento Heme, constatou-se uma diferença altamente significativa ( $p < 0,0001$ ) entre as médias do grupo controle ( $13,5 \pm 0,9 \mu\text{g/dL}$ ) e as médias dos grupos de Fusão ( $65,5 \pm 45,5 \mu\text{g/dL}$ ), Sinterização ( $87,5 \pm 107,0 \mu\text{g/dL}$ ) e Refinaria ( $65,5 \pm 61,5 \mu\text{g/dL}$ ). Esta diferença foi menos significativa ( $p < 0,0001$ ) para o grupo de Manutenção ( $33,0 \pm 38,0 \mu\text{g/dL}$ ) e para o grupo de Serviço Gerais ( $25,5 \pm 20,0 \mu\text{g/dL}$ ). Não sendo observada, porém, diferença significativa ( $p > 0,05$ ) entre os grupos controle ( $25,5 \pm 20,0 \mu\text{g/dL}$ ) e o da Administração ( $21,0 \pm 28,0 \mu\text{g/dL}$ ).

A Figura 1 apresenta uma distribuição gráfica dos valores médios de Pb-S, ZnPP e ALA-U dos grupos controle e dos grupos de trabalhadores expostos da metalúrgica.

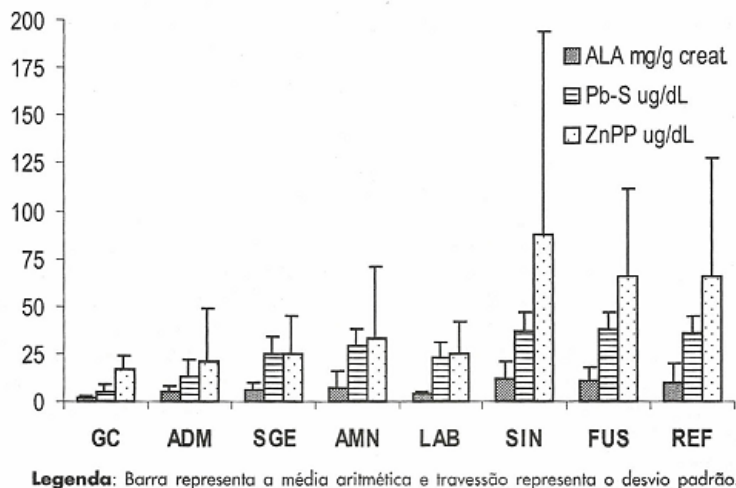


Figura 1 – Distribuição dos bioindicadores PB-S, ALA e ZnPP nos grupos controle e nos grupos de trabalhadores expostos.

Os níveis de chumbo no sangue da população geral têm diminuído ao longo do tempo em diversos países do mundo, provavelmente resultante das ações de controle de determinadas fontes de emissão de chumbo, como as de origem industrial e de derivados do petróleo. O uso do álcool adicionado à gasolina reduziu a utilização de anti-detonante à base de chumbo, contribuindo substancialmente para redução da emissão atmosférica de chumbo pelos automóveis, como acontece no Brasil (WHO, 1996 e Torra *et al.*, 1995).

O grupo da administração apresentou Pb-S de 13,1  $\mu\text{g/dL}$ , significativamente mais elevado que o grupo controle ( $p < 0,001$ ), demonstrando que a proximidade do escritório administrativo da área de produção da planta industrial e o uso do mesmo refeitório de outras instalações da empresa, podem ter contribuído para uma maior exposição ambiental deste grupo, passando a apresentar níveis sanguíneos de chumbo semelhante aos de indivíduos que convivem próximo a áreas industriais de produção de chumbo reportada por outros pesquisadores (Carvalho *et al.*, 1986; OMS, 1979; WHO, 1996 e Fernícola & Azevedo, 1981).

Embora tenha ocorrido considerável aumento na produção e consumo dos compostos de chumbo na década de 1970, observou-se paralelamente uma redução substancial nos níveis de Pb-S de indivíduos ocupacionalmente expostos, refletindo uma melhoria e maior atenção aos programas de vigilância epidemiológica, de medidas mais eficazes de higiene industrial e monitorização biológica dos trabalhadores exposto (Landrigan, 1999; WHO, 1996 e Gerhadsson *et al.*, 1996). Os processos de fundição e refinaria de chumbo são os que provavelmente representam maior risco de exposição, confirmando os resultados obtidos neste estudo no qual os trabalhadores nas áreas de refinaria, fusão e sinterização apresentam as concentrações mais elevadas

de chumbo no sangue (Wineger *et al.*, 1997; Landrigan, 1999; WHO, 1996; Baker *et al.*, 1979 e Lundstron *et al.*, 1997).

No Brasil o Ministério do Trabalho (Ministério do Trabalho, 1994) adota como valor de referencia do Pb-S de até 40 µg/dL e para exposições ocupacional o IBMP (Índice Biológico Máximo Permitido) de 60 µg/dL. Neste estudo constatamos que 43,5% dos trabalhadores do grupo de sinterização, 36,6% de fusão, 32,6% da refinaria e 23 % da manutenção possuíam chumbo superior a 40 µg/dL, considerado como normal pela legislação brasileira é igual ou superior ao LTB estabelecido em diversos países, enquanto 12,2% dos trabalhadores da área de fusão, 12,2% da de refinaria e 7% da de sinterização, totalizando 12 trabalhadores nos três grupos, revelaram Pb-S superior a 50 µg/dL, valor de chumbo sanguíneo mais elevado do que o estabelecido como LTB pela Organização Mundial de Saúde e a ACGIH dos Estados Unidos da América do Norte.

No que concerne o bioindicador de efeito, concentração urinária de ALA, observamos que 85,4% dos trabalhadores da área de Sinterização e de 81,6% da Refinaria possuíam ALA-U superior a 4,5 mg/g creat. que é estabelecido como valor de referência pela legislação brasileira, enquanto que 36,6% dos indivíduos da de Sinterização, 48,8% da de fusão e 30,6% da de refinaria apresentaram ALA-U superior a 10 mg/g creat., adotado pela legislação brasileira como Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP).

É possível concluir, portanto, que os trabalhadores com maior risco de exposição ocupacional ao chumbo na planta da metalúrgica estudado são representados pelos grupos da fusão, sinterização e refinaria alguns deles com elevadas concentrações de chumbo no sangue e importantes alterações na concentração de ZnPP sanguíneo e ALA urinário.

Apesar da constatação de considerável constatação nos níveis de Pb-S nos trabalhadores expostos em todo o mundo, motivando inclusive a revisão dos LTB's estabelecidos na legislação de saúde ocupacional de diversos países, mas recentemente tem enfatizado a importância da toxicidade subclínica do chumbo, demonstrando que concentrações de chumbo no sangue mesmo abaixo do LTB's adotados atualmente, podem desencadear importante toxicidade com nefropatia, neurotoxicidade central e periférica, efeitos sobre a reprodução, câncer renal e hipertensão arterial. Por outro lado, a associação de outros metais, como arsênico, cádmio e zinco presentes em determinados tipos de minério, como a galena, utilizada pela metalúrgica avaliada pode aumentar o risco de toxicidade metal, como também influenciar na cinética de produção de determinados indicadores biológicos utilizados na monitorização dos trabalhadores expostos (Landrigan, 1989, 1999; Gerhadsson *et al.*, 1996; Lundstron, 1997 e Candela *et al.*, 1991). Desse modo o zinco pode ativar o ácido delta-aminolevulínico desidratase (ALA-D), influenciando na produção de ALA-U<sup>22</sup>, o cádmio pode aumentar a nefrotoxicidade do chumbo, bem como outros fatores, com o consumo de álcool, que influencia na produção de alguns destes indicadores (Candela *et al.*, 1991).

## **Monitorização biológica da exposição ambiental da população do entorno da extinta metalúrgica em 2011**

### **Aplicação piloto do Protocolo de Avaliação**

A aplicação piloto do Protocolo de Avaliação da População de Santo Amaro (SESAB) desenvolveu-se entre agosto de 2010 e setembro 2011, como uma ação conjunta da Secretaria de Saúde do Estado da Bahia, com envolvimento do Laboratório Central (Lacen) da Superintendência de Vigilância e Proteção da Saúde (SUVISA) e da Secretaria de Saúde do Município de Santo Amaro. O protocolo é composto de uma série de questionários que devem ser aplicados a cada morador por enfermeiros e médicos em cada PSF das subregiões do município, com prioridade para aquelas comunidades do entorno da antiga fábrica. Esses questionários têm por objetivo levantar dados sócio-demográficos, hábitos de vida, histórico de exposição ocupacional, anamnese médica entre outros. Em seguida, essas pessoas deveriam ser convidadas para coleta de sangue e urina, para avaliação clínica e dos biomarcadores de exposição a metais pesados, sendo eles: Chumbo sanguíneo (Pb-S), cádmio sanguíneo (Cd-S), cobre sérico (Cu-S), zinco sérico (Zn-S) e ácido delta-aminolevulínico urinário (ALA-U).

O Laboratório de Toxicologia (LabTox) da Faculdade de Farmácia, através de um convênio firmado entre a Universidade Federal da Bahia e a SESAB em 2009, passou a ser o Laboratório de referência para o Estado da Bahia em análises toxicológicas. Portanto, todas as determinações dos biomarcadores de exposição humana a metais pesados do Projeto Purifica seriam executadas pelo LabTox-UFBA.

Após diversas reuniões entre as equipes do LabTox e do Lacen, um procedimento operacional padrão foi elaborado, sob título: “Fluxo de Recepção, Cadastramento, Armazenamento e Transporte das Amostras Biológicas do Projeto “Purificação de Santo Amaro”. De acordo com o próprio título, este documento padronizaria o procedimento de acompanhamento das amostras da coleta, recepção no Lacen, envio ao LabTox, assim como a emissão dos laudos e entrega dos resultados.

As análises toxicológicas foram executadas por metodologias de referência para análise de metais. Sendo espectroscopia de absorção atômica em forno de grafite com efeito Zeeman (AA GT240, Varian Inc), para análises de chumbo e cádmio sanguíneo de acordo com os métodos descritos no manual da Organização Mundial de Saúde (WHO, 1996) e Kummrow *et al.*, 2008, respectivamente. Espectroscopia de absorção atômica no modo chama no equipamento EAA B55, Varian Inc. foi aplicada para as análises de zinco e cobre séricos, baseando em metodologias descritas por Ince *et al.*, 2008 e Kelson *et al.*, 1978, respectivamente. A dosagem de ALA na urina foi executada espectrofotometria no visível de acordo com o método descrito por Katsumara & Masana, 1978. Todas as análises foram acompanhadas por utilização em cada bateria de material de referência para fins de controle interno de qualidade, sendo Sangue níveis 1 e 2, Lyphocheck (BioRad), soro níveis 1 e 2 (Lyphocheck (BioRad). Além disso, o LabTox participa do Programa de Proficiência Analítica da Dosagem de

Chumbo Sanguíneo do Instituto Adolfo Lutz, do qual detém o Certificado de Proficiência Analítica nos anos de 2010 e 2011.

## Resultados e discussão

Foram avaliados 216 moradores atendidos no PSF do Trapiche. Foram 114 (52,8%) do sexo feminino e 102 (47,2%) do sexo masculino. Apenas 4,7% das pessoas avaliadas tinham menos que 17 anos. Na faixa etária entre 20 e 40 anos foram 13,6%, entre 40 e 60 anos foram 43,5% e acima de 60 anos foram 37% dos participantes. A Tabela 2 apresenta os resultados dos valores médios, mínimos e máximos do chumbo e cádmio no sangue, estratificados por faixa etária e sexo.

Tabela 2 - Níveis médios, mínimos e máximos de Pb-S e Cd-S estratificados de acordo com a faixa etária e sexo.

Faixa Etária	Sexo	N	Pb-S ( $\mu\text{g/dL}$ )	Cd ( $\mu\text{g/L}$ )
<20	M	03	5,8 (0,5 - 15,5)	0,37 (0,21-0,66)
	F	07	1,3 (0,5 - 2,4)	0,33 (0,05 -0,87)
20 - 39,9	M	08	5,7 (0,5 - 14,6)	0,67 (0,20 - 1,12)
	F	18	1,4 (0,8 - 8,6)	0,57 (0,18 - 1,79)
40 - 59,9	M	42	6,4 (0,5 - 22,8)	0,63 (0,18 - 1,66)
	F	48	3,3 (0,5 - 15,3)	0,67 (0,10 - 5,17)
>60	M	43	9,6 (0,5 - 33,6)	0,91 (0,09 - 3,38)
	F	32	4,6 (0,5 - 14,4)	0,94 (0,12 - 2,94)

A média do chumbo no sangue entre os homens foi de 7,7  $\mu\text{g/dL}$  e nas mulheres 3,2  $\mu\text{g/dL}$ , alcançando uma diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ). A maioria das pessoas avaliadas apresentaram plumbemia abaixo de 4,0  $\mu\text{g/dL}$ . Apenas 6% tiveram plumbemia acima de 15  $\mu\text{g/dL}$  e desses, somente cinco pessoas tiveram Pb-S acima de 20  $\mu\text{g/dL}$ , sendo somente um caso com Pb-S igual a 33,6  $\mu\text{g/dL}$  e todos do sexo masculino. Assim sendo, pode-se observar na Tabela 2 que em todas as faixas etárias os níveis médios da plumbemia são sempre maiores nos homens do que nas mulheres e tendem a aumentar com a idade em ambos os sexos, demonstrando seu caráter acumulativo no organismo. Os níveis maiores observados no sexo masculino podem estar associados à exposição ocupacional pregressa na antiga fábrica ou em atividades que envolvessem o manuseio do solo contaminado, como a agricultura, pavimentação de vias, instalação de rede sanitária etc. A Figura 2 apresenta representação gráfica dos níveis medianos da plumbemia de acordo com a faixa etária e sexo.



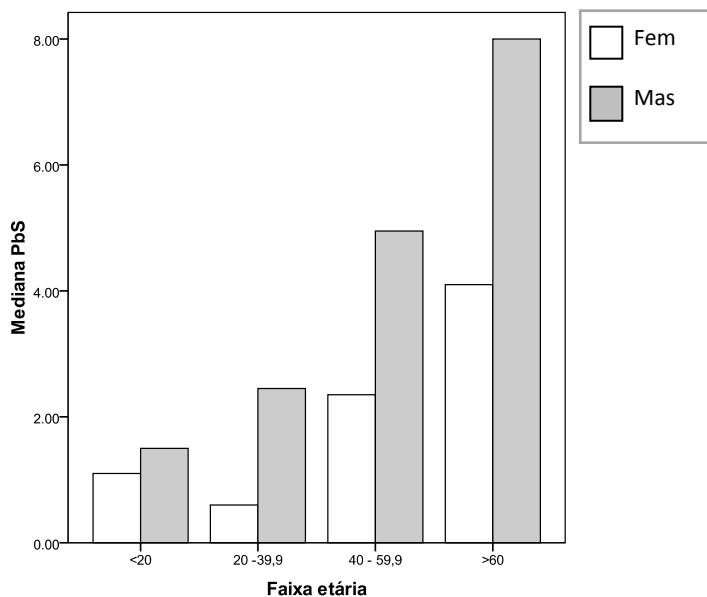


Figura 2 - Mediana da plumbemia ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) nas diferentes faixas etárias estratificadas de acordo com o sexo.

Os níveis de cádmio variaram entre  $0,05 \mu\text{g}/\text{L}$  a  $5,17 \mu\text{g}/\text{L}$ , com valor médio de  $0,74 \mu\text{g}/\text{L}$ . O valor esperado na população geral não fumante é de  $0,50 \mu\text{g}/\text{L}$  e de até  $1,5 \mu\text{g}/\text{L}$  em fumantes (WHO, 1996). Infelizmente não tivemos acesso aos dados coletados na aplicação dos questionários do protocolo ou mesmo se todas as pessoas avaliadas passaram pela entrevista e aplicação dos questionários. Portanto não conhecemos o status dessas pessoas quanto ao hábito de fumar. Apenas 18 (8%) pessoas tiveram Cd-S acima de  $1,5 \mu\text{g}/\text{L}$ . A Norma Regulamentadora N° 7 do Ministério do Trabalho estabelece o valor de  $5,0 \mu\text{g}/\text{L}$  para Índice Biológico Máximo Permitido (IBMP) para o Cd-S. O que significa dizer que trabalhador com valor de Cd no sangue maior que este deveria ser afastado da sua função. No entanto, estamos tratando de exposição ambiental e esta pessoa observada com Cd-S maior que  $5,0 \mu\text{g}/\text{L}$  é uma mulher de quase 60 anos. Esses resultados refletem uma exposição excessiva por parte da população, as quais em tese deveriam ser afastadas da fonte de exposição. A Figura 3 mostra os histogramas das distribuições de frequência dos níveis de Cd-S estratificado pelo sexo. Enquanto que a Figura 4 apresenta as medianas dos níveis de Cd-S de acordo com a faixa etária e sexo.

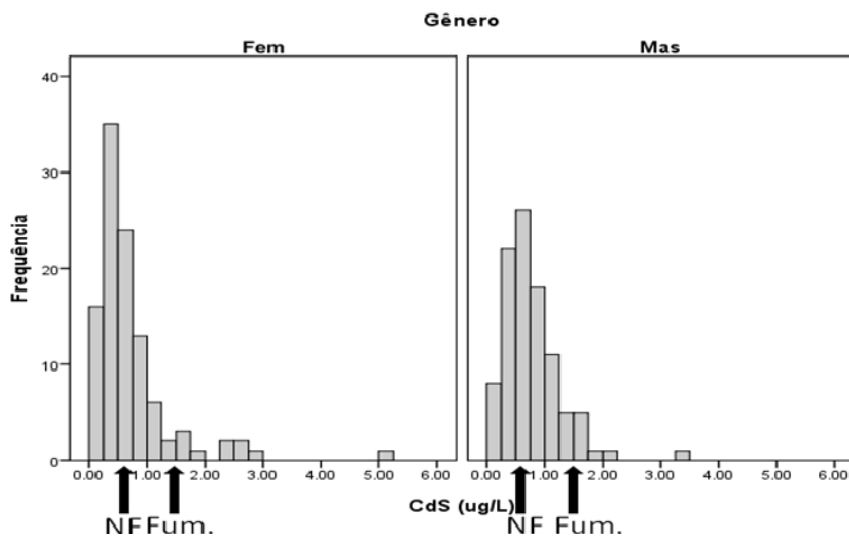


Figura 3 - Histogramas das frequências de indivíduos em cada nível de Cd no sangue de acordo com o sexo. Setas mostram os valores de referência do Cd-S para não fumantes (NF) e fumantes (Fum.).

Podemos observar na Figura 4 um significativo aumento dos valores médios de Cd-S com a idade, refletindo dessa forma o forte potencial cumulativo do Cd. Este metal, diferente do chumbo que tem um tropismo pelos tecidos ósseos acumulando-se na forma de pirofosfato de chumbo com meia-vida de 5 a 25 anos, tem a capacidade de acumular-se no córtex renal onde fica depositado com uma meia-vida estimada em 30 anos (Roberts *et al.* 2001; WHO, 1996).

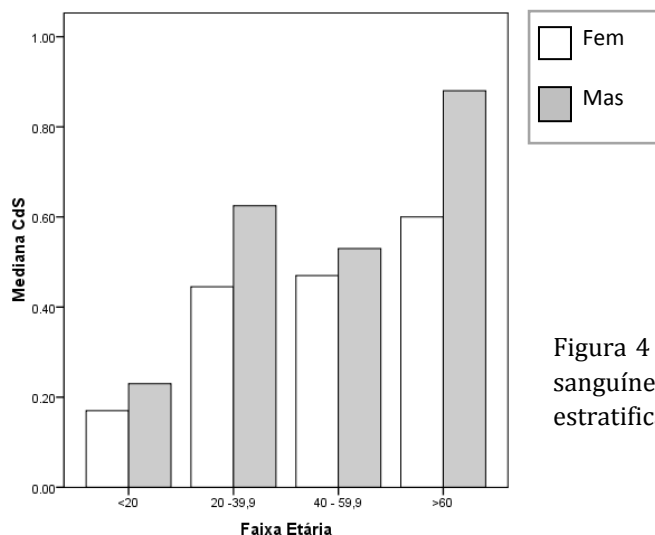


Figura 4 - Mediana dos níveis de cádmio sanguíneo nas diferentes faixas etárias estratificada de acordo com o sexo.

Quanto aos níveis de ALA-U, um biomarcador de efeito do chumbo, a média entre as mulheres foi 1,9 mg/g de creatinina, variando de 0,2 a 4,9 mg/g de creatinina. A média no grupo masculino foi 2,0 mg/g de creatinina, variando de 0,6 a 7,5 mg/g de creatinina. Segundo a NR-7 (MT-Br) o valor normal de ALA-U é de 4,5 mg/g de creatinina e o IBMP de 10,0 mg/g de creatinina. Dentre todas as pessoas avaliadas 3,6% apresentaram níveis de ALA urinário acima do valor de referência. A Figura 5 apresenta a distribuição de frequência dos níveis de ALA-U de acordo com o sexo.

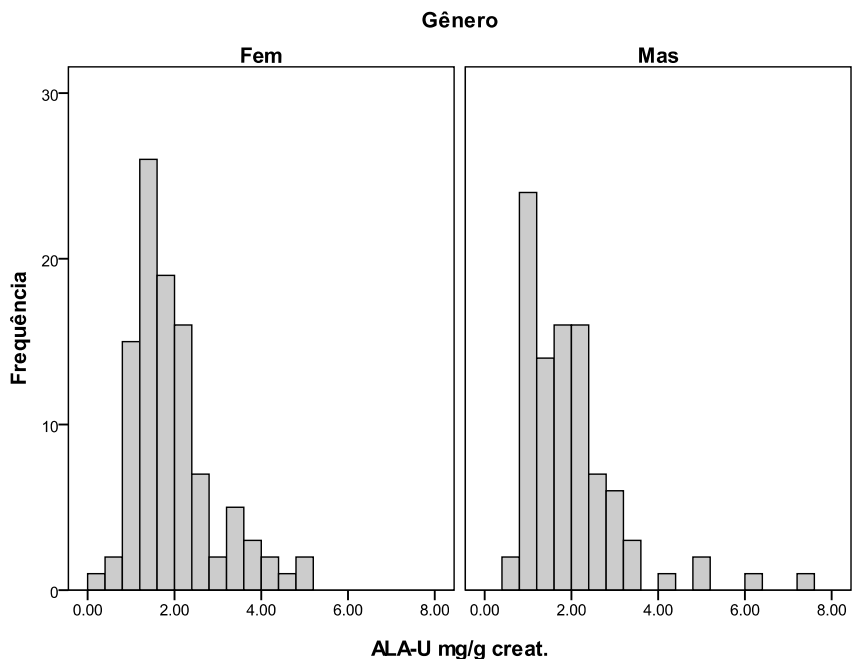


Figura 5 - Frequências dos indivíduos de acordo com os níveis de ALA-U estratificadas de acordo com o sexo.

Foi observada uma fraca correlação (Spearman  $\rho=0,198$ ,  $p=0,009$ ) entre os níveis de Pb-S e os níveis de ALA na urina, somente quando este parâmetro não era corrigido pela creatinina urinária. Esta baixa correlação deve-se ao fato dos baixos níveis de Pb-S observados neste grupo, em que poucos valores de plumbemia estavam acima de 20  $\mu\text{g}/\text{dL}$ . O aumento dos níveis de ALA reflete a inibição pelo chumbo da enzima ALA-desidrogenase nas mitocôndrias do sistema hematopoiético, resultando no seu acúmulo no organismo e consequente excreção através da urina. Esta inibição enzimática resultará na redução da síntese do grupamento Heme da hemoglobina, tendo como consequência uma anemia hipocrômica (WHO, 2002).

Os demais parâmetros analisados como Cu-S, Zn-S apresentaram valores dentro da faixa normal esperada na população geral, não havendo nenhuma correlação com os níveis de Pb-S ou Cd-S.

## O que mudou em quase 20 anos

Após vinte anos de cessada a operação da fundição primária de chumbo, os níveis desse metal suspenso no ar têm decaído sensivelmente, o que se reflete nos valores de plumbemia na população adulta e, sobretudo na população infantil. Os níveis de plumbemia reportados ao longo desses anos apresentam médias cada vez menores em crianças. Carvalho *et al.* (1980) avaliaram 555 crianças de 1 a 9 anos e encontraram uma média de Pb-S de  $59,1 \pm 25,0$   $\mu\text{g/dL}$ ; em 1985 Silvany-Neto *et al.* (1989) avaliaram 53 crianças após adoção de medidas de controle de emissão na fundição e encontraram uma média de plumbemia de  $36,9 \pm 22,9$   $\mu\text{g/dL}$ . Os últimos resultados de plumbemia em crianças dessa localidade disponíveis na literatura mostram que o valor médio em 47 crianças de 1 a 4 anos de idade foi de  $17,1 \pm 7,3$   $\mu\text{g/dL}$ , onde 88% estavam acima de  $10$   $\mu\text{g/dL}$  (Carvalho *et al.* 2003). Em adultos, de acordo com os dados apresentados nas sessões anteriores, em 1992 a média de Pb-S nos 31 trabalhadores da administração da empresa de fundição foi de  $13,1 \pm 7,3$   $\mu\text{g/dL}$ , variando de  $1,4$  a  $34,8$   $\mu\text{g/dL}$ . Já em 2011, o valor médio da plumbemia observada em adultos de 20 a 40 anos na população do entorno da antiga fábrica foi de  $2,6 \pm 7,3$   $\mu\text{g/dL}$ . Esses dados demonstram como os valores de plumbemia tendem a aproximar-se dos valores esperados da população sem uma fonte pontual de contaminação após o encerramento das atividades da fundição primária de chumbo em dezembro de 1993.

A fonte de exposição atual é o solo contaminado das ruas próximas da antiga fundição e a montanha de 490.000t de escória contaminada (Anjos, 1998). Essas fontes podem contaminar produtos nele cultivados, lixiviar para os recursos hídricos, contaminando os frutos do mar, sobretudo os bivalves que são filtradores, assim concentrando os metais pesados. Como foi observado por Carvalho *et al.* (2003) que o chumbo depositado no solo e na poeira torna-se uma fonte de exposição duradoura. Estima-se que os níveis de chumbo no sangue aumentem em 3 a  $7$   $\mu\text{g/dL}$  por cada aumento de 1 000 ppm do metal no solo ou poeira (CDC, 2002). Isto significa, que embora o risco tenha diminuído, o perigo continua, pois a mobilização do solo contaminado pode elevar outra vez os níveis de partículas de chumbo em suspensão na atmosfera e culminar com a reexposição da comunidade a concentrações perigosas.

## Recomendações sobre os biomarcadores

Diante da necessidade de prover evidências científicas incontestáveis quanto aos níveis atuais e pregressos de exposição, aliado ao fato que deve haver uma otimização dos recursos públicos investidos neste estudo; é que, baseados nos resultados preliminares desta avaliação e, sobretudo, na toxicologia desses metais pesados, recomendamos uma revisão nos biomarcadores a serem monitorados nesta população:

### ***Para monitorização da exposição ao cádmio***

A concentração de cádmio no organismo aumenta continuamente até cerca de 60-70 anos, quando pode decrescer. Acumula-se principalmente em rins e fígado devido à

habilidade desses tecidos em sintetizar metalotioneína, proteína que inativa o metal e protege o sistema enzimático celular (Bernard, 2008) da ação tóxica do cádmio, a qual se deve à afinidade por radicais sulfidríla, hidroxila, carboxila, fosfatil, cisteinil e histidil e ação competitiva com elementos essenciais como zinco, cobre, ferro e cálcio (Ramirez, 2002). Depois de ligado a metalotioneína, o cádmio é filtrado nos glomérulos renais e reabsorvido nos túbulos proximais. A metalotioneína é então degradada nas células tubulares, liberando o metal, o qual estimula a produção tubular da proteína. Em altas concentrações de Cd no córtex renal, o metal livre alcança níveis também elevados, provocando dano tubular. Visto que a toxicidade do cádmio é dependente da concentração nos rins, os efeitos adversos não são observados após curto período de exposição (ATDSR, 2008). Assim sendo, a dosagem do cádmio urinário (CdU) é o melhor marcador para exposição de longo de prazo.

Ainda, sugerimos a inclusão de um ou mais biomarcador de efeito sub-clínico. O rim por ser um órgão compensatório só revela alterações dos valores de uréia e creatinina com perda de dois terços da função. Dessa forma, outros biomarcadores são recomendados a fim de detectar injúria precoce. Sugerimos a dosagem de um ou mais marcadores de lesão renal, como N-acetil- $\beta$ -glucosaminidase (NAG), *retinol binding protein* (RBP) e/ou  $\beta$ 2-microglobulina, os quais estão relacionados a danos provocados no túbulo contornado proximal. A  $\beta$ 2-microglobulina, expressa em células nucleadas e encontrada em baixas concentrações no plasma, e a RBP, responsável pelo transporte de retinol do fígado para os tecidos epiteliais, consistem em proteínas de baixo peso molecular geralmente filtradas pelos glomérulos renais e reabsorvidas nos túbulos proximais. Em caso de dano tubular, teores elevados dessas proteínas são detectados na urina e, por isso, são marcadores utilizados na monitoração de disfunção renal (Prozialeck *et al.*, 2007).

### **Para monitorização da exposição ao chumbo**

Com base nos dados aqui apresentados, os níveis de chumbo sanguíneo observados nesta população não são elevados o suficiente para refletir um aumento significativo nos níveis de ALA urinário. Como foi observado por Lee (1982) e Menezes-Filho *et al.* (2004) somente a um aumento da excreção de ALA quando os níveis de Pb-S são acima de 40  $\mu$ g/L. Neste grupo estudado, o valor mais elevado de Pb-S foi de um homem que teve 33,6  $\mu$ g/L e o ALA na urina de 1,0 mg/g de creatinina. Além do mais, o ALA não é um biomarcador específico dos efeitos do chumbo, ele pode estar elevado em doenças relacionadas ao sistema hematopoiético, sobretudo as porfirias. Deste modo, sugerimos que apenas indivíduos que tenha níveis de Pb-S acima de 40  $\mu$ g/L sejam requisitadas a dosagem de ALA urinário e da zinco-protoporfirina eritrocitária (ZnPP).

Para os ex-trabalhadores da fundição primária, a dosagem de Pb-S não vai refletir os elevados níveis que estes trabalhadores tiveram no passado, como está descrito na primeira sessão deste capítulo. O ideal seria a quantificação dos níveis de chumbo depositados nos ossos, através de método não invasivo. Os ossos chatos ou trabecu-

lares, a exemplo do externo, patela, etc, por sua alta perfusão são considerados depósitos mais curtos do chumbo, onde sua meia-vida é estimada de 5 a 10 anos. Os ossos corticais como fêmur, tíbia, etc são mais rígidos e a meia-vida do chumbo nesses tecidos é de 15 a 30 anos (ATSDR, 2005). Diversos estudos têm associado a exposição crônica ou pregressa de longo prazo ao Pb com uma série de efeitos como: hipertensão (Weaver *et al.*, 2008), *neurobehavioral effects* (Dorsey *et al.*, 2006) e danos na função renal (Muntner *et al.*, 2007, Weaver *et al.*, 2011). No entanto, esta metodologia baseia-se na fluorescência de Raio-X (XRF), a qual usa uma fonte radioativa de Cd<sup>109</sup>. Do nosso conhecimento, só existe um grupo no mundo que detém esta tecnologia e presta esse serviço através de consultoria, está localizado em Nova York na Mount Sinai School of Medicine, sendo coordenado pelo Dr. Andrew Todd.

## Referências

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices. Cincinnati, ACGIH, 2001.

Anjos, JASA. Estratégias para remediação de um sítio contaminado por metais pesados – Estudo de Caso. São Paulo, 1998, 157p. Dissertação (Mestrado) Escola Politécnica Universidade de São Paulo.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2005. Toxicological Profile for Lead. US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. Disponível on line em 04.11.2012.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry), 2008. Toxicological Profile for Cadmium. US Department of Health and Human Services, Atlanta, GA. Disponível em: < <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>>.

Bernard, A. Cadmium and its Adverse Effects on Human Health. Indian J Med Res, v.128, p.557-564, out. 2008.

Brasil Ministério do Trabalho, Portaria Nº 24, de 29.12.94. Norma Regulamentada Nº 7. Diário Oficial da União de 30.12.94, Brasília.

Candela, S; Piccinini, R. Viappiani, F. & Lari, U. Influenza Dell'Alcool sul Comportamento degli Indicatori di Dose e di Effeto in Lavatori Esposti a Piombo Inorganico: Comportamento Inateso dela ZnPP. Med. Lav. 82:523-541, 1991,.

Carvalho FM, Silvany-Neto AM, Lima MEC, Tavares TM, Waldron HA. Lead poisoning among children from Santo Amaro, Bahia, Brazil. Bull Pan Am Health Organ 19(2): 165-175, 1985.

Carvalho; F. M.; Silvany-Neto, A. M.; Tavares, T. M.; Lima, M.E C. & Waldron, H. A. Intoxicação por Chumbo entre Crianças de Santo Amaro da Purificação, Bahia. Bol. of Sanit. Panam. 100(9), 1986.

Centers for Disease Control (CDC). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control. Preventing lead poisoning in

young children [site da Internet]. Disponível em: <http://www.atsdr.cdc.gov/HEC/CSEM/lead/physiologic-effects.html>.

Correy, G. & Galvão, L. A. C. Plomo, Serie Vigilancia 8, Metepec. Organizacion Panamericana the La Salud, 1985.

Cramér, K. & Selander, S. Studies in Lead Poisoning. Brit. J. Industr. Med. 22:311-314, 1965.

Dalton, C. B.; McCalmmon, J. B.; Hoffman, R. E. & Baron, R. C. Blood Lead Leavels in Radiator Repair Workers in Colorado. J. Occp. Eviron. Med. 35:58-62, 1977.

Dorsey CD, Lee BK, Bolla KL, Weaver VM, Lee SS, Kim JH, ToddAC, Shi W and Schwartz BS. Comparison of patella lead with blood lead and tibia lead with their associations with neurobehavioral test scores. J. Occup. Environ. Med. 48 (5) 489-496, 2006.

Fernícola, N. A. G. G & Azevedo, F. A. Níveis de Chumbo e Atividade da Desidratase do Ácido Aminolevulinico (d-ALA-D) no Sangue da População da Grande São Paulo, Brasil. Ver. Saúde Publ. 1981, 15:272-82.

Gerhardsson, L: Kazantzis, G & Schutz, A. Evaluantion of Selected Publications on Reference Values for Lead in Blood. Scand. J. Work Environ. Health. 1996, 22:325-31.

Gerhardsson, L; Chettle, D. R.; englyst, V.; Nordbarg, G. F.; Nyrlin,; Scott, M. C. & Tood, A. C. Kidney Effects in Long Term exposed Lead Smelter Workers. Br. J. Industry. Med. 49: 186-192, 1992.

Goyer. R. A. Toxic Effects of Metals. In: Amdur, M. O.; Doull, J.; Klassen, C. D.. Casarett and Doull's Toxicology, the Basic Science of Poisons, 4<sup>th</sup> Ed., New York, McGraw-Hill, 623-680, 1991.

Hammond, P. B.; O'Flaherty, E. J. & Gortsid, P. S. The Impact of Air-Lead on Lead in Man – a Critique of the Recent Literature. Fd. Cosmet. Toxicol. 19:631-638, 1981.

Ince, A.T. *et al.* Serum Copper, Ceruloplasmin and 24-h Urine Copper Evaluations in Celiac Patients. Dig Dis Sci. 53:1564–1572, 2008.

Katsumaro Ti and Masana O. Clinical Chemistry, Delta-aminolevulinic acid determination in lead exposed workers. 18:12, 1972

Kelson, J. R.; Shamberger, R. J. Methods compared for determination zinc in serum by flame atomic absorption spectrometry. Clinical Chemistry, 24:2, 1978.

Kim, R.; Landrigan, C; Massmann, P.; Sparrow, D. & Hu, H. Age and Secular Trends in Bone Lead Levels in Middles-Aged and Elderly Men: Three-years Longitudinal Fallow-up in the Normative Aging Study. 1997, Am. J. Epidemiol. 146:586-91.

Kummrow, F. *et al.* Biomonitoring method for the simultaneous determination of cadmium and lead in whole blood by electrothermal atomic absorption spectrometry for assessment of environmental exposure. Talanta, v. 75. 2008.

Landrigan, P. J. Toxicity of Lead at Low Dose. Brit, J. Industr. Med. 46:593-596, 1989.

Landrigan, P.J. Current Issues in the Epidemiology and Toxicology of Occupational Exposure to Lead. Environmental Health Perspective 89:61-66, 1999.

- Landrigan, P.J.; Gehlbalch, B. F. ; Rosenblum, J. M Shoults, R. M . ; candelaria, W. F; Bartel, J. A., Liddle, A. L.; Shrek, N. W. ; Staehling, J. F & Sanders. Epidemic Lead Absorption Near an Ore Smelter; The Role of Particular Lead. *N. Engl. J. Med.* 283: 123-129, 1975.
- Lee, B. K. Occupational lead Exposure of Storage Battery Workers in Korea, *Br. J. Ind. Med.* 39:283-289, 1982.
- Lundstron, N. g.; Nordberg, G.; Englyst, J.; Gerhardsson, L.; Hagmar, L.; Jin, T.; rylander, L, & Wall, S. Cumulative Lead Exposure in Relation to Mortality an Lung Cancer Morbidity in Cohort of Primary Smelter Workeres. *Scand. J. work. Environ. Health.* 1997, 23:24-30.
- Mahaffey, K. R.; Amnest, J.L.; Roberts, J. H. & Murphy, R. S. Estimates of Blood lead levels: United States 1976-1980. Association with Selected Demographic and Socioeconomic Factors. *N. Engl. J. Med.* 1982.
- Menezes-Filho, JA, Spínola, AG e Carvalho, WA, Avaliação da exposição ocupacional ao chumbo em uma metalúrgica - Um estudo transversal. *Revista Brasileira de Saúde Ocupacional*, 28(105/106): 63-72, 2004.
- Moore, M. R. Merredith, P. A. & Goldberg, A. Lead Heme Biosynthesis. In Singhal, R. L & Thomas, J. A. *Lead Toxicity*, Urban & Schwarzenberg, Blatmore, 1980, 78-117.
- Muntner P, Menke A, Batuman V, Rabito F, He J and Todd AC. Association of tibia lead and blood lead with end-stage renal disease among African-Americans. *Environ. Res.* 104(3), 396-401, 2007.
- Organizacion Panamericana de La Salud (OMS) *Crterios de Salud Ambiental 3 – Plomo*, Washington, OMS. 1979.
- Prozialeck, W. C. *et al.* Kidney Injury Molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Int.*, v.72, n.8, p.985-993, 2007.
- Pruszkowaska, E.;Carnick, G. R. & Slavin, W. Blood Lead Determination with the Platform Furnace Techniue. *At Soectros.* 1983, 4:59-61.
- Ramirez, A. Toxicología Del Cadmio. Conceptos Actuales para Evaluar Exposición Ambiental y Ocupacional con Indicadores Biologicos. *Anales de La Facultad de Medicina*, v.63, p.51-64, 2002.
- Roberts, JR, Reigart, JR, Ebeling, M. Hulsey, TC. Time required for blood lead levels to decline in nonchelated children. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 39, 153-160, 2001.
- Selander, S. & Cramer, K. Interrelationships Between Lead in Blood, lead in Urine and ALA in Urine during Lead Work. *Brit. J. Industr. Med.* 27:28-29, 1970.
- Silvany-Neto AM, Carvalho FM, Chaves MEC, Brandão AM, Tavares TM. Repeated surveillance of lead poisoning among children. *Sci Total Environ* 78:178–186. 1989.
- Tolla, S.; Hernberg, S.; Asp, S. & Nikkaren, J. Parameters Indicative of Absorption and Biological Effect in New Lead Expousure: a Prospective Study. *Brit. J. Industr. Med.* 30:134-141, 1973.



Tomokuni, K & Ogata, M. Single Method for Determination of Urinary d-Aminolevulinic Acid as Index of Lead Exposure. *Clin. Chem.* 1972. 19(12):1534-6.

Torra, M.; Rodamilans, M.; Montero, F; Farre, C. & Carbella, J. Estudio de la Exposición al Plomo em la Población de Barcelona; Evolución Cronológica entre 1984 y 1995. *Med. Clin. Barc.* 1997, 108-601-3.

Waldron, H. A. Correlation Between Some Parameters of lead Absorption and Lead Intoxication. *Brit. J. Industr. Med.* 27:28-29, 1970.

Weaver VM, Ellis LR, Lee BK, Todd AC, Shi W, Ahn KD and Schwartz BS. Associations of blood and patella lead with blood pressure in lead workers. *Am. J. Ind. Med.* 51, 336-343, 2008.

Weaver VM, Kim NS, Jaar BG, Schwartz BS, Parsons PJ, Steueward AJ, Todd AC, Simon DJ and Lee BK. Associations of low-level urine cadmium with kidney function in lead workers. *Occup. Environ. Med.* 68 250-256, 2011.

Wineger, D. A; Levy, B.S; Andrews, J. S; Landrigan, P.J; W. H & Krause, M.J. Chronic Occupational Exposure to lead; An Evaluation of the Health of Smelter Workers. *J. Occup. Med.* 19:603-607, 1997.

World Health Organization – Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace, Volume 1, Geneva, WHO, 1996; 112-131.

World Health Organization (WHO), Bulletin of the World Health Organization 2002: Lead, unsafe at any level, Geneva. 2002.

World Health Organization. Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace, vol 1, Geneva, WHO, 112-131, 1996.

Zielhuis, R. L. Interrelationship of Biochemical Responses to the Absorption of Inorganic Lead. *Arch. Environ. Health.*, 23:299-310 1971.