

ASPECTOS TOXICOLÓGICOS DO CHUMBO

TIAGO DOS SANTOS SCHIFER¹
STANISLAU BOGUSZ JUNIOR²
MARCO AURÉLIO ECHART MONTANO³

- 1 Acadêmico do Curso de Farmácia da Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul – UNIJUÍ.
- 2 Docente do Departamento de Ciências da Saúde (DCSa) do Curso de Farmácia, UNIJUÍ.
- 3 Técnico Superior II da Coordenadoria de Gestão e Desenvolvimento Tecnológico (CGDT) – UNIJUÍ.
Autor Responsável: S.B.Júnior, E-mail: stanislaug.bogusz@unijui.tche.br

INTRODUÇÃO

A toxicologia é parte fundamental no âmbito de conhecimentos necessários para os profissionais da área de saúde e uma das áreas de atuação do profissional farmacêutico. Nesse contexto, destaca-se a problemática dos metais pesados e, dentre estes, o chumbo, que é um contaminante comum do ambiente, devido à sua ocorrência natural e emprego em diversos setores industriais (SARYAN & ZENZ, 1994; SADAQ, 2002). Esta ampla utilização proporciona a contaminação direta de pessoas ocupacionalmente expostas e, indiretamente, à população em geral.

Uma intoxicação por chumbo ou compostos que contenham este metal pode gerar graves danos à saúde e até mesmo causar a morte (KLASSEN, 1991). No Brasil, a Portaria nº 685 de 27/08/1998, da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, estabelece limites máximos de tolerância para o chumbo em alimentos. Enquanto que a Norma Regulamentadora nº 7 (NR 7), da Portaria nº 24, da Secretaria de Segurança e Saúde no Trabalho de 29/12/1994, determina os valores de índices biológicos máximos permitidos para o chumbo em humanos (LARINI et al., 1997; JACOB et al., 2002).

Estima-se que, no organismo humano, sejam introduzidas, diariamente, quantidades da faixa de 300 a 460 µg de chumbo (LARINI et al., 1997). De uma maneira geral, a exposição não ocupacional ao metal ocorre principalmente por via oral com contribuição da via respiratória, enquanto que, na exposição ocupacional, a principal via de contaminação é a inalatória (PAOLIELLO & CHASIN, 2001). Além disso, compostos de chumbo com características lipossolúveis podem penetrar através da pele no organismo (LARINI et al., 1997), e as poeiras do metal apresentam grau máximo de insalubridade. Estas formas de intoxicação caracterizam-se por serem lentas e cumulativas (BUSCHINELLI et al., 1990; GOES, 1997).

A absorção do chumbo depende da concentração e do tempo de exposição ao metal, além dos fatores relacionados ao indivíduo, como idade e estados fisiológicos (SALGADO, 2003; LARINI et al., 1997). Depois de absorvido, o metal apresenta no sangue, uma meia vida de 1 a 2 meses (KLAASSEN, 1991), sendo posteriormente excretado principalmente através das fezes e da urina (SALGADO, 2003); do sangue ele distribui-se inicialmente nos tecidos moles e com o tempo deposita-se nos ossos, dentes e cabelo.

A intoxicação aguda pelo chumbo é bastante rara, mas muito perigosa, podendo causar a morte de uma pessoa em 1 ou 2 dias (KLAASSEN, 1991). A intoxicação crônica é mais comum e bastante danosa ao organismo. A cronicidade da exposição ao chumbo pode gerar distúrbios gastrointestinais, neuromusculares e sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), além de alterar a pressão arterial e afetar negativamente o fígado, o sistema renal e a biossíntese do heme (BRITO FILHO, 1988; LANDRIGAN, 1989; ATSDR, 1990; KLAASSEN, 1991; SALGADO, 1996; LARINI et al., 1997; PAOLIELLO & CHASIN, 2001; JACOB et al., 2002).

Para se avaliar os níveis de chumbo no organismo, podem

ser investigados seus biomarcadores de exposição no sangue e na urina. Em seres humanos os biomarcadores refletem os níveis do chumbo circulante, devido a uma exposição recente, podendo ainda indicar valores aproximados da quantidade do metal acumulado e os seus efeitos nos diferentes órgãos do corpo.

A atividade da enzima ácido δ-aminolevulínico desidratase (ALA-D) no sangue e a concentração da protoporfirina eritrocitária são exemplos de biomarcadores da exposição ao chumbo e seus efeitos. Estes podem ser utilizados como alternativa para uma melhor avaliação da exposição ao metal, juntamente com os níveis de chumbo sanguíneo (TELISMAN, 2001; SABR & ÖZGÜNE, 2004).

Em diversos países estão sendo implementadas, de forma gradativa, e com intensa participação de órgãos ambientais e da saúde pública, medidas de controle das fontes de poluição pelo chumbo. Entretanto, no Brasil, faltam dados sobre a real exposição da população a contaminação pelo metal, pois as estatísticas, demonstram apenas uma parcela do problema, geralmente não considerando a intoxicação subclínica (SADAQ, 2002). Em virtude disso, tornam-se relevantes, estudos que forneçam informações, à cerca do tema, para servirem de subsídio aos órgãos de saúde pública e meio ambiente em suas ações de controle (MOREIRA & MOREIRA, 2004).

Objetivou-se, com este trabalho, realizar uma revisão bibliográfica sobre os aspectos toxicológicos do chumbo. Procurando enfatizar suas formas de contaminação mais comuns ao ser humano, e a maneira como esse metal não essencial aloja-se no organismo afetando negativamente a saúde, enfocando-se ainda, a questão dos seus biomarcadores de exposição.

EXISTÊNCIA NA NATUREZA, UTILIZAÇÃO INDUSTRIAL E CONTAMINAÇÃO AMBIENTAL

O chumbo é relativamente abundante na crosta terrestre, apresentando uma concentração média no solo de 10 a 20 mg/kg (SCHVARTSMAN, 1985; WHO, 1995). Sua concentração natural na atmosfera foi estimada em cerca de 0,0005 µg/m³ de ar (SCHVARTSMAN, 1985). Em águas superficiais a concentração natural do metal é em torno de 0,02 µg/L (WHO, 1995). O solo pode ser contaminado de forma natural, geológica, ou através de atividades exercidas pelo homem (LARINI et al., 1997).

O chumbo existe naturalmente em plantas, resultando de processos de captação e incorporação. Há uma consonância positiva entre a concentração do metal nas plantas e no solo (WHO, 1995), de forma que as plantas são mais afetadas, em locais onde a concentração ambiental é mais elevada (WHO, 1989).

Em muitos países, o chumbo é o único metal que apresenta um controle por legislação, da sua presença no ar. O método utilizado por órgãos oficiais para o controle da poluição do ar, em zonas urbanas e industriais, é a filtração por bombeamento de um volume determinado de ar, para posterior análise dos resíduos retidos nos filtros. Outro método de análise é o estudo das Precipitações Sólidas Atmosféricas (PSA), através de uma abordagem

geoquímica. No Brasil, não são conhecidos parâmetros que limitem a concentração do chumbo, no ar, assim como não existem normas específicas para o seu controle na atmosfera (VANZ et al., 2003).

A contaminação ambiental pelo chumbo ocorre principalmente em função do seu emprego industrial (PAOLIELLO & CHASIN, 2001). Em virtude das diferentes formas de utilização do metal e do grande número de fatores influenciadores, em alguns locais a concentração no ambiente pode chegar a 35 µg/m³ de ar (SCHVARTSMAN, 1985), enquanto que, o limite estabelecido pela Environmental Protection Agency (EPA) nos Estados Unidos é de 1,5 µg/m³ de ar (QUITERIO et al., 2001).

A concentração máxima dos compostos orgânicos do chumbo, por exemplo o chumbo tetraetila, que é utilizado como anti-detonante na gasolina segue uma legislação específica e delimitadora em alguns países e em muitos outros esta aplicação foi banida (ATSDR, 1993). No Brasil a Lei 2389/99 proibiu o uso de chumbo tetraetila na gasolina (CUMPRÁ-SE, 2004), no entanto, esse composto, já não vinha sendo utilizado desde 1993, pois compromete o funcionamento dos motores dos veículos quando associado a porcentagem de álcool obrigatória, estabelecida pela Lei nº 7823/93 (NEDER & COTTA, 1999).

LEGISLAÇÃO SOBRE O CHUMBO

A Norma Regulamentadora nº 15 (NR-15), do Ministério do Trabalho, estabelece os limites de tolerância para o chumbo, fixando em 100 µg/m³ de ar, o valor máximo permitido em ambientes de trabalho (LARINI et al., 1997, MANUAIS DE LEGISLAÇÃO ATLAS, 1997). Esses valores são adaptados da American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), que apresenta valores considerados confiáveis para limites de exposição, pois estes são tecnicamente e cientificamente revisados anualmente (DELLA ROSA et al., 2003). No entanto, Cordeiro & Lima Filho (1995) avaliando os valores limites de tolerância biológica para a prevenção da intoxicação profissional pelo chumbo no Brasil, consideraram segura, para exposição ocupacional, a quantidade de 50 µg/m³.

No Brasil, a NR-7 (Portaria nº 24, de 29/12/94), determina a realização de exames médicos anuais para monitorar os efeitos tóxicos do chumbo inorgânico no organismo de trabalhadores expostos. Para tanto, a NR-7, estabelece os Valores de Referência (VR), isto é, os níveis máximos de chumbo em pessoas não ocupacionalmente expostas e os Índices Biológicos Máximos Permitidos (IBMP) em trabalhadores expostos; para o metal no sangue estes são respectivamente 40 µg/dl e 60 µg/dl (CORDEIRO, et al., 1996a; SALGADO, 1996; JACOB et al., 2002).

A mesma Portaria considera o chumbo urinário como indicador biológico para exposições ao chumbo tetraetila com um VR máximo de 50 µg/g de creatinina e um IBMP de 100 µg/g de creatinina. O VR estabelecido para zinco-protoporfirina é de até 40 µg/dl e IBMP 100 µg/dl (SALGADO, 1996). Para o ALA urinário o VR é de 4,5 mg/g de creatinina e IBMP de 10 mg/g de creatinina (CORDEIRO, et al., 1996a; SALGADO, 1996).

Tais parâmetros para o controle da exposição ao chumbo são muito importantes na prevenção da intoxicação profissional pelo chumbo (IPPB). No entanto, é comprovado que níveis de chumbo no sangue e ALA urinário, inferiores aos fixados pela legislação brasileira, podem provocar alterações de humor, disfunções da memória, da associação verbal, da inteligência visual e da atenção em trabalhadores expostos ao metal (CORDEIRO et al., 1996b).

Também, estão previstos na mesma NR a realização anual de exames para monitorar os efeitos tóxicos do chumbo orgânico em trabalhadores expostos, dentre estes, destacam-se os exames clínicos com orientação neurológica e psiquiátrica (ALBIANO, 2004).

Estudos realizados, na cidade de Bauru (SP), entre 1985 e

1987, sobre intoxicações causadas pelo chumbo, revelaram seiscentos casos de plumbemia ou saturnismo, entre trabalhadores de fábricas de baterias (CORDEIRO, 1988). Segundo Quiterio et al. (2001), foram reportados valores de concentração de chumbo, no ar das vizinhanças de uma reformadora de baterias situada no Rio de Janeiro, superiores aos limites estabelecidos pela Environmental Protection Agency (EPA).

A Portaria nº 685 de 27/08/1998 da Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, estabelece limites máximos de tolerância (LMT) para o chumbo em alimentos, nas condições em que são consumidos. Esses valores variam de 0,05 a 2 mg/Kg de alimento. A ingestão diária tolerável provisória (PTDI) para o chumbo é de 3,6 µg/kg de peso corpóreo, enquanto que a ingestão semanal tolerável provisória (PTWI) é de 25 µg /Kg de peso corpóreo, ambas recomendadas pela Organização Mundial da Saúde (FAO/WHO, 1987 apud SALGADO, 2003).

A Anvisa, através da Portaria 71, de 29/05/1996, estabelece em 0,6% o limite máximo de chumbo em tinturas de cabelo e em 20 µg/kg o limite máximo para chumbo em corantes orgânicos. Pela Resolução nº 105 de 19/05/1999 estabelece os parâmetros máximos de migração total de metais tóxicos em embalagens.

TOXICOLOGIA

Formas tóxicas:

O chumbo é reconhecido pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um dos elementos químicos mais perigosos à saúde humana (VANZ et al., 2003). Dentre os vários compostos onde o chumbo está presente, destacam-se dois grupos tóxicos que englobam essa diversidade e apresentam diferenças de toxicidade:

Chumbo Inorgânico: a intoxicação por este grupo ocorre principalmente através da via respiratória e digestiva (SADAO, 2002). O chumbo inorgânico distribui-se inicialmente nos tecidos moles e posteriormente, sofre redistribuição e deposição nos ossos, nos dentes e no cabelo. Quase todo o chumbo inorgânico circulante encontra-se associado aos eritrócitos (KLAASSEN, 1991).

Chumbo Orgânico: a intoxicação por este grupo ocorre principalmente através do chumbo tetraetila e tetrametila. Apresentam características lipossolúveis, sendo facilmente absorvidos pela pele, pelo trato gastrointestinal e pelos pulmões (KLAASSEN, 1991; SADAO, 2002). A toxicidade destes, todavia, deve-se à conversão dos mesmos em chumbo trietila e chumbo inorgânico (KLAASSEN, 1991).

Fontes e níveis de exposição

A maior incidência de intoxicação por chumbo ocorre, devido à contaminação ambiental, pela ingestão de alimentos e bebidas contaminadas e por partículas suspensas no ar (KOSNETT, 2003). Na atividade ocupacional, a via mais frequente de intoxicação é a inalatória, como consequência da contaminação do ambiente de trabalho (PAOLIELLO & CHASIN, 2001). Dentre os gêneros alimentícios que mais contribuem para a ingestão de chumbo destacam-se: a água potável, bebidas em geral, cereais, vegetais e frutas (SALGADO, 2003).

Em virtude da elevada toxicidade do chumbo, mesmo em níveis traços, as autoridades sanitárias mundiais são criteriosas em estabelecer medidas que busquem reduzir a concentração deste metal nos alimentos. Nos Estados Unidos existem campanhas junto às indústrias alimentícias, na busca de uma maior consciência da necessidade de restringir-se a contaminação de alimentos e preservar a saúde coletiva (SCHAFFNER, 1981 apud OKADA et al., 1997).

Os níveis de chumbo nos alimentos são maiores, em regiões industrializadas, destacando-se aquelas onde o metal e seus compostos são amplamente utilizados. Esta contaminação dos ali-

mentos deve-se a incorporação do chumbo nos mesmos durante os processos de industrialização ou no seu preparo doméstico, geralmente ao utilizarem-se utensílios de cerâmica, chumbo-cristal ou metálico (SALGADO, 2003).

Os organismos aquáticos captam e acumulam o chumbo presente na água e no sedimento. Nos peixes, o chumbo acumula-se principalmente nas brânquias, fígado, rins e ossos. Os alimentos de origem animal, como leite e seus derivados, apresentam níveis variáveis de chumbo. Na carne bovina e suína com osso (local de maior deposição do chumbo), o metal é liberado em maior quantidade quando esta é cozida, podendo alcançar valores de até 350 µg/Kg (SALGADO, 2003). Segundo Sharma et al. (1982), a ingestão de 500 mg de chumbo, ou mais, por dia pode ocasionar sua excreção no leite bovino em valores médios de 0,06 mg/L.

Segundo Carrington et al. (1993) são tolerados, para crianças e mulheres grávidas não expostas, valores de ingestão diária aceitável (IDA) de 60 µg Pb/dia e 250 µg Pb/dia, respectivamente. Tais valores de IDAs representam níveis de chumbo no sangue de 10 µg/dl. Entretanto, para adultos a IDA estabelecida é de 750 µg Pb/dia e o valor da plumbemia não deve ultrapassar os 30 µg/dl de sangue. Entretanto, valores próximos a 30 mg/dl de sangue já proporcionam inibição da ALA-D, assim como, segundo o mesmo autor, podem ocasionar, efeitos nocivos no SNC e danos no desenvolvimento sensorial.

Cinética do chumbo em organismos superiores

No organismo humano, o chumbo inorgânico não é metabolizado, e sim complexado com macromoléculas, sendo diretamente absorvido, distribuído e excretado (TSALEV & ZAPRIANOV, 1985). O chumbo orgânico, no entanto, sofre metabolização pelo fígado a chumbo triálquil e chumbo inorgânico, os quais são responsáveis pelos efeitos tóxicos (KOSNETT, 2003). Sua absorção, não depende unicamente da concentração e do tempo de exposição ao metal, mas também dos fatores relacionados às propriedades físico-químicas como o tamanho da partícula e a solubilidade do composto.

Além disso, fatores relacionados ao indivíduo, como, por exemplo, a idade, o estado fisiológico e a constituição genética, também, são importantes (BRITO FILHO, 1988; KLAASSEN, 1991; SALGADO, 2003; LARINI et al., 1997; PAOLIELLO & CHASIN, 2001). Deve-se considerar ainda fatores nutricionais, como a baixa ingestão de cálcio (BARTON et al., 1978, SADAQ, 2002), fósforo, ferro e proteínas na dieta, que podem provocar um aumento na absorção do chumbo (WHO, 1995, SADAQ, 2002).

Depois de absorvido, o chumbo distribui-se, através do sangue, para todo o organismo. A maior parte do metal circulante está associada aos eritrócitos, numa proporção superior a 90% (SALGADO, 1996; LARINI et al., 1997; KOSNETT, 2003). No entanto, modelos propostos para representar a cinética do chumbo, normalmente supõem que o seu transporte pelo corpo é comandado pelo plasma do sangue total (O' FLAHERTY, 1995). No plasma, o metal aparece ligado a albumina, α_2 globulina ou como íons livres (SADAQ, 2002).

Uma vez no organismo, o chumbo é então distribuído entre três compartimentos. O primeiro constituído pelo sangue, que estaria em comunicação direta com os outros dois, o segundo seria composto pelos tecidos moles como fígado e rins, e o terceiro, constituído por tecidos rígidos como ossos e dentes (RABINOWITZ et al., 1976; LARINI et al., 1997; PAOLIELLO & CHASIN, 2001; KOSNETT, 2003). O tempo de meia-vida descrita para o chumbo no sangue é cerca de 36 dias; 40 dias nos tecidos moles e de 20 a 27 anos nos ossos (RABINOWITZ et al., 1976; ATSDR, 1993; WHO, 1995; SALGADO, 1996). Além disso, o Chumbo pode atravessar a membrana placentária provocando efeitos teratogênicos em fetos (SOMASHEKARAIH et al., 1992; GOES, 1997; NASHASHIBI et al., 1999; SADAQ, 2002; KOSNETT, 2003).

A ingestão excessiva de fosfatos favorece a deposição do chumbo nos ossos, enquanto que baixos níveis de fosfatos favorecem a mobilização do chumbo do tecido ósseo para os tecidos moles (SCHVARTSMAN, 1985). O chumbo no esqueleto é biologicamente inerte, mas sob certas condições (alterações do equilíbrio ácido-base, infecções, cirurgias, uso de determinados fármacos) pode ser rapidamente mobilizado, levando ao reaparecimento de sintomas tóxicos, mesmo depois de cessada a exposição (SARYAN & ZENZ, 1994; SADAQ, 2002). A baixa ingestão diária de vitamina D também pode contribuir para uma maior deposição do metal nos ossos (CHENG, 1998).

Grande parte do chumbo ingerido não sofre absorção (LARINI et al., 1997), no entanto, da fração absorvida, aproximadamente 60% é retida no organismo e os 40% restantes são excretados (CHAMBERLAIN, 1985 apud WHO, 1995), principalmente através da urina e das fezes (excreção biliar) (LARINI et al., 1997).

Sinais e sintomas

Intoxicações agudas com sais de chumbo não são frequentes e, em sua maioria, ocorrem, de forma acidental, sendo alguns poucos casos criminais ou suicidas. Verifica-se o aparecimento de náuseas, dores abdominais, vômitos (que pode ter aspecto leitoso), sensação adstringente pronunciada na boca e gosto metálico. As fezes podem apresentar coloração negra em virtude da reação do chumbo com compostos sulfurados existentes nos gases intestinais. Pode ocorrer a morte do paciente em 1 a 2 dias (KLAASSEN, 1991; LARINI et al., 1997; KOSNETT, 2003).

A intoxicação crônica é mais frequente e se caracteriza por manifestações variadas que ocorrem simultaneamente ou seqüencialmente em vários sistemas do organismo. Inicialmente observa-se anorexia, perda de peso, apatia ou irritabilidade, vômitos ocasionais, fadiga e anemia. Posteriormente, percebe-se a falta de coordenação, dores vagas nos ombros, articulações e abdômen, irritabilidade, vômitos intermitentes, além de distúrbios sensitivos das extremidades, bem como transtornos do ciclo menstrual. E em um estado mais avançado da doença, aparecem ataxias, vômitos persistentes, períodos de torpor ou letargia, encefalopatia, delírios, convulsões e coma (KLAASSEN, 1991; LARINI et al., 1997; KOSNETT, 2003).

Efeitos à saúde

O chumbo promove várias alterações bioquímicas, todas elas deletérias, não havendo qualquer evidência de uma função fisiológica do mesmo no organismo humano (LARINI et al., 1997; XIE et al., 1998). A reversibilidade das alterações bioquímicas e funcionais induzidas é uma importante característica da toxicidade. Estes efeitos ocorrem inicialmente em função da interferência no funcionamento adequado das membranas celulares e das enzimas (SADAQ, 2002).

A intoxicação aguda é rara e geralmente confundida com episódios da intoxicação crônica (KOSNETT, 2003). Os efeitos da intoxicação crônica pelo chumbo podem ser percebidos em várias partes do organismo. Os principais sistemas prejudicados são: o gastrointestinal, neuromuscular, neurológico, hematológico e renal (BRITO FILHO, 1988; KLAASSEN, 1991; LARINI et al., 1997; PAOLIELLO & CHASIN, 2001).

Efeitos gastrintestinais: Aparecem sintomas intestinais que caracterizam a exposição ao metal, principalmente devido a alteração que o chumbo provoca na musculatura lisa do intestino (KLAASSEN, 1991; KOSNETT, 2003). A manifestação mais precoce e bastante incômoda é a *cólica saturnina* (síndrome abdominal avançada), que se caracteriza por espasmos intestinais que provocam dor abdominal intensa (KLAASSEN, 1991; PAOLIELLO & CHASIN, 2001; KOSNETT, 2003). Os músculos abdominais tornam-se rígidos, ocorrendo hipersensibilidade acentuada na re-

gião umbilical, febre e palidez (SCHVARSTMAN, 1985; KLAASSEN, 1991).

Efeitos neuromusculares: O chumbo promove desmielinização e degeneração axonal, prejudicando as funções psicomotoras e neuromusculares (GOES, 1997; SALGADO, 1996). Provoca ainda alterações do metabolismo de alguns neurotransmissores, como por exemplo, da acetilcolina e das catecolaminas (SALGADO, 1996). Em raros episódios manifesta-se a *paralisia saturnina* (síndrome neuromuscular) onde, primeiramente a pessoa intoxicada sente fraqueza muscular, fadiga e posteriormente a paralisia (KLAASSEN, 1991).

Efeitos neurológicos: A *encefalopatia pelo chumbo ou saturnina*, representa várias doenças que afetam o cérebro (KLAASSEN, 1991; PAOLIELLO & CHASIN, 2001). É considerada a manifestação mais grave da intoxicação pelo chumbo, sendo mais comum em crianças. Nestas, a exposição ao metal resulta, algumas vezes, em nítida deterioração mental progressiva. O índice de mortalidade em pacientes com comprometimento cerebral é de cerca de 25% (KLAASSEN, 1991). Há indicações de que o metal provoque distúrbios no metabolismo dos carboidratos, anormalidade na síntese endógena de nucleotídeos piridínicos (principal fonte de NAD e NADP durante o desenvolvimento do cérebro), ácido quinolínico e no catabolismo do triptofano (SALGADO, 1996).

Efeitos hematológicos: A partir de determinada concentração de chumbo no sangue, aparecem pontilhados basófilos (agregação de ácidos ribonucléico) nos eritrócitos. Persistindo a exposição e, conseqüentemente, a intoxicação crônica, desenvolve-se anemia microcítica hipocrômica devido a diminuição de sobrevida dos eritrócitos e inibição da síntese do heme (KLAASSEN, 1991).

O chumbo interfere em vários pontos da síntese do heme, prejudicando na formação deste e causando concentrações anormais dos precursores do heme no sangue e na urina. O metal gera a inibição das enzimas ácido δ -aminolevulínico desidratase (ALA-D), ferroquelatase e coproporfirinogênio oxidase, importantes na biossíntese do heme (KLAASSEN, 1991; PAOLIELLO & CHASIN, 2001). Dentre estes efeitos prejudiciais no organismo destaca-se que o acúmulo de ácido δ -aminolevulínico na presença de metais pode levar a formação de radicais livres (MONTANO, 2001).

Efeitos no sistema hematopoético: o sistema hematopoético é o responsável pela formação do sangue, a ação do chumbo sobre este sistema inibe a eritropoese (formação de hemácias), provocando anemias (GOES, 1997).

Efeitos cardiovasculares: Os efeitos sobre o sistema cardiovascular incluem uma síndrome de miocardite crônica, que provoca alterações no eletrocardiograma, hipotonia ou hipertonia (distúrbios na inervação/regulação dos vasos sanguíneos), e produz um quadro de hipertensão e arteriosclerose precoce com alterações cerebrovasculares (SALGADO, 1996). Cheng et al. (2001) comentam que em seus estudos ficou demonstrado uma correlação positiva entre uma exposição contínua a baixos níveis de chumbo pela população em geral, com um aumento no risco de desenvolvimento da hipertensão.

Efeitos renais: O chumbo tem se mostrado um potente agente nefrotóxico em seres humanos (WITZMANN et al., 1999). A toxicidade renal pode manifestar-se por distúrbio reversível dos túbulos renais e nefropatia intersticial irreversível. Clinicamente a toxicidade renal é verificada pela presença de uma síndrome caracterizada por proteinúria, hematúria e presença de cilindros na urina (CRASWELL, 1987; BERNARD & BECKER, 1988; KOSNETT, 2003).

Efeitos hepáticos: Ocorre o desenvolvimento de uma síndrome que interfere nos processos de biotransformação, com redução na concentração hepática do citocromo P450 e da atividade da glutation-S-transferase (LARINI et al., 1997), podendo ocorrer ainda o desenvolvimento de hepatite tóxica. Essas situações, no entanto, somente são observadas em intoxicações severas (SALGADO, 1996).

Tratamento

O tratamento inicial da fase aguda inclui medidas de apoio e orientação na tentativa de evitar qualquer exposição posterior. Nos casos de intoxicação aguda, pode ser necessária a realização de lavagem gástrica com água ou sulfato de sódio 1%, juntamente com a administração de leite e laxantes à base de sulfato de magnésio. É necessária a verificação da concentração sanguínea de chumbo antes do início do tratamento com quelantes (SCHVARSTMAN, 1985; SADAQ, 2002).

O tratamento inicia-se em pacientes sintomáticos ou que apresentem níveis sanguíneos de chumbo superiores a 50 $\mu\text{g}/\text{dl}$. A intoxicação causada pelo metal em questão, normalmente é tratada com a utilização de três quelantes: edetato dissódico de cálcio (CaNa_2EDTA), dimercaprol e Succimer. Os dois primeiros são normalmente utilizados em associação e de função dos seus efeitos sinérgicos e são administrados por via intramuscular, podendo o edetato dissódico de cálcio ser administrado por via intravenosa lentamente. O Succimer também é eficaz, sendo utilizado por via oral (KLAASSEN, 1991; KOSNETT, 2003).

Para o controle dos quadros de agitação, hiperexcitabilidade e possíveis convulsões utilizam-se barbitúricos ou diazepínicos (SADAQ, 2002). Medidas sintomáticas e de manutenção incluem assistência adequada às condições respiratórias, manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e prevenção de agravamento de edema cerebral, o qual deve ser tratado com manitol ou dexametasona. Podem ser necessárias ainda a realização de transfusões sanguíneas e terapia para tratar quadros de anemia. As cólicas abdominais são aliviadas com a administração por via endovenosa de gluconato de cálcio 10%, ou, se necessário, de morfina ou derivados (KLAASSEN, 1991; KOSNETT, 2003).

O tratamento mais específico para a intoxicação por chumbo consiste na utilização de vitaminas, minerais e aminoácidos, além do uso de fibras e dos agentes quelantes. O uso destes nutrientes visa a sua reposição, de forma que atuem como desintoxicantes e antioxidantes, sendo altamente benéficos para o organismo intoxicado (SADAQ, 2002).

BIOMARCADORES DE EXPOSIÇÃO AO CHUMBO

A maioria dos indicadores biológicos de efeito são usados na detecção precoce de alterações biológicas quando estas ainda não representam risco para a saúde, assim como, no diagnóstico de intoxicação ou prognóstico, quando os efeitos considerados críticos já existem. Ao analisar-se resultados da monitorização biológica é necessário que se considere fatores fisiológicos, patológicos e hábitos individuais, os quais, podem influenciar nos níveis de indicadores biológicos, independente da exposição. A diferença de sexo, idade, o hábito de fumar, o consumo de bebidas alcoólicas, o uso de fármacos, alterações renais e respiratórias, podem influenciar nos níveis dos indicadores biológicos (DELLA ROSA et al., 2003).

O chumbo forma ligações covalentes com as cadeias laterais sulfidrílicas da cisteína em proteínas. Altera a biossíntese da hemoglobina em vários níveis enzimáticos, assim como, a síntese da globina e a utilização intracelular de ferro. Provoca a inibição da ácido δ -aminolevulínico desidratase (ALA-D) dos processos de incorporação do ferro na protoporfirina IX (PPIX) com participação da Ácido δ -aminolevulínico sintetase (ALA-S) e da oxidase do coproporfirinogênio. Os substratos, ácido δ -aminolevulínico (ALA), coproporfirinogênio/coproporfirina III (CPIII) e protoporfirina IX, dessas reações enzimáticas acumulam-se nos tecidos como efeito característico do chumbo no organismo (SADAQ, 2002).

A enzima ALA-S, que intermedia a reação entre glicina e o succinil CoA para a formação do ALA, demonstrou-se com atividade aumentada, em estudos *in vivo*, durante a exposição ao

chumbo. Essa estimulação da enzima ALA-S, não ocorre por uma ação direta do chumbo, mas da redução na síntese do heme e, portanto, de um processo de retroalimentação que procura manter os níveis de formação de heme (LARINI, et al., 1997).

A inibição da enzima ALA-D funciona como um biomarcador altamente sensível ao metal em questão, mesmo quando os sinais e sintomas clínicos ainda não surgiram (efeito subcrítico). A inibição desta enzima reflete um aumento da exposição ao chumbo e a alteração da sua atividade precede os efeitos críticos (SALGADO, 1996; XIE, 1998) Segundo Ogunseitan et al. (2000) o chumbo inibe, em torno de, 76% a atividade da ALA-D.

A inibição da ALA-D em consonância com o aumento da enzima ALA-S, provoca um aumento acentuado dos níveis de ácido δ -aminolevulínico que por possuir um baixo peso molecular, atravessa as membranas celulares elevando seus níveis no sangue, no soro e na urina (LARINI et al., 1997; SADAQ, 2002). Dessa forma, a elevação da concentração de ALA na urina e no sangue é uma indicação biológica de efeito crítico, pois demonstra interferência do chumbo no tecido hematopoético (CALDEIRA et al., 2000). No entanto, os níveis de ALA urinário podem elevar-se por fatores independentes da exposição ao chumbo como no caso de porfiria intermitente (SALGADO, 1996; EMANELLI & PRAUCHNER, 2002).

A zinco-protoporfirina pode ser utilizada como um biomarcador de efeito crítico e apresenta relação com o chumbo no sangue (SAKAI, 2000). Essa substância é formada devido a substituição do ferro pelo zinco no último passo da síntese do heme. A zinco-protoporfirina se liga a globina e aparece em concentrações elevadas no sangue. Somente os eritrócitos recém formados apresentam quantidades aumentadas de protoporfirina, há uma demora de cerca de dois meses para ser evidenciada essa alteração na corrente sanguínea, em decorrência da vida média dos eritrócitos que é de 120 dias.

Este indicador pode permanecer elevado durante anos, após uma intoxicação severa, em razão da inibição da síntese do heme pelo chumbo depositado e posteriormente liberado (SALGADO, 1996; LARINI et al., 1997). Os níveis da protoporfirina eritrocitária podem variar entre homens e mulheres sendo os limites biológicos distintos entre ambos (DELLA ROSA et al., 2003).

Outra enzima que sofre inibição pelo chumbo é a coproporfinogênio-descarboxilase, que proporciona uma eliminação excessiva de coproporfina III na urina (LARINI et al., 1997; SAKAI, 2000). Essa é um precursor do heme e funciona como indicador biológico. No entanto, não é específico para o chumbo podendo alterar-se também por outros fatores (SALGADO, 1996).

Os níveis de chumbo no plasma aumentam exponencialmente em consonância com a concentração do metal no sangue. Ambos funcionam como biomarcadores de exposição total ao metal, de forma que, os níveis sanguíneos correlacionam-se com as concentrações de chumbo no ar (SAKAI, 2000). No entanto, alguns estudos sugerem que o chumbo sanguíneo não representa adequadamente os níveis desse elemento nos ossos e nem no plasma (TSAIH et al., 1999). Outro indicador biológico é a determinação de chumbo na urina, que caracteriza uma exposição recente, mas, no entanto, sofre variações relacionadas a fatores ambientais, dieta, função renal e ingestão de líquidos (SALGADO, 1996).

CONCLUSÃO

Visando à proteção da saúde humana, a Organização Mundial da Saúde propõe medidas direcionadas à redução e prevenção da exposição ao chumbo, buscando a diminuição do uso do metal e de seus compostos, além da redução das emissões de substâncias que o contêm, ou que possam ocasionar a exposição humana.

Devido ao fato de o metal ser praticamente ubíquo no ambiente, estamos em contato com este por toda a vida, dessa forma, é fundamental que os grupos de maior risco como trabalhadores expostos e pessoas que residem próximas a áreas de risco, possuam um monitoramento biológico para verificar seus níveis de chumbo no organismo. Além disso, torna-se relevante a implantação de programas de saúde pública que identifiquem estas populações de risco e promovam o entendimento e conscientização destas quanto aos efeitos do chumbo na sua saúde, assim como sobre os perigos da sua exposição, e das formas de minimizar os efeitos do metal no organismo em função de conscientização ambiental e de uma nutrição adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Portaria 71 de 29 de maio de 1996. Estabelece os parâmetros máximos de chumbo em tinturas de cabelo e corantes orgânicos. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/7196.htm>. Acesso em: 16 jun. 2004.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Resolução nº 105 de 19 de maio de 1999. Estabelece parâmetros de migração total máxima de metais tóxicos em embalagens. Disponível em: <http://elegis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=103> Acesso em: 16 jun. 2004.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for lead**. Washington, D.C.: ATSDR, 1990.
- AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. **Toxicological profile for lead**. Atlanta: ATSDR, 1993. 307p.
- ALBIANO, Nelson F. **Toxicologia Laboral: Criterios para la Vigilancia de los Trabajadores Expuestos a Substancias Químicas Peligrosas**. Disponível em: <http://www.srt.gov.ar/nvaweb/publicaciones/TOXICOLOGIALABORAL.pdf> Acesso em: 26 abr. 2004.
- BARTON, J. C. et al. Effects of calcium on the absorption and retention of lead. *J. Lab. Clin. Med.* v.91, p.336-376, 1978.
- BERNARD, B. P.; BECKER, C. E. **Environmental lead exposure and the kidney**. *J. toxicol. Clin. Toxicol.* v.26, p.1-34, 1988.
- BRASIL, Portaria 685, de 27 de agosto de 1998, Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária. **D.O.U.** – Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 28 de agosto de 1998. Disponível em: <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=22>, acesso em 22 jun. 2004.
- BRITO FILHO, Dilermando. **Toxicologia Humana e Geral**. 2.Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1988. p.154-162.
- BUSCHINELLI, J. T.; BARBOSA, C. Q.; TRIVELATO, G. C. Chumbo x trabalhadores: um jogo lento e fatal. **Proteção**. v.7 (2). p.42-50, 1990.
- CALDEIRA, C. et al. Limites de aplicabilidade da determinação do ácido Δ -aminolevulínico urinário como teste screening na avaliação da intoxicação profissional pelo chumbo. **Caderno Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.16 (1), p.225-230, jan-mar 2000.
- CARRINGTON, C. D.; SHEENAN, D. M., BOLGER, P. M. Hazard assessment of lead. **Food Addit. Contam.**, v. 10, p. 325-335, 1993.
- CHENG Y. et al. Relation of nutrition to bone lead and blood lead levels in middle aged to elderly men. The normative aging study. **American Journal of EPI dermatology**. v.147 (12), p.1262-1174, 1998.
- CHENG Y. W.; SCHAWARTZ J.; SPARROW D. et al. Bone lead and blood lead levels in relation to baseline blood pressure and the prospective development of hypertension – The Normative Aging Study. **AMERICAN JOURNAL OF EPI-DEMOLOGY**, Boston, v.153 (2), p.164-171, jan. 2001.

- CORDEIRO, R. et al. Distúrbios neurológicos em trabalhadores com baixos níveis de chumbo no sangue. II- Disfunções neurocomportamentais. *Rev. Saúde Pública*, v.30 (4), p.358-363, 1996b.
- CORDEIRO, R. O saturnismo em Bauru. In: PIMENTA A. L.; Costa Filho D. C. (org.). *Saúde do trabalhador*. São Paulo: Hucitec, 1988. p.47-83.
- CORDEIRO, R.; LIMA FILHO, E. C.; SALGADO, P. E. T. Distúrbios neurológicos em trabalhadores com baixos níveis de chumbo no sangue. I- Neuropatia Periférica. *Rev. Saúde Pública*, v.30, p.248-255, 1996a.
- CORDEIRO, R.; LIMA FILHO, E.C. A inadequação dos valores limites de tolerância biológica para a prevenção da intoxicação profissional pelo chumbo no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. v.11, p.177-186, 1995.
- CRASWELL, P. W. Chronic lead nephropathy. *Annu. Rev. Med.* v.38, p.169-173, 1987.
- CUMPRÁ-SE. *Chumbo na Gasolina*. Disponível em: <http://www.minc.com.br/cumpra-se/leiscump.htm>. Acesso em: 18 de junho de 2004.
- DELLA ROSA, Henrique V.; SIQUEIRA, Maria E. P. B.; COLACIOPPO, Sergio. Monitorização Ambiental e Biológica. In: OGA, Seizi. *Fundamentos de Toxicologia*. 2.Ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.145-161.
- EMANUELLI, T.; PRAUCHNER C. A. Porfirias Agudas: Aspectos Laboratoriais. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. v.38, n.3, jul.-set., 2002
- GOES, Roberto C. *Toxicologia Industrial: Um guia prático para prevenção e primeiros socorros*. Rio de Janeiro: Revinter, 1997. p.109-111.
- JACOB, Lilian C. B.; ALVARENGA, K. de Freitas; MORATA, T. C. Os efeitos da exposição ocupacional ao chumbo sobre o sistema auditivo: uma revisão da literatura. *Rev. Bras. Otorrinolaringol*, v.68, n.4, p.564-569. jul.-ago. 2002.
- KLAASSEN, Curtis D. Metais Pesados e seus Antagonistas. In: GILMAN, A. Goodman et al. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 8.Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p.1061-1065.
- KOSNETT, M. J. Intoxicação por Metais Pesados & Quelantes. In: KATZUNG, Bertram G. *Farmacologia Básica & Clínica*. 8.Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 867-870.
- LANDRIGAN, P. J. Toxicity of lead at low dose. *British Journal of Industrial Medicine*. v.46. p.593-596, 1989.
- LARINI, Lourival; SALGADO, Paulo E. de T; LEPERA, José S. Metais. In: LARINI, Lourival. *Toxicologia*. 3.Ed. São Paulo: Manole, 1997. p.131-135.
- MANUAIS DE LEGISLAÇÃO ATLAS. *Segurança e Medicina do Trabalho*. v.16, 36.Ed. São Paulo: Atlas, 1997
- MONTANO, Marco Aurélio E. *Avaliação do estresse oxidativo na intoxicação por chumbo e seu efeito em *saccharomyces cerevisiae**. Caxias do Sul: UCS, 2001. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia), Programa de Mestrado em Biotecnologia, Universidade de Caxias do Sul, 2001.
- MOREIRA, Fátima. R.; MOREIRA, J. C. A cinética do chumbo no organismo e sua importância para a saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. v.9 (1), p.167-181, 2004.
- NASHASHIBI, N. et al. Investigation of Kinetic of lead during pregnancy and lactation. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. v.18 (3), p.158-162, 1999.
- NEDER, A. V. F.; COTTA, T. A. R. G. *Redução dos riscos de exposição ambiental e ocupacional ao chumbo*. Projeto MMA/OPAS. Relatório da 1ª etapa. Brasília, maio 1999.
- O'FLAHERTY E. J. Physiologically based models for bone seeking elements – V. Lead absorption and deposition in childhood. *Toxicology and Applied Pharmacology*. v.131 (2), p.297-308, 1995
- OGUNSEITAN, O. A.; YANG S.; ERICSON J. Microbial δ -aminolevulinic dehydratase as a biosensor of lead bioavailability in contaminated environments. *Soil Biology & Biochemistry*. v.32, p.1899-1906, 2000
- OKADA, Isaura A.; SAKUMA, Alice M.; MAIO, Franca D. et al. Avaliação dos níveis de chumbo e cádmio em leite em decorrência de contaminação ambiental na região do Vale do Paraíba, Sudeste do Brasil. *Rev. Saúde Pública*, v.31, n.2, p.140-143, abr. 1997.
- PAOLIELLO, Monica M. B.; CHASIN, Alice A. M. *Ecotoxicologia do chumbo e seus compostos*. Salvador: CRA, 2001. 144p.
- QUITERIO, S. L. et al. Uso da poeira e do ar como indicadores de contaminação ambiental em áreas circunvizinhas a uma fonte de emissão estacionária de chumbo. *Cadernos de Saúde Pública*. v.17, p.501-508, 2001.
- RABINOWITZ, M. B.; WETHERILL G. W.; KOPPLE J. D. Kinetic analysis of lead metabolism in healthy humans. *The Journal of Clinical Investigation*. v.58 (2), p.260-270, 1976.
- SABR, Handan U; ÖZGÜNE, Hilal. Correlation between clinical indicators of lead poisoning and oxidative stress parameters in controls and lead-exposed workers. *Toxicology*. v.195, p.147-154, fev. 2004.
- SADAO, Marcelo. Intoxicação por chumbo. *Revista de Oxidologia*. p.37-42, jan.-fev.-mar. 2002.
- SAKAI, T. Biomarkers of lead exposure. *Industrial Health*. v.38 (2), p.127-142, abr. 2000.
- SALGADO, Paulo E. de T. Metais em Alimentos. In: OGA, Seizi. *Fundamentos de Toxicologia*. 2. Ed. São Paulo: Atheneu, 2003. p.411-415.
- SALGADO, Paulo E. de T. Toxicologia dos Metais. In: OGA, Seizi. *Fundamentos de Toxicologia*. São Paulo: Atheneu, 1996. p.161-164.
- SARYAN L. A.; SENZ C. Lead and its compounds. In: ZENS, C; DICKERSON, O. B; HORVATH, E. P. *Occupational medicine*. Mosby, p.506-541, 1994.
- SCHVARTSMAN, Samuel. *Intoxicações Agudas*. 3ª.Ed. São Paulo: Sarvier, 1985 p.241-248.
- SHARMA, R. P. et al. Accumulation and depletion of cadmium and lead in tissues and milk of lactating cows fed small amounts of these metals. *J. Dairy Sci*, v.65, p.972-979, 1982.
- SOMASHEKARAIHAH, B. V.; PADMAJA, K.; PRASAD A. R. K. Lead-induced lipid peroxidation and antioxidant defense components of developing chick embryos. *Free Radical Biology & Medicine*. v.13, p.107-114, 1992.
- TELISMAN, Spomanka et al. Blood Pressure in Relation to Biomarkers of Lead, Cadmium, Copper, Zinc, and Selenium in Men without Occupational Exposure to Metals. *Environmental Research*, v.87, n.2, p.57-68, out. 2001.
- TSIAH, S. W. et al. The independent contribution of bone and erythrocyte lead among middle-aged and elderly men: the normative aging study. *Environmental Health Perspectives*. v.107 (5), p.391-396, 1999.
- TSALEV, D. L.; ZAPRIANOV, Z. K. Lead. In: Atomic absorption spectrometry in occupational and environmental health practice. Florida: CRC Press, p.137-150, 1985.
- VANZ, Argeu; MIRLEAN, Nicolai; BAISCH, Paulo. Avaliação de poluição do ar por chumbo particulado: Uma abordagem gequímica. *Química Nova*. v.26, n.1, p.25-29. 2003.