



02 Vigilância biológica de trabalhadores expostos a chumbo: Comparação de alguns indicadores de efeito⁽¹⁾

>(1) Trabalho galardoado com o prémio "Prevenir Mais, Viver Melhor no Trabalho" instituído pelo IDICT - Instituto de Desenvolvimento e Inspeção das Condições de Trabalho, 2003.



↓ Resumo:

Na vigilância da saúde de trabalhadores expostos a chumbo, diversos indicadores biológicos da exposição continuam a suscitar a atenção dos investigadores. A plumbémia (**Pb-S**), como indicador de dose, e a protoporfirina-zinco (**PPZ**) e o ácido delta-aminolevulínico (**ALA**), como indicadores de efeito, são generalizadamente os mais utilizados e aqueles cujo significado melhor é conhecido.

Em 53 indivíduos do sexo masculino foram efectuados os doseamentos da plumbémia, da protoporfirina-zinco e do ácido delta-aminolevulínico urinário, bem como determinados o número de eritrocitos, a taxa de hemoglobina e a taxa de reticulocitos.

O estudo efectuado permite concluir uma fraca (ou mesmo nula) associação dos parâmetros hematológicos (**GV**, **Hb** e **TxR**) com a plumbémia, em contraste com as associações positivas fortes entre esse indicador e o **ALA-U** e a **PPZ**.

Concluiu-se, também, que o doseamento da **PPZ** é de mais fácil e cómoda execução, e que os resultados se correlacionam melhor com a plumbémia do que os do **ALA-U**, tornando-o deste modo o indicador de efeito de eleição a utilizar em programas de vigilância da saúde de trabalhadores expostos a chumbo. Em situações de recurso à **PPZ** como monitorização de primeira linha, os presentes resultados sugerem que uma taxa de 75 µg/dL deverá ser tida em conta para identificação de casos de plumbémia possivelmente superior a 60 µg/dL.

Palavras-chave – chumbo; protoporfirina-zinco; plumbémia; ácido delta-aminolevulínico urinário; Saúde e Segurança do Trabalho.



↓ Abstract:

*Researchers are still interested in several biological indicators when monitoring the health of workers exposed to lead. The most used indicators are generally blood lead levels (**Pb-S**), for dose, and zincprotoporphyrin (**ZPP**) and delta-aminolevulinic acid (**ALA**), for effects, which are also those presenting a better known meaning. Blood lead, zincprotoporphyrin and urinary delta-aminolevulinic acid levels as well as erythrocyte count and hemoglobin and reticulocyte rate were dosed for 53 male individuals.*

*A weak (or even none) association between **Pb-S** and hematological parameters contrasting with the strong positive associations between **Pb-S** and **ALA-U** and **ZPP** was found.*

*Once the way **ZPP** is measured is easier and more comfortable and results show a stronger positive correlation with **Pb-S** than **ALA-U**, it should be chosen as the biological effect indicator to use in health monitoring programs of workers exposed to lead. In situations where **PPZ** is used as initial test, results suggest that a dose of 75 µg/dL should be taken into account to identify **Pb-S** values greater than 60 µg/dL.*

Keywords – lead; zincprotoporphyrin; blood lead; urinary delta-aminolevulinic acid; Occupational Health and Safety.





Spmt



Introdução

A utilização de indicadores biológicos tem vindo, justificadamente, a conquistar um papel cada vez mais importante nas estratégias de prevenção dos efeitos para a saúde de trabalhadores expostos a agentes químicos. Neste contexto, enquanto avaliadores de alterações bioquímicas reversíveis determinadas pela absorção do agente, os indicadores de efeito adquirem um estatuto de primordial importância.

O principal objectivo da vigilância biológica é o de detectar efeitos tóxicos na fase de reversibilidade, antes da instalação de alterações patológicas, assegurando que a exposição não conduza a um risco inaceitável para a saúde ^(1,2). E, na medida em que tem por base a globalidade da exposição (profissional e não-profissional) e simultaneamente avalia a resultante da interacção tóxico/organismo, deverá ser entendida como instrumento a privilegiar na planificação e concretização de qualquer estratégia preventiva.

A selecção dos indicadores biológicos exige não só que sejam adequados, fundamentalmente sensíveis e específicos, mas, ainda, que sejam tidos em conta aspectos relacionados com a respectiva aplicabilidade, como são os casos da simplicidade ou complexidade das técnicas e dos equipamentos de medição e do custo de tais avaliações ^(3,4).

A intoxicação por chumbo de origem profissional caracteriza-se, clinicamente, por uma sintomatologia de evolução arrastada, com queixas difusas e de elevada inespecificidade, facto particularmente mais notório nas fases iniciais da sua instalação ^(5,6,7,8). A vigilância médica de trabalhadores sujeitos a este risco, entendida em termos restritos, com base na pesquisa de sinais precoces de doença, enfrenta, assim, sérias dificuldades e configura uma elevada probabilidade de se não revelar atempada. Tal facto oferece à vigilância biológica da exposição profissional a chumbo uma importância acrescida.

Segundo o conhecimento científico actual, reflectido, de resto, nas recomendações técnicas internacionais, parece consensual que a vigilância biológica dos trabalhadores expostos a chumbo se deve basear na realização da plumbémia como indicador de dose e privilegiar, como indicadores de efeito, a protoporfirina-zinco (**PPZ**) e/ou o ácido delta-aminolevulínico (**ALA**).

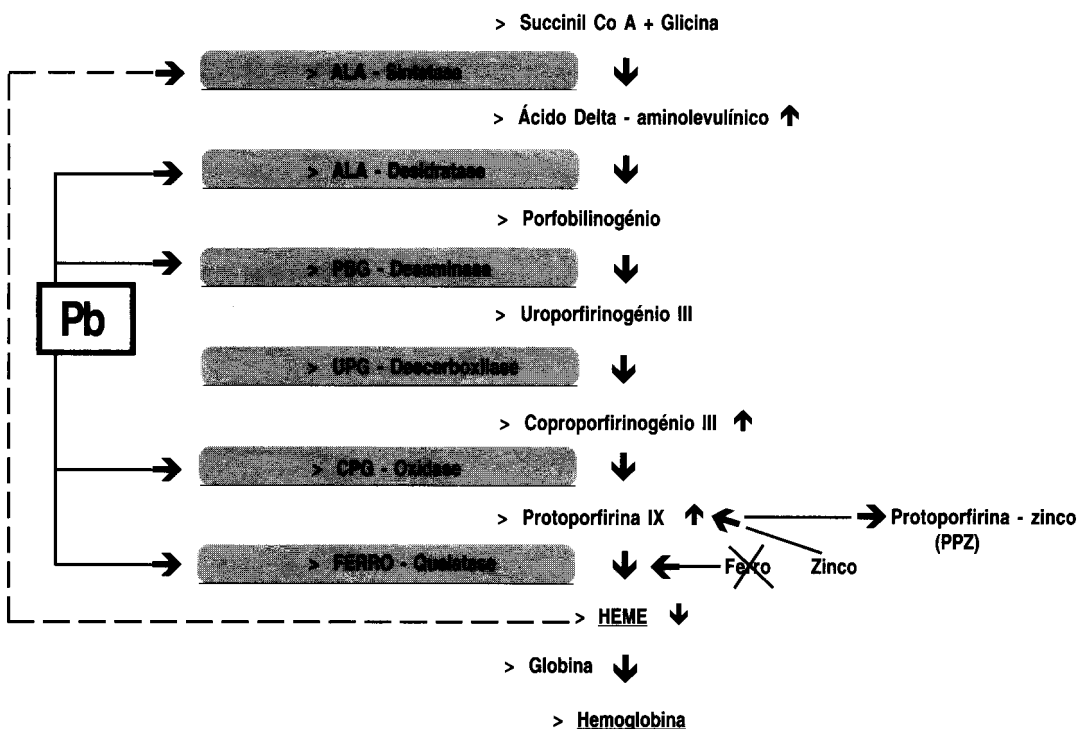
A plumbémia (**Pb-S**) representa a quantidade total de chumbo no sangue (nos eritrócitos e na fracção plasmática), resultante quer da sua absorção quer da sua libertação a partir dos tecidos de depósito. Se bem que a plumbémia seja simultaneamente influenciada pela exposição mais recente e pela carga corporal acumulada de chumbo ⁽⁹⁾, nas situações ocupacionais reflecte fundamentalmente a exposição das últimas semanas e não é necessariamente correlacionada com a quantidade acumulada no organismo ⁽¹⁰⁾. Função da dinâmica dos processos de absorção, distribuição, fixação e excreção, em situações de flutuação da exposição (tal como nas de mobilização pontual de depósitos) a plumbémia apresenta variações: uma Pb-S elevada pode apenas representar uma elevada absorção recente, sem que lhe correspondam elevados níveis de depósito, enquanto, por seu lado, uma baixa Pb-S não exclui um elevado depósito de chumbo no organismo ⁽¹¹⁾. Cessada a exposição sofre um rápido decréscimo inicial, que se atenua algum tempo depois e pode prolongar-se por uma ou duas décadas ^(12,13), num grau que é influenciado pela absorção de natureza não-ocupacional, pela taxa de eliminação e pelo intercâmbio com os outros compartimentos orgânicos ⁽¹⁴⁾.

A plumbémia é um bom indicador da exposição recente ^(11,15) e prediz satisfatoriamente sobre os efeitos agudos atribuíveis ao chumbo. Tem, porém, um valor limitado no que respeita à estimativa das consequências a longo prazo, como é o caso dos compromissos renais e neurológicos ⁽¹⁶⁾. É um indicador de dose interna de elevada fiabilidade e, embora o seu doseamento requeira condições tecnológicas de alguma sofisticação (espectrofotometria de absorção atómica), é, provavelmente, o indicador biológico mais utilizado nos programas de prevenção e controlo da exposição a chumbo.





A inibição da transformação do ALA em porfobilinogénio, determinada pelo chumbo, por via da inibição enzimática da ALA-desidratase, conduz ao aumento dos níveis sanguíneos daquele substrato. Na sequência da diminuição dos níveis de heme, resultante das acções do chumbo sobre as enzimas que catalisam a sua síntese, a estimulação da ALA-sintetase conduz a um incremento de produção do próprio ALA ^(10,17,18,19). De um e outro processo, deste modo, resulta um aumento dos níveis de ALA no sangue e, conseqüentemente, da sua excreção urinária (**ALA-U**) ⁽¹⁷⁾. Segundo LAUWERYS a excreção urinária de ALA está associada à quantidade de chumbo metabolicamente activo no organismo. Quando a exposição cessa, a plumbémia e o ALA-U decrescem paralelamente contudo, poderá registar-se um decréscimo mais lento deste último ⁽¹⁰⁾.



(Representação da acção do chumbo sobre a síntese do heme)

Diversos estudos demonstram que os níveis sanguíneos de ALA se correlacionam bem com a plumbémia ^(20,21,22,23,24) e com as concentrações do ALA na urina ^(23,25,26,27,28).

A concentração urinária de ALA na população em geral não ultrapassa os 4,5 mg/g de creatinina. Uma taxa de 10 mg/g de creatinina será atingida quando a plumbémia se situa em 60 µg/dL e uma de 15 mg/g de creatinina quando é cerca de 70 µg/dL ⁽¹⁰⁾.

Segundo os trabalhos de L'ÉTORNEAU et al., entretanto, a utilização de um limiar de 5 mg/g de creatinina para o ALA-U permitirá detectar todos os casos de Pb-S igual ou superior a 65 µg/dL ⁽²⁰⁾. E, para CALDEIRA et al., um limiar de 3mg/g de creatinina detectaria plumbémias de 20 µg/dL ou mais, com uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 90% ⁽²⁹⁾.

O chumbo interfere na incorporação do ferro na protoporfirina IX, que dá origem ao heme, com a conseqüente acumulação daquele substrato. Nestas condições, a maior parte da protoporfirina não se encontra, de facto, na forma livre, mas antes ligada ao zinco, originando o complexo protoporfirina-zinco (PPZ) ^(30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40). É este novo complexo que se liga à globina aí permanecendo, por isso, durante toda a vida do eritrócito ^(41,42). Deste modo,



Spmt

a concentração da protoporfirina-zinco, num determinado momento, resultará da acção do chumbo sobre os eritroblastos no período de 1 a 3 meses anteriores ^(10,16,32,43).

O grande interesse deste conhecimento reside, essencialmente, nos aspectos de natureza prática que daí advêm, já que o doseamento da PPZ, ao contrário do da protoporfirina IX (PPE), se pode efectuar por métodos de fácil execução técnica e baixo custo. A PPZ apresenta propriedades fluorescentes, com um espectro característico que pode facilmente ser detectado por fluorimetria. Tal facto permitiu a concepção de um equipamento (**hematofluorimetro**) portátil, de muito fácil manuseamento e com o qual o doseamento do produto requer apenas uma pequena porção de sangue, que pode ser colhido por punção da extremidade de um dedo e sendo o resultado apresentado em cerca de 2 segundos ^(34,36,44,45,46,47,48,49,50,51).

Para além de se elevar pela acção do chumbo, a PPZ regista, igualmente, aumento nas situações de deficiência em ferro ^(10,32,35,49,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61) e o seu doseamento pode, ainda, revelar-se elevado em mais algumas circunstâncias pontuais: na porfíria eritropoiética (patologia rara) e quando se encontram aumentados os níveis de bilirrubina ou de riboflavina ^(36,46,54,61,62,63,64).

Nos indivíduos expostos a chumbo a elevação da protoporfirina-zinco no sangue inicia-se a níveis de plumbémia mais baixos do que os verificados para o aumento do ALA-U. Embora na generalidade seja aceite que a taxa de Pb-S a partir da qual a PPPZ se eleva significativamente se situa próximo dos 40 µg/dL, existem referências a valores ligeiramente mais baixos: a partir de 25 µg/dL ⁽⁶⁵⁾; entre 25 e 30 µg/dL ⁽⁶⁶⁾; a partir de 30 µg/dL ^(67,68); entre 30 e 40 µg/dL ⁽⁶⁹⁾; entre 35 e 40 µg/dL ⁽¹⁰⁾.

A porção restante de protoporfirina, não ligada ao zinco, por seu lado, igualmente aumenta nos glóbulos vermelhos em paralelo com a plumbémia ⁽⁶⁵⁾.

Uma boa correlação entre a plumbémia e a protoporfirina (PPZ ou PPE) é comprovada por vários estudos e autores diversos ^(15,46,47,49,57,59,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85).

Uma vez que permanece nos eritrócitos durante toda a sua vida (cerca de 120 dias) o doseamento da PPZ será um bom indicador do efeito biológico do chumbo no período dos cerca de três meses anteriores ^(11,59,86).

Por outro lado, cessada a exposição a PPZ pode representar um elemento de grande utilidade na verificação dos efeitos tardios relacionados com a exposição. GRANDJEAN et al., por exemplo, estudaram um grupo de trabalhadores cuja exposição ao chumbo se reduziu ao longo de um ano. Constataram que a Pb-S sofria um significativo e generalizado decréscimo (20%), mas que a PPZ apresentava variações inter-individuais, apenas decrescendo em alguns trabalhadores enquanto em outros se mantinha estável. Em conclusão, sugeriram que as situações de longo tempo de exposição podem determinar que o chumbo depositado no tecido ósseo mantenha uma acção sobre a síntese do heme, impedindo que, face a uma diminuição da exposição, se verifique um decréscimo da PPZ enquanto a Pb-S se vai reduzindo ⁽⁸⁷⁾. É nesta perspectiva que se entende o que afirma LAUWERYS, para quem a correlação entre a plumbémia e a protoporfirina está longe de ser perfeita, uma vez que a acumulação desta é sobretudo determinada pela acção dos níveis de chumbo na medula óssea ⁽¹⁰⁾.

O doseamento da PPZ tem entre nós, ainda, uma escassa utilização. É, contudo, prática utilizada e recomendada em grande número de países, fornece uma informação adequada e eventualmente melhor que outros indicadores de efeito e é, por alguns autores, recomendado como teste de avaliação inicial. Implica meios e técnicas de fácil execução e baixo custo e o doseamento pode ser confirmado, em caso de necessidade, recorrendo-se a técnicas laboratoriais ⁽⁵¹⁾.

O presente estudo teve por objectivo comparar os resultados dos doseamentos da protoporfirina-zinco, do ácido delta-aminolevulínico urinário e de alguns parâmetros hematológicos (contagem de eritrócitos, taxa de hemoglobina e





taxa de reticulocitos) visando avaliar a sua utilidade e adequabilidade num quadro metodológico de vigilância da saúde de trabalhadores expostos a chumbo.



População Estudada

Foram estudados 53 indivíduos, todos do sexo masculino, seleccionados em duas unidades fabris com situações de exposição a chumbo (uma de fabrico de acumuladores de chumbo-ácido e outra de produção de pigmentos com chumbo).

A todos foram efectuados os doseamentos da plumbémia (**Pb-S**), da protoporfirina-zinco (**PPZ**) e dos parâmetros hematológicos definidos, contagem de eritrocitos (**GV**), taxa de hemoglobina (**Hb**), e taxa de Reticulocitos (**Rt**), bem como do ácido delta-aminolevulínico na urina (**ALA-U**).



Metodologia

As amostras de sangue para doseamento da PPZ foram colhidas por punção capilar ao nível da extremidade do 4º dedo da mão direita segundo técnica normalizada ⁽⁶¹⁾. Foi utilizado um hematofluorímetro portátil (modelo ProtoFluor-Z da marca HELENA Laboratories) aferido para um hematócrito de 42%, por ser este o mais aproximado aos valores mais habituais constatados aleatoriamente em resultados analíticos de trabalhadores considerados saudáveis. Em cada sessão de colheitas o procedimento de calibração foi efectuado no início, no final e sensivelmente a meio do conjunto de colheitas.

O sangue colhido por punção venosa foi remetido a laboratório de análises clínicas com procedimentos sistematizados de controlo de qualidade. Todo o material utilizado era normalizado e fornecido pelo laboratório onde os doseamentos se efectuaram.

A determinação do teor de chumbo no sangue total (plumbémia) foi feita por espectrofotometria de absorção atómica usando o método de adição de padrão (Solução de chumbo com concentração de 1g/L). As amostras foram analisadas automaticamente utilizando um espectrofotómetro de absorção atómica com câmara de grafite (Modelo AA-6701 da marca Shimadzu). Com excepção do pré-tratamento das amostras com ácido fosfórico todas as restantes operações foram executadas automaticamente pelo equipamento.

A determinação, em amostra de sangue total, dos diferentes parâmetros que fazem parte do hemograma foi efectuada utilizando um analisador hematológico (Coulter GEN.S). O equipamento em referência efectua a contagem automática dos elementos celulares do sangue utilizando o método COULTER e proporciona todos os elementos constantes do hemograma. Para o cálculo da hemoglobina o equipamento utiliza o método da cianometahemoglobina, com leitura a 525 nm. A contagem de reticulocitos é feita automaticamente após coloração com azul de metileno.

Para os doseamentos do ALA urinário, os recipientes de colheita foram entregues no dia da respectiva colheita de sangue, solicitando-se a cada indivíduo que iniciasse a recolha no dia seguinte, rejeitando a primeira micção do dia e incluindo a primeira do dia imediatamente a seguir. A urina de 24 horas foi recolhida em recipientes de plástico com uma capacidade de cerca de 1,2 L, opacos e com tampa de rosca.

O doseamento do ALA foi efectuado por método cromatográfico-espectrofotométrico ($\lambda = 553 \text{ nm}$). O método consiste em efectuar a passagem da urina por uma coluna permutadora aniónica, para retenção do porfobilinogénio, seguida de uma passagem por uma coluna permutadora catiónica para adsorção do ALA. Após eluição do ALA, este





↓ Spmt

é medido por espectrofotometria (Espectrofotómetro Perkin-Elmer, Modelo Lambda 20) utilizando o reagente de Ehrlich.



Tratamento estatístico dos dados

Para a análise estatística dos resultados, foi considerada a população estudada como um todo e dividida em dois grupos que se convencionou designar por “não-expostos” e “expostos”. Como critério de classificação, para este fim, optou-se pela dose interna de chumbo (plumbémia), considerando-se como *cut-off* a taxa de 40 µg/dL por ser esse o referencial actualmente admitido como limiar admissível para a exposição humana em geral.

Os dados obtidos foram registados em folha de cálculo (programa Excel XP Professional) e posteriormente tratados através do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences), versão 11.0.

Foi efectuada análise estatística descritiva para as variáveis consideradas e análise de normalidade das respectivas distribuições, recorrendo-se ao teste de **Kolmogorov-Smirnov**, com posterior confronto dos resultados através de histogramas. Para avaliar o significado das diferenças de cada indicador de efeito, em cada um dos grupos (expostos e não-expostos), utilizou-se o teste *t* de **Student** no caso das variáveis de distribuição aproximadamente normal e o teste de **Mann-Whitney** para as variáveis de distribuição assimétrica. Para investigar as associações entre as variáveis alvo do estudo foi efectuada análise de correlação de **Pearson** considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).



Resultados

Os resultados da plumbémia revelaram 23 casos inferiores a 40 µg/dL, pelo que, de acordo com o critério estabelecido, foi considerado um grupo de 23 não-expostos e um grupo de 30 indivíduos expostos.

Os 53 indivíduos estudados, todos do sexo masculino, apresentam uma idade média de 45,7 anos, variando entre um mínimo de 28 anos e um máximo de 59 anos. (**Quadro I**)

Entre os dois grupos (não-expostos e expostos) não há diferença de idades estatisticamente significativa, o que se confirma pela aplicação de um teste *t* de **Student** para comparação de médias ($p = 0,91$).



Quadro I

> Características etárias da população estudada.



Característica	Não - Expostos (n=23)	Expostos (n=30)	Total (n=53)
Média	45,52	45,77	45,66
Mínimo	28	31	28
Máximo	56	59	59
Mediana	46,0	45,5	46,0
Desvio - Padrão	7,555	7,152	7,259

>(Unidade: Anos)



A aplicação do teste de **Kolgomorov-Smirnov** ao conjunto de resultados de cada variável dependente em estudo, no total da população estudada, revela uma distribuição aproximadamente normal dos valores dos eritrócitos (GV), da hemoglobina (Hb) e da taxa de reticulocitos (Rt), sendo assimétricas as referentes à protoporfirina-zinco (PPZ) e ao ácido delta-aminolevulínico urinário (ALA-U). (**Quadro II**)



Quadro II

> Distribuição dos valores das variáveis.

Variável	Resultado do teste	Distribuição assumida
PPZ	$p=0,006$	Assimétrica
ALA - U	$p=0,002$	Assimétrica
GV	$p=0,612$	Normal
Hb	$p=0,752$	Normal
Rt	$p=0,404$	Normal

> Teste de Kolgomorov-Smirnov: (normal se $p > 0,05$)

Tomando em consideração o total dos 53 indivíduos estudados, verifica-se que a associação da plumbémia com a PPZ, o ALA-U e os reticulocitos é de natureza positiva, sendo negativa com as restantes variáveis.

Tais associações são apenas estatisticamente significativas ($p < 0,05$) nos casos da protoporfirina-zinco e do ácido delta-aminolevulínico. (**Quadro III**)



Quadro III

> Correlação entre a **Pb-Se** as variáveis dependentes do estudo.

Variável	Coef. Correlação	Probabilidade de erro
PPZ	0,763	$p < 0,001$
ALA - U	0,477	$p < 0,001$
GV	-0,172	ns
Hb	-0,268	ns
Rt	0,300	ns

C. Pearson (significativo se $p < 0,05$)

Comparando os níveis das variáveis dependentes registados nos indivíduos não-expostos e nos indivíduos expostos, verifica-se uma tendência de crescimento da PPZ, do ALA-U e dos reticulocitos do primeiro para o segundo grupo enquanto, pelo contrário, eritrócitos e hemoglobina apresentam uma tendência de decréscimo. A aplicação do teste *t* de **student** (variáveis de distribuição aproximadamente normal) e do de **Man-Whitney** (variáveis de distribuição assimétrica) revela que tais diferenças são estatisticamente significativas ($p < 0,05$) nos casos da PPZ e do ALA-U, não tendo significado, em termos estatísticos, no que respeita às restantes variáveis. (**Quadro IV**)





Quadro IV

> Diferenças entre os níveis das variáveis dependentes nos grupos considerados.

Variável	Média		Mediana		Prob. de significância
	N / Expostos	Expostos	N / Expostos	Expostos	
PPZ	25,26	106,70	25,00	76,00	$p < 0,001^{(b)}$
ALA - U	1,86	3,63	1,71	2,25	$p = 0,011^{(b)}$
GV	4.973,48	4.859,00	4.850,00	4.920,00	ns ^(a)
Hb	15,41	14,91	15,10	15,10	ns ^(a)
Rt	1,14	1,42	1,00	1,20	ns ^(a)

(a) Teste t de Student; (b) teste de Mann-Whitney.

Destaca-se, assim, que no grupo de expostos se verifica um aumento significativo dos níveis de PPZ e ALA-U associados ao aumento da plumbémia, não sendo estatisticamente significativas as diferenças entre os dois grupos registadas em relação aos parâmetros hematológicos em estudo.

Considerando a distribuição dos resultados da Pb-S obtidos em intervalos de classes de 10 µg/dL verifica-se que a classe modal dos expostos corresponde à classe de 50 a 59,9 µg/dL, sendo ainda assinalável que 20% dos expostos apresentam valores excedentes do limite máximo admissível (LMA) para a exposição profissional (70 µg/dL). (Quadro V)

Quadro V

> Distribuição dos resultados da plumbémia.

Classe	Nº	%
40 a 49,9	8	26,7
50 a 59,9	11	36,7
60 a 69,9	5	16,7
70 e mais	6	20,0

Quadro VI

> Características dos valores das variáveis estudadas.

Pb-S (µg/dL)	Não - Expostos	Expostos	Total
Média	20,3	59,6	42,5
Mínimo	5,3	42,2	5,3
Máximo	38,7	97,7	97,7
Mediana	18,4	58,1	48,1
Desvio - Padrão	9,175	11,808	22,366



	Não - Expostos	Expostos	Total
→ PPZ (µg/dL)			
Média	25,3	106,7	71,4
Mínimo	20	23	20
Máximo	34	335	335
Mediana	25,0	76,0	34,0
Desvio - Padrão	3,975	78,147	71,224
→ ALA-U (mg/g de creatinina)			
Média	1,88	3,63	2,88
Mínimo	0,60	0,17	0,17
Máximo	3,73	19,62	19,62
Mediana	1,71	2,25	1,95
Desvio - Padrão	0,757	3,869	3,062
→ GV (x 10³ / L)			
Média	4.973,5	4.859,0	4.908,7
Mínimo	4.300	4.320	4.300
Máximo	5.420	5.610	5.610
Mediana	5.080	4.850	4.920
Desvio - Padrão	345,393	345,876	347,087
→ Hb (g / dL)			
Média	15,4	14,9	15,1
Mínimo	13,3	12,7	12,7
Máximo	17,0	17,4	17,4
Mediana	15,5	15,1	15,1
Desvio - Padrão	0,962	1,032	1,023
→ Rt (%)			
Média	1,14	1,42	1,30
Mínimo	0,5	0,5	0,5
Máximo	2,5	3,3	3,3
Mediana	1,0	1,3	1,2
Desvio - Padrão	0,543	0,619	0,598



Spmt

O grupo não-exposto apresenta uma Pb-S média de 20,3 µg/dL, variando entre 5,3 e 38,7 µg/dL; no grupo exposto a média registada é de 59,6 µg/dL com um intervalo de variação entre 42,2 e 97,7 µg/dL.

(Quadro VI)

A distribuição dos valores da PPZ (do tipo assimétrico) revela uma tendência crescente com a elevação da plumbémia. No grupo exposto os resultados são significativamente mais elevados (p < 0,001) que nos não-expostos (média de 106,7 contra 25,3 µg/dL, respectivamente), sendo a amplitude de variação dos resultados claramente maior no grupo de expostos que nos não-expostos (entre 23 e 335 µg/dL nos primeiros com um desvio-padrão de 78,147 e entre 20 e 34 µg/dL com um desvio-padrão de 3,957 nos segundos). (Quadro VI)

Verifica-se uma forte associação positiva entre os valores da PPZ e os da plumbémia, que se aprecia pelo coeficiente de correlação de Pearson (r= 0,76 para p < 0,001). E, considerados os dois grupos separadamente, constata-se ainda que esta associação é mais elevada no grupo exposto, o que se demonstra tendo em conta os respectivos coeficientes de correlação. (Quadro VII)



Quadro VII

> Correlação entre plumbémia e as restantes variáveis.

→	Não - Expostos		Expostos		Total	
PPZ	0,187	ns	0,798	p<0,001	0,763	p<0,001
ALA - U	0,196	ns	0,505	p=0,001	0,477	p<0,001
GV	-0,063	ns	-0,043	ns	-0,172	ns
Hb	-0,096	ns	-0,132	ns	-0,268	ns
Rt	-0,203	ns	0,428	p=0,02	0,300	p=0,03

C. Pearson (significativo se p<0,05)

Os resultados dos doseamentos do ALA-urinário (de natureza assimétrica) revelam uma tendência crescente com a elevação da plumbémia. No grupo exposto a média (3,63 mg/g creatinina) e a mediana (2,25 mg/g creatinina) dos valores de ALA-U são maiores que as verificadas nos não-expostos (1,86 e 1,71 mg/g creatinina, respectivamente). A variação dos resultados no grupo não-exposto situa-se entre 0,6 e 3,73 mg/g creatinina, enquanto no grupo de expostos é de muito maior amplitude, situando-se entre 0,17 e 19,62 mg/g creatinina. (Quadro VI)

Entre a Pb-S e o ALA-U verifica-se uma associação positiva estatisticamente significativa, revelada pelo coeficiente de correlação de Pearson (r= 0,48 para p < 0,001). Comparando os resultados em cada um dos grupos de indivíduos, aprecia-se que o nível de valores é significativamente diferente (p= 0,01) verificando-se, além disso, que o coeficiente de correlação entre o ALA-U e a Pb-S apenas é significativo no grupo de expostos. (Quadro VII)

Os expostos têm, assim, valores de ALA-U claramente mais elevados e, além disso, associados com os da Pb-S . A contagem de eritrocitos (GV) e, a taxa de hemoglobina (Hb) apresentam um mesmo padrão de ligeiro decréscimo no grupo de expostos em relação aos não-expostos, em todos eles se verificando uma distribuição de resultados aproximadamente normal. (Quadro II)

No grupo exposto e em relação aos não-expostos, o valor médio de GV é 2,3% inferior e o da Hb 3,2% menor, observando-se o mesmo tipo de comportamento com as medianas. E as amplitudes de variação dos resultados, comparando expostos com não-expostos, são maiores no grupo de expostos. (Quadro VI). Do ponto de vista



estatístico, contudo, não há diferenças entre os níveis destas variáveis nos dois grupos.

Não existe correlação entre a Pb-S e GV no grupo estudado, mesmo considerando isoladamente cada um dos grupos. Mas, embora de fraca intensidade, existe uma correlação com significado estatístico entre Pb-S e Hb se se considerar apenas os indivíduos expostos. (Quadro VI).

Assim, globalmente, os resultados sugerem muitas semelhanças entre os dois grupos no que respeita a GV e Hb.

Quanto aos resultados da taxa de reticulocitos (Rt), verifica-se uma tendência crescente com o incremento da plumbémia. A distribuição dos resultados é do tipo normal, apresentando a média e a mediana um valor mais elevado no grupo de expostos (1,42% e 1,3%, respectivamente, contra 1,14% e 1,0% nos não-expostos). (Quadro VI)

Os níveis de resultados da taxa de reticulocitos, comparando os dois grupos, não apresentam diferenças com significado estatístico. Mas o grau de associação com a Pb-S é significativo no total dos indivíduos ($r= 0,3$ para $p= 0,03$) e no grupo de expostos ($r= 0,43$ para $p= 0,02$). (Quadro VI)

Parece, assim, haver um aumento de reticulocitos associado ao incremento da Pb-S, embora esta associação seja claramente de fraca intensidade.



Discussão

Diversos estudos constatarem haver uma boa associação entre os valores de Pb-S e os de ALA-U ^(15,20,21,22,29,82,84,89). Os resultados do presente estudo denotam uma boa correlação entre Pb-S e ALA-U ($r= 0,48$ para $p< 0,001$), sendo maior no grupo exposto ($r= 0,56$ para $p= 0,001$) que no não-exposto, no qual a associação não chega, sequer, a ter significado estatístico. É uma tendência de comportamento que coincide, no essencial, com estudos citados pelo IPCS (International Programme on Chemical Safety), que referem haver uma boa correlação entre ALA-U e Pb-S a partir de plumbémias de 18 $\mu\text{g}/\text{dL}$, a qual se torna mais forte quando esta taxa ultrapassa os 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ⁽³⁷⁾. É, contudo, uma associação de menor intensidade do que a verificada por alguns autores ^(20,21,29,82), embora mais acentuada que a referenciada por outros estudos ^(15,84).

Para LAUWERYS, taxas de 10 mg/g de creatinina correspondem a uma plumbémia de cerca de 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ e uma concentração de 15 mg/g de creatinina será alcançada quando a plumbémia se situar próximo dos 70 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ⁽¹⁰⁾. Embora a casuística do presente estudo seja pequena, esta correspondência de valores não se confirmou. Na realidade, os casos de ALA-U $> \text{ou} = 10$ mg/g de creatinina (apenas 2) apresentavam plumbémias muito superiores a 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (78,6 e 97,7 $\mu\text{g}/\text{dL}$). E dos 11 casos de Pb-S superior a 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$ a média registada foi de 6,2 mg/g de creatinina, sendo 8 deles inferiores a esta média e a maioria ⁽⁹⁾ de valores claramente inferiores a 10 mg/g de creatinina.

Tendo em conta uma taxa de ALA-U de 5 mg/g de creatinina, L'ÉTORNEAU et al. estimaram, relativamente a uma Pb-S de 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$, uma sensibilidade de 88% e uma especificidade de 94% ⁽²⁰⁾. CALDEIRA et al., por seu turno, referem que um limiar de ALA-U de 3 mg/g de creatinina tem uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 90% para detectar valores de Pb-S $> \text{ou} = 20$ $\mu\text{g}/\text{dL}$ ⁽²⁹⁾. Uns e outros autores apresentam, assim, taxas francamente mais favoráveis que as estimadas pelo presente estudo, em particular no que respeita à sensibilidade. De facto, tendo em conta uma Pb-S de 60 $\mu\text{g}/\text{dL}$, a sensibilidade estimada é de 45% e a especificidade de 98%. Por seu turno, utilizando os mesmos critérios referidos no segundo estudo, a sensibilidade





 Spmt

situa-se nos 29% e a especificidade em 92%. Assim, no que respeita às taxas de falsos negativos o 1º estudo referido indica uma taxa de 22% contra os 55% da presente investigação, enquanto o 2º estudo indicia 8% de falsos negativos contra os 71% estimados pelos presentes dados.

Os resultados do presente estudo atribuem, assim, uma menor importância ao ALA-U do que a evidenciada pelas referenciadas (e outras) investigações.

O tipo de colheita e o método analítico utilizado terão alguma influência no padrão de resultados do ALA-U? No estudo de L'ÉTORNEAU, PLANTE e WEBER, a colheita de urina foi única e sempre ao final da tarde. No de CALDEIRA et al., a técnica analítica utilizada foi diferente da seguida no presente estudo. E BOTTA et al., efectuando doseamentos no início e no final da jornada de trabalho, verificaram que, o ALA-U, ao contrário da PPZ que se mantinha estável, se elevava significativamente nos doseamentos post-laboração⁽¹⁵⁾. Constata-se, aliás, que a maioria dos estudos consultados é omissa em relação ao modo de colheita da urina e que as técnicas laboratoriais de doseamento do ALA-U apresentam muitas variações. É, apenas, uma observação, mas que coloca uma nota interrogativa sobre uma eventual influência do tipo de colheita (designadamente se é única ou de 24 horas) e do método analítico nos padrões de resultados que proporcionam.

A associação entre os níveis de plumbémia (Pb-S) e os correspondentes valores de protoporfirina-zinco (PPZ) tem sido alvo de ampla investigação.

De um modo geral é aceite que a magnitude da associação é elevada e que os níveis de PPZ crescem, significativamente, a partir de taxas de plumbémia próximas dos 40 µg/dL^(10,15,38,46,47,49,53,57,58,59,65,66,67,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,90).

O presente estudo revelou uma associação positiva forte entre a Pb-S e a PPZ ($r = 0,76$ para $p < 0,001$) e constatou, tal como esperado, que a PPZ é mais influenciada por plumbémias de maior valor do que por plumbémias baixas, o que se verifica comparando a correlação entre as duas variáveis nos grupos considerados (não significativa para plumbémias abaixo de 40 µg/dL e $r = 0,80$ para $p < 0,001$ relativamente a plumbémias superiores àquele valor). Tal é, portanto, consonante com os estudos científicos referenciados.

Dos resultados obtidos extrai-se, ainda, que as primeiras elevações dos níveis de PPZ se concretizam a partir de plumbémias próximas de 25 µg/dL, mas que não se elevam significativamente até que a Pb-S atinja os 40 µg/dL. De facto, os valores de PPZ variam entre 20 e 34 µg/dL para taxas de Pb-S até 39 µg/dL, sendo necessário que esta exceda os 40 micra g/dL (44,6 µg/dL) para que um resultado francamente mais elevado se registre (69 µg/dL). Note-se, aliás, que a média dos valores de PPZ para Pb-S até 20 µg/dL é de 25,2 µg/dL, sendo praticamente igual (25,4 µg/dL) na zona de resultados de Pb-S entre 20 e 39 µg/dL. Também aqui se revelou uma elevada semelhança com as apreciações efectuadas por diversos autores^(10,58,65,66,67,71,90).

Os resultados do estudo confirmam, assim, que o comportamento da PPZ tem uma elevada associação com os níveis de plumbémia, em especial para níveis a partir de 40 µg/dL e que, portanto, é um adequado indicador de efeito da exposição profissional a chumbo.

As situações clínicas (relacionadas ou não com a actividade profissional) susceptíveis de determinar alterações hematológicas ao nível do número de eritrocitos, da concentração de hemoglobina e da taxa de reticulócitos, são inúmeras. Tal facto retira a estes parâmetros qualquer tipo de especificidade adequada, pelo que a sua utilização como indicadores da exposição a chumbo a utilizar de modo isolado será, desde logo, uma opção não-justificada.

A sua adequabilidade para inclusão num programa de vigilância sistemática da saúde de trabalhadores expostos a chumbo dependerá, então, do tipo de variação relativamente à dose interna e das condições em que a sua



informação proporcione utilidade.

Um quadro clínico de anemia franca, ou reduções substanciais da hemoglobina, só se registam a níveis de plumbémia a partir de 80 $\mu\text{g/dL}$, estando o limiar de plumbémia associado ao início de decréscimo da hemoglobina estimado em 50 $\mu\text{g/dL}$ ^(10,11,13,37,89). As alterações enzimáticas determinadas pelo chumbo sobre a síntese do heme são, assim, detectáveis muito antes de haver tradução ao nível da hemoglobina e dos eritrocitos ^(59,91,92,93).

Tendo por referência aquele limiar, os resultados do presente estudo patenteiam uma inexpressiva diferença nas concentrações médias de Hb nos grupos de indivíduos a montante e a jusante deste valor (15,2 e 15,0 g/dL, respectivamente).

Tendo em conta, por seu lado, o valor de Pb-S utilizado no estudo para identificar os dois grupos considerados (Pb-S de 40 $\mu\text{g/dL}$), verifica-se que não existe variação da Hb estatisticamente significativa e que a associação com a Pb-S apenas tem expressão estatística no grupo de expostos mas numa intensidade muito fraca.

É um padrão de resultados muito semelhante ao descrito em outros estudos ^(70,75,94,95), e que evidenciam discretas alterações no número de eritrocitos (GV), na taxa de hemoglobina (Hb) e um pouco mais acentuadas na taxa de reticulócitos (Rt), quando comparados os grupos exposto e não-exposto a chumbo. Tais diferenças, mesmo que em termos estatísticos apresentem algum significado, são tão ligeiras que não têm expressão quer do ponto de vista biológico quer do ponto de vista clínico.

Os resultados verificados indicam que, na relação entre a PPZ e os parâmetros hematológicos, uma associação estatisticamente significativa apenas se constata com a taxa de reticulócitos ($r= 0,48$ para $p < 0,001$). São, de modo patente, associações de fraca intensidade e que se mostram concordantes com as verificadas em outros estudos ^(59,75,95).

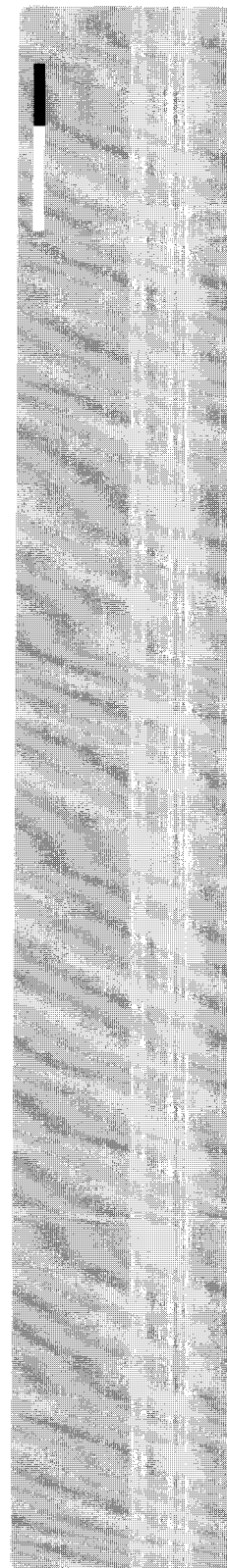
Estas associações, cujo significado tem que ser entendido à luz da sua pequena magnitude, coincidem com as determinações de GRADJEAN e LINTRUP e que a estes autores serviram de suporte para a sugestão de que a PPZ indicará melhor sobre os efeitos crónicos sobre a cadeia de síntese do heme do chumbo do que uma determinação isolada da Pb-S ⁽³²⁾.

Os resultados do estudo indiciam, assim, que os parâmetros hematológicos apresentam alterações de menor intensidade, de aparecimento mais tardio e com menor relação com a plumbémia, do que o que se verifica com a PPZ e, portanto, que não oferecem qualquer vantagem adicional como indicadores biológicos da exposição a chumbo.

Tais razões fundamentam que a realização sistemática do hemograma num programa de vigilância da exposição a chumbo não encontra justificação, sem que tal coloque em causa a sua utilidade em caso individuais, que circunstâncias concretas clinicamente o requeiram ou aconselhem.

Tal como verificado e postulado por alguns autores ^(15,43,89), os resultados do presente estudo indiciam que a plumbémia é melhor correlacionada com a PPZ do que com o ALA-U ($r= 0,76$ contra $r= 0,48$ para $p < 0,001$), hierarquia que se mantém considerando apenas as plumbémias do grupo de indivíduos classificado como exposto ($r= 0,80$ com $p < 0,001$ para a PPZ e $r= 0,56$ com $p= 0,01$ para o ALA-U).

Considerando os resultados nos dois grupos estudados (não-expostos e expostos) verifica-se, ainda, que a diferença de níveis entre das duas variáveis é maior no caso da PPZ ($p < 0,001$ no caso desta e $p= 0,01$ relativamente ao ALA-U).



De um modo genérico, os resultados do presente estudo sugerem, assim, que ALA-U e PPZ são adequados indicadores de efeito a utilizar na vigilância biológica da exposição profissional a chumbo, mas que a PPZ se associa à plumbémia com maior intensidade e a sua variação tem início mais precoce, o que favorece a sua indicação como indicador preferencial tal como evidenciado por estudos diversos ^(11,15,42,43,53,73,78,79,89,96). A tal ordem de razões acrescem, ainda, aspectos relacionados com a exequibilidade prática dos doseamentos, de cuja comparação sai nitidamente mais favorecida a opção pela PPZ ^(51,97,98).

Uma das questões que tem sido sujeita a investigação relaciona-se com a possibilidade de o doseamento da PPZ, até por ser de execução técnica simples e implicar baixos custos, poder ser um instrumento de monitorização biológica inicial dos indivíduos expostos a chumbo. A ser adequado, como alguns autores defendem ^(11,42,47,75,99,100,101), a PPZ seria utilizada como referencial de partida para determinar quem, posteriormente, deveria efectuar estudos laboratoriais mais alargados e de exigência técnica mais complexa, designadamente a plumbémia.

Assumem particular relevo, nesta perspectiva, características como a **sensibilidade** e a **especificidade**.

A sensibilidade de um teste indica a proporção de indivíduos verdadeiramente portadores de um facto (ou doença) que são identificados como positivos, ou seja, que possuem a condição procurada, sendo tanto maior quanto menor for a taxa de falsos negativos que registre; a especificidade respeita à proporção de indivíduos que não possuem o atributo (ou doença) e que o teste identifica como negativos, pelo que será tão mais elevada quanto menos falsos positivos detectar ^(1,4,102).

Tendo em conta uma taxa de Pb-S de 70 µg/dL e testando vários valores de *cut-off* para a PPZ, constata-se, em função dos resultados obtidos no presente estudo, que a taxa de falsos negativos abaixo de 20% para valores até 75 µg/dL e que os falsos positivos são inferiores a esta taxa para valores a partir dos mesmos 75 µg/dL da Pb-S. (Quadro VIII)



↓ Quadro VIII

> Taxas de falsos negativos e falsos positivos a diferentes *cut-off* da PPZ.

Característica	Valor de <i>cutt - off</i> da PPZ (µg/dL)				
	25	50	75	100	150
Falsos Negativos	0%	9%	18%	27%	55%
Falsos Positivos	74%	31%	19%	12%	2%

PASCUAL BENES refere sucessivas taxas de falsos negativos (complemento da sensibilidade) para diferentes valores de PPZ, em relação à detecção de plumbémias de 60 µg/Dl, ou superiores com um tipo de comportamento semelhante mas com menos elevada sensibilidade, ou seja, com um considerável maior número de falsos negativos ⁽³⁵⁾.

Por outro lado, CHISOLM et al. estimaram em 5% a taxa de falsos negativos utilizando um *cut-off* de PPZ de 50 µg/dL para valores de Pb-S de 50 µg/dL ⁽⁷³⁾ e EISINGER et al., em estudo sobre 158 trabalhadores expostos, detectaram apenas 1,9 % de falsos negativos utilizando um valor de 100 µg/dL da PPZ, para detectar plumbémias de 60 µg/dL ou mais ⁽⁷⁵⁾. Ambos os estudos revelam, assim, uma situação mais favorável que a avaliada pelos presentes resultados.



Os resultados de um estudo de maiores dimensões (180 trabalhadores) numa população idêntica à do presente estudo permite calcular taxas de falsos negativos e de falsos positivos muito semelhantes às dos presentes resultados, verificando-se para a detecção de plumbémias iguais ou superiores a 60 $\mu\text{g/dL}$ o valor de 75 micra g/dL permite 19% de falsos positivos e 21% de falsos negativos, enquanto para plumbémias de 70 $\mu\text{g/dL}$ um cut-off da PPZ de 100 $\mu\text{g/dL}$ permite 18% de falsos positivos e 19% de falsos negativos ⁽⁹⁸⁾.

Os estudos de PETER e BORDEAU (1983) sugeriram aos autores que, utilizando a PPZ como critério de despiste não se identificavam 40% das Pb-S excessivas (40% de falsos negativos) mas que, por seu lado, utilizando como critério a Pb-S não se identificavam 80% das PPZ excessivas (80% de falsos negativos), razão pela qual defenderam que, como teste de primeiro recurso, a PPZ parece oferecer vantagens em relação à Pb-S ⁽¹⁶⁾.

Embora com taxas de menor intensidade, os dados do presente estudo indicam um padrão semelhante: recorrendo à PPZ (100 $\mu\text{g/dL}$) como critério, não se identificariam 33% (2 em 6) das Pb-S $\geq 70 \mu\text{g/dL}$; tendo por base uma Pb-S $\geq 70 \mu\text{g/dL}$, por seu turno, não seriam detectadas 62% (8 em 13) das PPZ elevadas.

Para alguns autores uma taxa de PPZ de 100 $\mu\text{g/dL}$ deverá ser utilizada como limiar de referência para detecção de prováveis níveis de plumbémia elevada ^(11,101,103). Face aos presentes resultados, é um valor que poderá aceitar-se para plumbémias de 70 $\mu\text{g/dL}$. Se, contudo, o referencial limite para a Pb-S se situar em 60 $\mu\text{g/dL}$ será certamente mais adequado utilizar um **cut-off** de PPZ de 75 $\mu\text{g/dL}$.

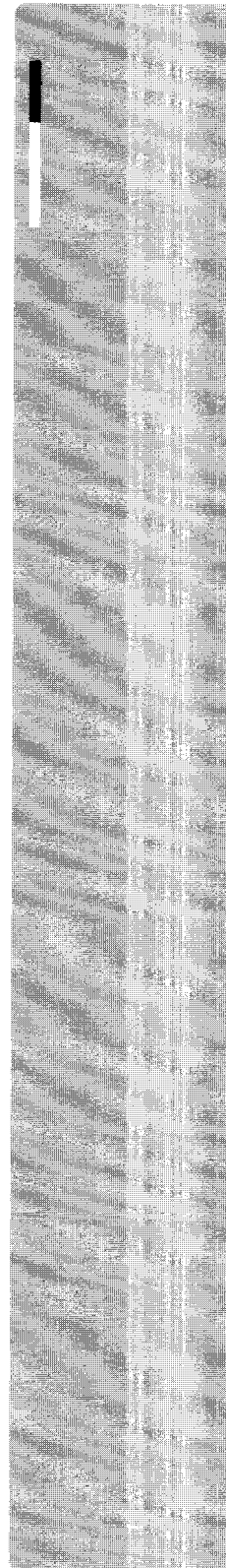
A questão da correspondência entre os valores da Pb-S e da PPZ tem, contudo, que ser equacionada cuidadosamente.

Desde logo ponderando as conclusões de FROOM et al., que entendem que a sensibilidade e a especificidade da PPZ, para valores de Pb-S entre 40 e 60 $\mu\text{g/dL}$, não são suficientes para que seja utilizada isoladamente na vigilância de saúde de trabalhadores expostos ⁽⁹³⁾. Mas tendo igualmente em conta os significados temporais dos doseamentos da Pb-S e da PPZ. Importa ter presente que a Pb-S em determinado momento é de modo mais intenso resultante da exposição recente (3 a 4 semanas) e que a PPZ, no mesmo momento, é influenciada pela acção do chumbo nos últimos 3 a 4 meses ^(9,10,11,15,16,32,43,59,68,86,87). Nesse sentido, será possível que a plumbémia de um determinado momento seja razoavelmente diferente da que influenciou os níveis de PPZ durante os meses anteriores. GRUNDER e MOFFITT, por exemplo, em distintas populações, encontraram diferentes valores de PPZ (125 e 150 $\mu\text{g/dL}$) correspondentes a um mesmo nível de Pb-S de 60 $\mu\text{g/dL}$ ⁽⁷⁷⁾.

Na utilização da PPZ em vigilância sistemática de trabalhadores expostos a chumbo, será sempre mais preocupante um valor falso negativo do que um falso positivo. Um caso positivo implicará, sempre, sequentes iniciativas diagnósticas e, portanto, o esclarecimento do seu significado será de imediato efectuado. Já a possibilidade de um indivíduo apresentar um resultado negativo com elevada plumbémia (falso negativo) será mais preocupante pois, mesmo admitindo que a sua capacidade biológica é aumentada, o risco está presente.

No contexto de um programa assim definido, onde outros factores de permanente atenção são equacionados, poderá admitir-se que o referencial de PPZ a utilizar para um limiar da Pb-S de 70 $\mu\text{g/dL}$ seja de 100 $\mu\text{g/dL}$ e para plumbémias de 60 $\mu\text{g/dL}$ se situe em 75 $\mu\text{g/dL}$.

Os resultados do presente estudo estimam, sobre uma taxa de PPZ de 75 $\mu\text{g/dL}$ em relação a plumbémias de 60 $\mu\text{g/dL}$, um valor predictivo positivo de 53% e um valor predictivo negativo de 95%. Tal significa que face a uma PPZ maior que 75 $\mu\text{g/dL}$ a probabilidade de a Pb-S ser excessiva é relativamente baixa. Mas, igualmente significa que se a PPZ for inferior ao valor considerado, a probabilidade de a Pb-S associada ser inferior ao limite é muito elevada o que, naturalmente, se reveste de maior significado.





↓ Spmt

A utilização dos indicadores biológicos na vigilância de saúde dos trabalhadores expostos a chumbo passa, necessariamente, pela identificação do seu real significado.

A plumbémia não identifica alterações no organismo. É um **indicador de dose**, ou seja, mede o risco efectivamente em causa. A protoporfirina-zinco reflecte a interacção do tóxico com o organismo. É um **indicador de efeito**, mede alterações que efectivamente já se processam, seja qual for a dose presente embora, normalmente, com uma intensidade com esta relacionada.

A plumbémia é maioritariamente influenciada pela quantidade de chumbo absorvido no passado recente (algumas semanas). Uma Pb-S de baixo valor não assegura que níveis mais altos, eventualmente de considerável risco, não tenham estado presentes e não tenham provocado alterações. Tal como não garante que um determinado indivíduo exposto não apresente alterações, por ser mais susceptível ou por condicionantes de vulnerabilidade concomitantes, mesmo a níveis na generalidade aceites como de baixo risco.

A protoporfirina-zinco representa alterações determinadas pelos níveis efectivos de chumbo nos últimos 3 meses. E uma PPZ baixa não assegura que o indivíduo não esteja, de momento, submetido a risco elevado. Uma e outra são, assim, complementares e, nessa qualidade, devem ser equacionadas na concretização da vigilância de saúde dos trabalhadores expostos. Mas parece inquestionável que, no âmbito de uma vigilância sistemática, com múltiplos dados de referência (ambientais, biológicos e clínicos) e permanente controlo de cada situação individual, o doseamento da PPZ pode ser o suporte analítico da vigilância e privilegiado em relação ao da plumbémia.



Conclusões

Do estudo realizado e da análise efectuada, podem extrair-se um conjunto de conclusões:

- (1) nos programas de vigilância da saúde de trabalhadores expostos a chumbo, a realização sistemática do hemograma (ou do eritrograma) é destituída de justificação, devendo apenas ser contemplada individualmente quando e sempre que, por razões de natureza directa ou indirectamente relacionadas com o risco, se verifique clinicamente adequada a sua execução;
- (2) o doseamento do ácido delta-aminolevulínico urinário (ALA-U) é um adequado indicador de efeito da exposição profissional a chumbo, que se associa positiva e significativamente com a plumbémia e com os níveis desta se correlaciona de modo satisfatório;
- (3) a protoporfirina-zinco (PPZ) apresenta um elevado grau de associação com a plumbémia, particularmente a partir de taxas de Pb-S de 40 $\mu\text{g/dL}$, o que, em conjunto com o seu significado biológico, a classifica como um bom indicador dos efeitos da exposição profissional a chumbo;
- (4) da comparação entre as associações e as variações da plumbémia (Pb-S) com a protoporfirina-zinco (PPZ) e com o ácido delta-aminolevulínico urinário (ALA-U) resulta a verificação de que a PPZ é a que melhor se correlaciona com a Pb-S e se eleva mais precocemente o que, aliado à sua maior especificidade, a torna preferencial como indicador de efeito da exposição profissional a chumbo;
- (5) a sensibilidade, a especificidade e os valores predictivos da PPZ em relação ao limite máximo admissível estabelecido para a plumbémia (70 $\mu\text{g/dL}$) dependem, naturalmente, dos valores de **cut-off** estabelecidos, mas os resultados do presente estudo indiciam ser adequada, como referido por alguns autores, uma taxa de 100 $\mu\text{g/dL}$ como limiar para um prognóstico razoável da aceitabilidade da plumbémia, devendo considerar-se uma taxa de 75 $\mu\text{g/dL}$ se o referencial da plumbémia se situar nos 60 $\mu\text{g/dL}$.



Bibliografia:

1. **BAKER, E.L.; MATTE, T.P.** – Surveillance for occupational hazards and disease. In ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M.R. – Textbook of clinical and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1994
2. **HOET, P.** – General principles. In WHO – Biological Monitoring of chemical exposure in the workplace. Geneva: WHO, 1996, 1-19
3. **WHO** – Biological monitoring of chemical exposure in the workplace: guidelines: contribution to the International Programme on Chemical Safety (IPCS). Geneva: WHO, 1996 (WHO/HPR/OCH 99.1)
4. **NICOLL, C.D.; PIGNONE, M.; DETMER, W.M.** – Diagnostic testing & medical decision making. In TIERNEY, L.M.; McPHEE, S.J.; PAPADAKIS, M.A. - Current Medical Diagnosis & Treatment. 40th edition. New York: Lange/McGraw-Hill, 2001, 1617-1627
5. **ZIEGLER, G.** – Plomb et risques professionnels. Lucerne: Caisse Nationale Suisse d'Assurance en Cas d'Accidents (CNA), 1990 (Médecine du Travail, 6)
6. **DAVIDSON, K.A.** – Toxicity summary for lead (inorganic). Oak Ridge, Tennessee: Oak Ridge National Laboratory, 1994
7. **LEE, B-K., et al.** – A comparison of different lead biomarkers in their associations with lead-related symptoms. International Archives of Occupational and Environmental Health, 73 (2000) 298-304
8. **HU, H.** – Intoxicação por metais pesados. In BRAUNWALD, E., et al. – Harrison Medicina Interna. 15ª edição. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2002
9. **SCHWARTZ, B.S., et al.** – Comparison of measures of lead exposure, dose, and chelatable lead burden after provocative chelation in organolead workers. Occupational and Environmental Medicine, 51 (1994) 669-673
10. **LAUWERYS, R.** – Toxicologie industrielle et intoxications professionnels. 4ème ed. Paris: Masson, 1999
11. **OSHA - OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH AGENCY** – OSHA regulations (Standards – 29 CFR): medical surveillance guidelines – 1926.62 App C, 1993
12. **HORIGUCHI, S., et al.** – A 40-year review of health of workers at a lead reclamation factory. Journal Science of Labour. 69:1 (1993) 1-12
13. **SCHÄLLER, K.H.** – Inorganic Lead. In WHO – Biological Monitoring of chemical exposure in the workplace. Geneva: WHO, 1996, 112-131
14. **HRYHORCZUK, D.O., et al.** – Elimination kinetics of blood lead in workers with chronic lead intoxication. American Journal of Industrial Medicine, 8 (1985) 33-42
15. **BOTTA, A., et al.** – Dépistage de l'imprégnation saturnine. Revue de Médecine du Travail, Tome XVII: 1990; 1: 7-12
16. **VYSKOCIL, A.; VIAU, C.; BRODEUR, J.** – La surveillance biologique de l'exposition au plomb. Une mise à jour. Travail et Santé, 9:1 (1993) S2-S7
17. **KAPLAN, B.H.** – Synthesis of heme. In WILLIAMS, W.J., ET AL – Hematology. 3rd edition. New York: McGraw-Hill Book Company, 1983
18. **DUC, M.; KAMINSKY, P.; KLEIN, M.** – Intoxication par le plomb et ses sals. In Encycl. Med. Chir., Toxicologie-Pathologie Professionnelle. Paris: Editions Techniques, 1994, 1-10
19. **NUTALL, K.L.** – Porphyrins and disorders of porphyrin metabolism. In BURTIS, C.; ASHWOOD, E. - Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994





20. LÉTORNEAU, G.G.; PLANTE, R.; WEBER, J.P. – Blood lead and maximal urinary excretion of delta-aminolevulinic acid. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 49:7 (1988) 342-345
21. OMAE, K., et al. – No adverse effects of lead on renal function in lead-exposed workers. *Industrial Health*, 28 (1990) 77-83
22. TAKEBAYASHI, T, et al. – Evaluation of delta-aminolevulinic acid in blood of workers exposed to lead. *British Journal of Industrial Medicine*, 50: (1993) 49-54
23. TOMOKUNI, K.; ICHIBA, M.; FUJISHIRO, K. – Interrelation between urinary delta-aminolevulinic acid (ALA), serum ALA and blood lead in workers exposed to lead. *Industrial Health*, 31 (1993) 51-57
24. NOMIYAMA, K.; NOMIYAMA, H.; XIN, K-Q. – Erythrocyte delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and other mechanisms affecting workers' susceptibility to lead. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 41:8 (1999) 662-668
25. WITTING, U.; BINDING, N.; MÜLLER, G. – Evaluation of a new specific analysis of urinary delta-aminolevulinic acid in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 59 (1987) 375-383
26. TOMOKUNI, K.; ICHIBA, M.; HIRAI, Y. – Elevated urinary excretion of delta-aminoisobutyric acid and delta-aminolevulinic acid (ALA) and the inhibition of ALA-synthase and ALA-dehydratase activities in both liver and kidney in mice exposed to lead. *Toxicology Letters*, 1991; 59: 169-173
27. SAKAI, T.; MORITA, Y. - Delta-aminolevulinic acid in plasma or whole blood as a sensitive indicator of lead effects and its relation to the other heme-related parameters. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1996; 68: 2: 126-132
28. SITHISARANKUL, P., et al. – Urinary 5-aminolevulinic acid (ALA) adjusted by creatinine: a surrogate for plasma ALA?. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 40:10 (1998) 901-906
29. CALDEIRA, C., et al. – Limites de aplicabilidade da determinação do ácido delta-aminolevulinico urinário como teste screening na avaliação da intoxicação profissional pelo chumbo. *Cadernos de Saúde Pública*, 2000; 16: 1: 225-230
30. LAMOLA, A.A.; YAMANE, T. – Zinc protoporphyrin in the erythrocytes of patients with lead intoxication and iron deficiency anemia. *Science*, 186 (1974) 936-938
31. PIOMELLI, S., et al. – Erythropoietic protoporphyria and lead intoxication: the molecular basis for difference in cutaneous photosensitivity: I. different rates of disappearance of protoporphyrin from the erythrocytes both in vivo and in vitro. *Journal of Clinical Investigation*, 1975; 56: 6: 1519-1527
32. GRANDJEAN, P.; LINTRUP, J. – Erythrocyte-zn-protoporphyrin as an indicator of lead exposure. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratorial Investigation*, 38 (1978) 669-675
33. WALDRON, H.A. – Lead. In WALDRON, H.A. - *Metals in the environment*. London, New York: Academic Press: 1980
34. MARSH, W.L.; NELSON, D.P.; KOENIG, H.M. – Free erythrocyte protoporphyrin (FEP) I: normal values for adults and evaluation of the hematofluorometer. *American Journal of Clinical Pathology*, 79:6 (1983) 655-660
35. ESPAÑA. MINISTERIO DEL TRABAJO Y ASSUNTOS SOCIALES. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo – NT 160: La ZPP como marcador biológico en la detección precoz y diagnosis del saturnismo. Barcelona: INSHT, 1987 (Notas Técnicas de Prevención; 160)
36. STANTON, N.V., et al. – Empirically determined lead-poisoning screening cutoff for the protofluor-z hematofluorometer. *Clinical Chemistry*, 35:10 (1989) 2104-2107
37. IPCS – INTERNATIONAL PROGRAMME ON CHEMICAL SAFETY – Inorganic lead. Geneva: WHO, 1995 (Environmental Health Criteria 165)
38. BO-JIAN, W., et al. – Blood lead dynamics of lead-exposed pregnant women and its effects on fetus development. *Biomedical and Environmental Sciences*, 9 (1996) 41-45
39. GOYER, R.A. – Lead. In KLAASSEN, C.D., ET AL. – *Cassarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 5th ed. Cap. 23. New York: McGraw-Hill, 1996
40. LABBÉ, R.F.; VREMAN, H.J.; STEVENSON, D.K. – Zinc protoporphyrin: a metabolite with a mission. *Clinical Chemistry*, 45:12 (1999) 2060-2072
41. PIOMELLI, S. – Free erythrocyte porphyrins in the detection of undue absorption of Pb and of Fe deficiency. *Clinical Chemistry*, 23:2 (1977) 264-269



42. ZHANG, J. – Investigation and evaluation of zinc protoporphyrin as a diagnostic indicator in lead intoxication. *American Journal of Industrial Medicine*, 24 (1993) 707-712
43. LABRÈCHE, F.P.; P'AN, A.Y.S. – La valeur relative de certains tests de dépistage du saturnisme selon le degré d'exposition au plomb. *Revue d'Epidémiologie et Santé Publique*, 32 (1984) 322-329
44. BLUMBERG, W.E., et al. – Zinc protoporphyrin level in blood determined by a portable hematofluorometer: a screening device for lead poisoning. *Journal of Laboratorial and Clinical Medicine*, 89:4 (1977) 712-723
45. BUHRMANN, E.; MENTZER, W.C.; LUBIN, B.H. – The influence of plasma bilirubin on zinc protoporphyrin measurement by a hematofluorimeter. *Journal of Laboratorial and Clinical Medicine*, 91:4 (1978) 710-716
46. KARACIC, V.; PRPIC-MAJIC, D.; TELISMAN, S. – The relationship between zinc protoporphyrin (ZPP) and free erythrocyte protoporphyrin (FEP) in lead-exposed individuals. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 47:2 (1980) 165-177
47. FISCHBEIN, A., et al. – Fluorometric zinc protoporphyrin determination in blood: a practical method for the detection of chronic lead poisoning. New Jersey: City University of New York. Mount Sinai School of Medicine. Environmental Sciences Laboratories. Department of Community Medicine, 1982
48. PARSONS, P.J., et al. – An interlaboratory comparison of control materials for use with hematofluorometers. *Clinical Chemistry*, 35:10 (1989) 2059-2065
49. ZWENNIS, W.C.; FRANSSSEN, A.C.; WIJNANS, M.J. – Use of zinc protoporphyrin in screening individuals for exposure to lead. *Clinical Chemistry*, 36:8 (1990) 1456-1459
50. ROLFE, P.B., et al. – Use of zinc protoporphyrin measured by the protofluor-z hematofluorometer in screening children for elevated blood lead levels. *American Journal of Diseases of Children*, 147 (1993) 66-68
51. PRISTA, J.; PINTO, R.; AGUIAR, P. - Determinação da protoporfirina-zinco por hematofluorímetro portátil: investigação sobre validade dos dados. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 20:1 (2002) 5-10
52. LAMOLA, A.A.; JOSELOW, M.; YAMANE, T. – Zinc protoporphyrin (ZPP): a simple, sensitive, fluorometric screening test for lead poisoning. *Clinical Chemistry*, 21:1 (1975) 93-97
53. LABBÉ, R.F. – History and background of protoporphyrin testing. *Clinical Chemistry*, 23:2 (1977) 256-259
54. GRANDJEAN, P.; LINTRUP, J. – Sources of variation in fluorometry of zinc protoporphyrin in blood. *Scandinavian Journal of Environmental Health*, 7 (1981) 311-312
55. HARADA, K.; MIURA, H. – Free erythrocyte protoporphyrin (FEP) and zinc protoporphyrin (ZnP) as biological parameters for lead poisoning. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 53 (1984) 365-377
56. MARCUS, A.H.; SCHWARTZ, J. – Dose-response curves for erythrocyte protoporphyrin vs blood lead: effects of iron status. *Environmental Research*, 44 (1987) 221-227
57. WILDT, K.; BERLIN, M.; ISBERG, P.E. – Monitoring of zinc protoporphyrin levels in blood following occupational lead exposure. *American Journal of Industrial Medicine*, 12:4 (1987) 385-398
58. KONONEN, D.W. – First year changes in blood lead and zinc protoporphyrin levels within two groups of occupational lead workers. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 52:4 (1991) 177-182
59. FISCHBEIN, A. – Lead poisoning: I. some clinical and toxicological observations on the effects of occupational lead exposure among firearms instructors. *Israel Journal of Medical Sciences*, 28:8-9 (1992) 560-572
60. HASTKA, J., et al. – Central role of zinc protoporphyrin in staging iron deficiency. *Clinical Chemistry*, 40:5 (1994) 768-773
61. NELSON, J.C., et al. – The ratio of erythrocyte zinc-protoporphyrin to protoporphyrin IX in disease and its significance in the mechanism of lead toxicity on haeme synthesis. *Annals of Clinical Biochemistry*, 35 (1998) 422-426
62. ORFANOS, A.P.; MURPHEY, W.H.; ROBERT GUTHRIE, R. – A simple fluorometric assay of protoporphyrin in erythrocytes (EPP) as a screening test for lead poisoning. *Journal of Laboratorial and Clinical Medicine*, 89:3 (1977) 659-665
63. LABBÉ, R.F.; VREMAN, H.J.; STEVENSON, D.K. – Zinc protoporphyrin: a metabolite with a mission. *Clinical Chemistry*, 45:12 (1999) 2060-2072
64. SAKAI, T. – Biomarkers of lead exposure. *Industrial Health*, 38 (2000) 127-142



65. **TURCK, D.S., et al.** – Sensitivity of erythrocyte protoporphyrin as a screening test for lead poisoning. *The New England Journal of Medicine*, 326: 2 (1992) 137-138
66. **METS, J.T.** – Biological monitoring of occupational exposure to lead with a zinc protoporphyrin (ZPP) meter. *South African Medical Journal*, 1981; 60: 23: 891-896
67. **SCHUMACHER, C., et al.** – An assessment of some biomarkers indicative of occupational exposure to lead. *Trace Elements and Electrolytes*, 14:3 (1997) 145-149
68. **TRUCHON, G.** – Guide de Surveillance Biologique: Prélèvements et interpretation des resultants. 5ème edition. Montréal: Institut de Recherche en Santé et Sécurité du Travail du Quebec, 1999
69. **LANDRIGAN, P.J.** – Lead. In ROSENSTOCK, L.; CULLEN, M.R. – Textbook of clinical and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1994
70. **KAMMHOLZ, L.P., et al.** – Rapid protoporphyrin quantitation for detection of lead poisoning. *Pediatrics*, 50:4 (1972) 625-631
71. **PIOMELLI, S.** – A micromethod for free erythrocyte porphyrins: the FEP test. *Journal of Laboratorial and Clinical Medicine*, 81:6 (1973) 932-940
72. **PIOMELLI, S., et al.** – The FEP (Free Erythrocyte Porphyrins) test: a screening micromethod for lead poisoning. *Pediatrics*, 51:2 (1973) 254-259
73. **CHISOLM, J.J., et al.** – A simple protoporphyrin assay-microhematocrit procedure as a screening technique for increased lead absorption in young children. *The Journal of Pediatrics*, 84:4 (1974) 490-496
74. **REIGART, J.R.; WHITLOCK, N.H.** – Longitudinal observations of the relationship between free erythrocyte porphyrins and whole blood lead. *Pediatrics*, 57:1 (1976) 54-59
75. **EISINGER, J., et al.** – Zinc protoporphyrin in blood as a biological indicator of chronic lead intoxication. *Journal of Environmental Pathology and Toxicology*, 1 (1978) 897-910
76. **SUGA, R.S.; FISCHINGER, A.J.; KNOCH, F.W.** – Establishment of normal values in adults for zinc protoporphyrin (ZPP) using hematofluorometer: correlation with normal blood lead values. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 42:9 (1981) 637-642
77. **GRUNDER, F.I.; MOFFIT, A.E.** – Blood as a matrix for biological monitoring. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 43 (1982) 271-274
78. **URBIETA, M.T.** – Metabolitos del plomo: elección del parámetro y método analítico. IV Simposium de Higiene Industrial, 1982
79. **NICULESCU, T., et al.** – La protoporphyrine érythrocytaire libre dans l'exposition et l'intoxication professionnelles par le plomb. *Archives des Maladies Professionnelles*, 45:2 (1984) 87-90
80. **BRUNET, M., et al.** – Valoración de la actividad pirimidina 5'nucleotidasa eritrocitaria en la detección y diagnóstico temprano del saturnismo: estudio comparativo con la cinc-protoporfirina. *Medicina Clínica*, 91 (1988) 521-524
81. **HANSEN, G., et al.** – The role of zinc-protoporphyrin in screening for lead, vanadium and cadmium poisoning. *Annales de Biochimique Clinique*, 29:1 (1990) 1-3
82. **MEDINILLA, J.; ESPIGARES, M.** – Environmental and biological monitoring of workers exposed to inorganic lead. *Journal of Society of Occupational Medicine*, 41 (1991) 107-112
83. **VAN HEERDEN, H.G.; METZ, J.T.** – Health surveillance of employees on a lead mine, 1979-1989. *South African Medical Journal*, 79 (1991) 387-390
84. **CARDENAS, A., et al.** – Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. II application to workers exposed to lead. *British Journal of Industrial Medicine*, 50 (1993) 29-36
85. **TIMÁR, M., et al.** – Biological monitoring in lead exposure. *Central European Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1:1 (1995) 53-62
86. **SASSAROLI, M., et al.** – Distribution of non-heme porphyrin content of individual erythrocytes by fluorescence image cytometry and its application to lead poisoning. *Citometry*, 13 (1992) 339-345
87. **GRANDJEAN, P.; JORGENSEN, P.J.; VISKUM, S.** – Temporal and interindividual variation in erythrocyte zinc-protoporphyrin in lead exposed workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 48:4 (1991) 154-257



88. OMAE, K., et al. – Reevaluation of urinary excretion of coproporphyrins in lead-exposed workers. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 60 (1988) 107-110
89. KENTNER, M.; FISCHER, T. – Exposure to lead at work: significance of different biomonitoring parameters. *Occupational Hygiene*, 1994; vol 1: 219-240
90. LANDRIGAN, P.J. – Toxicity of lead at low dose. *British Journal of Industrial Medicine*, 46 (1989) 593-596
91. KESER-STANKOVIC, M., et al. – Comparative values of enzymatological and hematological tests early exposure to lead. *Folia Medica*, 1982; Vol. XVII: 99-104
92. FROOM, P., et al. – Predictive value of determinations of zinc protoporphyrin for increased blood lead concentrations. *Clinical Chemistry*, 44:6 (1998) 1283-1288
93. SCOEL – Recommendation from scientific committee on occupational exposure limits for lead and its inorganic compounds. 2000
94. GRANDJEAN, P., et al. – Delayed blood regeneration in lead exposure: an effect on reserve capacity. *American Journal of Public Health*, 79:10 (1989) 1385-1388
95. DE KORT, W.L.A.M., et al. – Occupational exposure to lead and blood pressure: a study in 105 workers. *American Journal of Industrial Medicine*, 11 (1987) 145-156
96. DALLY, S. – Plomb et santé: quelques données récentes. *INRS. Documents pour le Medecin du Travail*, 33 (1988) 9-15
97. PRISTA, J.; UVA, A.S.; AGUIAR, P. – Exposição profissional ao chumbo: utilização do doseamento do ácido delta-aminolevulínico na vigilância médica dos trabalhadores. *Revista Portuguesa de Saúde Pública*, 21:1 (2003) 17-22
98. PRISTA, J – Exposição Profissional a chumbo: utilização da protoporfirina-zinco (PPZ) na vigilância de saúde de trabalhadores expostos. Tese de candidatura ao grau de Doutor em Saúde Pública na especialidade de Saúde ocupacional pela Universidade Nova de Lisboa. Lisboa: UNL/ENSP, 2002
99. FERNANDEZ, E.G.; GONZALEZ, M.D.; ARANA, J.M. – Consideraciones para la evaluacion fiable de la intoxicacion por plomo inorganico. *Medicina y Seguridad del Trabajo*, 1982; Tomo XXX: 120: 232-247
100. LEUNG, F.Y.; BRADLEY, C.; PELLAR, T.G. – Reference intervals for blood lead and evaluation of zinc protoporphyrin as a screening test for lead toxicity. *Clinical Biochemistry*, 1993; 26: 6: 491-496
101. LEE, B-K. – The role of biological monitoring in the health management of lead-exposed workers. *Toxicology Letters*, 108 (1999) 149-160
102. IGLESIA HUERTA, A., et al. – *Epidemiologia Laboral*. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 1992
103. ACGIH – AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS – 2000 TLVs and BEIs: based on the documentation of the threshold limits values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati: ACGIH, 2000.
-





>João Prista > António de Sousa Uva



Spm

